

Актемра® (тоцилизумаб)

Брошюра для медицинского работника для следующих показаний:

- Ревматоидный артрит [внутривенно или подкожно]
- Гигантоклеточный артериит [подкожно]
- Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (также называемый ювенильный идиопатический артрит) [внутривенно или подкожно]
- Системный ювенильный идиопатический артрит [внутривенно или подкожно]
- Тяжелый или угрожающий жизни синдром высвобождения цитокинов, индуцированный Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR -XAP) [внутривенно]

Брошюра для медицинского работника на препарат Актемра® содержит важную информацию по безопасности, с которой необходимо ознакомиться до и во время лечения препаратом Актемра®. Данную брошюру для медицинского работника необходимо изучить вместе с Инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра® доступной на сайте РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» (www.ndda.kz).

[Дата утверждения органами здравоохранения: XX-XXX]

1. ЦЕЛЬ

Данные материалы описывают рекомендации по минимизации или предотвращению важных рисков, связанных с приемом препарата Актемра® у пациентов с ревматоидным артритом, гигантоклеточным артериитом [подкожно], полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, системным ювенильным идиопатическим артритом и тяжелым или угрожающим жизни синдромом высвобождения цитокинов, индуцированным Т-клетками рецептора химерного антигена (CAR- XAP) [внутривенно].

Перед назначением, приготовлением или введением препарата Актемра® необходимо ознакомиться с ИМП.

2. СЕРЬЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ

У пациентов, получающих иммуносуппрессивные препараты, включая препарат Актемра®, отмечались серьезные и иногда летальные инфекционные заболевания. Необходимо сообщить пациентам и родителям/лицам, осуществляющим уход за пациентом, о том, что препарат Актемра® может понизить сопротивляемость пациента к инфекциям. Проинструктируйте пациентов и их родителей/лиц, осуществляющих уход за пациентом, **о необходимости немедленно обратиться к врачу** в случае возникновения признаков или симптомов, позволяющих заподозрить инфекцию, чтобы обеспечить быстрое обследование и соответствующее лечение.

Не следует начинать терапию препаратом Актемра® в случае активных инфекционных заболеваний или с подозрением на инфекционное заболевание при приеме препарат Актемра®. Признаки и симптомы острого воспаления при приеме препарат Актемра® могут быть менее выраженными, что может задерживать своевременную диагностику. Необходимо принять своевременные и надлежащие меры в отношении серьезных инфекционных заболеваний. (См. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» для дополнительной информации).

3. ОСЛОЖНЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛИТА (ВКЛЮЧАЯ ПЕРФОРАЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА)

Необходимо проинформировать пациентов и родителей/лиц, осуществляющих уход за пациентом, о том, что некоторые пациенты, которые получали лечение препаратом Актемра®, перенесли серьезные нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. **Проинструктируйте** пациентов и родителей/лиц, осуществляющих уход за пациентом, **о необходимости немедленно обратиться к врачу** в случае возникновения симптомов или признаков сильной, персистирующей боли в животе, кровотечения и/или необъяснимого изменения деятельности кишечника с лихорадкой, чтобы обеспечить быстрое обследование и надлежащее лечение.

Следует с осторожностью применять препарат Актемра® у пациентов с наличием в анамнезе язв кишечника или дивертикулита, которые могут быть связаны с перфорацией желудочно-кишечного тракта, препарат Актемра® следует использовать с осторожностью. (См. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» для дополнительной информации).

4. ДИАГНОСТИКА САМ ПРИ СЮИА

Синдром активации макрофагов (САМ) является серьезным жизнеугрожающим синдромом, который может развиваться у пациентов с сЮИА.

На сегодняшний день общепринятых окончательных критериев диагностики не существует, однако были опубликованы предварительные критерии¹.

Дифференциальная диагностика САМ является обширной из-за различных и мультисистемных нарушений и неспецифической природы большинства выраженных клинических особенностей, к которым относятся жар, гепатоспленомегалия и цитопения, вследствие чего проведение клинической диагностики зачастую затруднено. К другим особенностям САМ могут относиться неврологические расстройства и отклонения лабораторных показателей, такие как гипофибриногенемия. Успешное лечение САМ было зарегистрировано с циклоспорином и глюкокортикоидами.

Тяжесть и жизнеугрожающая природа данного осложнения, в сочетании с частыми трудностями при проведении диагностики, требуют надлежащего наблюдения и тщательного лечения пациентов с активным сЮИА.

4.1 ИНГИБИРОВАНИЕ IL-6 И САМ

Некоторые из лабораторных особенностей, связанные с приемом препарата Актемра[®], относящиеся к ингибированию IL-6, аналогичны некоторым из лабораторных особенностей, связанных с диагностированием САМ (такими как снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, фибриногенов сыворотки крови и скорости оседания эритроцитов, все из которых в первую очередь возникают в течение недели после начала приема препарата Актемра[®]). Уровни ферритина зачастую снижаются при приеме препарата Актемра[®], однако зачастую повышаются при САМ, следовательно, они могут выступать в качестве полезного лабораторного дифференциального параметра.

Характерные клинические признаки САМ (нарушение функции центральной нервной системы, кровотечение и гепатоспленомегалия), при наличии, помогают в постановлении диагноза САМ в контексте ингибирования IL-6. Клинический опыт и клинический статус пациента, вместе со временем отбора лабораторных образцов в сравнении с приемом препарата Актемра[®], должны регулировать толкование этих лабораторных данных и их потенциального значения в постановке диагноза САМ.

В клинических исследованиях препарат Актемра[®] не исследовался у пациентов во время эпизода активного САМ.

5. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ И/ИЛИ НЕЙТРОПЕНИИ

Вследствие лечения препаратом Актемра[®] в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТХ возникало снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов. У пациентов, которые ранее получали лечение антагонистом ФНО, возможно повышение риска нейтропении. Тяжелая нейтропения может быть связана с повышением риска серьезных инфекций, хотя в настоящее время четкая связь между снижением нейтрофилов и возникновением серьезных инфекций в ходе клинических исследований препарата Актемра[®] не установлена.

У пациентов, которые ранее не получали лечение препаратом Актемра[®], не рекомендуется начинать его прием при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) ниже $2 \times 10^9/\text{л}$. Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности начала лечения препаратом Актемра[®] у пациентов с низким количеством тромбоцитов (т.е., с количеством тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$). У пациентов, у которых развилось снижение АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ или снижение тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$, продолжение лечения не рекомендуется.

¹ Ravelli A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005; 146: 598–604

Мониторинг:

- У пациентов с РА и ГКА количество нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать на протяжении 4–8 недель после начала терапии, а в последующем — в соответствии со стандартом клинической практики.
- У пациентов с сЮИА и пЮИА количество нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать на момент второй инфузии и в последующем — в соответствии с надлежащей клинической практикой.

Дополнительные рекомендации для нейтропении и тромбоцитопении содержатся в Разделе 4.4 ОХЛП «4 «Особые указания и меры предосторожности при применении».

Подробная информация о коррекции дозы и дополнительном мониторинге содержится в Разделе 4.2 ОХЛП «Режим дозирования и способ применения».

6. ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

При лечении препаратом Актемра® наблюдалось преходящее или периодическое, легкое и средней тяжести повышение печеночных трансаминаз (см. раздел 4.8 ОХЛП). В случае применения лекарственных средств с установленным риском гепатотоксичности (например, МТХ) в комбинации с препаратом Актемра® наблюдалось увеличение частоты этих отклонений. При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность проведения анализов на другие показатели печени, в том числе определения уровня билирубина.

При применении препарата Актемра® наблюдались серьезные медикаментозные поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит и желтуху (см. раздел 4.8 ОХЛП). Серьезное поражение печени происходило в период от 2 недель до 5 лет после начала приема препарата Актемра. Сообщалось о случаях печеночной недостаточности, приведшей к трансплантации печени.

Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности начала лечения препаратом Актемра® у пациентов с повышением АЛТ или АСТ > 1,5 x ВГН. Пациентам с исходным уровнем АЛТ или АСТ > 5 x ВГН препарат не рекомендован.

Мониторинг:

- У пациентов с РА, ГКА, пЮИА и сЮИА уровни АЛТ и АСТ следует контролировать каждые 4 - 8 недель в течение первых 6 месяцев лечения, а в дальнейшем - каждые 12 недель.
- Рекомендованные изменения в схеме лечения, включая прекращение приема препарата Актемра®, в зависимости от уровня трансаминаз описаны в разделе 4.2 ОХЛП «Режим дозирования и способ применения»).
- В случае повышения уровня АЛТ или АСТ от >3 до 5 x ВГН, подтвержденных результатами тестирования неоднократно, лечение препаратом Актемра® следует прекратить.

См. Раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения», 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП для дополнительной информации.

7. ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ

У пациентов, получавших лечение препаратом Актемра®, наблюдалось повышение параметров липидного обмена, включая общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды.

Мониторинг:

- Оценку параметров липидного обмена следует производить через 4 - 8 недель после начала терапии препаратом Актемра®.

Лечение гиперлипидемии следует проводить в соответствии с местными клиническими руководствами. Для дополнительной информации см. Раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП.

8. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Иммуномодулирующие лекарственные препараты могут повышать риск злокачественных новообразований. Медицинские работники должны знать о необходимости принятия своевременных и надлежащих мер для диагностирования и лечения новообразований.

Для дополнительной информации см. Раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП.

9. ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Врачи должны быть насторожены в отношении симптомов, потенциально указывающих на впервые возникшие центральные демиелинизирующие нарушения. Медицинские работники должны знать о необходимости принятия своевременных и надлежащих мер для диагностирования и лечения демиелинизирующих нарушений. См. Раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» ОХЛП для дополнительной информации.

10. РЕАКЦИЯ НА ИНФУЗИИ/ИНЪЕКЦИИ

При введении препарата Актемра® могут наблюдаться серьезные реакции в месте инъекции/инфузии. Рекомендации по лечению реакций на инфузию/инъекцию содержатся в Разделе 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» ОХЛП Актемра®, а также в руководстве по дозированию препарата Актемра®.

11. ВРЕМЕННОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ТЕРАПИИ ПРИ сЮИА И пЮИА

Рекомендации по временному прекращению терапии у пациентов с сЮИА и пЮИА содержатся в Разделе 4.2 ОХЛП «Режим дозирования и способ применения».

12. РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Расчет дозы для всех показаний и лекарственных форм (в/в и п/к) содержится в Руководстве по дозированию препарата Актемра®, а также в Разделе 4.2 ОХЛП.

Пациенты детского возраста

- Безопасность и эффективность лекарственной формы Актемра® для п/к введения у детей в возрасте от рождения и до 1 года не установлены. Данные отсутствуют.
- Изменение дозы должно основываться только на последовательном изменении массы тела пациента со временем.

Пациенты с сЮИА

Масса тела пациента для введения препарата Актемра® подкожно должна быть не менее 10 кг.

Отслеживаемость

Для улучшения возможности отслеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо четко указать торговое наименование назначаемого препарата и номер серии.

13. СООБЩЕНИЯ О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск».

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях (Полную информацию обо всех возможных нежелательных реакциях см. ОХЛП и ИМП, которые можно найти на веб-сайте РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан (www.ndda.kz)).

14. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Перед применением препарата Актемра® спросите пациента или его родителей/лиц, осуществляющих уход за пациентом, о наличии следующего:

- Наличие инфекции, получение лечения по поводу инфекции, или наличие в анамнезе рецидивирующих инфекций
- Наличие признаков инфекции, таких как лихорадка, кашель или головная боль, или чувство недомогания
- Наличие опоясывающего герпеса или любой другой кожной инфекции с нарушением целостности кожного покрова
- Наличие любых аллергических реакций на ранее применявшиеся препараты, включая препарат Актемра®
- Наличие диабета или другого фонового состояния, которое может предрасполагать его или ее к инфекции
- Наличие туберкулеза (ТБ) или тесного контакта с кем-либо, страдающим ТБ
 - Как это рекомендуется в случае других биологических лекарственных препаратов для лечения ревматоидного артрита, пациенты должны пройти скрининговое обследование на наличие латентной туберкулезной инфекции до начала лечения препаратом Актемра®. До начала лечения препаратом Актемра® пациенты с латентной туберкулезной инфекцией должны получить лечение в виде стандартной антимикобактериальной терапии
- Применение других биологических лекарственных препаратов для лечения РА, либо прием atorvastatina, блокаторов кальциевых каналов, теофиллина, варфарина, фенитоина, циклоспорина, метилпреднизолона, дексаметазона или бензодиазепинов
- Наличие в прошлом или в настоящее время вирусного гепатита или любого другого заболевания печени
- Наличие в анамнезе язв желудочно-кишечного тракта или дивертикулита
- Недавнее прохождение вакцинации или любая запланированная вакцинация
- Наличие онкологического заболевания, факторов риска сердечно-сосудистого заболевания, таких как повышенное артериальное давление и повышенные уровни холестерина, либо средней тяжести или тяжелых нарушений функции почек
- Наличие персистирующих головных болей.

Беременность: Женщины репродуктивного возраста, во время лечения (и на протяжении до 3 месяцев после лечения) должны использовать эффективные средства контрацепции. Препарат Актемра® не следует использовать во время беременности, за исключением случаев абсолютной необходимости.

Грудное вскармливание: Данные о выделении тоцилизумаба в грудное молоко у человека отсутствуют. Решение о том, продолжать/прервать грудное вскармливание или продолжать/прервать терапию препаратом Актемра® следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы применения терапии препаратом Актемра® для женщины.

Пациентам и родителям/лиц, осуществляющих уход за пациентом с сЮИА или пЮИА, следует рекомендовать обратиться к врачу в случае возникновения признаков/симптомов (например, персистирующего кашля, истощения/снижения массы тела, небольшой лихорадки), свидетельствующих о туберкулезной инфекции, во время или после лечения препаратом Актемра[®].

Актемра® (тоцилизумаб)

Келесі көрсетілімдер үшін медицина қызметкеріне арналған брошюра:

- Ревматоидты артрит [вена ішіне немесе тері астына]
- Алып жасушалы артериит [тері астына]
- Полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артрит (ювенильді идиопатиялық артрит деп те аталады) [вена ішіне немесе тері астына]
- Жүйелі ювенильді идиопатиялық артрит [вена ішіне немесе тері астына]
- Химерлі антигендік рецепторлары бар Т- жасушалар (CAR-XAP) индукциялаған [вена ішіне] ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін цитокиндердің босап шығу синдромы

«Актемра» препаратына қатысты медицина қызметкеріне арналған брошюрада қауіпсіздік туралы маңызды ақпарат қамтылған, оны «Актемра» препаратымен емдеуге дейін және емдеу кезінде танысу керек. Медицина қызметкері үшін бұл брошюраны «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК сайтында (www.ndda.kz) қолжетімді «Актемра» дәрілік препаратын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге зерделеу қажет.

[Денсаулық сақтау органдарының бекіткен күні: XX-XXX]

1. МАҚСАТЫ

Бұл материалдар ревматоидты артритке, алып жасушалы артериитке [тері астына], полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артритке, жүйелі ювенильді идиопатиялық артритке және ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін химерлі антиген рецепторының Т-жасушалары (CAR - ХАР) индукциялаған цитокиндердің босап шығу синдромына [вена ішіне] шалдыққан пациенттерде Актемра препаратын қабылдаумен байланысты маңызды қауіптерді азайту немесе болдырмау жөніндегі ұсынымдарды сипаттайды.

Актемра препаратын тағайындау, дайындау немесе енгізу алдында ЛПН-мен танысу қажет.

2. АУЫР ИНФЕКЦИЯЛАР

Актемра препаратын қоса алғанда, иммуносупрессивті препараттарды қабылдайтын пациенттерде елеулі және кейде өлімге әкелетін инфекциялық аурулар байқалған. Пациенттерге және ата-аналарға/пациентке күтім жасайтын адамдарға Актемра препараты пациенттің инфекцияларға төзімділікті төмендетуі мүмкін екендігі туралы хабарлау қажет. Пациенттерге және олардың ата-аналарына/пациенттерге күтім жасайтын адамдарға жедел тексеру мен тиісті емдеуді қамтамасыз ету үшін инфекцияны күдіктеуге мүмкіндік беретін белгілер немесе симптомдар пайда болған жағдайда **дереу дәрігерге қаралу қажеттілігі туралы нұсқау беріңіз.**

Актемра препаратымен емдеуді белсенді инфекциялық аурулар болған жағдайда немесе Актемра препаратын қабылдаған кезде инфекциялық ауруға күдіктенгенде бастауға болмайды. Актемра препаратын қабылдаған кезде жедел қабынудың белгілері мен симптомдары анағұрлым аз байқалуы мүмкін, бұл уақтылы диагноз қоюды кешіктіруі мүмкін. Ауыр инфекциялық ауруларға қатысты уақтылы және тиісті шаралар қабылдау қажет. (Қосымша ақпарат алу үшін «Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімін қараңыз).

3. ДИВЕРТИКУЛИТ АСҚЫНУЛАРЫ (АСҚАЗАН-ІШЕК ЖОЛЫНЫҢ ТЕСІЛУІН ҚОСА)

Актемра препаратымен ем қабылдаған кейбір пациенттер асқазан-ішек жолы тарапынан елеулі жағымсыз реакцияларға ұшырағаны туралы пациенттер мен ата-аналарды/пациентке күтім жасайтын тұлғаларды хабардар ету қажет. **Жедел тексеру мен тиісті емдеуді қамтамасыз ету үшін пациенттерге және ата-аналарға/пациенттерге күтім жасайтын тұлғаларға іштің қатты, персистирлейтін ауыруы, қан кету және/немесе қызбамен ішек қызметінің түсініксіз өзгеруі белгілері немесе симптомдары пайда болған жағдайда дереу дәрігерге қаралу қажеттілігі туралы нұсқау беріңіз.**

Актемра препаратын асқазан-ішек жолының тесілуімен байланысты болуы мүмкін, анамнезінде ішектің ойық жарасы немесе дивертикулит бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек, Актемра препаратын сақтықпен қолдану керек. (Қосымша ақпарат алу үшін «Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімін қараңыз).

4. ЖЮИА КЕЗІНДЕГІ ДИАГНОСТИКА

Макрофагтардың белсенділену синдромы (МБС) - бұл өмірге қауіпті синдром, ол ЖЮИА шалдыққан пациенттерінде дамуы мүмкін.

Бүгінгі таңда диагностиканың жалпы қабылданған соңғы критерийлері жоқ, бірақ алдын-ала критерийлер жарияланды¹.

Дифференциациялық диагноз әртүрлі және көп жүйелі бұзылуларға және қызба, гепатоспленомегалия және цитопенияны қамтитын айқын клиникалық сипаттамалардың көпшілігінің спецификалық емес сипатына байланысты кең, нәтижесінде клиникалық диагностика жиі қиын болады. Басқа ерекшеліктерге МБС неврологиялық бұзылулар және зертханалық көрсеткіштердің ауытқуы, мысалы, гипофибриногенемия жатады. МБС сәтті емдеу циклоспоринмен және глюкокортикоидтармен тіркелді.

Бұл асқынудың ауырлығы мен өмірге қауіп төндіретін табиғаты диагноз қою кезінде жиі кездесетін қиындықтармен бірге тиісті бақылауды және белсенді жиі шалдыққан пациенттерді мұқият емдеуді қажет етеді.

4.1 IL-6 ЖӘНЕ МБС ТЕЖЕЛУ

IL-6 тежелуіне қатысты Акторма препаратын қабылдауға байланысты кейбір зертханалық ерекшеліктер өзін-өзі диагностикалауға байланысты кейбір зертханалық ерекшеліктерге ұқсас (мысалы, лейкоциттер, нейтрофилдер, тромбоциттер, қан сарысуындағы фибриногендер санының төмендеуі және эритроциттердің шөгу жылдамдығы, олардың барлығы Акторма препаратын қабылдау басталғаннан кейін бір апта ішінде пайда болады). Акторма препаратын қабылдау кезінде ферритин деңгейі жиі төмендейді, бірақ көбінесе МБС кезінде жоғарылайды, сондықтан олар пайдалы зертханалық дифференциация параметрі ретінде әрекет ете алады.

МБС клиникалық белгілер (орталық жүйке жүйесі функциясының бұзылуы, қан кету және гепатоспленомегалия) бар болса, IL-6 тежелуі жағдайында диагноз қоюға көмектеседі. Пациенттің клиникалық тәжірибесі мен клиникалық жағдайы, зертханалық үлгілерді іріктеу уақытымен бірге, Акторма препаратын қабылдаумен салыстырғанда, осы зертханалық деректердің түсіндірілуін және диагноздың ықтимал маңыздылығын өзі реттеуі керек.

Клиникалық зерттеулерде Акторма препараты белсенді МБС эпизоды кезінде пациенттерде зерттелмеген.

5. ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ АУРУЛАР: ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ЖӘНЕ ҚАН КЕТУДІН ЖӘНЕ/НЕМЕСЕ НЕЙТРОПЕНИЯНЫҢ ЫҚТИМАЛ ҚАУПІ

Акторма препаратымен МТХ біріктірілімінде 8 мг/кг дозада емдеу салдарынан нейтрофилдер мен тромбоциттер санының төмендеуі пайда болды. ИНФ антагонисімен бұрын ем алған пациенттерде нейтропения қаупінің жоғарылауы мүмкін. Ауыр нейтропения ауыр инфекциялар қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін, дегенмен қазіргі уақытта Акторма препаратын клиникалық зерттеу кезінде нейтрофилдердің төмендеуі мен ауыр инфекциялардың пайда болуы арасында нақты байланыс анықталған жоқ.

Бұрын Акторма препаратымен ем алмаған пациенттерде нейтрофилдердің абсолюттік саны (НАС) $2 \times 10^9/\text{л}$ төмен болған кезде оны қабылдауды бастау ұсынылмайды. Тромбоциттер саны төмен (яғни тромбоциттер саны $100 \times 10^3/\text{мкл}$ -ден төмен) пациенттерде Акторма препаратымен емдеуді бастау мүмкіндігін қарау кезінде сақ болу керек. НАС $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ төмендеуі немесе тромбоциттердің $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$ төмендеуі дамыған пациенттерде емдеуді жалғастыру ұсынылмайды.

Мониторинг:

- РА және АЖА шалдыққан пациенттерде нейтрофилдер мен тромбоциттер санын ем басталғаннан кейін 4-8 апта бойы, ал кейіннен — клиникалық практика стандартына сәйкес бақылау керек.

¹ Ravelli A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005; 146: 598–604

- ЖЮИА және пЮИА шалдыққан пациенттерде нейтрофилдер мен тромбоциттер санын екінші инфузия сәтінде және кейіннен — тиісті клиникалық практикаға сәйкес бақылау керек.

Нейтропения және тромбоцитопения үшін қосымша ұсынымдар 4 «Қолдану кезіндегі ерекше нұсқаулар мен сақтық шаралары» ДПЖС 4.4-бөлімінде қамтылған.

Дозаны түзету және қосымша мониторинг туралы толық ақпарат «Дозалау режимі және қолдану тәсілі» ДПЖС 4.2-бөлімінде қамтылған.

6. ГЕПАТОУЫТТЫЛЫҚ

Актемра препаратымен емдеу кезінде бауыр трансаминазаларының өтпелі немесе кезеңдік, жеңіл және орташа ауырлықтағы жоғарылауы байқалды (ДПЖС 4.8-бөлімін қараңыз). Гепатоуыттылық (мысалы, МТХ) қаупі белгіленген дәрілік заттарды Актемра препаратымен біріктіріп қолданған жағдайда осы ауытқулар жиілігінің артуы байқалды. Клиникалық көрсеткіштер болған кезде бауырдың басқа көрсеткіштеріне талдау жүргізу, оның ішінде билирубин деңгейін айқындау мүмкіндігін қарау керек.

Актемра препаратын қолданған кезде бауырдың жедел жеткіліксіздігін, гепатит пен сарғаюды қоса алғанда, бауырдың елеулі дәрі-дәрмекпен зақымдануы байқалған (ДПЖС 4.8-бөлімін қараңыз). Бауырдың ауыр зақымдануы Актемра препаратын қабылдағаннан кейін 2 аптадан 5 жылға дейін болды. Бауыр трансплантациясына әкеп соққан бауыр жеткіліксіздігі жағдайлары туралы хабарланды.

АЛТ немесе АСТ $> 1,5 \times$ ҚЖШ жоғарылауы бар пациенттерде Актемра препаратымен емдеуді бастау мүмкіндігін қарастыру кезінде сақ болу керек. АЛТ немесе АСТ $> 5 \times$ ҚЖШ бастапқы деңгейі бар пациенттерге препарат ұсынылмайды.

Мониторинг:

- РА, АЖА, пЮИА және жЮИА пациенттерінде АЛТ және АСТ деңгейлерін емдеудің алғашқы 6 айы ішінде әрбір 4-8 апта сайын, ал одан әрі - әрбір 12 апта сайын бақылау керек.
- Актемра препаратын қабылдауды тоқтатуды қоса алғанда, емдеу схемасындағы ұсынылған өзгерістер трансаминазалар деңгейіне байланысты «Дозалау режимі және қолдану тәсілі» ДПЖС 4.2-бөлімінде сипатталған.
- Тестілеу нәтижелерімен бірнеше рет расталған АЛТ немесе АСТ деңгейі > 3 -тен $5 \times$ ҚЖШ-қа дейін жоғарылаған жағдайда, Актемра препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Қосымша ақпарат алу үшін ДПЖС «Дозалау режимі және қолдану тәсілі» 4.2-бөлімін, «Қолдану кезіндегі айрықша нұсқаулар мен сақтық шаралары» 4.4-бөлімін және «Жағымсыз реакциялар» 4.8-бөлімін қараңыз.

7. ЛИПИДТЕР ДЕҢГЕЙІНІҢ ЖОҒАРЫЛАУЫ ЖӘНЕ ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫР ЖӘНЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРЛЫҚ БҰЗЫЛУЛАРДЫҢ ЫҚТИМАЛ ҚАУПІ

Актемра препаратымен ем қабылдаған пациенттерде жалпы холестеринді, тығыздығы төмен липопротеиндерді (ТТЛП), тығыздығы жоғары липопротеиндерді (ТТЛП) және триглицеридтерді қоса алғанда, липидтік алмасу параметрлерінің жоғарылауы байқалды.

Мониторинг:

- Липидтік алмасу параметрлерін бағалауды Актемра препаратымен емдеу басталғаннан кейін 4-8 аптадан кейін жүргізген жөн.

Гиперлипидемияны емдеуді жергілікті клиникалық нұсқауларға сәйкес жүргізген жөн. Қосымша ақпарат алу үшін ДПЖС «Айрықша нұсқаулар мен қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімін және «Жағымсыз реакциялар» 4.8-бөлімін қараңыз.

8. КАТЕРЛІ ЖАҢА ТҮЗІЛІМДЕР

Иммуномодуляциялайтын дәрілік препараттар қатерлі жаңа түзілімдер қаупін арттыруы мүмкін. Медицина қызметкерлері ісіктерді диагностикалау және емдеу үшін уақтылы және тиісті шаралар қабылдау қажеттілігі туралы білуі керек.

Қосымша ақпарат алу үшін ДПЖС «Айрықша нұсқаулар мен қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімін және «Жағымсыз реакциялар» 4.8-бөлімін қараңыз.

9. ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЯЛАЙТЫН АУРУЛАР

Дәрігерлер алғашқы пайда болған орталықтан демиелинизациялайтын бұзылыстарды көрсететін симптомдарға қатысты сақ болу керек. Медицина қызметкерлері демиелинизациялайтын бұзылыстарды диагностикалау және емдеу үшін уақтылы және тиісті шаралар қабылдау қажеттілігі туралы білуі керек. Қосымша ақпарат алу үшін ДПЖС «Арнайы нұсқаулар мен сақтық шаралары» 4.4-бөлімін қараңыз.

10. ИНФУЗИЯҒА/ИНЪЕКЦИЯҒА РЕАКЦИЯ

Актемра препаратын енгізу кезінде инъекция/инфузия орнында елеулі реакциялар байқалуы мүмкін. Инфузияға/инъекцияға реакцияларды емдеу жөніндегі ұсынымдар «Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімінде, сондай-ақ Актемра препаратын дозалау жөніндегі нұсқаулықта бар.

11. ЖЮИА ЖӘНЕ ПЮИА КЕЗІНДЕ ЕМДІ УАҚЫТША ТОҚТАТУ

ЖЮИА және ПЮИА шалдыққан пациенттерде емді уақытша тоқтату жөніндегі ұсынымдар ДПЖС «Дозалау режимі және қолдану тәсілі» 4.2-бөлімінде бар.

12. ДОЗАЛАУ РЕЖИМІ ЖӘНЕ ҚОЛДАНУ ТӘСІЛІ

Барлық көрсетілімдер мен дәрілік түрлер (в/і және т/а) үшін дозаны есептеу Актемра препаратын дозалау жөніндегі нұсқаулықта, сондай-ақ ДПЖС 4.2-бөлімінде қамтылған.

Бала пациенттер

- Туғаннан бастап 1 жасқа дейінгі балаларда т/а енгізу үшін Актемра дәрілік түрінің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.
- Дозаның өзгеруі уақыт өте келе пациенттің дене салмағының жүйелі өзгеруіне ғана негізделуі тиіс.

ЖЮИА шалдыққан пациенттер

Актемра препаратын тері астына енгізу үшін пациенттің дене салмағы кемінде 10 кг болуы керек.

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік препараттарды қадағалау мүмкіндігін жақсарту үшін тағайындалған препараттың саудалық атауын және серия нөмірін нақты көрсету қажет.

13. КҮДІКТІ ЖАҒЫМСЫЗ РЕАКЦИЯЛАР ТУРАЛЫ ХАБАРЛАУ

«Пайда – қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды.

Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы хабарлау ұсынылады (барлық ықтимал жағымсыз реакциялар

туралы толық ақпаратты Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК веб-сайтынан (www.ndda.kz) табуға болатын ДПЖС және МПН қараңыз).

14. ЖАЛПЫ ҰСЫНЫМДАР

Актемра препаратын қолданар алдында пациенттен немесе оның ата-анасынан/пациентке күтім жасайтын тұлғалардан төмендегілердің бар-жоғын сұраңыз:

- Инфекцияның болуы, инфекцияға байланысты ем алу немесе анамнезінде қайталанатын инфекциялардың болуы
- Қызба, жөтел немесе бас ауыруы немесе дімкәстану сияқты инфекция белгілерінің болуы
- Белдемелі герпестің немесе терінің бүтіндігі бұзылған кез келген басқа тері инфекциясының болуы
- Актемра препаратын қоса алғанда, бұрын қолданылған препараттарға кез келген аллергиялық реакциялардың болуы
- Қант диабетінің немесе оның инфекцияға бейім болуы мүмкін басқа фондық жағдайдың болуы
- Туберкулездің (ТБ) болуы немесе ТБ-мен ауыратын біреумен тығыз байланыста болуы
 - Ревматоидты артритті емдеуге арналған басқа биологиялық препараттар жағдайында ұсынылғандай, пациенттер Актемра препаратымен емдеу басталғанға дейін латентті туберкулез инфекциясының болуына скринингтік тексеруден өтуі тиіс. Актемра препаратымен емдеуді бастағанға дейін латентті туберкулез инфекциясы бар пациенттер стандартты микробактерияға қарсы ем түрінде ем алуы тиіс
- РА емдеу үшін басқа биологиялық дәрілік препараттарды қолдану не аторвастатинді, кальций арналарын блокаторларды, теофиллинді, варфаринді, фенитоинді, циклоспоринді, метилпреднизолонды, дексаметазонды немесе бензодиазепиндерді қабылдау
- Бұрын немесе қазіргі уақытта вирустық гепатиттің немесе бауырдың кез-келген басқа ауруының болуы
- Анамнезінде асқазан-ішек жолының ойық жарасының немесе дивертикулиттің болуы
- Жақында вакцинациядан өту немесе кез-келген жоспарланған вакцинация
- Онкологиялық аурулардың, жоғары артериялық қысым және жоғары холестерин деңгейі сияқты жүрек-қантамыр ауруларының немесе орташа ауырлықтағы немесе бүйрек функциясының ауыр бұзылыстарының болуы
- Персистирлейтін бас ауыруының болуы.

Жүктілік: Ұрпақты болу әлеуеті сақталған әйелдер емдеу кезінде (және емдеуден кейін 3 айға дейін) контрацепцияның тиімді дәрілерін пайдалануы тиіс. Актемра препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды, абсолютті қажеттілік жағдайларын қоспағанда.

Бала емізу: Адамда емшек сүтіне тоцилиумабтың бөлінуі туралы мәліметтер жоқ. Бала емізуді жалғастыру/уақытша тоқтату немесе Актемра препаратымен емді жалғастыру/уақытша тоқтату туралы шешімді бала үшін бала емізудің пайдасын және Актемра препаратымен емді әйелге қолданудың пайдасын ескере отырып қабылдаған жөн.

Актемра препаратымен емдеу кезінде немесе одан кейін туберкулез инфекциясы туралы куәландыратын белгілер/симптомдар (мысалы, персистирлейтін жөтел, жүдеу/дене салмағының төмендеуі, шамалы қызба) пайда болған жағдайда пациенттерге және жіОИА немесе жіОИА шалдыққан ата-аналарға/пациентке күтім жасайтын тұлғаларға дәрігерге қаралу ұсынылады.