

Syndrom aktivovaných makrofágů (MAS, macrophage activation syndrome) u systémové juvenilní idiopatické artritidy (sJIA)

MAS je dobře známá a potenciálně život ohrožující komplikace sJIA s odhadovaným výskytem u pacientů se sJIA mezi 7–13%^{1,2} a hlášenou úmrtností od 8% do 22%.^{1,3}

Předpokládá se, že MAS může být spuštěn infekcemi nebo změnami v medikaci, ale MAS se může vyskytnout i bez jasného důvodu.¹

Diagnóza

V současné době nejsou žádná obecně přijímaná definitivní diagnostická kritéria, ačkoli předběžná kritéria byla publikována.⁴

Diferenciální diagnóza MAS je široká vzhledem k variabilním a multisystémovým abnormalitám této poruchy a nespecifické povaze nejnápadnějších klinických projevů, které zahrnují horečku, zvětšení jater a sleziny a cytopenii. Výsledkem toho je, že získání rychlé klinické diagnózy je často obtížné. Další rysy MAS zahrnují neurologické abnormality, laboratorní abnormality včetně snížení hladiny fibrinogenu. Úspěšná léčba byla popsána při podání cyklosporinu a glukokortikoidů.

Závažnost a život ohrožující povaha této komplikace, spojená s častými obtížemi při získání rychlé diagnózy, vyžaduje ostražitost a pečlivé řízení léčby pacientů s aktivní sJIA.

Indikace přípravku RoACTEMRA® u sJIA

Přípravek RoACTEMRA® je indikován k léčbě aktivní systémové juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu NSAID a systémovými kortikoidy. Přípravek RoACTEMRA® lze podávat v monoterapii (v případě intolerance MTX nebo pokud léčba MTX není vhodná), nebo v kombinaci s MTX.⁵

Inhibice IL-6 a MAS

Některé z laboratorních odchylek spojených s podáváním přípravku RoACTEMRA® a souvisejících s inhibicí IL-6 jsou podobné některým laboratorním odchylkám patřícím k diagnóze MAS (jako je snížení počtu leukocytů, neutrofilů, krevních destiček, snížení sérového fibrinogenu a sedimentace erytrocytů, z nichž se všechny vyskytují zejména v průběhu týdne následujícího po aplikaci přípravku RoACTEMRA®). Hladina feritinu často po podání přípravku RoACTEMRA® klesá, ale v případě MAS naopak často stoupá, a proto může být důležitým rozlišujícím laboratorním parametrem.

Charakteristické klinické nálezy (dysfunkce centrálního nervového systému, krvácení a hepatosplenomegalie), pokud jsou přítomny, jsou užitečné pro potvrzení diagnózy MAS v kontextu inhibice IL-6. Klinická zkušenost a klinický stav pacienta spolu s načasováním odběrů laboratorních vzorků ve vztahu s aplikací přípravku RoACTEMRA® a s interpretací výsledků dohromady napomáhají ke stanovení diagnózy MAS.

V klinických studiích nebyl přípravek RoACTEMRA® u pacientů hodnocen při epizodách aktivního MAS.

Reference:

1. Sawhney S, et al. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-6. 2. Behrens EM, et al. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1133-8. 3. Stephan JL, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology* (Oxford) 2001;40:1285-92. 4. Ravelli A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604. 5. RoACTEMRA® Summary of Product Characteristics, Leden 2013 [SPC subject to approval of sJIA indication].

RoACTEMRA® (tocilizumab) Důležité informace o bezpečnosti

Terapeutické indikace: Přípravek RoACTEMRA® je indikován k léčbě aktivní systémové juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu NSAID a systémovými kortikoidy. Přípravek RoACTEMRA® lze podávat v monoterapii (v případě intolerance MTX nebo pokud léčba MTX není vhodná), nebo v kombinaci s MTX. Bylo prokázáno, že přípravek RoACTEMRA® je vysoce účinný ve snížení bolesti, horečky a výrazky souvisejícími se sJIA a zlepšuje zánětlivou artritidu a fyzické funkce.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Aktivní, závažné infekce.

Infekce: U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku RoACTEMRA® byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce. Léčba přípravkem RoACTEMRA® by neměla být zahájena u pacientů s aktivní infekcí. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání přípravku RoACTEMRA® by mělo být až do doby, než je infekce pod kontrolou, přerušeno. Lékaři by měli být opatrní, pokud zvažují užití přípravku RoACTEMRA® u pacientů s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí nebo se základními onemocněními (např. divertikulitidou, diabetem a intersticiálním plicním onemocněním), které mohou pacienty predisponovat k infekcím. U pacientů podstupujících biologickou léčbu středně těžké až těžké RA, pJIA nebo sJIA je doporučeno kvůli časně detekci závažných infekcí zvýšená pozornost, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze reakce. Při vyšetřování pacienta z důvodu možné infekce je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofilie a na známky a příznaky infekce. Pacienti a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA by měli být poučeni, aby kontaktovali neprodleně svého lékaře, jakmile se objeví jakékoli známky naznačující infekci, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

Tuberkulóza: Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby, mají být pacienti s RA, pJIA a sJIA před zahájením léčby přípravkem RoACTEMRA® vyšetřeni pro možnost latentní tuberkulózní (TBC) infekce. Pacienti s latentní tuberkulózou (TBC) by měli být před zahájením léčby přípravkem RoACTEMRA® léčení standardní antituberkulární terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků kožních testů na tuberkulózu a interferon gama TBC krevních testů, zvláště u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají oslabenou imunitu. Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se známky/příznaky (např. přetrvávající kašel, chrápnutí/úbytek hmotnosti, mírná horečka) naznačující infekci tuberkulózy vyskytnou v průběhu nebo po ukončení léčby přípravkem RoACTEMRA®.

Reaktivace viru hepatitidy B: Reaktivace viru (např. viru hepatitidy B) byla zaznamenána u biologické léčby RA. Z klinických studií s přípravkem RoACTEMRA® byli pacienti, kteří měli pozitivní test na hepatitidu, vyloučeni.

Komplikace divertikulitidy: Přípravek RoACTEMRA® by měl být používán s opatrností u pacientů s anamnézou intestinální ulcerace nebo divertikulitidy. Pacienti s příznaky, které by mohly naznačovat komplikace divertikulitidy, jako je bolest břicha, krvácení a/nebo nevysvětlitelné změny výměškových stereotypů s horečkou, by měli být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně identifikace divertikulitidy, která může být spojena s gastrointestinální perforací.

Reakce z přecitlivělosti: V souvislosti s infuzí přípravku RoACTEMRA® byly zaznamenány závažné reakce přecitlivělosti. Tyto reakce mohou být závažnější a potenciálně fatální u pacientů, u nichž se již objevily reakce z přecitlivělosti v průběhu předchozích infuzí, přestože byli premedikováni steroidy a antihistaminiky. Pro případ rozvoje anafylaktické reakce během léčby přípravkem RoACTEMRA® musí být dostupná adekvátní léčba k okamžitému použití, např. adrenalin, antihistaminika a glukokortikoidy. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná reakce přecitlivělosti / závažná infuzní reakce, musí se podávání přípravku RoACTEMRA® okamžitě přerušit a léčba přípravkem musí být trvale ukončena.

Aktivní jaterní onemocnění a jaterní poškození: Léčba přípravkem RoACTEMRA®, zvláště pokud je podáván současně s MTX, může být spojena se zvýšením jaterních transamináz, proto by pacientům s aktivním jaterním onemocněním nebo jaterním poškozením měla být věnována pozornost.

Zvýšení jaterních transamináz: V klinických studiích bylo při léčbě přípravkem RoACTEMRA® často hlášeno přechodné nebo intermitentní mírné až středně závažné zvýšení jaterních transamináz, bez progresu jaterního poškození. Pokud byl v kombinaci s přípravkem RoACTEMRA® podáván potenciálně hepatotoxický lék (např. MTX), bylo pozorováno častější zvýšení jaterních transamináz. V případě, že je to klinicky odůvodněno, je třeba zvážit provedení dalších jaterních testů, včetně testů na bilirubin. Zahájení léčby přípravkem RoACTEMRA® u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) > 1,5 x ULN by měla být věnována zvýšená pozornost. U pacientů s výchozími hodnotami ALT nebo AST > 5 x ULN není léčba doporučena. U pacientů s RA je třeba hladiny ALT a AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování na základě transamináz jsou uvedeny v SPC v bodě 4.2. Při elevaci ALT nebo AST > 3-5 x ULN, která

je potvrzena opakovanými testy, by léčba přípravkem RoACTEMRA® měla být přerušena.

Hematologické odchylky: Po léčbě přípravkem RoACTEMRA® v dávce 8 mg/kg a/nebo 12 mg/kg byl pozorován pokles počtu neutrofilů a krevních destiček. U pacientů, kteří byli předtím léčeni antagonistou TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie. U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni přípravkem RoACTEMRA® a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $2 \times 10^9/l$, se zahájení léčby nedoporučuje. Pokud je zvažováno zahájení léčby přípravkem RoACTEMRA® u pacientů s nízkým počtem krevních destiček (tj. počet destiček nižší než $100 \times 10^9/\mu l$), měla by jim být věnována zvláštní pozornost. U pacientů, u kterých je $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ nebo počet destiček $< 50 \times 10^9/\mu l$, se nedoporučuje pokračovat v léčbě. Těžká neutropenie může být spojena se zvýšeným rizikem závažných infekcí, ačkoliv zřejmá spojitost mezi snížením počtu neutrofilů a výskytem závažných infekcí nebyla doposud v klinických studiích s přípravkem RoACTEMRA® zjištěna. Počet neutrofilů a krevních destiček by měl být monitorován v době druhé infuze a poté podle zásad správné klinické praxe.

Lipidové parametry: U pacientů léčených přípravkem RoACTEMRA® bylo pozorováno zvýšení lipidových parametrů, včetně hladiny celkového cholesterolu, lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridů. Stanovení lipidových parametrů by mělo být provedeno 4 až 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem RoACTEMRA®. Pacienti by měli být léčeni podle místních klinických doporučení pro léčbu hyperlipidémie.

Neurologické poruchy: Lékař by měl věnovat pozornost příznakům, které by mohly naznačovat nový nástup centrální demyelinizační poruchy. Jaký má přípravek RoACTEMRA® potenciál pro rozvoj centrální demyelinizace, není zatím známo.

Malignity: Imunomodulační léčivé přípravky mohou riziko malignity zvyšovat.

Očkování: Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena jejich bezpečnost, nesmí se při podávání přípravku RoACTEMRA® aplikovat živé nebo atenuované vakcíny. Doporučuje se, aby pacienti se sJIA měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu se současnými imunizačními pokyny před zahájením léčby přípravkem RoACTEMRA®. Interval mezi očkováním živou očkovací látkou a zahájením léčby přípravkem RoACTEMRA® má být v souladu se současnými očkovacími pokyny s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko: U pacientů se sJIA by měla být kontrola kardiovaskulárních rizikových faktorů (jako je hypertenze a hyperlipidémie) součástí běžné standardní péče.

Kombinace s antagonisty TNF: Nejsou žádné zkušenosti s použitím přípravku RoACTEMRA® s antagonisty TNF nebo další biologickou léčbou u pacientů se sJIA. Přípravek RoACTEMRA® není doporučen k používání spolu s dalšími biologickými látkami.

Sodík: RoACTEMRA® obsahuje 1,17 mmol (nebo 26,55 mg) sodíku v maximální dávce 1 200 mg. Pacienti na dietě se sníženým obsahem sodíku by toto měli vzít v úvahu. Dávky pod 1 025 mg tohoto léku obsahují méně než 1 mmol sodíku (23 mg), tj. v podstatě sodík neobsahují.

Syndrom aktivovaných makrofágů (macrophage activation syndrome MAS):

U pacientů se sJIA se může rozvinout syndrom aktivovaných makrofágů (MAS, macrophage activation syndrome), což je závažná život ohrožující komplikace. V klinických studiích nebyl přípravek RoACTEMRA® u pacientů hodnocen při epizodách aktivního MAS.

Těhotenství: Adekvátní údaje o podávání tocilizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly zvýšené riziko spontánního potratu / embrya-fetálního úmrtí při vysokých dávkách (viz SPC bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce. Přípravek RoACTEMRA® by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení: Není známo, zda je tocilizumab vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování tocilizumabu do mléka u zvířat nebylo studováno. Při rozhodování, zda pokračovat/ukončit kojení, nebo zda pokračovat/ukončit terapii přípravkem RoACTEMRA® by měl být vzat v úvahu prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby přípravkem RoACTEMRA® pro ženu.

Fertilita: Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu. Pro kompletní informace o možných nežádoucích účincích si, prosím, pročtěte Souhrn údajů o přípravku či Příbalový leták, které jsou dostupné na www.sukl.cz či www.ema.europa.eu.

Hlášení nežádoucích účinků: Připomínáme zdravotnickým pracovníkům povinnost hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) jakékoli podezření na závažné a/nebo neočekávané nežádoucí účinky a jiné skutečnosti významné pro zdraví léčených osob spojené s užíváním léčivého přípravku RoACTEMRA®. Informace o hlášení podezření na nežádoucí účinky je na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.