

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АКТЕМРА®

Регистрационный номер

ЛСР-003012/09

Торговое наименование

Актемра®

Международное непатентованное наименование

Тоцилизумаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: тоцилизумаб – 20 мг;

вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0.5 мг, сахароза – 50.0 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат – q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат – q.s., вода для инъекций – q.s.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Антитела моноклональные

Код АТХ

[L04AC07]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁. Тоцилизумаб связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований.

Нельзя исключить вероятность отрицательного воздействия тоцилизумаба на противоопухолевую и противоинфекционную защиту организма. Роль ингибирования рецептора ИЛ-6 в развитии опухолей неизвестна.

Клиническая эффективность при ревматоидном артрите (РА)

Эффективность препарата у пациентов, получавших тоцилизумаб как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом или базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), не зависела от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию возникал быстро (уже на второй неделе), в дальнейшем усиливался и сохранялся более 3 лет.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, существенно снижается индекс активности заболевания по шкале DAS28 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + БПВП. Число пациентов, достигших клинической ремиссии (DAS28 <2.6) на 24 неделе, было значительно больше в группе терапии тоцилизумабом (27.5-33.6%) по сравнению с контрольной группой (0.8-12.1%). К 52 неделе терапии число пациентов, достигших DAS28 <2.6, увеличивается до 47% по сравнению с 33% на 24 неделе терапии. Хороший или удовлетворительный ответ по критериям EULAR отмечался чаще у пациентов, получавших тоцилизумаб, чем получавших плацебо + БПВП.

Через 2 года терапии тоцилизумабом/МТ у 14% пациентов наблюдался значительный клинический ответ (АКР 70 (критерии Американской Коллегии Ревматологов, АКР) сохранялся на протяжении 24 недель и более).

Рентгенологическая оценка

У 83% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом/МТ в течение года, не зарегистрировано прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) по сравнению с 67% пациентов, получавших плацебо/МТ. Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет терапии. У 93% пациентов

отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии.

Показатели качества жизни

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (монотерапия или в сочетании с БПВП), по сравнению с теми, кто получал МТ/БПВП, наблюдалось клинически значимое улучшение функциональной активности (по индексу HAQ-DI), снижение утомляемости (по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости FACIT-Fatigue), а также улучшение как показателей физического, так и показателей психического здоровья по опроснику SF-36.

Лабораторные показатели

После введения тоцилизумаба происходит быстрое снижение средних значений острофазовых показателей, С-реактивного белка, СОЭ и сывороточного амилоида А, снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений, а также увеличение гемоглобина (Hb), которое в наибольшей степени наблюдалось у пациентов с хронической анемией, связанной с РА.

Клиническая эффективность у пациентов с ранним ревматоидным артритом (pРА), ранее не получавших терапию МТ

При применении тоцилизумаба в монотерапии в дозе 8 мг/кг и тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели в комбинации с МТ индекс активности заболевания по шкале DAS28 существенно снижается в группах, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ. Число пациентов, достигших клинической ремиссии (DAS28 <2.6) на 24 неделе, значительно больше в группах, получавших тоцилизумаб (38.7-44.8%), по сравнению с группой монотерапии МТ (15%). К 52 неделе число пациентов, достигших DAS28 <2.6 в группах терапии тоцилизумабом, увеличивается до 39.4-49% по сравнению с 19.5% в группе монотерапии МТ. Число пациентов, достигших ответа АКР 20, 50, 70, также существенно выше в группах терапии тоцилизумабом (70.2-74.5%; 47.6-56.9%; 30.1-38.6% на 24 неделе и 63-67.2%; 49.3-55.9%; 36-43.1% на 52 неделе, соответственно) по сравнению с группой монотерапии МТ (65.2%; 43.2%; 25.4% на 24 неделе и 57.1%; 40.8%; 28.9% на 52 неделе, соответственно).

Рентгенологическая оценка

Отсутствие прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) наблюдается у 82-83% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии или в комбинации с МТ, по сравнению с 73% пациентов в группе монотерапии МТ.

Показатели качества жизни

Клинически значимое улучшение функциональной активности по индексу HAQ-DI

наблюдается у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии или комбинации с МТ, по сравнению с теми, кто получал монотерапию МТ.

При монотерапии тоцилизумабом (в дозе 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели у пациентов с РА, с непереносимостью МТ или при нецелесообразности продолжения терапии МТ (в том числе при неадекватном ответе на терапию МТ)) наблюдалось более выраженное статистически значимое снижение активности заболевания по шкале DAS28 по сравнению с монотерапией адалимумабом (в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели). Количество пациентов, ответивших на терапию с показателями DAS28 <2.6 и DAS28 ≤3.2, было больше при терапии тоцилизумабом, чем при терапии адалимумабом (39.9% против 10.5% и 51.5% против 19.8%, соответственно). Ответы АКР 20, 50, 70 наблюдались у 65%, 47.2%, 32.5% пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с 49.4%, 27.8%, 17.9% пациентов, получавших адалимумаб.

Клиническая эффективность при полиартикулярном ювенильном идиопатическом артрите (пЮИА)

Ответы АКР 30, 50, 70, 90 были получены у 89.4%, 83.0%, 62.2% и 26.1% пациентов, соответственно. Доля пациентов с ответом АКР 30, 50, 70 на 40 неделе терапии относительно показателей на начало терапии составила 74.4%, 73.2% и 64.6%, соответственно.

Клиническая эффективность при системном ювенильном идиопатическом артрите (сЮИА)

Эффективность тоцилизумаба для лечения активного сЮИА изучалась в 12-недельном рандомизированном, двойном слепом плацебо контролируемом периоде исследования с 2 параллельными группами. На 12 неделе доля пациентов, достигших ответа АКР 30, 50, 70, 90 при ЮИА, также была больше в группе терапии тоцилизумабом, чем в группе плацебо: 90.7% против 24.3%, 85.3% против 10.8%, 70.7% против 8.1%, 37.3% против 5.4%, соответственно ($p < 0.0001$). Ответ на терапию сохранялся и в открытом расширенном периоде исследования.

Системные эффекты

У 85% пациентов, имевших исходно лихорадку, через 12 недель терапии тоцилизумабом лихорадка отсутствовала по сравнению с 21% пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$). Кроме того, у 64% пациентов, имевших сыпь исходно, через 12 недель терапии тоцилизумабом сыпь отсутствовала по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо ($p = 0.0008$).

Наблюдалось значимое снижение интенсивности болевого синдрома в группе терапии тоцилизумабом по сравнению с плацебо на 12 неделе. Скорректированное среднее

изменение оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) после 12 недель терапии тоцилизумабом соответствовало 41 пункту (от 0 до 100 пунктов) по сравнению с 1 пунктом у пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$). Системные эффекты сохранялись и в продолжающемся открытом расширенном периоде исследования.

Снижение дозы глюкокортикостероидов

У 8 из 31 пациента в группе плацебо и у 48 из 70 пациентов в группе тоцилизумаба, получавших глюкокортикостероиды исходно, наблюдался ответ АКР 70 при ЮИА на 6 или 8 неделе, что позволило снизить дозу глюкокортикостероидов. При этом 24% пациентов в группе тоцилизумаба и 3% пациентов в группе плацебо смогли снизить дозу глюкокортикостероидов как минимум на 20% без последующего снижения частоты ответа по критериям АКР 30 при ЮИА (по критериям Американской Коллегии Ревматологов, АКР) или возникновения системных проявлений к 12 неделе ($p = 0.028$). Снижение дозы глюкокортикостероидов продолжилось, при этом 44 пациента не получали глюкокортикостероиды на 44 неделе, и ответы АКР не изменялись.

Показатели качества жизни

На 12 неделе доля пациентов в группе тоцилизумаба, демонстрирующих минимальное клинически значимое улучшение показателя по опроснику SНАQ-DI (определенного как снижение индивидуального общего балла на ≥ 0.13), была значительно выше, чем доля пациентов в группе плацебо – 77% против 19%, соответственно ($p < 0.0001$). Ответы сохранялись и в продолжающемся открытом расширенном периоде исследования.

Лабораторные показатели

Исходно у 67% пациентов из группы тоцилизумаба содержание Hb было ниже нормального диапазона. У 80% из этих пациентов на 12 неделе наблюдалось увеличение Hb в пределах нормального диапазона по сравнению с 7% пациентов в группе плацебо ($p < 0.0001$). У 88% пациентов из группы тоцилизумаба, имевших исходно сниженное содержание Hb, его уровень увеличился на ≥ 10 г/л к 6 неделе, в группе плацебо частота повышения составила 3% ($p < 0.0001$).

Доля пациентов, имевших исходно тромбоцитоз и у которых на 12 неделе наблюдалось нормальное число тромбоцитов, была выше в группе тоцилизумаба по сравнению с группой плацебо – 90% против 4% ($p < 0.0001$).

После введения тоцилизумаба происходило быстрое снижение средних значений острофазовых показателей: С-реактивного белка, СОЭ и сывороточного амилоида А.

Доклинические данные безопасности

Канцерогенность: исследования по изучению канцерогенности тоцилизумаба не проводились. Имеющиеся доклинические данные демонстрируют вклад плейотропного

ИЛ-6 в прогрессирование злокачественных новообразований и устойчивость к апоптозу при различных формах рака. Эти данные не предполагают, что лечение тоцилизумабом приводит к существенному риску развития и прогрессирования рака.

Мутагенность: стандартные генотоксические тесты как в прокариотических, так и в эукариотических клетках были отрицательными.

Влияние на фертильность: имеющиеся доклинические данные не предполагают влияния аналогов тоцилизумаба на фертильность. В исследованиях по изучению хронической токсичности у яванских макаков и у самок или самцов мышей с недостаточностью ИЛ-6 отрицательного влияния тоцилизумаба на эндокринные или репродуктивные органы не обнаружено.

Тератогенность: не обнаружено прямого или опосредованного неблагоприятного влияния на беременность или внутриутробное развитие при внутривенном введении тоцилизумаба яванским макакам на ранних сроках гестационного периода.

Прочее: отмечалось незначительное увеличение случаев спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели плода при высоком уровне системного кумулятивного воздействия (более чем в 100 раз превышающего таковое у человека) при введении дозы 50 мг/кг/сутки в сравнении с плацебо или меньшим уровнем вводимых доз. Частота выкидыша была в пределах исторического контроля для яванских макаков, содержащихся в неволе; отдельные случаи выкидыша/внутриутробной гибели не демонстрировали какой-либо взаимосвязи между данными явлениями и дозой или продолжительностью введения тоцилизумаба. Несмотря на то, что ИЛ-6, по-видимому, не играет решающей роли в развитии плода или иммунологической регуляции системы мать-плод, взаимосвязь этих явлений с введением тоцилизумаба не может быть исключена.

Наблюдалась экскреция мышинового аналога тоцилизумаба в молоко лактирующих мышей. Применение мышинового аналога тоцилизумаба не оказывало токсичного действия на ювенильных мышей. В частности, не наблюдалось нарушения роста скелета, иммунной функции и полового развития.

Фармакокинетика

Фармакокинетика (ФК) тоцилизумаба характеризуется нелинейным выведением, представляющим комбинацию линейного клиренса и выведения по Михаэлис-Ментен. Нелинейная часть выведения тоцилизумаба приводит к более чем дозозависимому увеличению экспозиции. Фармакокинетические параметры тоцилизумаба не меняются с течением времени. Так как общий клиренс зависит от концентрации тоцилизумаба в сыворотке, период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба также является зависимым от его концентрации и может быть рассчитан только при наличии значения сывороточной

концентрации. Популяционный ФК анализ, проведенный во всех популяциях пациентов, не выявил связи между кажущимся клиренсом и наличием антител к тоцилизумабу.

Ревматоидный артрит

ФК тоцилизумаба сопоставима у здоровых добровольцев и пациентов с РА.

Таблица 1. Прогнозируемые средние ФК параметры (\pm стандартное отклонение, CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с РА.

Параметр тоцилизумаба	4 мг/кг	8 мг/кг
	1 раз в четыре недели	1 раз в четыре недели
Максимальная концентрация (C_{max}), МКГ/МЛ	83.8 \pm 23.1	182 \pm 50.4
Минимальная концентрация (C_{trough}), МКГ/МЛ	0.5 \pm 1.5	15.9 \pm 13.1
Средняя концентрация (C_{mean}), МКГ/МЛ	17.8 \pm 6.1	56.6 \pm 19.3
Кумулятивная C_{max}	1.01	1.09
Кумулятивная C_{trough}	2.62	2.47
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{τ})*	1.09	1.32

* τ -на протяжении 4 недель

При высоких значениях концентрации тоцилизумаба в сыворотке линейный клиренс преобладает над общим клиренсом тоцилизумаба, и конечный период полувыведения составляет приблизительно 21.5 дней (на основе приблизительных параметров популяции пациентов). В то время как после внутривенного введения (в/в) C_{max} дозозависимо увеличивается между дозами 4 мг/кг и 8 мг/кг каждые 4 недели, более чем дозозависимое увеличение наблюдалось для C_{mean} и C_{trough} . В равновесном состоянии значения C_{mean} и C_{trough} были в 3.2 и 32 раза выше при применении тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг по сравнению с дозой 4 мг/кг, соответственно.

Коэффициенты накопления AUC и C_{max} после многократного применения тоцилизумаба в дозах 4 мг/кг и 8 мг/кг каждые 4 недели были ниже, чем коэффициенты накопления C_{trough} (2.62 и 2.47), благодаря участию нелинейного клиренса при более низких концентрациях тоцилизумаба.

Более 90% равновесного состояния при C_{max} достигается после первой в/в инфузии; 90%

равновесное состояние при AUC_{τ} и C_{mean} достигается после первой и третьей в/в инфузии тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг и 8 мг/кг, соответственно; приблизительно 90% равновесное состояние при C_{trough} достигается после четвертой в/в инфузии тоцилизумаба.

Масса тела является значимым фактором, влияющим на ФК тоцилизумаба. При в/в инфузии, рассчитанной в мг на кг массы тела, у пациента с массой тела ≥ 100 кг ожидается более высокая средняя экспозиция в равновесном состоянии по сравнению со средним значением в популяции пациентов. Таким образом, не рекомендуется увеличение дозы препарата выше 800 мг на одну инфузию у пациентов с массой тела ≥ 100 кг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

После внутривенного применения приблизительно 90% равновесное состояние достигается к двенадцатой неделе при введении в дозе 10 мг/кг (масса тела < 30 кг) и к шестнадцатой неделе при введении в дозе 8 мг/кг (масса тела ≥ 30 кг).

Таблица 2. Прогнозируемые средние ФК параметры (\pm стандартное отклонение, CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с пЮИА.

Параметр тоцилизумаба	8 мг/кг 1 раз в четыре недели (масса тела ≥ 30 кг)	10 мг/кг 1 раз в четыре недели (масса тела < 30 кг)
Максимальная концентрация (C_{max}), мкг/мл	183 \pm 42.3	168 \pm 24.8
Минимальная концентрация (C_{trough}), мкг/мл	6.55 \pm 7.93	1.47 \pm 2.44
Средняя концентрация (C_{mean}), мкг/мл	42.2 \pm 13.4	31.6 \pm 7.84
Кумулятивная C_{max}	1.04	1.01
Кумулятивная C_{trough}	2.22	1.43
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{τ})*	1.16	1.05

* τ -на протяжении 4 недель

Системный ювенильный идиопатический артрит

После внутривенного применения приблизительно 90% равновесное состояние достигается к восьмой неделе при введении в дозе 12 мг/кг и 8 мг/кг 1 раз в 2 недели.

Таблица 3. Прогнозируемые средние ФК параметры (\pm стандартное отклонение, CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с сЮИА.

Параметр тоцилизумаба	8 мг/кг 1 раз в две недели (масса тела ≥ 30 кг)	10 мг/кг 1 раз в две недели (масса тела < 30 кг)
Максимальная концентрация (C_{\max}), мкг/мл	256 \pm 60.8	274 \pm 63.8
Минимальная концентрация (C_{trough}), мкг/мл	69.7 \pm 29.1	68.4 \pm 30.0
Средняя концентрация (C_{mean}), мкг/мл	119 \pm 36.0	123 \pm 36.0
Кумулятивная C_{\max}	1.42	1.37
Кумулятивная C_{trough}	3.20	3.41
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{τ})*	2.01	1.95

* τ -на протяжении 2 недель

ФК параметры тоцилизумаба у пациентов в возрасте до 2-х лет были сопоставимы с ФК параметрами у пациентов старше 2-х лет с массой тела < 30 кг при внутривенном применении тоцилизумаба (в дозе 12 мг/кг каждые 2 недели).

Распределение

После внутривенного введения тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с РА объем распределения в центральной камере составляет 3.5 л, в периферической камере – 2.9 л, а объем распределения в равновесном состоянии составляет 6.4 л.

У детей с пЮИА объем распределения в центральной камере составляет 1.98 л, в периферической камере – 2.1 л, а объем распределения в равновесном состоянии составляет 4.08 л.

У детей с сЮИА объем распределения в центральной камере составляет 1.87 л, в периферической камере – 2.14 л, а объем распределения в равновесном состоянии составляет 4.01 л.

Выведение

Общий клиренс тоцилизумаба зависит от концентрации и представляет собой сумму

линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс составляет 12.5 мл/ч у пациентов с РА, 5.8 мл/ч у детей с пЮИА и 5.7 мл/ч у детей с сЮИА. Нелинейный клиренс, зависящий от концентрации, имеет наибольшее значение при низких концентрациях тоцилизумаба. При более высоких концентрациях тоцилизумаба преобладает линейный клиренс в связи с насыщением пути нелинейного клиренса. Так как общий клиренс зависит от сывороточной концентрации тоцилизумаба, период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба также является зависимым от его концентрации и может быть рассчитан только при наличии значения сывороточной концентрации.

При РА зависимый от концентрации кажущийся $t_{1/2}$ для тоцилизумаба в равновесном состоянии в дозе 4 мг/кг один раз в 4 недели составляет до 11 дней, а для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг один раз в 4 недели – до 13 дней. При высоких значениях концентрации тоцилизумаба в сыворотке линейный клиренс преобладает над общим клиренсом тоцилизумаба, и конечный $t_{1/2}$ составляет приблизительно 21.5 дней (на основе приблизительных параметров популяции пациентов).

У детей с пЮИА эффективный $t_{1/2}$ тоцилизумаба в равновесном состоянии (между введениями в дозе 8 мг/кг для детей с массой тела ≥ 30 кг или в дозе 10 мг/кг для детей с массой тела < 30 кг в равновесном состоянии) составляет до 17 дней.

У детей с сЮИА эффективный $t_{1/2}$ тоцилизумаба в равновесном состоянии (между введениями в дозе 8 мг/кг и 12 мг/кг) составляет до 16 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Пациенты с почечной недостаточностью

Специальных исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. У большинства пациентов с РА, учтенных в популяционном фармакокинетическом анализе, была нормальная функция почек или нарушение функции почек легкой степени тяжести (расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта), которое не влияло на фармакокинетику тоцилизумаба. Коррекции дозы тоцилизумаба пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести не требуется.

Пол, раса, пожилой возраст

Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых пациентов с РА показал, что возраст, пол и раса не влияют на фармакокинетику тоцилизумаба. Коррекции дозы тоцилизумаба не требуется.

Показания

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Системный ювенильный идиопатический артрит

Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Противопоказания

Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез).

Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом.

Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом.

Комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами.

С осторожностью

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Актемра®) и номер серии.

Для всех показаний

Инфекции: у пациентов, получающих иммуносупрессанты (в том числе и препарат Актемра®) наблюдались серьезные случаи возникновения инфекционных заболеваний (иногда с летальным исходом) (см. раздел «Побочное действие»). Не следует начинать лечение препаратом Актемра® пациентам с активными инфекционными заболеваниями.

При развитии серьезных инфекций терапия препаратом Актемра® должна быть прервана до разрешения инфекции. Следует соблюдать осторожность при использовании препарата Актемра® у пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (например, при дивертикулите, сахарном диабете).

Следует проявлять особую осторожность с целью раннего выявления серьезных

инфекционных заболеваний у пациентов, получающих терапию иммуносупрессорами (например, тоцилизумабом), поскольку признаки или симптомы острого воспаления могут быть стерты в связи с подавлением реакции острой фазы. Пациентов (включая детей раннего возраста, которые не всегда способны описать симптомы заболевания) и родителей/опекунов детей с пЮИА или сЮИА необходимо проинструктировать о немедленном обращении к врачу при любых симптомах, свидетельствующих о появлении инфекции, с целью своевременной диагностики и назначения необходимого лечения.

Осложнения дивертикулита: у пациентов, получающих терапию тоцилизумабом, сообщались случаи перфорации дивертикула как осложнения дивертикулита. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Актемра® у пациентов с язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или дивертикулитом в анамнезе. Пациенты с признаками, возможно указывающими на осложненный дивертикулит (боль в животе), должны быть немедленно обследованы с целью раннего выявления перфорации ЖКТ.

Туберкулез: до назначения препарата Актемра®, как и при назначении других биологических препаратов для лечения РА, пЮИА или сЮИА, следует провести предварительное обследование пациентов на наличие латентного туберкулеза. При выявлении латентного туберкулеза следует провести стандартный курс антимикобактериальной терапии перед началом лечения препаратом Актемра®.

Иммунизация: не следует проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией препаратом Актемра®, поскольку безопасность подобного сочетания не установлена. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от пациентов, получающих живые вакцины, к пациентам, получающим тоцилизумаб. У пациентов с РА, получавших терапию тоцилизумабом/МТ, ответ на 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину и столбнячный анатоксин был сопоставим с таковым у пациентов, получающих монотерапию МТ.

Рекомендуется, чтобы до начала лечения препаратом Актемра® все пациенты (особенно дети и пациенты пожилого возраста) прошли вакцинацию в соответствии с национальным календарем прививок. Следует соблюдать интервал (в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации) у пациентов, получающих терапию иммуносупрессивными препаратами, между иммунизацией живыми вакцинами и началом терапии препаратом Актемра®.

Реакции гиперчувствительности: при инфузии препарата Актемра® наблюдались серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию (см. раздел «Побочное действие»). При постмаркетинговом применении серьезные явления

гиперчувствительности и анафилаксии возникали у пациентов, получавших различные дозы препарата Актемра® независимо от наличия сопутствующей терапии, премедикации и/или реакций гиперчувствительности в анамнезе. При постмаркетинговом применении препарата Актемра® для внутривенного введения были зарегистрированы случаи со смертельным исходом. Данные явления возникали уже во время первой инфузии препарата (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

При внутривенном введении препарата Актемра® должен быть предусмотрен комплекс необходимых мероприятий для лечения возможной анафилактической реакции.

При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности введение препарата Актемра® следует немедленно остановить и не возобновлять терапию препаратом в дальнейшем.

Активные заболевания печени и печеночная недостаточность: терапия препаратом Актемра®, особенно одновременно с МТ, может быть ассоциирована с повышением активности «печеночных» трансаминаз, поэтому следует проявлять осторожность у пациентов с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью (см. разделы «Особые указания», «Побочное действие»).

Реактивация вирусных инфекций: у пациентов с РА, получавших терапию биологическими препаратами, наблюдались случаи реактивации вирусной инфекции (например, вирусного гепатита В). Пациенты, имевшие положительный результат при скрининговом обследовании на гепатит, не включались в клинические исследования препарата Актемра®.

Демиелинизирующие заболевания: несмотря на то, что в настоящее время способность тоцилизумаба вызывать демиелинизирующие заболевания ЦНС не известна, следует проявлять особую осторожность с целью раннего выявления симптомов, возможно указывающих на развитие демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность и эффективность применения препарата Актемра® при беременности изучены недостаточно. Исследования у обезьян не обнаружили дисморфогенетического потенциала препарата Актемра®. Однако при введении препарата в высоких дозах обнаружен повышенный риск спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели. Значение данной информации для людей не известно (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»).

Не следует применять тоцилизумаб во время беременности, за исключением тех случаев, когда имеется очевидная клиническая необходимость.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выводится ли препарат Актемра® с грудным молоком у человека. Несмотря на выделение эндогенных IgG в грудное молоко, системная абсорбция препарата при грудном вскармливании маловероятна в связи с быстрой протеолитической деградацией таких белков в системе пищеварения.

При принятии решения о продолжении/прерывании кормления грудью или продолжении/отмене терапии тоцилизумабом следует принимать во внимание пользу от грудного вскармливания для ребенка и пользу от продолжения терапии для матери.

Способ применения и дозы

Стандартный режим дозирования

Препарат Актемра® должен вводиться медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Рекомендуется вводить внутривенно капельно в течение 1 часа.

Препарат Актемра® в лекарственной форме для внутривенного введения не предназначен для подкожного введения!

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Перед введением необходимо осмотреть приготовленный раствор на предмет отсутствия посторонних частиц или изменения окраски.

Следует вводить только прозрачный или опалесцирующий бесцветный или светло-желтый раствор без видимых посторонних частиц.

Ревматоидный артрит

Внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели.

Препарат Актемра® может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с МТ и/или БПВП.

Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

Приготовление раствора

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать

одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей (см. раздел «Особые указания»).

Повышение активности «печеночных» ферментов:

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН* в >1-3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого БПВП. При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне снизить дозу препарата Актемра® до 4 мг/кг или прервать лечение препаратом до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ). Возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
Превышение ВГН в >3-5 раз	Прервать лечение препаратом Актемра® до снижения показателя до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в >1-3 раза (см. выше). Прекратить лечение препаратом Актемра® при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза (подтвержденном при повторном исследовании, см. раздел «Особые указания»).
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра®.

ВГН* - верхняя граница нормы

Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН):

Значение показателя (число клеток x 10 ⁹ /л)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5-1	Прервать лечение препаратом Актемра [®] . При увеличении показателя до >1 x 10 ⁹ /л возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН <0.5	Прекратить лечение препаратом Актемра [®] .

Низкое число тромбоцитов:

Значение показателя (число клеток x 10 ³ /мкл)	Коррекция лечения
50-100	Прервать лечение препаратом Актемра [®] . При увеличении показателя >100 x 10 ³ /мкл возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
<50	Прекратить лечение препаратом Актемра [®] .

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Изменение дозы возможно исключительно в случае стойкого изменения массы тела пациента. Препарат Актемра[®] может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе:

- пациентам с массой тела <30 кг – 10 мг/кг;
- пациентам с массой тела ≥30 кг – 8 мг/кг.

Приготовление раствора

Пациенты с массой тела ≥30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра[®].
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с

препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с массой тела <30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.5 мл на 1 кг массы тела (0.5 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное количеству, рассчитанному для введения препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Системный ювенильный идиопатический артрит

Изменение дозы возможно только в случае стойкого изменения массы тела пациента.

Препарат Актемра® может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе:

- пациентам с массой тела <30 кг – 12 мг/кг;
- пациентам с массой тела ≥ 30 кг – 8 мг/кг.

Приготовление раствора

Пациенты с массой тела ≥ 30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в

инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с массой тела <30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.6 мл на 1 кг массы тела (0.6 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей у пациентов с пЮИА и сЮИА

Снижение дозы препарата Актемра® не изучалось у пациентов с пЮИА и сЮИА.

Перерывы во введении препарата у пациентов с пЮИА или сЮИА в случае возникновения изменений лабораторных показателей рекомендуются в тех же ситуациях, которые перечислены для пациентов с РА выше (см. также разделы «Особые указания», «С осторожностью»). При необходимости следует изменить дозу одновременно принимаемого МТ и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также сделать перерыв во введении препарата Актемра® до разъяснения клинической ситуации. У пациентов с пЮИА или сЮИА решение о прекращении терапии препаратом Актемра® при возникновении изменений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.

Правила хранения приготовленного раствора

Приготовленный инфузионный раствор препарата Актемра® физически и химически стабилен в 0.9% растворе натрия хлорида в течение 24 ч при температуре 30°C.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно.

Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного

раствора являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 ч при температуре от 2°C до 8°C (хранить в холодильнике) и только в том случае, если приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

Инструкция по уничтожению неиспользованного препарата, а также по истечении срока годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Дозирование в особых случаях

Пожилые пациенты

Коррекции дозы у пожилых пациентов (≥ 65 лет) не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармокинетика у особых групп пациентов»). Применение тоцилизумаба у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью не изучалось.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность применения тоцилизумаба у детей не установлены, за исключением системного ювенильного идиопатического артрита и полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (дети до 2 лет не исследовались).

Побочное действие

Ревматоидный артрит

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи).

Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости для пациента.

Таблица 4. Обобщенные данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных у

пациентов, получавших препарат Актемра®.

Система Орган Класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции	инфекции верхних дыхательных путей	флегмона, пневмония, инфекции, вызванные <i>Herpes simplex 1 tina</i> и <i>Herpes zoster</i>	дивертикулит
Со стороны системы пищеварения		боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит	стоматит, язва желудка, перфорация ЖКТ
Со стороны кожи и ее придатков		сыпь, зуд, крапивница	
Со стороны нервной системы		головная боль, головокружение	
Изменения лабораторных показателей		повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина	
Со стороны сердечно-сосудистой системы		повышение артериального давления (АД)	
Со стороны крови и лимфатической системы		лейкопения, нейтропения	
Со стороны обмена веществ	гиперхолестеринемия		гипертриглицеридемия
Со стороны организма в целом и реакции в месте введения		периферические отеки, реакции гиперчувствительнос	анафилактические реакции

		ти	
Со стороны дыхательной системы		кашель, одышка	
Со стороны органа зрения		конъюнктивит	
Со стороны мочевыделительной системы			нефролителиаз
Со стороны эндокринной системы			гипотиреоз

Профили безопасности тоцилизумаба у пациентов с РА, пЮИА и сЮИА были сопоставимы и не подлежат дифференцировке.

Ниже представлена дополнительная информация по отдельным нежелательным реакциям.

Ревматоидный артрит

Профиль безопасности тоцилизумаба, исследованный у пациентов с рРА средней и высокой степени активности, которые не получали ранее терапию МТ и терапию биологическими препаратами, сопоставим с известным профилем безопасности тоцилизумаба.

Инфекции: регистрировались следующие серьезные инфекционные заболевания: пневмония, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes zoster*, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериальный артрит, некоторые из них сопровождались летальным исходом. Сообщались случаи возникновения оппортунистических инфекций.

Перфорации ЖКТ: главным образом случаи перфорации ЖКТ сообщались как осложнения дивертикулита и включали разлитой гнойный перитонит, перфорацию нижних отделов ЖКТ, свищ и абсцесс.

Инфузионные реакции: нежелательными реакциями, которые наиболее часто отмечались во время введения препарата, были эпизоды повышения АД. Нежелательными реакциями, которые отмечались в течение 24 ч после окончания введения препарата, являлись головная боль и реакции со стороны кожных покровов (сыпь, крапивница). Эти реакции не приводили к ограничению терапии.

Частота анафилаксии была в несколько раз выше у пациентов, получавших препарат в дозе 4 мг/кг, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 8 мг/кг. Клинически значимые реакции гиперчувствительности, обусловленные введением препарата Актемра® и потребовавшие прекращения лечения, отмечались у 0.3% пациентов. Данные реакции

наблюдались, как правило, в период между второй и пятой инфузией препарата Актемра® (см. раздел «С осторожностью»).

Иммуногенность: антитела к тоцилизумабу были выявлены у 1.6% обследованных пациентов. У 5 из них были отмечены клинически значимые реакции гиперчувствительности, что привело к полной отмене лечения. У 1.1% пациентов выявлены нейтрализующие антитела.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Нежелательные явления у пациентов с пЮИА были аналогичны наблюдавшимся у пациентов с РА и сЮИА.

Инфекции: наиболее часто встречающееся нежелательное явление у пациентов с пЮИА. Наиболее часто встречающимися инфекциями были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Частота тяжелых инфекций, а также инфекций, приводящих к временному прекращению использования тоцилизумаба, значительно выше у пациентов с массой тела <30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг, по сравнению с пациентами, масса тела которых была ≥30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг.

Инфузионные реакции: реакции, связанные с инфузией, у пациентов с пЮИА определялись как любое явление, возникающее во время или в течение 24 ч после инфузии. У 5.9% пациентов, получавших тоцилизумаб, отмечались инфузионные реакции непосредственно во время инфузии, у 20.2% пациентов инфузионные реакции отмечались в течение 24 часов после инфузии. Наиболее частыми явлениями, отмечавшимися во время инфузии, были головная боль, тошнота и гипотензия; наиболее частыми явлениями, отмечавшимися в течение 24 часов после инфузии, были головокружение и гипотензия. Нежелательные реакции у пациентов с пЮИА, отмечавшиеся во время инфузии или в течение 24 часов после инфузии, по своему характеру не отличались от таковых, наблюдавшихся у пациентов с РА и сЮИА (см. раздел «Побочное действие»).

Иммуногенность: нейтрализующие антитела к тоцилизумабу без развития серьезной или клинически значимой реакции гиперчувствительности были выявлены у 0.5% пациентов, получавших тоцилизумаб, вследствие чего 1 пациент был исключен из исследования. Связь между наличием антител и клиническим ответом на терапию или развитием нежелательных явлений не обнаружена.

Системный ювенильный идиопатический артрит

В основном нежелательные реакции у пациентов с сЮИА по своему характеру не отличаются от таковых, наблюдавшихся у пациентов с РА (см. раздел «Побочное действие» выше).

Инфекции: зарегистрированные серьезные инфекции не отличались от таковых у пациентов

с РА, за исключением ветряной оспы и среднего отита.

Инфузионные реакции: реакции, связанные с инфузией, у пациентов с сЮИА определялись как любое явление, возникающее во время или в течение 24 ч после инфузии. У пациентов, получавших тоцилизумаб, нежелательными явлениями были: сыпь, крапивница (серьезное явление), диарея, дискомфорт в эпигастрии, артралгия, головная боль и др.

У <1% пациентов, получавших тоцилизумаб, зарегистрирована клинически значимая реакция гиперчувствительности, связанная с терапией и потребовавшая ее отмены.

Иммуногенность: антитела к тоцилизумабу были выявлены у 2 из 112 обследованных пациентов. У одного из них развилась реакция гиперчувствительности, что привело к отмене лечения.

Изменения со стороны лабораторных показателей

Гематологические нарушения

Нейтрофилы

Четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ и развитием серьезных инфекционных заболеваний у пациентов с РА, пЮИА и сЮИА не отмечалось.

Ревматоидный артрит

Снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ было отмечено у 3.4% пациентов, которым препарат Актемра® вводили в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, по сравнению менее чем с 0.1% пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПВП. Приблизительно в половине случаев снижение АЧН ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ возникало в пределах 8 недель после начала лечения. Снижение числа нейтрофилов ниже $0.5 \times 10^9/\text{л}$ сообщалось у 0.3% пациентов, получавших препарат Актемра® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП (см. разделы «Способ применения и дозы», «С осторожностью», «Особые указания»).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у 3.7% пациентов, получавших препарат Актемра®.

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в течение 12 недель терапии снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ возникло у 7% пациентов, получавших препарат Актемра®, и отсутствовало у пациентов, получавших плацебо.

В последующем периоде наблюдения снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ зарегистрировано у 15% пациентов, получающих препарат Актемра®.

Тромбоциты

Ревматоидный артрит

Снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$ было отмечено у 1.7% пациентов,

получавших препарат Актемра® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, и не сопровождалось развитием эпизодов кровотечения (см. разделы «Способ применения и дозы», «С осторожностью», «Особые указания»).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей снижение числа тромбоцитов $\leq 50 \times 10^3$ /мкл возникло у 1% пациентов, получавших препарат Актемра®. Данные изменения не сопровождались развитием эпизодов кровотечения.

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в течение 12 недель терапии снижение числа тромбоцитов $\leq 100 \times 10^3$ /мкл возникло у 1% пациентов, в последующем периоде наблюдения снижение числа тромбоцитов ниже 100×10^3 /мкл зарегистрировано у 3% пациентов, получающих препарат Актемра®. Данные изменения не сопровождались развитием эпизодов кровотечения.

Повышение активности «печеночных» трансаминаз

Ревматоидный артрит

Присоединение к монотерапии тоцилизумабом препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием (например, МТ), приводило к увеличению частоты случаев повышения активности трансаминаз. Повышение активности «печеночных» трансаминаз не сопровождалось клинически значимым увеличением концентрации прямого билирубина, а также клиническими проявлениями гепатита или печеночной недостаточности. У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, частота превышения верхней границы нормы непрямого билирубина составила 6.2%. Транзиторное повышение активности АЛТ (более чем в 3 раза превышающее ВГН), наблюдавшееся у взрослых пациентов с рРА средней или высокой степени активности (средняя продолжительность заболевания ≥ 6 месяцев), которые ранее не получали терапию МТ, имело более выраженную тенденцию возврата к нормальным значениям по сравнению с популяцией пациентов с РА.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей повышение активности АЛТ или АСТ в ≥ 3 раза превышающее ВГН зарегистрировано у 3.7% и <1% пациентов, соответственно.

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в 12-недельном периоде лечения повышение активности АЛТ или АСТ в ≥ 3 раза превышающее ВГН зарегистрировано у 5% и 3% пациентов, получавших тоцилизумаб, соответственно. В последующем периоде

наблюдения повышение активности АЛТ или АСТ в ≥ 3 раза превышающее ВГН зарегистрировано у 12% и 4% пациентов, получавших тоцилизумаб, соответственно.

Изменение показателей липидного обмена

Ревматоидный артрит

При терапии препаратом Актемра[®] наблюдалось повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП). Стойкое повышение показателя общего холестерина >6.2 ммоль/л (240 мг/дл) наблюдалось примерно у 24% пациентов, а стойкое повышение показателя ЛПНП ≥ 4.1 ммоль/л (160 мг/дл) – у 15% пациентов. У большинства пациентов индекс атерогенности не повышался, а повышение концентрации общего холестерина эффективно корректировалось гиполипидемическими препаратами.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей повышение показателя общего холестерина ≥ 200 мг/дл отмечалось у 10.4% пациентов, получавших препарат Актемра[®]. Повышение показателя ЛПНП ≥ 130 мг/дл отмечалось у 3.4% пациентов, получавших препарат Актемра[®].

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей повышение показателя ЛПНП ≥ 130 мг/дл и общего холестерина ≥ 200 мг/дл отмечалось у 13.4% пациентов и 33.3% пациентов, получавших препарат Актемра[®], соответственно. В последующем периоде наблюдения повышение показателя ЛПНП ≥ 130 мг/дл и общего холестерина ≥ 200 мг/дл отмечалось у 13.2% пациентов и 27.7% пациентов, получавших препарат Актемра[®], соответственно.

Постмаркетинговое наблюдение

Профиль безопасности препарата при постмаркетинговом применении согласуется с данными клинических исследований, за исключением случаев развития фатальной анафилаксии, зарегистрированных при применении препарата Актемра[®] (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью»). В ходе постмаркетингового применения наблюдался синдром Стивенса-Джонсона.

Передозировка

Доступные данные о передозировке препарата Актемра[®] ограничены. В одном случае непреднамеренной передозировки препарата в дозе 40 мг/кг у пациента с множественной миеломой нежелательных реакций не отмечено. Не отмечалось также серьезных нежелательных реакций у здоровых добровольцев, которые получали однократно препарат Актемра[®] в дозе до 28 мг/кг, хотя наблюдалась нейтропения, требующая снижения дозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Популяционный фармакокинетический анализ клинических исследований не выявил какого-либо воздействия МТ, нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов на клиренс тоцилизумаба у пациентов с РА.

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба остаются неизменными при одновременном применении других препаратов для лечения ревматоидного артрита (таких как противомаларийные препараты (хлорохин и его производные), иммуносупрессанты (азатиоприн, лефлуномид), фолиевая кислота и ее производные, ингибиторы циклооксигеназы-2 (целекоксиб) и анальгетики (парацетамол, трамадол, кодеин и их производные)).

Одновременное однократное введение тоцилизумаба в дозе 10 мг/кг и МТ в дозе 10-25 мг один раз в неделю не оказывало клинически значимого влияния на экспозицию МТ.

Исследования по изучению комбинированного применения тоцилизумаба с другими биологическими БПВП не проводились.

Поскольку экспрессия печеночных изоферментов СYP450 подавляется под действием цитокинов (например, ИЛ-6, который стимулирует хроническое воспаление), при проведении терапии средствами, ингибирующими действие цитокинов (например, тоцилизумаб), экспрессия изоферментов СYP450 может быть нарушена.

В исследованиях *in vitro*, проведенных на культуре гепатоцитов человека, было показано, что ИЛ-6 вызывает снижение экспрессии изоферментов СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4. Применение тоцилизумаба нормализует экспрессию этих изоферментов.

Влияние препарата Актемра® на изоферменты СYP (кроме СYP2C19 и СYP2D6) имеет клиническое значение для препаратов, являющихся субстратами СYP450, с узким терапевтическим индексом и/или для которых дозы подбираются индивидуально.

У пациентов с РА концентрация симвастатина (субстрат СYP3A4) через 1 неделю после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57%, т.е. была немного повышенной или аналогичной таковой у здоровых добровольцев.

В начале или при завершении курса терапии препаратом Актемра® следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства в индивидуально подобранных дозах, и которые метаболизируются посредством изоферментов СYP450 3A4, 1A2 или 2C9 (например, аторвастатин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, теofilлин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины). Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов возможно потребуется увеличение их дозы. Учитывая длительный $t_{1/2}$ препарата Актемра®, его действие на активность СYP450

ферментов может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

Особые указания

Синдром активации макрофагов у пациентов с сЮИА

Синдром активации макрофагов является серьезным жизнеугрожающим состоянием, которое может развиваться у пациентов с сЮИА. Эффективность и безопасность препарата Актемра® в период возникновения синдрома активации макрофагов не изучались.

Изменения лабораторных показателей

Для всех показаний

Нейтропения: терапия препаратом Актемра® ассоциировалась с более высокой частотой развития нейтропении и не ассоциировалась с развитием серьезных инфекций. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Актемра® пациентам с нейтропенией, т.е. при АЧН $<2.0 \times 10^9$ /л. При АЧН $<0.5 \times 10^9$ /л лечение препаратом Актемра® не рекомендуется.

При РА следует мониторировать число нейтрофилов в день проведения 2-ой или 3-ей инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от АЧН представлены в разделе «Способ применения и дозы».

При пЮИА и сЮИА число нейтрофилов следует контролировать в день проведения 2-ой инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Тромбоцитопения: терапия препаратом Актемра® ассоциировалась со снижением числа тромбоцитов и не ассоциировалась с серьезными случаями кровотечений. Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии препаратом Актемра® при числе тромбоцитов ниже 100×10^3 /мкл. Лечение не рекомендуется при числе тромбоцитов $<50 \times 10^3$ /мкл.

При РА следует мониторировать число тромбоцитов в день проведения 2-ой или 3-ей инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от числа тромбоцитов представлены в разделе «Способ применения и дозы».

При пЮИА и сЮИА число тромбоцитов следует контролировать в день проведения 2-ой инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Повышение активности «печеночных» трансаминаз: наблюдалось легкое или умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз без признаков печеночной

недостаточности (см. раздел «Побочное действие»). Частота возникновения подобных изменений возрастала при использовании препарата Актемра® совместно с препаратами, обладающими потенциальным гепатотоксическим действием (например, МТ). Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии препаратом Актемра® у пациентов с показателем АЛТ или АСТ, превышающем ВГН более чем в 1.5 раза. Терапия препаратом Актемра® не рекомендуется при показателе АЛТ или АСТ, превышающем ВГН более чем в 5 раз.

При РА следует мониторировать АЛТ и АСТ в день проведения 2-ой или 3-ей инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от активности «печеночных» трансаминаз представлены в разделе «Способ применения и дозы».

При пЮИА и сЮИА АЛТ и АСТ следует контролировать в день проведения 2-ой инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Изменение показателей липидного обмена: наблюдалось повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов) (см. раздел «Побочное действие»).

При РА, пЮИА и сЮИА следует оценивать показатели липидного обмена в день проведения 2-ой или 3-ей инфузии препаратом Актемра®. При ведении пациентов следует руководствоваться национальными рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Особенности действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене
Исследования по изучению возможности препарата Актемра® вызывать зависимость не проводились. Исходя из имеющихся данных, препарат Актемра® не обладает таким действием.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Однако, учитывая тот факт, что при терапии препаратом Актемра® часто наблюдалось головокружение, пациентам, испытывающим данную нежелательную реакцию, следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл

По 4 мл (80 мг/4 мл), 10 мл (200 мг/10 мл) или 20 мл (400 мг/20 мл) препарата во флаконы,

изготовленные из бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренные крышкой из бутилкаучука, обжатые алюминиевыми колпачками и закрытые пластмассовыми крышками; цвет колпачка и крышки соответствует цвету, которым выделена дозировка препарата на этикетке флакона и на пачке. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с картонными вкладышами (перегородками) внутри. На пачке имеется контроль вскрытия.

Упаковка на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»: 1 флакон помещают в пластиковый поддон или в картонный вкладыш, который вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона импортного.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся круглые стикеры с надписью «контроль вскрытия».

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года 6 месяцев. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Чугай Фарма Мануфактуринг Ко. Лтд., Япония

Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd, 16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya city, Tochigi, Japan

Организация, принимающая претензии потребителя

Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99
или через форму обратной связи на сайте:
www.roche.ru

*В случае упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» претензии потребителей
направлять по адресу:*

450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

тел./факс (347) 272 92 85

www.pharmstd.ru