

УТВЕРЖДЕНА

Приказами Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 17 июня 2020 г.
№ N029745, N029746

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Актемра, концентрат для приготовления инфузионного раствора 80 мг/4 мл, 200 мг/10 мл

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Активное вещество: тоцилизумаб

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон содержит

активное вещество – тоцилизумаб, 80 мг или 200 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

Один флакон 80 мг/4 мл содержит 0.10 ммоль (2.21 мг) натрия.

Один флакон 200 мг/10 мл содержит 0.20 ммоль (4.43 мг) натрия.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления инфузионного раствора.

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Актемра в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для лечения:

- активного прогрессирующего ревматоидного артрита (РА) высокой степени активности у взрослых пациентов, ранее не получавших терапию МТ,
- ревматоидного артрита (РА) средней или высокой степени активности у взрослых пациентов, с недостаточным клиническим ответом на предыдущую терапию болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) или непереносимостью одного или более БМАРП или антагонистов фактора некроза опухоли (ФНО).

Препарат Актемра может назначаться в качестве монотерапии в случае непереносимости метотрексата или в случаях, когда назначение метотрексата не показано.

Доказана эффективность комбинированной терапии препаратом Актемра и метотрексатом в предотвращении прогрессирования рентгенологически подтвержденной деструкции суставов и улучшении функционального статуса пациентов.

Препарат Актемра показан для лечения активной формы системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) у пациентов в возрасте от 2 лет и старше с недостаточным клиническим ответом на предыдущую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и системными кортикостероидами. Препарат Актемра может назначаться в качестве монотерапии (в случае непереносимости или невозможности дальнейшего лечения метотрексатом) или в комбинации с метотрексатом.

Препарат Актемра в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для лечения ювенильного идиопатического полиартрита (при положительном или отрицательном результате анализа на наличие ревматоидного фактора, а также при распространенном олигоартрите) (пЮИА) у пациентов в возрасте от 2 лет и старше, имевших недостаточный клинический ответ на предыдущую терапию метотрексатом. Препарат Актемра может назначаться в качестве монотерапии при непереносимости или невозможности дальнейшего лечения метотрексатом.

Препарат Актемра показан для лечения тяжелого или жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), индуцированного Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-XAP), у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение препаратом Актемра должен проводить врач, имеющий опыт в диагностике и лечении РА, сЮИА, пЮИА или СВЦ.

Всем пациентам, которым назначается препарат Актемра, должна выдаваться специальная памятка.

Дозирование

Пациенты с РА

Рекомендуемая доза составляет 8 мг/кг массы тела один раз в четыре недели.

Пациентам с массой тела более 100 кг применение дозе выше 800 мг на одну инфузию не рекомендуется (см. пункт 5.2).

Клинические исследования с применением доз выше 1.2 г не проводились (см. пункт 5.1).

Коррекция дозы в случае отклонения лабораторных показателей (см. пункт 4.4).

- Изменение активности печеночных ферментов

Значение показателя	Меры
Превышение верхней границы нормы (ВГН) в >1-3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого метотрексата При устойчивом повышении активности трансаминаз в данном диапазоне, снизить дозу 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 раза (подтвержденное данными повторного анализа – см. пункт 4.4)	Прервать лечение препаратом Актемра до возвращения уровня <3 x ВГН и следовать рекомендация для уровня >1 до 3 x ВГН. При стойком повышении уровня >3 x ВГН прекратить лечение препаратом Актемра
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить прием препарата Актемра

- Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов, ранее не получавших препарат Актемра, при уровне показателя АЧН <2 x 10⁹/л.

Значение показателя (число клеток x 10 ⁹ /л)	Меры
АЧН >1	Продолжать терапию без изменения дозы препарата
АЧН 0.5 - 1	Прервать лечение препаратом Возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг при повышении показателя АЧН до >1 x 10 ⁹ /л, увеличивая дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической
АЧН <0.5	Прекратить прием препарата Актемра

- Низкий уровень тромбоцитов

Значение показателя (число клеток x 10 ³ /мкл)	Меры
50 - 100	Прервать лечение препаратом При увеличении числа тромбоцитов до >100 x 10 ³ /мкл возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг, увеличивая дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью
<50	Прекратить прием препарата Актемра

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) (взрослые и дети)

Рекомендуемая для лечения СВЦ доза препарата, вводимая в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут, составляет 8 мг/кг у пациентов с массой тела ≥30 кг или 12 мг/кг у пациентов с массой тела менее 30 кг. Препарат Актемра может назначаться в монотерапии или в комбинации с кортикостероидами.

При отсутствии клинического улучшения после введения первой дозы возможно введение до 3-х дополнительных доз препарата Актемра. Интервал между последовательными введениями доз должен составлять не менее 8 часов. Введение доз, превышающих 800 мг на инфузию, пациентам с СВЦ не рекомендуется.

У пациентов с тяжелым или представляющим угрозу для жизни СВЦ, ввиду основного злокачественного новообразования, предшествующей лимфодеплецирующей химиотерапии или СВЦ, часто наблюдается цитопения или повышение активности АЛТ или АСТ.

Особые группы пациентов

Дети

Пациенты с сЮИА

Рекомендованная доза для пациентов в возрасте старше 2 лет весом от 30 кг и выше составляет 8 мг/кг один раз в 2 недели, а для пациентов весом менее 30 кг – 12 мг/кг один раз в 2 недели. Дозу необходимо рассчитывать перед каждым введением препарата исходя из массы тела пациента. Коррекция дозы возможна только в случае стойкого изменения массы тела пациента.

Безопасность и эффективность препарата Актемра для внутривенного введения у детей в возрасте младше 2-х лет не установлены.

В таблицах ниже приведены рекомендации по коррекции дозы у пациентов с сЮИА в случае отклонений лабораторных показателей. При необходимости, следует изменить дозу или прекратить прием метотрексата и/или других одновременно назначаемых препаратов, и прервать лечение тоцилизумабом до проведения клинической оценки заболевания. Учитывая большое количество возможных сопутствующих состояний, которые могут повлиять на значения лабораторных показателей у пациентов с сЮИА, решение о прекращении терапии тоцилизумабом вследствие отклонений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.

- Изменение активности печеночных ферментов

Значение показателя	Меры
>1 - 3 x ВГН	При необходимости изменить дозу совместно принимаемого метотрексата При устойчивом повышении уровня трансаминаз в данном диапазоне, прервать лечение препаратом до нормализации
>3 - 5 x ВГН	При необходимости изменить дозу совместно принимаемого метотрексата Прервать лечение препаратом Актемра до восстановления показателей до <3 x ВГН и следовать приведенным выше рекомендациям по коррекции дозы при уровне активности печеночных ферментов >1 до 3 x ВГН.

>5 x ВГН	<p>Прекратить прием препарата Актемра</p> <p>Решение о прекращении терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА вследствие отклонений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации</p>
----------	---

- Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток x 10 ⁹ /л)	Меры
АЧН >1	Продолжать терапию без изменения дозы препарата
АЧН 0.5 - 1	<p>Прервать лечение препаратом</p> <p>При увеличении АЧН до >1 x 10⁹/л возобновить лечение препаратом</p>
АЧН <0.5	<p>Прекратить прием препарата Актемра</p> <p>Решение о прекращении терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА вследствие отклонений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации</p>

- Низкий уровень тромбоцитов

Значение показателя (число клеток x 10 ³ /мкл)	Меры
50 - 100	<p>При необходимости изменить дозу совместно принимаемого метотрексата</p> <p>Прервать лечение препаратом Актемра</p> <p>При увеличении числа тромбоцитов до >100 x 10³/мкл возобновить лечение препаратом Актемра</p>
<50	<p>Прекратить прием препарата Актемра</p> <p>Решение о прекращении терапии тоцилизумабом у пациентов с сЮИА в вследствие отклонений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.</p>

Исследования по изучению снижения дозы тоцилизумаба ввиду наличия отклонений в лабораторных показателях у пациентов с сЮИА, не проводились.

Данные исследований свидетельствуют о том, что клиническое улучшение наступает в течение первых 6 недель терапии препаратом Актемра. К решению о продолжении

терапии у пациентов, состояние которых не улучшается в течение указанного срока, следует подходить с особой осторожностью.

Пациенты с пЮИА

Рекомендованная доза для пациентов в возрасте старше 2 лет весом от 30 кг и выше составляет 8 мг/кг один раз в 4 недели, а для пациентов весом менее 30 кг – 10 мг/кг один раз в 4 недели. Дозу необходимо рассчитывать перед каждым введением препарата исходя из массы тела пациента. Коррекция дозы возможна только в случае стойкого изменения массы тела пациента.

Безопасность и эффективность препарата Актемра для внутривенного введения у детей в возрасте младше 2-х лет не установлены.

В таблицах ниже приведены рекомендации по коррекции дозы в случае выявления отклонений лабораторных показателей у пациентов с пЮИА. При необходимости, следует изменить дозу или прекратить прием метотрексата и/или других одновременно назначаемых препаратов, и прервать лечение тоцилизумабом до проведения клинической оценки заболевания. Учитывая большое количество возможных сопутствующих состояний, которые могут повлиять на значения лабораторных показателей у пациентов с пЮИА, решение о прекращении терапии тоцилизумабом вследствие отклонений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.

- Изменение активности печеночных ферментов

Значение показателя	Меры
>1 - 3 x ВГН	При необходимости изменить дозу совместно принимаемого метотрексата При устойчивом повышении уровня трансаминаз в данном диапазоне, прервать лечение препаратом до нормализации показателей АЛТ/АСТ.
>3 - 5 x ВГН	При необходимости изменить дозу совместно принимаемого метотрексата Прервать лечение препаратом Актемра до восстановления показателей до <3 x ВГН и следовать приведенным выше рекомендациям по коррекции дозы при уровне активности печеночных ферментов >1 до 3 x ВГН.
>5 x ВГН	Прекратить прием препарата Актемра Решение о прекращении терапии тоцилизумабом у пациентов с пЮИА вследствие отклонений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации

- Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток x 10⁹/л)	Меры
АЧН >1	Продолжать терапию без изменения дозы препарата
АЧН 0.5 - 1	Прервать лечение препаратом При увеличении АЧН до >1 x 10 ⁹ /л возобновить лечение препаратом
АЧН <0.5	Прекратить прием препарата Актемра Решение о прекращении терапии тоцилизумабом у пациентов с пЮИА вследствие отклонений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.

- Низкий уровень тромбоцитов

Значение показателя (число клеток x 10³/мкл)	Меры
50 - 100	При необходимости изменить дозу совместно принимаемого метотрексата Прервать лечение препаратом Актемра При увеличении числа тромбоцитов до >100 x 10 ³ /мкл возобновить лечение препаратом Актемра
<50	Прекратить прием препарата Актемра Решение о прекращении терапии тоцилизумабом у пациентов с пЮИА в вследствие отклонений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.

Исследования по изучению снижения дозы тоцилизумаба ввиду наличия отклонений в лабораторных показателях у пациентов с пЮИА, не проводились.

Данные исследований свидетельствуют о том, что клиническое улучшение наступает в течение первых 12 недель терапии препаратом Актемра. К решению о продолжении терапии у пациентов, состояние которых не улучшается в течение указанного срока, следует подходить с особой осторожностью.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекция дозы для пациентов 65 лет и старше не требуется.

Почечная недостаточность

Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Применение препарата Актемра у пациентов с

почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени не изучалось (см. пункт 5.2). У данных пациентов необходимо тщательно контролировать функцию почек.

Печеночная недостаточность

Безопасность и эффективность препарата Актемра у пациентов с печеночной недостаточностью не изучались. Определенных рекомендаций по использованию препарата у таких пациентов не существует.

Способ применения

Пациентам с РА, сЮИА, пЮИА и СВЦ препарат Актемра после разведения вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут.

Пациенты с РА, сЮИА, пЮИА и СВЦ с массой тела ≥ 30 кг

Препарат Актемра разводят с соблюдением мер асептики в стерильном апиrogenном растворе хлорида натрия (0.9%, 9 мг/мл) для инъекций до объема 100 мл.

Инструкции по разведению раствора перед его введением приведены в пункте 6.6.

Пациенты с сЮИА, пЮИА и СВЦ с массой тела < 30 кг

Препарат Актемра разводят в асептических условиях в стерильном апиrogenном растворе хлорида натрия (0.9%, 9 мг/мл) для инъекций до объема 50 мл.

Инструкции по разведению раствора перед его введением приведены в пункте 6.6.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленным в пункте 6.1.
- острые инфекционные заболевания и хронические инфекции в стадии обострения (см. пункт 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживание

С целью улучшения отслеживания применения биологических препаратов в медицинской документации пациента следует записывать торговое название и номер серии препарата.

Инфекции

У пациентов, получающих иммуносупрессанты (в т. ч. препарат Актемра) наблюдались серьезные случаи развития инфекционных заболеваний, в некоторых случаях с летальным исходом (см. пункт 4.8 Нежелательные реакции). Не следует начинать лечение препаратом у пациентов с активным инфекционным процессом (см. пункт 4.3). При развитии тяжелой формы инфекционного заболевания лечение препаратом Актемра следует прекратить до момента его излечения (см. пункт 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (например, при дивертикулите, сахарном диабете, интерстициальной болезни легких).

Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов с ревматоидным артритом имеющих среднетяжелую или тяжелую степень тяжести, сЮИА или пЮИА, получающих биологические препараты, с целью раннего выявления серьезных

инфекционных заболеваний, так как симптомы острого воспаления могут быть ослаблены вследствие подавления данными препаратами острой фазы воспаления. При оценке пациента на предмет возможной инфекции необходимо провести тесты на влияние тоцилизумаба на С-реактивный белок (СРБ), число нейтрофилов, признаки и симптомы инфекций. Пациентов (в том числе пациентов младшего возраста с сЮИА/пЮИА, которые в силу возраста не могут сообщить о симптомах) и родителей/опекунов детей с сЮИА/пЮИА необходимо проинформировать о важности немедленного обращения к врачу при любых симптомах инфекционного заболевания для своевременной оценки состояния и назначения соответствующего лечения.

Туберкулез

До назначения препарата Актемра, как и при назначении других биологических препаратов для лечения РА, сЮИА или пЮИА, следует провести предварительное обследование пациентов на выявление латентной формы туберкулеза. При выявлении латентной формы туберкулеза перед началом лечения препаратом следует провести стандартный курс противотуберкулезной терапии. Врачам следует помнить о риске ложноотрицательного результата внутрикожной туберкулиновой пробы и анализа крови на определение уровня интерферона-гамма, особенно у пациентов с тяжелыми формами заболевания или со сниженной иммунной функцией.

Пациентам необходимо рекомендовать обратиться к врачу в случае появления во время или после терапии тоцилизумабом признаков/симптомов, характерных для туберкулеза (непрекращающийся кашель, потеря веса, субфебрильная лихорадка).

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 были включены в клинические исследования с применением тоцилизумаба.

Осложнения дивертикулита

У пациентов с РА, получавших препарат Актемра, сообщалось о нечастых случаях осложнения дивертикулита в виде прободной грыжи (см. пункт 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Актемра у пациентов с язвенными процессами или прободениями тонкого кишечника в анамнезе. Пациенты с признаками, возможно указывающими на осложненный дивертикулит (боль в животе, кровотечение и/или необъяснимые изменения стула и лихорадка), должны быть немедленно обследованы с целью раннего выявления дивертикулита, возможно связанного с желудочно-кишечной перфорацией.

Реакции гиперчувствительности

Сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, связанными с инфузией препарата Актемра (см. пункт 4.8). Подобные реакции могут быть более тяжелыми и представляющими угрозу жизни у пациентов с реакциями гиперчувствительности во время предыдущих инфузий, несмотря на проведенную премедикацию стероидами и антигистаминными препаратами. Во время инфузии препаратом Актемра следует обеспечить наличие надлежащих медикаментов, необходимых для купирования возможной анафилактической реакции. При развитии анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности введение препарата следует немедленно прекратить и в дальнейшем не возобновлять терапию препаратом.

Активное заболевание печени и печеночная недостаточность

Терапия препаратом Актемра, особенно одновременно с метотрексатом, может быть ассоциирована с повышением активности печеночных трансаминаз. В этой связи при назначении препарата пациентам с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью следует проявлять осторожность (см. пункты 4.2 и 4.8).

Гепатотоксичность

В период лечения препаратом Актемра часто сообщалось о случаях транзиторного или периодического повышения активности печеночных трансаминаз легкой или умеренной степени (см. пункт 4.8). Частота подобных случаев была выше при совместном применении с препаратами с потенциальным гепатотоксическим действием (например, с метотрексатом). При наличии клинических показаний рекомендуется проведение других функциональных тестов печени, в том числе определение уровня билирубина.

В период лечения препаратом Актемра сообщалось о случаях тяжелого лекарственного поражения печени, в том числе острой печеночной недостаточности, гепатите и желтухе (см. пункт 4.8). Тяжелые случаи лекарственного поражения печени наблюдались в срок от 2 недель до более 5 лет от начала лечения препаратом Актемра. Сообщалось о случаях печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации органа. Пациентов следует предупредить о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов нарушения функции печени.

К решению о начале терапии препаратом Актемра у пациентов с уровнем АЛТ или АСТ >1.5 x ВГН необходимо подходить с осторожностью. В случае если уровень АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более, чем в 5 раз, лечение препаратом Актемра не рекомендуется.

У пациентов с РА, сЮИА и пЮИА уровень АЛТ и АСТ должен контролироваться каждые 4-8 недель в течение первых 6 месяцев терапии, а затем – каждые 12 недель. Рекомендации по коррекции дозы в зависимости от уровня трансаминаз приведены в пункте 4.2. В случае повышения уровня АЛТ или АСТ до $>3-5$ x ВГН, лечение препаратом Актемра необходимо прекратить.

Гематологические нарушения

Применение тоцилизумаба (8 мг/кг) в комбинации с метотрексатом может приводить к снижению числа нейтрофилов и тромбоцитов (см. пункт 4.8). У пациентов, ранее получавших терапию антагонистами ФНО, существует повышенный риск развития нейтропении.

Пациентам, ранее не получавшим терапию препаратом Актемра, не рекомендуется начинать лечение, если абсолютное число нейтрофилов (АЧН) составляет менее 2×10^9 /л. С осторожностью следует подходить к лечению пациентов с низким уровнем тромбоцитов (число тромбоцитов $<100 \times 10^3$ /мкл). Не рекомендуется продолжать терапию в случае, если число нейтрофилов или тромбоцитов опускается ниже уровня 0.5×10^9 /л или 50×10^3 /мкл, соответственно.

Тяжелая нейтропения может приводить к повышению риска серьезных инфекций, несмотря на то, что на сегодняшний день в клинических исследованиях с применением препарата Актемра очевидная связь между снижением числа нейтрофилов и развитием серьезных инфекций не выявлена.

У пациентов с РА уровни нейтрофилов и тромбоцитов должны контролироваться каждые 4-8 недель после начала терапии, а затем – в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями. Рекомендации по коррекции дозы в зависимости от уровня нейтрофилов и тромбоцитов приведены в пункте 4.2.

У пациентов с сЮИА и пЮИА контроль уровня нейтрофилов и тромбоцитов необходимо проводить во время второй инфузии и в дальнейшем в соответствии с клиническими протоколами (см. пункт 4.2).

Показатели липидного обмена

У пациентов, получавших тоцилизумаб, наблюдалось повышение показателей липидного обмена: общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (см. пункт 4.8). У большинства пациентов повышение коэффициента атерогенности не наблюдалось, а повышение уровня общего холестерина поддавалось гиполипидемической терапии.

У пациентов с РА, сЮИА и пЮИА показатели липидного обмена должны контролироваться каждые 4-8 недель после начала терапии. Лечение должно проводиться в соответствии с клиническими протоколами по терапии гиперлипидемии.

Неврологические расстройства

Следует проявлять бдительность в отношении симптомов, потенциально указывающих на возможное развитие демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. На сегодняшний день способность препарата Актемра вызывать демиелинизацию центральной нервной системы неизвестна.

Злокачественные новообразования

Риск злокачественного новообразования повышается у пациентов с РА. Иммуномодулирующие лекарственные препараты могут повышать риск развития злокачественного новообразования.

Вакцинация

Не следует проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией тоцилизумабом, поскольку безопасность подобной комбинации не установлена. В рандомизированном открытом исследовании иммунный ответ на 23-валентную полисахаридную вакцину и вакцину столбнячного анатоксина у взрослых пациентов с РА, получавших Актемра в комбинации с метотрексатом, был сравним с ответом, наблюдавшимся у пациентов, получавших только метотрексат. Всем пациентам, особенно пациентам с сЮИА и пЮИА, до начала лечения препаратом Актемра, рекомендуется пройти вакцинацию в соответствии с национальным календарем прививок. У пациентов, получающих терапию иммуносупрессивными препаратами, следует соблюдать интервал между иммунизацией живыми вакцинами и началом терапии препаратом в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

У пациентов с РА повышен риск развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Лечение патологий, являющихся фактором риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия) проводится в рамках стандартной терапевтической практики.

Комбинированное применение с антагонистами ФНО

Данные по совместному применению препарата Актемра и антагонистов ФНО или других биологических препаратов для лечения РА, сЮИА и пЮИА отсутствуют. Применение препарата Актемра вместе с другими биологическими препаратами не рекомендуется.

Натрий

Максимальная доза препарата Актемра 1200 мг содержит 1.17 ммоль (или 26.55 мг) натрия. Этот факт должен учитываться у пациентов, соблюдающих диету с контролируемым содержанием натрия. Дозы препарата Актемра ниже 1025 мг содержат менее 1 ммоль (23 мг) натрия, т.е. практически не содержат натрия.

Применение у детей

Пациенты с сЮИА

Синдром активации макрофагов (САМ) является серьезным и опасным для жизни состоянием, которое может развиваться у пациентов с сЮИА. В клинических исследованиях применение тоцилизумаба у пациентов во время эпизода активного САМ не изучалось.

4.5 Взаимодействие с другими препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия препарата Актемра с другими лекарственными средствами проводились только с участием взрослых пациентов.

Одновременное однократное введение тоцилизумаба в дозе 10 мг/кг и метотрексата в дозе 10-25 мг 1 (один) раз в неделю не оказывало клинически значимого влияния на экспозицию метотрексата.

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил какого-либо воздействия метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или кортикостероидов на клиренс тоцилизумаба.

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* с использованием культуры гепатоцитов человека, было показано, что ИЛ-6 подавляет экспрессию изоферментов СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4. Применение тоцилизумаба нормализует экспрессию этих изоферментов.

В исследовании с участием пациентов с РА через неделю после однократного приема тоцилизумаба уровни симвастатина (СYP3A4) снижались на 57% до уровня, аналогичного или незначительно выше такового у здоровых людей.

В начале или после прекращения курса терапии тоцилизумабом следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими индивидуально подобранные дозы лекарственных средств, которые метаболизируются с участием изоферментов СYP450 3A4, 1A2 или 2C9 (например, метилпреднизолон, дексаметазон [с риском развития синдрома отмены глюкокортикоидов]), аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, теofilлин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины). Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов возможно потребуется коррекция дозы

этих препаратов. Учитывая длительный период полувыведения тоцилизумаба ($T_{1/2}$), его действие на активность изоферментов CYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время терапии препаратом Актемра и в течение 3-х месяцев после ее завершения.

Беременность

Безопасность и эффективность применения тоцилизумаба при беременности изучены недостаточно. Исследование на животных показало повышенный риск самопроизвольного выкидыша/внутриутробной гибели плода при введении препарата в высоких дозах (см. пункт 5.3). Потенциальный риск для людей не установлен.

Не следует применять препарат Актемра во время беременности, за исключением тех случаев, когда имеется обоснованная клиническая необходимость.

Кормление грудью

Неизвестно, выводится ли тоцилизумаб с грудным молоком у человека. Исследования выделения тоцилизумаба с молоком животных не проводились. 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.

Фертильность

Данные доклинических исследований не предполагают влияние на фертильность в результате терапии тоцилизумабом.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Актемра оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами (см. пункт 4.8, головокружение).

4.8 Нежелательные реакции

Краткая характеристика профиля безопасности

К наиболее часто наблюдаемым нежелательным реакциям (НР) на препарат Актемра (возникшим как минимум у 5% пациентов, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с БПРП) относились инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, артериальная гипертензия и повышение уровня АЛТ.

Наиболее серьезными НР были серьезные инфекции, осложнения дивертикулита и реакции гиперчувствительности.

Пациенты с РА

Безопасность тоцилизумаба оценивалась в ходе четырех плацебо-контролируемых исследований (исследования II, III, IV и V) и одного исследования с применением

метотрексата в контрольной группе (исследование I), а также в период продления проведения этих исследований (см. пункт 5.1).

В четырех исследованиях (исследования I, III, IV и V) контролируемый «двойной слепой» период составил 6 месяцев, а в исследовании II он достигал 2 лет. При этом 774 пациента получали тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг в комбинации с метотрексатом, 1870 пациентов – в дозе 8 мг в комбинации с метотрексатом/другими БПРП и 288 пациентов – монотерапию тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг.

Популяция пациентов, принимавших препарат длительное время, включала всех пациентов, получивших как минимум одну дозу препарата, как в двойном слепом контролируемом периоде исследований, так и в открытом расширенном периоде этих исследований. Из 4009 пациентов 3577 пациентов получали терапию не менее 6 месяцев, 3296 пациентов – не менее 1 года, 2806 пациентов – не менее 2 лет и 1222 пациентов – в течение 3 лет.

В *Таблице 1* перечислены нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований и/или в пострегистрационный период применения препарата Актемра согласно спонтанным сообщениям, литературным данным и случаям из программ неинтервенционных исследований. Нежелательные реакции распределены по классам систем органов согласно MedDRA. Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$). Для каждой категории частоты нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени их тяжести.

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими БПРП, в течение двойного слепого периода исследований и пострегистрационного наблюдения

Класс систем органов согласно MedDRA	Категории частоты с терминами предпочтительного употребления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей	Целлюлит, пневмония, инфекции ротовой полости, вызванные <i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i>	Дивертикулит	
Желудочно-кишечные нарушения		Боль в животе, язвенный стоматит, гастрит	Стоматит, язва желудка	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, зуд, крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона ³

Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение массы тела, повышение уровня общего билирубина*		
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Лейкопения, нейтропения, гипофибриногенемия		
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакции анафилаксии (с летальным исходом) ^{1,2,3}
Нарушения метаболизма и питания	Гиперхолестеринемия*		Гипертриглицеридемия	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Периферический отек, реакции гиперчувствительности		
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, одышка		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Нефролитиаз	
Эндокринные нарушения			Гипотиреоз	

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Лекарственное поражение печени, гепатит, желтуха, очень редко: печеночная недостаточность
--	--	--	--	---

* включая повышения концентраций, обнаруженные в ходе рутинного лабораторного мониторинга (см. ниже)

¹ см. пункт 4.3

² см. пункт 4.4

³ о нежелательной реакции сообщалось в период пострегистрационного наблюдения, но данная реакция не наблюдалась в контролируемых клинических исследованиях. Категория частоты была оценена как верхний предел 95% доверительного интервала, исходя из общего количества пациентов, получавших тоцилизумаб в исследованиях.

Инфекции

По данным 6-месячных контролируемых исследований частота всех инфекций при введении тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПРП составила 127 случаев на 100 пациенто-лет в сравнении с 112 случаями на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПРП. В популяции пациентов, принимавших препарат длительное время, общая частота инфекций составила 108 случаев на 100 пациенто-лет.

По данным 6-месячных контролируемых клинических исследований частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПРП, составила 5.3 случая на 100 пациенто-лет в сравнении с 3.9 случаями на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПРП. При монотерапии тоцилизумабом частота серьезных инфекций составила 3.6 случая на 100 пациенто-лет по сравнению с монотерапией метотрексатом (1.5 случаев на 100 пациенто-лет).

В популяции пациентов, принимавших препарат длительное время, общая частота серьезных инфекций (бактериальных, вирусных и грибковых) составила 4.7 случаев на 100 пациенто-лет. Сообщения о серьезных инфекциях, в некоторых случаях со смертельным исходом, включали: активный туберкулез (внутрилегочный и внелегочный), инвазивные легочные инфекции (кандидоз, аспергиллез, кокцидиоидомикоз, пневмоцистная пневмония), пневмония, целлюлит, инфекции, вызванные *Herpes zoster*, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериальный артрит. Также сообщалось о случаях развития оппортунистических инфекций.

Интерстициальная болезнь легких

В случае нарушения функции легких риск развития инфекций возрастает. Во время пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких (включая пневмонит и фиброз легких), в том числе с летальным исходом.

Перфорация желудочно-кишечного тракта

Во время проведения 6-месячных контролируемых исследований в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, общая частота перфораций ЖКТ составила 0.26 случаев на 100 пациенто-лет, а в популяции пациентов, принимавших препарат длительное время - 0.28 случаев на 100 пациенто-лет. В основном, о случаях перфорации ЖКТ

сообщалось в виде осложнений дивертикулита, включая разлитой гнойный перитонит, перфорацию нижних отделов ЖКТ, свищ и абсцесс.

Инфузионные реакции

Во время проведения 6-месячных контролируемых исследований нежелательные реакции, связанные с инфузией (определенные реакции, возникающие во время или в течение 24 часов после инфузии), были выявлены у 6.9% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПРП, и у 5.1% пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПРП. Нежелательными реакциями, которые отмечались во время введения препарата, главным образом были эпизоды повышения артериального давления. Нежелательные реакции, которые отмечались в течение 24 часов после окончания введения препарата: головная боль и реакции со стороны кожных покровов (сыпь, крапивница). Наблюдавшиеся реакции не приводили к ограничению терапии.

Частота случаев развития реакций анафилаксии (в общей сложности у 8 из 4009 пациентов, 0.2%) была в несколько раз выше у пациентов, получавших препарат в дозе 4 мг/кг, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 8 мг/кг. В контролируемых и открытых клинических исследованиях клинически значимые реакции гиперчувствительности, обусловленные введением тоцилизумаба и потребовавшие прекращения лечения, отмечались у 1.4% (56/4009) пациентов. В основном, данные реакции наблюдались в период между 2-й и 5-й инфузией тоцилизумаба (см. пункт 4.4). В период пострегистрационного применения препарата сообщалось о реакциях анафилаксии с летальным исходом, связанных с применением тоцилизумаба (см. пункт 4.4).

Иммунногенность

В 6-месячных контролируемых исследованиях в общей сложности 2876 пациентов обследованы с целью выявления антител к тоцилизумабу. У 46 (1.6%) пациентов были обнаружены антитела, у 6 из них имели место клинически значимые реакции гиперчувствительности; 5 из 6 пациентов прекратили прием препарата. У 30 пациентов (1.1%) выявлены нейтрализующие антитела.

Гематологические нарушения:

Нейтрофилы

В 6-месячных контролируемых исследованиях снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ было отмечено у 3.4% пациентов, которым тоцилизумаб вводили в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПРП, по сравнению с менее чем 0.1% пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПРП. Приблизительно в половине случаев снижение АЧН ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ возникало в течение 8 недель после начала лечения. Снижение числа нейтрофилов ниже $0.5 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 0.3% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПРП. Сообщалось о случаях инфекционных заболеваний на фоне нейтропении.

Во время контролируемого «двойного слепого» периода, а также во время длительного применения препарата, картина и частота снижения числа нейтрофилов соответствовала таковой, зарегистрированным в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

Тромбоциты

В 6-месячных контролируемых исследованиях снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$ было отмечено у 1.7% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПРП, по сравнению с менее чем 1% пациентов, получавших плацебо в

комбинации с БПРП. Данные изменения не сопровождались развитием эпизодов кровотечения.

В течение контролируемого «двойного слепого» периода, а также во время длительного применения препарата, картина и частота снижения числа тромбоцитов соответствовала результатам, зарегистрированным в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

Во время пострегистрационного применения препарата поступали очень редкие сообщения о случаях панцитопении.

Повышение активности печеночных трансаминаз

В ходе проведения 6-месячных клинических исследований транзиторное повышение активности АЛТ/АСТ (более чем в 3 раза превышающее ВГН) наблюдалось у 2.1% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, и у 4.9% пациентов, получавших метотрексат, а также у 6.5% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПРП, и у 1.5% пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПРП.

Добавление к монотерапии тоцилизумабом препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием (например, метотрексат), приводило к увеличению частоты случаев повышения активности трансаминаз. Повышение активности АЛТ/АСТ более чем в 5 раз превышающее ВГН наблюдалось у 0.7% пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом, и у 1.4% пациентов, получавших тоцилизумаб в комбинации с БПРП. При этом большинство пациентов прекратили терапию препаратом. Во время контролируемого «двойного слепого» периода при рутинном мониторинге лабораторных показателей, у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПРП, частота превышения верхней границы нормы непрямого билирубина составила 6.2%. В общей сложности у 5.8% пациентов наблюдалось повышение уровня непрямого билирубина в >1-2 x ВГН, у 0.4% пациентов уровень непрямого билирубина превышал 2 x ВГН.

Во время контролируемого «двойного слепого» периода, а также при длительном применении препарата, картина и частота повышения уровней АЛТ/АСТ соответствовала таковым, зарегистрированным в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

Показатели липидного обмена

Во время 6-месячных контролируемых исследований у пациентов часто наблюдалось повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП). Стойкое повышение показателя общего холестерина >6.2 ммоль/л наблюдалось приблизительно у 24% пациентов, а стойкое повышение показателя ЛПНП ≥ 4.1 ммоль/л – у 15% пациентов. Повышение уровня липидов поддавались лечению гиполипидемическими средствами.

В течение контролируемого «двойного слепого» периода, а также во время длительного применения препарата, картина и частота повышения показателей липидного обмена соответствовала таковым, зарегистрированным в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

Злокачественные новообразования

На сегодняшний день имеется недостаточно клинических данных для оценки частоты возникновения злокачественных опухолей после применения тоцилизумаба.

Исследования долгосрочной безопасности препарата в настоящее время продолжаются.

Кожные реакции

В период пострегистрационного применения были получены очень редкие сообщения о синдроме Стивенса-Джонсона.

Пациенты с сЮИА и пЮИА

Ниже представлена информация о безопасности тоцилизумаба у детей с пЮИА и сЮИА. В целом, профиль нежелательных реакций у данной категории пациентов аналогичен профилю безопасности толицизумаба у пациентов с РА (см. пункт 4.8).

В *Таблице 2* представлены нежелательные реакции на препарат у пациентов с пЮИА и сЮИА, по классам систем органов согласно MedDRA, Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

Таблица 2. Нежелательные реакции у пациентов с сЮИА и пЮИА, получающих тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом

Класс систем органов	Термин предпочтительного употребления	Частота		
		Очень часто	Часто	Нечасто
<i>Инфекции и инвазии</i>				
	Инфекции верхних дыхательных путей	пЮИА, сЮИА		
	Назофарингит	пЮИА, сЮИА		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
	Тошнота		пЮИА	
	Диарея		пЮИА, сЮИА	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
	Инфузионные реакции		пЮИА ¹ , сЮИА ²	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
	Головная боль	пЮИА	сЮИА	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
	Повышение уровней трансаминаз печени		пЮИА	
	Снижение числа нейтрофилов	сЮИА	пЮИА	
	Снижение числа тромбоцитов		сЮИА	пЮИА
	Повышение уровня холестерина		сЮИА	пЮИА

1. Случаи инфузионных реакций у пациентов с пЮИА включали головную боль, тошноту, гипотензию, но не ограничивались данными НР

2. Случаи инфузионных реакций у пациентов с сЮИА включали сыпь, крапивницу, диарею, неприятное чувство в эпигастральной области, артралгию и головную боль, но не ограничивались данными НР

Пациенты с пЮИА

Безопасность тоцилизумаба при внутривенном введении изучалась у 188 пациентов детского возраста (2-17 лет) с пЮИА. Общее количество пациентов, получивших данное лекарственное средство, составило 184.4 пациенто-лет. В *Таблице 2* представлены данные о частоте нежелательных реакций у пациентов с пЮИА. В целом, типы нежелательных реакций у пациентов с пЮИА совпадали с типами реакций, наблюдаемых у пациентов с РА и сЮИА, см. пункт 4.8. По сравнению со взрослыми пациентами с РА, у детей с пЮИА более часто наблюдались такие реакции, как головная боль, тошнота и снижение числа нейтрофилов. Повышение уровня холестерина наблюдалось реже, чем у взрослых пациентов с РА.

Инфекции

Частота возникновения инфекций во всей популяции пациентов, получавших тоцилизумаб, составила 163.7 случаев на 100 пациенто-лет. К наиболее распространенным нежелательным явлениям относились назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Частота развития серьезных инфекций была количественно выше у пациентов с массой тела менее 30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг (12.2 случаев на 100 пациенто-лет), по сравнению с пациентами с массой тела от 30 кг и более, получавших препарат в дозе 8 мг/кг (4.0 случая на 100 пациенто-лет). Частота случаев инфекций, приводящих к необходимости прерывания терапии, также была количественно выше у пациентов с массой тела менее 30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг (21.4%) по сравнению с пациентами с массой тела от 30 кг и более, получавших препарат в дозе 8 мг/кг (7.6%).

Инфузионные реакции

В качестве инфузионной реакции у пациентов с пЮИА определялись все явления, имевшие место во время инфузии или в течение 24 часов после нее. Во всей популяции пациентов, получавших тоцилизумаб, у 11 пациентов (5.9%) реакции возникли во время инфузии, а у 38 пациентов (20.3%) – в течение 24 часов после инфузии. К наиболее распространенным реакциям, имевшим место во время инфузии, относились головная боль, тошнота и снижение артериального давления; самыми распространенными реакциями, возникшими в течение 24 часов после инфузии, были головокружение и снижение артериального давления. В целом, реакции, наблюдавшиеся во время инфузии и в течение 24 часов после нее, были аналогичны реакциям, имевшим место у пациентов с РА и сЮИА (см. пункт 4.8).

О случаях клинически значимых реакций гиперчувствительности, связанных с использованием тоцилизумаба и потребовавших прекращения терапии, не сообщалось.

Иммуногенность

У одного пациента из группы пациентов с массой тела менее 30 кг, получавших препарат в дозе 10 мг/кг, были обнаружены положительные антитела к тоцилизумабу без развития реакции гиперчувствительности. Как следствие, данный пациент был исключен из исследования.

Нейтрофилы

При рутинном мониторинге лабораторных показателей всей исследуемой популяции, снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ имело место у 3.7% пациентов.

Тромбоциты

При рутинном мониторинге лабораторных показателей всей исследуемой популяции, снижение числа тромбоцитов до уровня $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$ наблюдалось у 1% пациентов. Данные изменения не сопровождалось развитием эпизодов кровотечения.

Повышение активности печеночных трансаминаз

При рутинном мониторинге лабораторных показателей всей исследуемой популяции, повышение активности АЛТ/АСТ (более чем в 3 раза превышающее ВГН) имело место у 3.7% и <1% пациентов, соответственно.

Показатели липидного обмена

При рутинном мониторинге лабораторных показателей во время исследования с внутривенным введением препарата Актемра (WA19977) у 3.4 % и 10.4 % пациентов наблюдалось повышение уровня холестерина ЛПНП до ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до ≥ 200 мг/дл от исходного уровня, соответственно.

Пациенты с сЮИА

Профиль безопасности препарата Актемра при внутривенном введении был изучен у 112 пациентов с сЮИА в возрасте от 2 до 17 лет. В двойном слепом контролируемом клиническом исследовании 75 пациентов в течение 12 недель получали терапию тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг или 12 мг/кг в зависимости от массы тела. Через 12 недель или в момент перехода на терапию Актемра, ввиду усугубления течения заболевания, пациенты получали терапию в открытой фазе дополнительного лечения.

В целом, нежелательные реакции у пациентов с сЮИА были аналогичны реакциям, наблюдавшимся у пациентов с РА (см. пункт 4.8). В *Таблице 2* представлены данные о частоте нежелательных реакций на препарат у пациентов с сЮИА. По сравнению со взрослыми пациентами с РА, у детей в сЮИА более часто наблюдались такие реакции, как назофарингит, снижение числа нейтрофилов, повышение активности трансаминаз и диарея. Повышение уровня холестерина у пациентов с сЮИА наблюдалось реже, чем у пациентов с РА.

Инфекции

В контролируемой фазе исследования продолжительностью 12 недель частота всех инфекций в группе пациентов, получавших терапию тоцилизумабом, составила 344.7 случаев на 100 пациенто-лет в сравнении с 287 случаями на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо. В открытой фазе дополнительного лечения (часть II) общая частота инфекций оставалась на уровне 306.6 случаев на 100 пациенто-лет.

В контролируемой фазе исследования продолжительностью 12 недель частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, составила 11.5 случаев на 100 пациенто-лет.

В течение одного года в открытом расширенном периоде исследования общий уровень серьезных инфекций оставался стабильным на уровне 11,3 на 100 пациенто-лет. Сообщалось, что серьезные инфекции не отличались от таковых у пациентов с РА, за исключением ветряной оспы и среднего отита.

Инфузионные реакции

В качестве инфузионной реакции у пациентов с сЮИА определялось любое явление, возникающее во время или в течение 24 часов после инфузии. В контролируемой фазе исследования продолжительностью 12 недель у 4% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом, во время инфузии зарегистрированы нежелательные явления. У

одного пациента терапия тоцилизумабом была отменена в связи с развитием тяжелого, представляющего угрозу для жизни ангионевротического отека.

В контролируемой фазе исследования продолжительностью 12 недель у 16% пациентов, получавших тоцилизумаб, и у 5.4% пациентов, получавших плацебо, инфузионная реакция развилась в течение 24 часов после инфузии. Случаи инфузионной реакции включали в т. ч. сыпь, крапивницу (в том числе один случай серьезной реакции), диарею, дискомфорт в эпигастрии, артралгию, головную боль, но не ограничивались этими реакциями.

У одного из 112 пациентов (<1%), получавших тоцилизумаб в контролируемой и открытой фазе исследования, зарегистрирована клинически значимая реакция гиперчувствительности, ассоциированная с терапией тоцилизумабом и потребовавшая ее отмены.

Иммуногенность

В начале исследования все 112 пациентов прошли обследование на наличие антител к тоцилизумабу. Антитела к тоцилизумабу были выявлены у 2 пациентов, у одного из этих пациентов развилась реакция гиперчувствительности, что привело к отмене лечения. Частота случаев образования антител к тоцилизумабу может быть занижена ввиду влияния присутствия тоцилизумаба на результаты анализа, а также по причине наблюдения более высокой концентрации препарата в крови детей, по сравнению со взрослыми пациентами.

Нейтрофилы

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в ходе контролируемой фазы исследования продолжительностью 12 недель, снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ имело место у 7% пациентов, получавших тоцилизумаб, и не наблюдалось у пациентов, получавших плацебо.

В открытой продолжающейся фазе исследования снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ зарегистрировано у 15% пациентов, получающих тоцилизумаб.

Тромбоциты

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в ходе контролируемой фазы исследования продолжительностью 12 недель, снижение числа тромбоцитов $\leq 100 \times 10^3/\text{мкл}$ наблюдалось у 1% пациентов, получавших тоцилизумаб, и у 3% пациентов, получавших плацебо.

В открытой продолжающейся фазе исследования снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$ зарегистрировано у 3% пациентов, получающих тоцилизумаб. Данные изменения не сопровождались развитием эпизодов кровотечения.

Повышение активности печеночных трансаминаз

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в ходе контролируемой фазы исследования продолжительностью 12 недель, повышение активности АЛТ/АСТ (более чем в 3 раза превышающее ВГН) имело место у 5% и 3% пациентов, соответственно, в группе тоцилизумаба, и у 0% пациентов в группе плацебо.

В открытой продолжающейся фазе исследования повышение активности АЛТ/АСТ (более чем в 3 раза превышающее ВГН) имело место в группе тоцилизумаба у 12% и 4% пациентов, соответственно.

Иммуноглобулин G (IgG)

Уровень IgG во время терапии снижался. В определенных точках исследования у 15 пациентов наблюдалось снижение концентрации IgG до нижней границы нормы.

Показатели липидного обмена

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в ходе контролируемой фазы исследования продолжительностью 12 недель (исследование WA18221) у 13.4 % и 33.3 % пациентов наблюдалось повышение уровня холестерина ЛПНП до ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до ≥ 200 мг/дл от исходного уровня в любое время в процессе лечения, соответственно.

В открытой продолжающейся фазе исследования (WA18221) у 13.2 % и 27.7 % пациентов наблюдалось повышение уровня холестерина ЛПНП до ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до ≥ 200 мг/дл от исходного уровня в любое время в процессе лечения, соответственно.

Пациенты с СВЦ:

Безопасность применения тоцилизумаба при СВЦ была оценена в ретроспективном анализе данных клинических исследований, в которых 51 пациент получал внутривенно тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (12 мг/кг у пациентов с массой тела менее 30 кг) с дополнительным применением высоких доз кортикостероидов или без них при тяжелом или угрожающем жизни СВЦ, индуцированном Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (ХАР). В среднем вводили 1 дозу тоцилизумаба (диапазон 1-4 дозы).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Казахстан:

ТОО «Рош Казахстан»,

050020, г. Алматы, ул. Луганского, 137,

Бизнес-центр «Керуен»

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com

4.9 Передозировка

Доступные данные о передозировке препаратом Актемра ограничены. В одном случае непреднамеренной передозировки препарата в дозе 40 мг/кг у па4-8циента с множественной миеломой нежелательных реакций не отмечено.

Не отмечалось также серьезных нежелательных реакций у здоровых добровольцев, которые получали однократно тоцилизумаб в дозе до 28 мг/кг, но при этом наблюдалась нейтропения, требующая на снижения дозы.

Дети

Случаев передозировки у детей не наблюдалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Иммунодепрессанты. Ингибиторы интерлейкина. Тоцилизумаб.

Код АТХ L04AC07

Механизм действия

Тоцилизумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранно-связанными рецепторами ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). Было показано, что тоцилизумаб ингибирует sIL-6R и mIL-6R-опосредованную передачу сигналов. ИЛ-6 представляет собой плеiotропный провоспалительный цитокин, продуцируемый различными типами клеток, включая Т- и В-клетки, моноциты и фибробласты. ИЛ-6 участвует в разнообразных физиологических процессах, таких как активация Т-клеток, индукция секреции иммуноглобулина, выработку ферментов острого воспаления печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 участвует в патогенезе заболеваний, включая воспалительные заболевания, остеопороз и новообразования.

Пациенты с РА

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях с применением тоцилизумаба наблюдалось резкое снижение уровней С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточного амилоида А (САА) и фибриногена. В соответствии с влиянием на реактанты острой фазы, лечение тоцилизумабом было связано со снижением количества тромбоцитов в пределах нормальных значений. Отмечалось повышение уровней гемоглобина в результате ингибирования тоцилизумабом производства гепсидина, опосредованного ИЛ-6, и, соответственно, повышения доступности железа. У пациентов, получавших тоцилизумаб, снижение уровня СРБ до нормального уровня наблюдалось уже на 2-й неделе, при этом оно сохранялось на одном уровне на протяжении всего курса терапии.

У здоровых добровольцев, получавших тоцилизумаб в дозах от 2 до 28 мг/кг, абсолютное число нейтрофилов снижалось до минимального уровня через 3-5 дней после введения препарата. После этого, число нейтрофилов восстанавливалось к исходному уровню дозозависимым образом. У пациентов с РА, получавших тоцилизумаб, наблюдалась аналогичная клиническая картина абсолютного числа нейтрофилов после введения тоцилизумаба (см. пункт 4.8).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность тоцилизумаба в отношении купирования признаков и симптомов РА оценивалась в 5 рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследованиях. В исследования I-V были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с активным РА в соответствии с критериями Американской Коллегии Ревматологов (ACR), у которых на момент начала исследования имелось по меньшей мере 8 болезненных и 6 отечных суставов.

В исследовании I тоцилизумаб вводили внутривенно каждые 4 недели в качестве монотерапии. В исследованиях I, III и V тоцилизумаб вводили внутривенно каждые 4 недели I в комбинации с метотрексатом или пациенты получали плацебо и метотрексат. В исследовании IV тоцилизумаб вводили внутривенно каждые 4 недели с другими базисными противоревматическими препаратами (БПРП) с контролем по плацебо и другим БПРП. Первичной конечной точкой во всех пяти исследованиях

являлось процентное соотношение пациентов с ответом на терапию ACR20 (согласно классификации Американской Коллегии Ревматологов, 20%-й уровень снижения симптомов РА) на 24-й неделе.

В исследовании I участвовало 673 пациента, которые не получали метотрексат в течение 6 месяцев до рандомизации, не прекращали предыдущую терапию метотрексатом вследствие клинически значимых токсических реакций или отсутствия терапевтического ответа. Большинство пациентов (67%) не получали терапию метотрексатом ранее. Тоцилизумаб вводили в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели в качестве монотерапии. В группе сравнения были пациенты, получавшие метотрексат один раз в неделю (доза повышалась от 7.5 до 20 мг (максимально) в неделю в течение 8-недельного периода).

В исследовании II, 2-х летнем исследовании с запланированными анализом на 24-й, 52-й и 104-й неделях, участвовали 1196 пациентов, с неполным клиническим ответом на терапию метотрексатом. Каждые четыре недели пациенты получали тоцилизумаб в дозе 4 или 8 мг/кг или плацебо в слепом режиме на протяжении 52 недель в комбинации с фиксированной дозой метотрексата (10-25 мг 1 раз в неделю). После 52-й недели все пациенты могли получать лечение тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в открытом режиме. 86% завершивших исследование пациентов, изначально рандомизированных в группу плацебо+метотрексат, получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в течение 2-го года исследования. Первичной конечной точкой на 24-й неделе являлось процентное соотношение пациентов с ответом ACR20. На 52-й и 104-й неделях дополнительными первичными точками являлись предотвращение повреждения суставов и улучшение функционального статуса пациента.

В исследовании III оценивали 623 пациента с неполным клиническим ответом на терапию метотрексатом. Каждые четыре недели пациенты получали тоцилизумаб в дозе 4 или 8 мг/кг или плацебо в комбинации с фиксированной дозой метотрексата (10-25 мг 1 раз в неделю).

В исследовании IV оценивали 1220 пациентов с неполным клиническим ответом на получаемую ими противоревматическую терапию, включавшую один или несколько БПРП. Каждые четыре недели пациенты получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг или плацебо в комбинации с фиксированной дозой БПРП.

В исследовании V оценивали 499 пациентов с неполным клиническим ответом или непереносимостью одного или нескольких анти-ФНО препаратов. Перед рандомизацией терапия анти-ФНО препаратами прекращалась. Каждые четыре недели пациенты получали тоцилизумаб в дозе 4 или 8 мг/кг или плацебо в комбинации с фиксированной дозой метотрексата (10-25 мг 1 раз в неделю).

Клинический ответ

Во всех исследованиях пациенты, получавшие тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, имели статистически значимый выраженный ответ ACR20, 50 или 70 через 6 месяцев по сравнению с контрольной группой (Таблица 3). В исследовании I была продемонстрирована более высокая эффективность тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг по сравнению с активным препаратом сравнения - метотрексатом.

Эффективность лечения была сравнимой среди пациентов и не зависела от уровня ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию

развивался быстро (уже на 2-й неделе) и выраженность ответа во время лечения продолжала улучшаться. В открытых исследованиях продления терапии I-V продолжительный долговременный ответ сохранялся на протяжении более 3 лет.

Во всех исследованиях у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, отмечались значительные улучшения всех отдельных компонентов показателя ACR, включая количество болезненных и отечных суставов, оценку общего состояния здоровья врачом и пациентом, индекс инвалидизации, оценку боли, уровень СРБ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо+МТ или БПРП.

У пациентов, участвовавших в исследованиях I-V, исходный показатель индекса активности заболевания DAS28 составлял 6.5-6.8. У пациентов, получавших тоцилизумаб наблюдалось значительно снижение показателя DAS28 (среднее улучшение) относительно исходного уровня (3.1-3.4) по сравнению с пациентами из контрольной группы (1.3-2.1). Процентное отношение пациентов, достигших клинической ремиссии по классификации DAS28 через 24 недели (DAS28 <2.6), в группе тоцилизумаба было значительно выше (28-34%), чем в контрольной группе (1-12%). В исследовании II, 65% пациентов достигли показателя DAS28 <2.6 на 104-й неделе по сравнению с 48% на 52-й неделе и 33% - на 24-й неделе.

По данным сводного анализа исследований II, III и IV, процентное отношение пациентов с ответами ACR20, 50 и 70 было значительно выше в группе тоцилизумаб 8 мг/кг + БПРП, чем в группе тоцилизумаб 4 мг/кг + БПРП (59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%, соответственно) (p <0.03). Аналогично, доля пациентов, достигших ремиссии DAS28 (DAS28 <2.6) была значительно выше (31% vs. 16% соответственно), чем у пациентов, получавших тоцилизумаб 8 мг/кг + БПРП, чем у пациентов, получавших тоцилизумаб 4 мг/кг + БПРП (p <0.0001).

Таблица 3. Ответы ACR в контролируемых исследованиях (контроль по плацебо/МТ/БПРП), (% пациентов)

Неделя	Исследование I AMBITION		Исследование II LITHE		Исследование III OPTION		Исследование IV TOWARD		Исследование V RADIATE	
	ТЦЗ 8 мг/кг	МТ	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	ПБО + МТ	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	ПБО + МТ	ТЦЗ 8 мг/кг + БПРП	ПБО+ БПРП	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	ПБ+ МТ
	N=286	N=284	N=398	N=393	N=205	N=204	N=803	N=413	N=170	N=158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

ТЦЗ - Тоцилизумаб

МТ - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БПРП - Базисный противовоспалительный препарат

- ** - $p < 0.01$, ТЦЗ vs. ПБО + МТ/БПРП
 *** - $p < 0.0001$, ТЦЗ vs. ПБО + МТ/БПРП

Хороший клинический ответ

Через 2 года терапии тоцилизумаб+метотрексат у 14% пациентов наблюдался значительный клинический ответ (ACR70 сохранялся на протяжении 24 недель и более).

Рентгенологический ответ

В исследовании II у пациентов с неполным ответом на лечение метотрексатом, проводилась рентгенологическая оценка торможения деструкции суставов, которая выражалась как изменение модифицированного индекса Шарпа и его компонентов, индекса эрозии суставов и индекса сужения суставной щели. Рентгенологическая оценка показала значительно более низкий уровень прогрессирования деструкции суставов у пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с пациентами из контрольной группы (Таблица 4).

Во время открытой фазы исследования продления терапии II ингибирование прогрессирования деструкции суставов у пациентов, получавших тоцилизумаб+метотрексат, сохранялось в течение второго года терапии. Среднее изменение суммарного индекса Шарпа-Гено по сравнению с исходным значением на 104-й неделе было значительно ниже в группе пациентов, получавших тоцилизумаб 8 мг/кг+МТ ($p < 0.0001$), чем в группе плацебо+МТ.

Таблица 4. Средние значения рентгенологических изменений на 52-й неделе исследования II

	ПБО + МТ (+ ТЦЗ начиная с 24-й недели) N = 393	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ N = 398
Суммарный индекс Шарпа-Гено	1.13	0.29*
Индекс эрозии	0.71	0.17*
Индекс сужения суставной щели (JSN)	0.42	0.12*

ПБО - Плацебо

МТ - Метотрексат

ТЦЗ - Тоцилизумаб

* - $p \leq 0.0001$, ТЦЗ vs. ПБО + МТ

** - $p < 0.005$, ТЦЗ vs. ПБО + МТХ

У 85% пациентов (n=348), получавших терапию тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом в течение года, не зарегистрировано прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) по сравнению с 67% пациентов, получавших плацебо+метотрексат (n=290) ($p \leq 0.0001$). Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет терапии (83%; n=353). У 93% пациентов (n=271) отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии.

Показатели качества жизни и состояния здоровья

Пациенты, получавшие тоцилизумаб, сообщали об улучшениях при заполнении всех опросников, используемых для оценки качества жизни и состояния здоровья (Опросник оценки состояния здоровья – индекс инвалидизации [HAQ-DI], краткий

опросник-36 [SF-36], Опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания [FACIT]). У пациентов, получавших препарат Актемра, наблюдались статистически значимые улучшения показателей индекса HAQ-DI по сравнению с пациентами, которым назначались БПРП. Во время открытой фазы исследования II улучшение функционального статуса сохранялось вплоть до 2 лет. На 52-й неделе среднее изменение индекса HAQ-DI составило -0.58 в группе тоцилизумаб 8 мг/кг+MT по сравнению с -0.39 в группе плацебо+MT. В первой группе изменение индекса HAQ-DI сохранялось и на 104-й неделе исследования (-0.61).

Уровни гемоглобина

Терапия тоцилизумабом статистически значимо приводила к повышению уровня гемоглобина к 24-й неделе по сравнению с терапией БПРП ($p < 0.0001$). Среднее значение показателя уровня гемоглобина увеличивалось ко 2-й неделе лечения и оставалось в пределах нормы в течение всех 24 недель терапии.

Сравнение монотерапии тоцилизумабом и адалимумабом

В исследовании VI (WA19924), 24-недельном двойном слепом исследовании сравнения режимов монотерапии тоцилизумабом и адалимумабом, участвовали 326 пациентов с РА с непереносимостью метотрексата, а также пациенты, для которых терапия метотрексатом была признана неприемлемой с клинической точки зрения (включая пациентов с недостаточным ответом на метотрексат). Пациенты в группе тоцилизумаба получали препарат внутривенно в дозе 8 мг/кг один раз в четыре недели и подкожную инъекцию плацебо один раз в 2 недели. Пациенты в группе адалимумаба получали 40 мг препарата подкожно один раз в 2 недели и внутривенную инфузию плацебо 1 раз в 4 недели. Статистически значимый превосходящий эффект лечения был отмечен в пользу тоцилизумаба по сравнению с адалимумабом в контроле активности заболевания от исходного уровня на 24-й неделе для первичной конечной точки изменения DAS28 и для всех вторичных конечных точек (Таблица 5).

Таблица 5: Показатели эффективности в исследовании WA19924

	АДЛ + РВО (в/в)	ТЦЗ + РВО (п/к)	р-значение ^(а)
	N = 162	N = 163	
Первичная конечная точка – среднее изменение относительно исходного значения на 24-й неделе			
DAS28 (среднее скорректированное значение)	-1.8	-3.3	
Разность средних скорректированных значений (95% ДИ)	-1.5 (-1.8, -1.1)		<0.0001
Вторичные конечные точки - % пациентов с ответом на 24-й неделе^(b)			
DAS28 <2.6, n (%)	17 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤3.2, n (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
ответ ACR20, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
ответ ACR50, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
ответ ACR70, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

^a р-значение корректируется по локализации и продолжительности РА для всех конечных точек и исходного значения для всех последующих конечных точек.

^b В случае отсутствия данных ответ считается не достигнутым. Множественность контролируется с помощью процедуры Бонферрони-Холма

Общий клинический профиль нежелательных реакций был сходным для тоцилизумаба и адалимумаба. Процентное соотношение пациентов с серьезными нежелательными явлениями в обеих терапевтических группах было аналогичным (тоцилизумаб 11.7% и адалимумаб 9.9%). Типы нежелательных реакций в группе тоцилизумаба совпадали с известным профилем безопасности препарата, а частота возникновения реакций соответствовала значениям, указанным в *Таблице 1*. Более высокая частота инфекций и паразитарных заболеваний была зарегистрирована в группе тоцилизумаба (48%) по сравнению с группой адалимумаба (42%), тогда как различий в частоте возникновения серьезных инфекций не было (3.1% в обеих группах). Оба препарата вызывали схожий характер изменения лабораторных показателей (снижение уровней нейтрофилов и тромбоцитов, увеличение уровней АСТ, АЛТ и липидов), однако величина изменения и частота выраженных отклонений были выше в группе тоцилизумаба. У четырех (2.5%) пациентов в группе тоцилизумаба и у двух (1.2%) пациентов в группе адалимумаба отмечалось снижение числа нейтрофилов 3 или 4 степени по СТС (Common Toxicity Criteria - Общие Критерии Токсичности). У 11 (6.8%) пациентов в группе тоцилизумаба и 5 (3.1%) пациентов в группе адалимумаба наблюдалось повышение уровня АЛТ 2 степени и выше (СТС). Среднее повышение уровня ЛПНП по сравнению с исходным значением составило 0.64 ммоль/л (25 мг/дл) у пациентов, получавших тоцилизумаб, и 0.19 ммоль/л (7 мг/дл) у пациентов, получавших адалимумаб. Профиль безопасности, наблюдавшийся в группе тоцилизумаба, совпадал с известным профилем безопасности препарата; новых или неожиданных нежелательных реакций на препарат выявлено не было (см. *Таблицу 1*).

MT-наивные пациенты, ранний РА

В исследовании VII (WA19926), 2-летнем исследовании с запланированным первичным анализом на 52-ой неделе, оценивали 1162 взрослых пациентов с активным ранним РА от умеренной до тяжелой степени тяжести заболевания (средняя продолжительность заболевания ≤ 6 месяцев), ранее не получавших МТ. Приблизительно 20% пациентов ранее получали лечение БПП, за исключением МТ. В этом исследовании оценивалась эффективность внутривенного введения тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели в комбинации с МТ; внутривенной монотерапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг и монотерапии МТ в купировании признаков и симптомов, а также скорости прогрессирования повреждения суставов в течение 104-х недель. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших ремиссии DAS28 (DAS28 <2.6) на 24-й неделе терапии. Значительно более высокая доля пациентов в группах терапии тоцилизумаб 8 мг/кг+МТ и монотерапии тоцилизумабом достигла первичной конечной точки по сравнению в группе терапии только МТ. Группа тоцилизумаб 8 мг/кг+МТ также показала статистически значимые результаты по ключевым вторичным конечным точкам. Более высокий в численном отношении ответ на терапию по сравнению с монотерапией МТ наблюдался в группе монотерапии тоцилизумабом 8 мг/кг во всех вторичных конечных точках, включая рентгенологические конечные точки. В этом исследовании ремиссия ACR/EULAR (Boolean & Index) также анализировалась как предварительно определенные конечные точки исследования, с более высоким ответом на терапию, наблюдаемым в группах тоцилизумаба. Результаты исследования VII приведены в *Таблице 6*.

Таблица 6: Результаты эффективности для исследования VII (WA19926): MT-наивные пациенты, ранний РА

	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	ТЦЗ 8 мг/кг + ПБО	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ	ПБО + МТ
	N=290	N=292	N=288	N=287

		Первичная конечная точка			
Ремиссия DAS28					
Неделя 24	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
Основные вторичные конечные точки					
Ремиссия DAS28					
Неделя 52	n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR					
Неделя 24	ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
	ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
	ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
Неделя 52	ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
	ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)
	ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)
HAQ-DI (скорректированное среднее изменение относительно исходных значений)					
Неделя 52		-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Рентгенологические конечные точки (среднее изменение от исходных данных)					
Неделя 52	mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
	Оценка эрозии	0.05**	0.15	0.25	0.63
	JSN	0.03	0.11	0.17	0.51
Рентгенологическая прогрессия отсутствует (изменение от исходных данных по mTSS ≤ 0)		226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Эксплоративная конечная точка					
Неделя 24:	Ремиссия по ACR/EULAR определение ремиссии по критериям Boolean, n (%)	47 (18.4) [‡]	38 (14.2)	43 (16.7) [‡]	25 (10.0)
	Ремиссия по ACR/критерий оценки по определению EULAR, n (%)	73 (28.5) [‡]	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
Неделя 52:	Ремиссия по ACR/EULAR определение ремиссии по критериям Boolean, n (%)	59 (25.7) [‡]	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
	Ремиссия по ACR/критерий оценки по определению EULAR, n (%)	83 (36.1) [‡]	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS - модифицированная общая оценка Шарпа

EULAR - Европейская лига по борьбе с ревматизмом

JSN - Индекс сужения суставной щели

ПБО - Плацебо

Все сравнения эффективности vs. плацебо+МТ. *** $p \leq 0.0001$; ** $p < 0.001$; * $p < 0.05$;
‡ p -значение < 0.05 vs. плацебо+МТ, но конечная точка была эсплоративной (не включена в иерархию статистического тестирования и поэтому не контролировалась на множественность)

Дети

Пациенты с сЮИА

Клиническая эффективность

Эффективность тоцилизумаба для лечения активного сЮИА оценивалась в 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в двух параллельных группах. Общую длительность заболевания пациентов, включенных в исследование, составляла, по меньшей мере, 6 месяцев в активной фазе, но без обострения, требующего применения кортикостероидов в дозах, превышающих 0.5 мг/кг преднизолона или эквивалентного препарата. Эффективность терапии в отношении синдрома активации макрофагов не исследовалась.

Пациенты (как получавшие метотрексат, так и не получавшие метотрексат) были рандомизированы в две группы (тоцилизумаб : плацебо = 2 : 1): 75 пациентов получали инфузии тоцилизумаба один раз в две недели в дозе 8 мг/кг (дети с массой тела ≥ 30 кг) или 12 мг/кг (дети с массой тела < 30 кг) и 37 пациентам назначались инфузии плацебо (1 раз в две недели). У пациентов с ответом ЮИА ACR70, допускалось снижение дозы кортикостероидов, начиная с 6-й недели. Через 12 недель или после прекращения приема препарата в результате усугубления течения заболевания, пациенты получали лечение в открытой фазе исследования в дозе, рассчитанной на основании веса.

Клинический ответ

Первичной конечной точкой исследования являлось процентное соотношение пациентов, имевших как минимум 30% улучшение базового показателя ЮИА ACR (ЮИА ACR30 ответ) на 12-й неделе при отсутствии лихорадки (отсутствие температуры $\geq 37.5^\circ\text{C}$ в предшествующие 7 дней). 85% (64/75) пациентов из группы тоцилизумаба и 24.3% (9/37) пациентов из группы плацебо достигли конечной точки. Разница была статистически значимой ($p < 0.0001$).

В Таблице 7 показано количество пациентов (%) с ответами ЮИА ACR30, 50, 70 и 90

Таблица 7. Уровни ЮИА ACR ответов на 12-й неделе (% пациентов)

Частота ответа	Тоцилизумаб N = 75	Плацебо N = 37
ЮИА ACR 30	90.7% ¹	24.3%
ЮИА ACR 50	85.3% ¹	10.8%
ЮИА ACR 70	70.7% ¹	8.1%
ЮИА ACR 90	37.3% ¹	5.4%

¹ $p < 0.0001$, тоцилизумаб vs. плацебо

Системные эффекты

У 85% пациентов с лихорадкой вследствие ЮИА на начальном этапе лечения через 12 недель терапии тоцилизумабом лихорадка не наблюдалась (отсутствие температуры $\geq 37.5^\circ\text{C}$ в предшествующие 14 дней) по сравнению с 21% пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$).

Скорректированное среднее изменение оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) после 12 недель терапии тоцилизумабом снизилось до 41 пункта (от 0 до 100 пунктов) по сравнению со снижением на 1 пункт у пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$).

Снижение дозы кортикостероидов

У пациентов с ответом ЮИА ACR70, допускалось снижение дозы кортикостероидов. У семнадцати (24%) пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с 1 (3%) пациентом, получавшим плацебо, удалось снизить дозу кортикостероидов как минимум на 20%, без последующего обострения ЮИА ACR30 или появления системных симптомов на 12-й неделе ($p=0.028$). Снижение дозы кортикостероидов продолжалось: 44 пациента прекратили прием пероральных кортикостероидов на 44 неделе, сохраняя при этом ответы ЮИА ACR.

Показатели качества жизни и состояния здоровья

На 12-ой неделе терапии доля пациентов в группе тоцилизумаба, показала минимальное клинически значимое улучшение в вопроснике по оценке состояния здоровья детей и индекса инвалидизации CHAQ-DI (Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index), определяемое как индивидуальное снижение общего балла на ≥ 0.13 , была значительно выше, чем доля пациентов в группе плацебо, 77% против 19% ($p < 0.0001$).

Лабораторные показатели

В начале исследования у 50 из 75 (67%) пациентов из группы тоцилизумаба уровень гемоглобина был ниже нижней границы нормы (ННГ). У 40 (80%) из этих пациентов на 12-ой неделе терапии наблюдалось повышение уровня гемоглобина до нормальных значений по сравнению с 7% (2/29) в группе плацебо ($p < 0.0001$).

Пациенты с пЮИА

Клиническая эффективность

Эффективность тоцилизумаба была оценена в исследовании WA19977, состоящем из трех частей, в том числе в открытой фазе продления терапии у детей с активным пЮИА. Часть I состояла из 16-недельного подготовительного периода активной терапии тоцилизумабом ($n=188$); за ней следовала Часть II, 24-недельный рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый период отмены ($n=163$); за которой следовала Часть III, 64-недельный открытый период исследования. В Части I, пациенты с массой тела ≥ 30 кг получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели, всего 4 дозы. Пациенты с массой тела < 30 кг были рандомизированы в 1:1 группы для приема тоцилизумаба 8 мг/кг или 10 мг/кг внутривенно каждые 4 недели для 4 доз. Пациенты, прошедшие первый этап исследования и имевшие к 16-й неделе как минимум ответ на лечение ACR30 (по сравнению с исходным значением), были включены в «слепой» период исследования (Часть II, период ожидания, т.е. без приема препарата). В части II исследования, пациенты были рандомизированы на получение тоцилизумаба (в той же дозе, что и в Части I) или плацебо в соотношении 1:1; в обеих группах пациенты были стратифицированы на параллельное получение метотрексата или кортикостероидов. Каждый пациент продолжал участие во второй части исследования до 40-й недели или до тех пор, пока состояние пациента не соответствовало критериям обострения ЮИА ACR30 (относительно 16-й недели) и пациент не имел возможности возобновления терапии тоцилизумабом (в той же дозе, которая была получена в Части I).

Клинический ответ

Первичной конечной точкой исследования являлось процентное соотношение пациентов с обострением ЮИА ACR30 на 40-й неделе по сравнению с состоянием пациентов на 16-й неделе. У 48.1% (39/81) пациентов из группы плацебо и у 25.6% (21/82) пациентов, получавших тоцилизумаб, наблюдалось обострение заболевания. Эта разница была значительной со статистической точки зрения ($p=0.0024$).

По завершении Части I исследования ответы ACR 30/50/70/90 составили 89.4%, 83.0%, 62.2%, и 26.1%, соответственно.

В *Таблице 8* показано количество пациентов (%), у которых наблюдались ответы ACR 30, 50, и 70 на 40-й неделе исследования (Часть II – период ожидания) относительно исходных значений. В данном статистическом анализе пациенты с обострением и не перешедшие на прием тоцилизумаба во второй части, а также пациенты, выбывшие из исследования, классифицировались в качестве субъектов без ответа на терапию. Дополнительные анализы ответов ЮИА ACR, в которых учитывались данные, полученные на 40-й неделе независимо от наличия обострения заболевания, показали, что к 40-й неделе 95.1% пациентов, получавших непрерывную терапию тоцилизумабом, имели ответ ACR30 или выше.

Таблица 8. Ответы ЮИА ACR на 40-й неделе относительно исходных значений (% пациентов)

Частота ответа	Тоцилизумаб N=82	Плацебо N=81
ACR 30	74.4%*	54.3%*
ACR 50	73.2%*	51.9%*
ACR 70	64.6%*	42.0%*

* $p < 0.01$, тоцилизумаб vs. плацебо

По сравнению с группой плацебо, у пациентов, получавших тоцилизумаб, значительно сократилось число пораженных суставов относительно исходного значения (скорректированные средние значения изменений -14.3 против -11.4, $p=0.0435$). Общая оценка врача активности заболевания по шкале от 0 до 100 мм у пациентов, получавших тоцилизумаб, снизилась более значительно, чем у тех, кто получал плацебо (скорректированные средние значения изменений -45.2 мм против -35.2 мм, $p=0.0031$).

Скорректированное среднее изменение оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) после 40 недель терапии тоцилизумабом соответствовало 32.4 мм по шкале от 0 до 100 мм у пациентов, получавших тоцилизумаб, и 22.3 мм у пациентов из группы плацебо (высокая статистическая значимость; $p=0.0076$).

Частота ответа ACR была численно ниже у пациентов с предшествующей терапией биологическими препаратами, как показано в *Таблице 9* ниже.

Таблица 9. Количество и доля (%) пациентов с обострениями ACR30 ЮИА и доля (%) пациентов с ответами ACR30/50/70/90 ЮИА на 40-й неделе, с учетом предыдущего использования биологических препаратов (ИТТ-популяция – Часть II исследования)

	Плацебо		Тоцилизумаб (все группы)	
	Да (N = 23)	Нет (N = 58)	Да (N = 27)	Нет (N = 55)
Терапия биологическими препаратами				
Обострение ЮИА ACR30	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
Ответ ЮИА ACR30	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
Ответ ЮИА ACR50	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
Ответ ЮИА ACR70	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
Ответ ЮИА ACR90	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

**ITT-популяция - Intention to Treat, группа пациентов, включенных в исследование и начавших проходить лечение*

У пациентов, которым был назначен тоцилизумаб, отмечалось меньшее количество обострений ACR30 и более высокая общая частота ответов ACR по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, независимо от того, применялась ли ранее терапия биологическими препаратами.

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)

Эффективность препарата Актемра для лечения СВЦ была оценена в ретроспективном анализе данных клинических исследований Т-клеточной терапии рецепторами химерного антигена (CAR, тизагенлеклеусел и аксикабтаген цилолеуцел) для терапии гемобластозов. Пациенты получали лечение тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг (12 мг/кг для пациентов с массой тела <30 кг) в комбинации или без дополнительного введения высоких доз кортикостероидов при тяжелой или угрожающей жизни СВЦ; оценивали включали только первый эпизод СВЦ. Популяция для оценки эффективности в когорте тизагенлеклеусела включала 28 мужчин и 23 женщины (всего 51 пациент), средний возраст пациентов - 17 лет (диапазон 3–68 лет). Медиана времени от начала развития СВЦ до введения первой дозы тоцилизумаба составила 3 дня (диапазон 0–18 дней). Регрессия СВЦ определялась как отсутствие лихорадки и отмена вазопрессоров в течение по крайней мере 24 часов. Пациентов считали ответившими на лечение, если СВЦ разрешился в течение 14 дней после введения первой дозы тоцилизумаба и если потребовалось не более 2 доз препарата Актемра, а также для лечения не использовались никакие препараты, кроме препарата Актемра и глюкокортикостероидов. Тридцать девять пациентов (76.5%; 95% ДИ: 62.5–87.2%) достигли ответа. В независимой когорте из 15 пациентов в возрасте от 9 до 75 лет с СВЦ, индуцированным аксикабтаген цилолеуцелом, 53% ответили на терапию.

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило на неопределенное время обязательство представлять результаты исследований с применением препарата Актемра во всех подгруппах педиатрической популяции при лечении синдрома высвобождения цитокинов, связанного с терапией Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (ХАР).

5.2 Фармакокинетические свойства

Пациенты с РА

Внутривенное введение

Фармакокинетика (ФК) тоцилизумаба определена в результате популяционного фармакокинетического анализа базы данных 3552 пациентов с РА, получавших

одночасовую инфузию тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели в течение 24-х недель или тоцилизумаба в дозе 162 мг, вводимого подкожно один раз в неделю или каждую вторую неделю в течение 24-х недель.

Для тоцилизумаба при применении в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели характерны следующие средние расчетные показатели (прогнозируемое значение \pm CO (стандартное отклонение)): площадь под кривой в равновесном состоянии (AUC) = 38000 ± 13000 мкг \times ч/мл, минимальная концентрация (C_{\min}) = 15.9 ± 13.1 мкг/мл и максимальная концентрация (C_{\max}) = 182 ± 50.4 мкг/мл; коэффициенты накопления для AUC и C_{\max} были невысокими, 1.32 и 1.09 соответственно. Коэффициент кумуляции был выше для C_{\min} (2.49), что ожидалось из-за нелинейного клиренса при низких концентрациях. Равновесное состояние было достигнуто после первого введения для C_{\max} и через 8 и 20 недель для AUC и C_{\min} , соответственно. Показатели AUC, C_{\min} и C_{\max} возрастали при увеличении массы тела. При массе тела ≥ 100 кг прогнозируемые значения (\pm CO) AUC, C_{\min} и C_{\max} тоцилизумаба в равновесном состоянии составляли 50000 ± 16800 мкг \times ч/мл, 24.4 ± 17.5 мкг/мл и 226 ± 50.3 мкг/мл, соответственно, что выше, чем средние показатели экспозиции в популяции пациентов (т. е. при различной массе тела), приведенные выше. Кривая зависимости «доза-эффект» сглаживается при более высокой экспозиции, что приводит к меньшему увеличению эффективности при каждом поэтапном увеличении концентрации тоцилизумаба, поэтому у пациентов, получавших дозы >800 мг тоцилизумаба не наблюдалось клинически значимого повышения эффективности. Таким образом, не рекомендуется введение доз, превышающих 800 мг на одну инфузию (см. пункт 4.2).

Распределение

У пациентов с РА центральный объем распределения составил 3.72, периферический объем распределения - 3.35, а объем распределения в равновесном состоянии составил 7.07.

Элиминация

После внутривенного введения процесс выведения тоцилизумаба из системного кровотока протекает в два этапа. Общий клиренс тоцилизумаба зависит от концентрации и представляет собой сумму линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс оценивался в качестве параметра в популяционном фармакокинетическом анализе и составил 9.5 мл/ч. 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.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) тоцилизумаба зависит от концентрации. В равновесном состоянии после приема тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели эффективное значение $T_{1/2}$ снижалось с уменьшением концентраций доз препарата с 18 до 6 дней.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба не меняются с течением времени. При введении доз из расчета 4 и 8 мг/кг каждые четыре недели отмечается более чем дозозависимое увеличение AUC и C_{\min} . Значения C_{\max} увеличиваются прямо пропорционально повышению дозы. В равновесном состоянии расчетные показатели AUC и C_{\min} были в 3.2 и 30 раз выше при введении дозы из расчета 8 мг/кг по сравнению с дозой 4 мг/кг, соответственно.

Особые категории пациентов

Почечная недостаточность: Специальных исследований по изучению фармакокинетики тоцилизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. У большинства пациентов, учтенных в популяционном фармакокинетическом анализе, была нормальная функция почек или нарушение функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта <80 мл/мин и ≥ 50 мл/мин), которое не влияло на фармакокинетику тоцилизумаба.

Печеночная недостаточность: Специальных исследований фармакокинетики тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось.

Возраст, пол, расовая принадлежность: Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых пациентов с ревматоидным артритом показал, что возраст, пол и этническая принадлежность не влияют на фармакокинетику тоцилизумаба.

Пациенты с сЮИА:

Фармакокинетику тоцилизумаба определяли с помощью популяционного фармакокинетического анализа базы данных 140 пациентов с сЮИА, получавших тоцилизумаб из расчета 8 мг/кг (пациенты с массой тела ≥ 30 кг); 12 мг/кг (пациенты с массой тела <30 кг) один раз в 2 недели; 162 мг тоцилизумаба подкожно один раз в неделю (пациенты с весом ≥ 30 кг), 162 мг подкожно каждые 10 дней или каждые 2 недели (пациенты с весом менее 30 кг).

Таблица 10. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm CO$) при равновесном состоянии после внутривенного введения тоцилизумаба у пациентов сЮИА

Параметр	8 мг/кг 1 раз в 2 недели (масса тела ≥ 30 кг)	12 мг/кг 1 раз в 2 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 = 2 недели при внутривенном режиме введения

После внутривенной инфузии 90% равновесное состояние было достигнуто к 8-й неделе как при введении доз из расчета 12 мг/кг (масса тела <30 кг), так и при введении 8 мг/кг один раз в 2 недели (масса тела ≥ 30 кг).

У пациентов с сЮИА центральный объем распределения составил 1.87 л, периферический – 2.14 л, объем распределения в равновесном состоянии – 4.01 л. Линейный клиренс, рассчитываемый в качестве параметра в популяционном фармакокинетическом анализе, составил 5.7 мл/ч.

Период полувыведения тоцилизумаба у пациентов с сЮИА на 12-й неделе терапии составляет до 16 суток в обеих весовых категориях (8 мг/кг при массе тела ≥ 30 кг и 12 мг/кг при массе тела <30 кг).

Пациенты с пЮИА:

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба оценивали с использованием популяционного фармакокинетического анализа данных 237 пациентов с пЮИА, получавших тоцилизумаб в дозах 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели (пациенты с весом ≥ 30 кг), 10 мг/кг внутривенно каждые 4 недели (пациенты с массой тела менее 30 кг), 162 мг подкожно каждые 2 недели (пациенты с массой тела ≥ 30 кг), или 162 мг подкожно каждые 3 недели (пациенты с массой тела менее 30 кг).

Таблица 11. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm CO$) при равновесном состоянии после внутривенного введения тоцилизумаба у пациентов с пЮИА

Параметры	8 мг/кг 1 раз в 4 недели (масса тела ≥ 30 кг)	10 мг/кг 1 раз в 4 недели (масса тела < 30 кг)
Максимальная концентрация (C_{max}), мкг/мл	<u>183 \pm 42.3</u>	<u>168 \pm 24.8</u>
Минимальная концентрация (C_{trough}), мкг/мл	<u>6.55 \pm 7.93</u>	<u>1.47 \pm 2.44</u>
Средняя концентрация (C_{mean}), мкг/мл	<u>42.2 \pm 13.4</u>	<u>31.6 \pm 7.84</u>
Кумулятивная C_{max}	<u>1.04</u>	<u>1.01</u>
Кумулятивная C_{trough}	<u>2.22</u>	<u>1.43</u>
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» AUC_{τ}^*	<u>1.16</u>	<u>1.05</u>

* τ = 4 недели при внутривенном режиме введения

После внутривенного введения препарата 90% равновесное состояние было достигнуто к 12-й неделе при введении доз из расчета 10 мг/кг (масса тела < 30 кг) и к 16-й неделе при введении дозы 8 мг/кг (масса тела ≥ 30 кг).

Период полувыведения тоцилизумаба у пациентов с пЮИА составляет до 16 суток в обеих весовых категориях (доза 8 мг/кг для массы тела ≥ 30 кг и 10 мг/кг для массы тела < 30 кг) в равновесном состоянии во время интервала между введениями препарата.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при введении повторных доз и генотоксичности, не демонстрируют наличие особых рисков для людей.

Исследования канцерогенности не проводились, поскольку считается, что канцерогенный потенциал моноклональным антителам IgG1 не свойственен.

Имеющиеся доклинические данные демонстрируют влияние ИЛ-6 на 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. Кроме этого, при проведении шестимесячных исследований по изучению хронической токсичности у яванских макак и у мышей с недостаточностью ИЛ-6 нарушения пролиферации не наблюдалось.

Имеющиеся доклинические данные не предполагают влияния терапии тоцилизумабом на фертильность. В исследованиях по изучению хронической токсичности у яванских макак и у мышей с недостаточностью ИЛ-6 отрицательного влияния тоцилизумаба на

эндокринные или репродуктивные органы не обнаружено. Не обнаружено прямого или опосредованного неблагоприятного влияния на беременность или внутриутробное развитие при внутривенном введении тоцилизумаба яванским макакам на ранних сроках гестационного периода. Однако, во время исследования внутриутробной токсичности, проведенного на яванских макаках, 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/сут в сравнении с плацебо или меньшим уровнем вводимых доз. Несмотря на то, что ИЛ-6, по-видимому, не является критическим цитокином в развитии плода или иммунологической регуляции системы мать-плод, взаимосвязь этих явлений с введением тоцилизумаба не может быть исключена.

Применение мышинового аналога тоцилизумаба не оказывало токсичного действия на ювенильных мышей. В частности, не наблюдалось нарушения роста скелета, иммунной функции и полового созревания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Сахароза
Полисорбат 80
Динатрия фосфата додекагидрат
Натрия дигидрофосфата дигидрат
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Препарат Актемра не следует комбинировать с другими лекарственными средствами, за исключением упомянутых в пункте 6.6.

6.3 Срок годности

2.5 года
Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

Препарат помещают во флаконы из бесцветного нейтрального стекла типа 1 вместимостью 10 мл (для дозировки 80мг/4мл) или 20 мл (для дозировки 200мг/10мл), укупоренные пробками из бутилкаучука с покрытием из фтористого полимера и алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Инструкции по восстановлению раствора перед использованием

Перед использованием лекарственные средства для парентерального введения необходимо осмотреть на наличие твердых посторонних включений или изменения цвета. Восстановлению подлежат только прозрачные или опалесцирующие растворы, от бесцветного до светло-желтого цвета, не имеющие видимых посторонних включений.

Пациенты с РА и СВЦ с массой тела ≥ 30 кг

Рассчитать количество препарата Актемра, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)). В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% стерильного апиrogenного раствора натрия хлорида, одноразовым стерильным шприцем следует отобрать количество раствора натрия хлорида, эквивалентное рассчитанному объему препарата Актемра. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с концентратом отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный пакет с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора Актемра должен быть равным 100 мл. Для перемешивания во избежание пенообразования аккуратно перевернуть пакет.

Дети

Пациенты с сЮИА, пЮИА и СВЦ с массой тела ≥ 30 кг

Рассчитать количество препарата Актемра, необходимое для введения пациенту (из расчета **0.4 мл на 1 кг** массы тела (0.4 мл/кг)). В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% стерильного апиrogenного раствора натрия хлорида, одноразовым стерильным шприцем следует отобрать количество раствора натрия хлорида, эквивалентное рассчитанному объему препарата Актемра. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с тоцилизумабом отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный пакет с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл. Для перемешивания во избежание пенообразования аккуратно перевернуть пакет.

Пациенты с сЮИА и СВЦ с массой тела < 30 кг

Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета **0.6 мл на 1 кг** массы тела (0.4 мл/кг)). В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% стерильного апиrogenного раствора натрия хлорида, одноразовым стерильным шприцем следует отобрать количество раствора натрия хлорида, эквивалентное рассчитанному объему препарата Актемра. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с тоцилизумабом отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный пакет с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл. Для перемешивания во избежание пенообразования аккуратно перевернуть пакет.

Пациенты с пЮИА с массой тела < 30 кг

Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета **0.5 мл на 1 кг** массы тела (0.5 мл/кг)). В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% стерильного апиrogenного раствора натрия хлорида, одноразовым стерильным шприцем следует отобрать количество раствора натрия хлорида, эквивалентное рассчитанному объему препарата Актемра. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с тоцилизумабом отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в

инфузионный пакет с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл. Для перемешивания во избежание пенообразования аккуратно перевернуть пакет.

Препарат Актемра предназначен исключительно для одноразового применения. Любое количество неиспользованного препарата и другие отходы необходимо утилизировать в соответствии с требованиями законодательства.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
Grenzacherstrasse 124, Basel 4070 Switzerland
Тел.: + 41 61 688 11 11
e-mail: info@roche.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:
Республика Казахстан
ТОО «Рош Казахстан»,
050020, г. Алматы, ул. Луганского, 137,
Бизнес-центр «Керуен»
Тел.: +7 (727) 321 24 24
e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№014974 (80 мг/4 мл)
РК-ЛС-5№014975 (200 мг/10 мл)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 декабря 2009
Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 29 мая 2015

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>