

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті Төрағасының  
2017 жылғы 08 маусым  
№ N008693 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Актемра**

**Саудалық атауы**

Актемра

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Тоцилизумаб

**Дәрілік түрі**

Тері астына инъекцияға арналған ерітінді 162 мг/0,9 мл

**Құрамы**

Бір шприц-түбек ішінде

*белсенді зат* –162 мг тоцилизумаб бар,

*қосымша заттар*: полисорбат 80, L-аргинин, L-аргинин гидрохлорид, L-метионин, L-гистидин, L-гистидин гидрохлоридінің моногидраты, инъекцияға арналған су

**Сипаттамасы**

Түссізден ашық-сары түске дейінгі мөлдір немесе бозанданатын сұйықтық

**Фармакотерапиялық тобы**

Иммунодепрессанттар. Интерлейкин тежегіштері. Тоцилизумаб

АТХ коды L04AC07

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

Тоцилизумабтың фармакокинетикалық параметрлері препаратты тері астына (162 мг аптасына 1 рет және 2 аптада 162 мг бір рет) және вена ішіне (24 апта бойында 4 аптада бір рет 8 мг/кг) қабылдаған ревматоидты артриті бар 1759 науқастарда популяциялық фармакокинетикалық талдау деректерін пайдаланумен бағаланды.

Тоцилизумабтың фармакокинетикалық параметрлері уақыт өте келе өзгермейді. Тоцилизумабтың тепе-теңдік күйінде есептік орташа  $AUC_{1\text{апт.}}$

(± стандартты ауытқу),  $C_{\min}$  және  $C_{\max}$  162 мг апталық дозасы үшін тиісінше  $8200 \pm 3600$  мкг × сағат/мл,  $44.6 \pm 20.6$  мкг/мл және  $50.9 \pm 21.8$  мкг/мл құрады. AUC,  $C_{\min}$ , және  $C_{\max}$  үшін жинақталу коэффициенті тиісінше

6.83, 6.37 және 5.47 құрады. AUC,  $C_{\min}$ , және  $C_{\max}$  үшін тепе-теңдік күйіне 12 аптадан кейін қол жеткен.

Тоцилизумабтың 2 аптада бір рет 162 мг дозалау үшін тепе-теңдік күйінде есептік орташа  $AUC_{2\text{апт.}}$  (± стандартты ауытқу),  $C_{\min}$  және  $C_{\max}$  тиісінше  $3200 \pm 2700$  мкг × сағат/мл,  $5.6 \pm 7.0$  мкг/мл және  $12.3 \pm 8.7$  мкг/мл құрады. AUC,  $C_{\min}$ , және  $C_{\max}$  үшін жинақталу коэффициенті тиісінше 2.67, 5.6 және 2.12 құрады. AUC және  $C_{\min}$  үшін тепе-теңдік күйіне 12 аптадан кейін қол жеткен, ал  $C_{\max}$  - 10 аптадан кейін қол жеткен.

#### *Сіңірілуі*

Тері астына инъекциядан кейін ревматоидты артриті бар пациенттерде жартылай сіңу кезеңі шамамен 4 күнді құрайды. Тері астына енгізуге арналған тоцилизумаб дәрілік түрінің биожетімділігі 0.8 құрады.

#### *Таралуы*

Тоцилизумабты вена ішіне енгізуден кейін қан жүйесінен екі фазалы шығарылуы жүреді. Ревматоидты артриті бар пациенттерде орталық камерадағы  $V_d$  (таралу көлемі) 3.5 л құрады, шеткері камерада – 2.9 л, ал тепе-теңдік күйінде  $V_d$  - 6.4 л құрады.

Орталықтық таралу көлемі пЮИА бар балаларда 1.98 л, шеткері таралу көлемі – 2.1 л, тепе-теңдік күйіндегі таралу көлемі – 4.08 л құрады.

Орталықтық таралу көлемі жЮИА бар балаларда 0.94 л, шеткері таралу көлемі – 1.60 л, тепе-теңдік күйіндегі таралу көлемі – 2.54 л құрады.

#### *Шығарылуы*

Тоцилизумабтың жалпы клиренсі концентрациясына тәуелді және желілік және желілік емес клиренстің жалпы қосындысын көрсетеді. Желілік клиренс популяциялық фармакокинетикалық талдауда параметр ретінде бағаланды және ревматоидты артриті бар пациенттерде 12.5 мл/сағат, полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артриті бар балаларда 5.8 мл/сағ және жүйелік ювенильдік идиопатиялық артриті бар балаларда 7.1 мл/сағ. Концентрацияға байланысты болатын жүйелік емес клиренс тоцилизумабтың төмен концентрациясында жоғарырақ мәнге ие. Тоцилизумаб жоғарырақ концентрациясында жүйелік емес клиренс жолының қанығуына байланысты жүйелік клиренс басымырақ.

Ревматоидты артритте тоцилизумабтың  $T_{1/2}$  концентрациясына байланысты.

Ревматоидты артритте концентрациясына тәуелді 4 аптада бір рет 4 мг/кг дозадағы тоцилизумабтың  $T_{1/2}$  – 11 күнді, ал 4 аптада бір рет 8 мг/кг дозадағы тоцилизумабтың  $T_{1/2}$  - 13 күнді құрайды. Тепе-теңдік күйіндегі РА бар пациенттерге препаратты тері астына енгізгенде тоцилизумабтың аптасына 1 рет 162 мг дозасы үшін концентрациясына тәуелді болжамды  $T_{1/2}$  – 13 күнге дейін, ал 2 аптада бір рет 162 мг доза үшін – 5 күнге дейін құрайды.

пЮИА бар балалардағы тоцилизумабтың  $T_{1/2}$  көрсеткіші тепе-теңдік күйіндегі доза қабылдау аралығындағы кезеңде салмақтың екі санаты үшін 16 күнге дейінді (дене салмағы  $\geq 30$  кг пациенттер үшін 8 мг/кг және дене салмағы  $< 30$  кг пациенттер үшін 10 мг/кг) құрайды.

жЮИА бар балаларда 12-ші аптада тоцилизумабтың  $T_{1/2}$  көрсеткіші салмақтың екі санаты үшін 23 күнге дейінді құрайды (дене салмағы  $\geq 30$  кг пациенттер үшін 8 мг/кг және дене салмағы  $< 30$  кг пациенттер үшін 10 мг/кг).

#### Тұрғындардың ерекше топтарындағы фармакокинетикасы

##### *Бауыр жеткіліксіздігі*

Тоцилизумабтың фармакокинетикалық параметрлеріне бауыр жеткіліксіздігінің көрсететін әсерінің арнайы зерттеулері жүргізілген жоқ.

##### *Бүйрек жеткіліксіздігі*

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде тоцилизумаб фармакокинетикасына арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдауда ескерілген, ревматоидты артриті бар пациенттердің көпшілігінде

бүйрек функциясы қалыпты немесе бүйрек функциясы бұзылуының ауырлығы жеңіл дәрежелі (креатинин клиренсі Кокрофт-Голт формуласы бойынша  $< 80$  мл/мин және  $\geq 50$  мл/мин) болды, бұл тоцилизумабтың фармакокинетикасына әсер етпеді.

Бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл дәрежелі бұзылуы бар пациенттерге тоцилизумаб дозасын түзету талап етілмейді.

##### *Тұрғындардың басқа да ерекше топтары*

Ревматоидты артриті бар ересек пациенттердегі популяциялық фармакокинетикалық талдау жасы, жынысы және нәсілі тоцилизумаб фармакокинетикасына әсер етпейтіндігін көрсетті. Тоцилизумабтың дозасын тиісінше түзету талап етілмейді.

#### **Фармакодинамикасы**

Тоцилизумаб – IgG1 иммуноглобулиннің қосалқы класының интерлейкин-6 (ИЛ-6) адам рецепторына рекомбинантты гуманизацияланған моноклональді антидене. Тоцилизумаб селективті байланысады және еритін, сондай-ақ және жарғақшалық рецепторларды ИЛ-6 (sIL-6R және mIL-6R) бәсеңдетеді, және sIL 6R және mIL 6R- арқылы болатын дабыл жолына тежегіш әсер етеді. ИЛ-6 әртүрлі жасуша типтерімен өндірілетін көп функциональді цитокин болып табылады, және Ig секрециясының стимуляциясы, Т-жасушаның белсенділенуіне, бауырдағы жедел фаза ақуыздарының өндірілуін стимуляциялау және гемопоэз стимуляциялау сияқты паракринді реттеу, жүйелік физиологиялық және патологиялық үдерістерге қатысады. ИЛ-6 әртүрлі ауру патогенезінде, оның ішінде қабыну ауруларында, остеопорозда және жаңа түзілімдерде болады. Тоцилизумабтың ісікке қарсы және инфекцияға қарсы организм қорғанысына теріс әсерінің ықтималдығын жоққа шығаруға болмайды. Ісік дамығанда ИЛ-6 рецепторларын тежейтін рөлі белгісіз.

## Қолданылуы

- ауру - модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттармен немесе ісік некрозының антагонистік факторларымен жүргізілген алдындағы емдеу тиімсіз болған, немесе берілген емге жауап ретінде көтере алмайтындай уыттылық дамуы, оның ішінде буынның рентгенологиялық дәлелденген деструкциясының үдеуін болдырмау үшін пациенттердегі белсенділігі орташа немесе жоғары дәрежедегі ревматоидты артрит монотерапиясында немесе кешенді ем құрамында (метотрексат, қабынуға қарсы базистік препараттар)

## Қолдану тәсілі және дозалары

Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрі бір реттік алдын ала толтырылған қорғаныс клипсы бар шприц немесе алдын ала толтырылған шприц-қалам көмегімен енгізіледі. Бірінші инъекцияны біліктілігі бар дәрігер бақылауымен жүргізу керек. Инъекция енгізуге ұсынылатын орындарды (іш, сан, иық) алмастырып отыру керек; инъекцияны меңге, тыртықтарға, қызаруы, зақымдануы, тығыздалуы, гематомалары бар тері бөліктеріне енгізуге болмайды.

Ересек пациенттер үшін тоцилизумабтың ұсынылған дозасы тері астына инъекция түрінде аптасына 1 рет 162 мг құрайды. Тоцилизумабты монотерапия ретінде немесе МТ және/немесе басқа РҚБП біріктірілімде пайдалануға болады.

Препараттың вена ішіне инфузиясынан тері астына енгізуге ауысқан пациенттерге бірінші тері астына инъекция келесі вена ішіне инфузия жүргізілетін күні енгізіледі. Бірінші инъекция енгізу біліктілігі бар қызметкер бақылауымен жүргізу керек

Тоцилизумабтың тері астына енгізуге арналған дәрілік түрін вена ішіне енгізуге болмайды.

Үй жағдайында пациенттің тері астына инъекция жасауының мүмкіндігін бағалау және келесі дозаны енгізер алдында аллергиялық реакциялар симптомдары пайда болу жағдайында дәрігерге бұны хабарлау керектігі туралы оған мәлімдеу керек. Күрделі аллергиялық реакциялар симптомдары дамығанда пациенттер дереу медициналық көмекке жүгінуі тиіс.

### Доза модификациялау бойынша ұсыныстар:

#### **1. Бауыр ферменттері белсенділігінің өзгерістері**

<b>Көрсеткіш мәні</b>	<b>Әрекет</b>
<i>&gt; 1 ЖҚШ 3 есе жоғарылауы</i>	<i>Қажет болғанда бір мезгілде тағайындалатын РҚБП дозасын түзету керек. Тоцилизуматты тері астына қабылдайтын пациенттер: осы диапазонда трансаминазалардың тұрақты жоғарылауында инъекцияны енгізу жиілігін 2 аптада 1 ретке дейін қысқарту керек немесе АЛТ немесе АСТ көрсеткіштері қалыпқа келгенше препаратпен емдеуде</i>

	үзіліс керек. Препаратты клиникалық қажеттілікке сәйкес аптасына 1 рет немесе 2 аптада 1 рет мерзіммен енгізуді жаңғырту керек.
> 3 ЖҚШ 5 есе жоғарылауы	Тоцилизумабпен емді ЖҚШ көрсеткішінен 3 еседен кем асатын деңгейіне дейін төмендегенше дейін тоқтату; одан әрі ЖҚШ 1-3 есе астам болуы үшін ұсыныстарды ұстану керек. ЖҚШ 3 еседен астам жоғары көрсеткіш тұрақты жоғарылағанда (қайта зерттелгенде расталған) препарат қабылдауды тоқтату керек
ЖҚШ 5 еседен астам жоғарылауы	Тоцилизумаб қабылдауды тоқтату

## 2. Нейтрофилдердің төмен абсолюттік саны (НАС)

Көрсеткіш мәні (жасушалар саны $\times 10^9/\text{л}$ )	Әрекет
НАС > 1	Препарат дозасын өзгертуге болмайды
НАС 0.5 – 1	Емдеуде үзіліс керек Тоцилизумабты тері астына қабылдайтын пациенттер: клиникалық қажеттілікке сәйкес НАС көрсеткіші > 1 $\times 10^9/\text{л}$ дейін ұлғаюында екі аптада 1 рет жиілікпен тері астына инъекция енгізуді жаңғырту және жиілігін әр аптада 1 ретке дейін ұлғайту.
НАС < 0.5	Тоцилизумабты қабылдауды тоқтату керек

## 3. Тромбоциттердің төмен саны

Көрсеткіш мәні (жасушалар саны $\times 10^3/\text{мкл}$ )	Әрекет
50 – 100	Препаратпен емдеуді тоқтата тұру керек Тоцилизумабты тері астына қабылдайтын пациенттер: көрсеткіші > 100 $\times 10^3/\text{мкл}$ дейін ұлғаюында тері астына инъекция енгізуді клиникалық қажеттілікке сәйкес екі аптада 1 рет жиілікпен жаңғырту және жиілігін әр аптада 1 ретке дейін ұлғайту.
< 50	Тоцилизумабты қабылдауды тоқтату керек

Дозалау бойынша ерекше нұсқаулар

Егде адамдар

Егде жастағы адамдарға доза түзету талап етілмейді (65 жас және одан үлкен).

Бүйрек жеткіліксіздігі

Ауырлық дәрежесі жеңіл бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде доза түзету талап етілмейді. Ауырлық дәрежесі орташа және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде тоцилизумаб қолдану зерттелмеген.

Бауыр жеткіліксіздігі

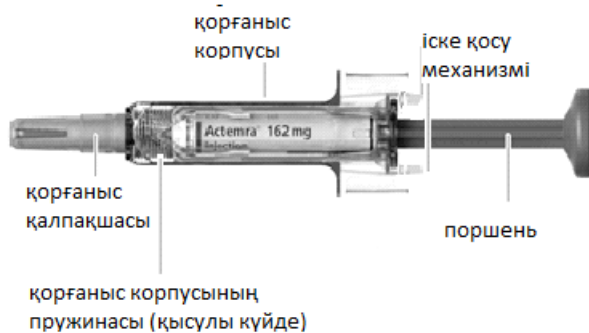
Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде тоцилизумаб қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген.

*Шприц-түбекті пайдалану бойынша нұсқаулық*

Құрылғы тек бір рет пайдалануға арналған.

Шприц-түбекті қолданар алдында нұсқаулықпен мұқият танысу керек.

Пайдаланғанға дейін:



Пайдаланғаннан кейін:



### 1. Шприц-түбекті тексеру

Шприц-түбек бар қаптаманы тоңазытқыштан шығарып алыңыз. Содан кейін дәрілік препараты бар шприц-түбекті картон қорапшадан шығарып алыңыз. Шприц-түбекті, сондай-ақ оның ішіндегі дәрілік препаратты қараңыз.

Шприц-түбекті келесі жағдайларда пайдалануға болмайды:

- ерітіндінің бұлыңғырлануы, препаратта бөгде көрінетін бөлшектер болуы;
- түсі өзгеруі (ерітіндінің түсі «Сипаттамасы» бөлімінде көрсетілгеннен басқа болса);
- шприц-түбектің кез келген бөлігінің зақымдануы;
- картон қорапшасында, сондай-ақ шприц-түбек заттаңбасында көрсетілген жарамдылық мерзімінің (...дейін жарамды) өтіп кетуі.

Шприц-түбектің қалпақшасын 5 сатыға дейін шешпеңіз.

### 2. Шприц-түбекті бөлме температурасына дейін жеткізу

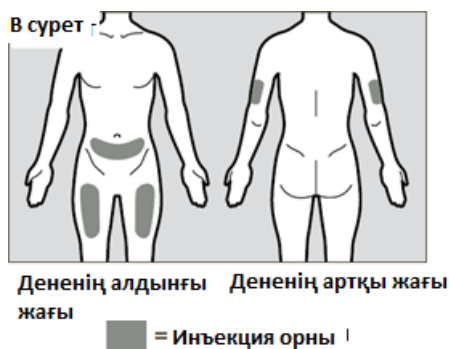
Шприц-түбекті бөлме температурасында шамамен 25-30 минутқа қалдырыңыз. Шприц-түбекті қандай да бір басқа тәсілмен қыздыруға болмайды.

### 3. Қолды тазалау

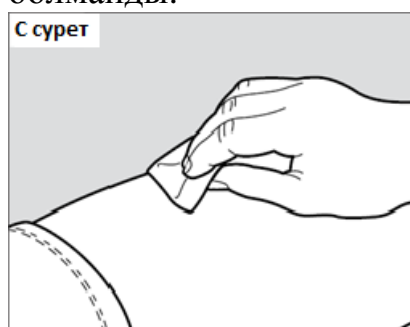
Қолды сабындап сумен жуыңыз.

#### 4. Инъекция орнын таңдау және дайындау

Инъекцияны тек тікелей кіндік айналасында бес сантиметр диаметрдегі аймақты қоспағанда, санның алдыңғы және санның орта бүйір беткейіне, іштің төменгі бөлігіне жүргізу ұсынылады. Егер инъекцияны медицина маманы немесе пациентті күтуші адам жүргізсе, инъекцияны сондай-ақ иықтың сыртқы беткейіне жүргізуге болады (В суретін қараңыз). Препарат енгізетін орынды әркез ауыстыру керек (инъекция жүргізгенде бұрынғы инъекция аймағынан үш сантиметрден кем болмайтынға шегіну керек). Белбеумен немесе киім белбеуімен тітіркенуге ұшырауы мүмкін орындарға тимеу керек. Препаратты меңге, тыртықтар тіндеріне, гематомаларға, тығыздалуы, зақымдануы бар, терісі сезімтал, қызаруы және/немесе алдыңғы инъекциялардан кейінгі реакциялары бар тері бөліктеріне енгізуге болмайды.

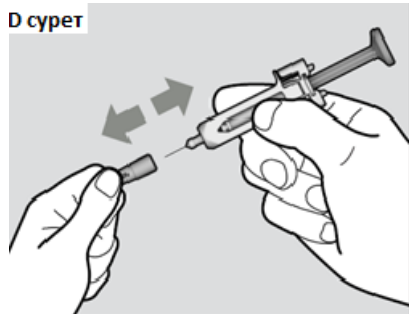


Белгіленген аумақты спиртті сүрткімен мұқият сүртіңіз (С суретін қараңыз). Өңделген бөлік кепкенше күтіңіз. Инъекция жасағанға дейін бұл аймаққа тиюге болмайды. Тазартылған бөлікті желпуге немесе үрлеуге болмайды.



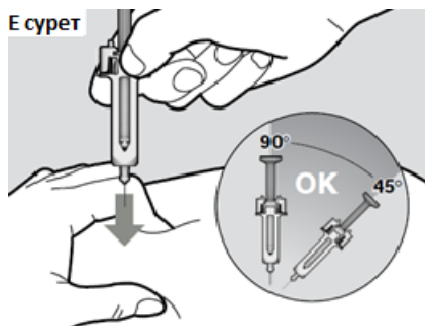
#### 5. Шприц-түбекті дайындау

Шприц-түбекті поршеньді баспай, ұқыпты түрде ұстап тұрып, инеден қорғаныс қалпақшасын инеден сақтықпен шешіп алыңыз (D суретін қараңыз). Қалпақшасын алғаннан кейін шприц-түбекті дереу пайдалану керек. Егер шприц-түбек қалпақшасын шешіп алғаннан кейін 5 минут ішінде пайдаланылмаса, ол утилизациялауға жатады, және оның орнына жаңа шприц-түбек пайдалану керек. Қорғаныс қалпақшасын шешіп алған соң қайта кигізбеңіз.

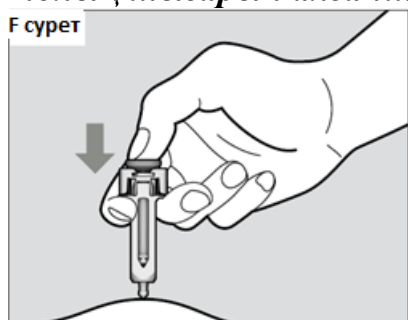


### 6. Препаратты енгізу

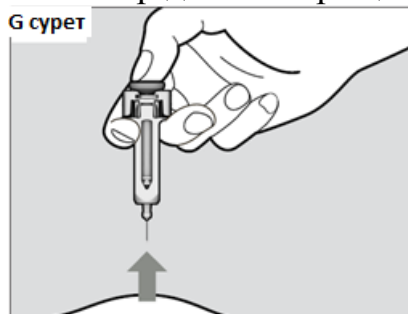
Болжамды инъекция орнында теріні екі саусақпен қабатқа жинайды. Шприц-түбекті басқа қолмен ыңғайлап ұстап және поршеньді баспай тұрып, инені тері қатпарына  $45-90^\circ$  бұрышымен енгізіңіз (енгізу бұрышы тері қатпарының қалыңдығына байланысты) (Е суретін қараңыз).



Поршеньді баппен баса отырып, дәрілік препараттың бәрін баяу енгізіңіз ( F суретін қараңыз). **Шприц-түбек поршеніне басуды инені теріден толық шығарып алғанша тоқтатпаңыз!**

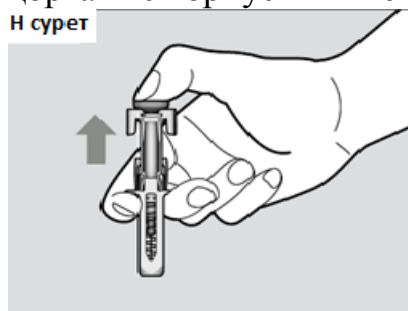


Барлық дозаны енгізгеннен кейін, шприц-түбек поршенін ұстап тұрып инені теріден шығарыңыз (G суретін қараңыз).





Поршеньді босатқан кезде түсіру механизмі іске қосылады және ине үстіндегі қысылған күйдегі пружина босатылады (жазылады) және иненің қорғаныс корпусы ішіне кіруін қамтамсыз етеді.



Мақта тампонымен дәрілік препаратты енгізу орнын қысып-басыңыз. Қажет болғанда инъекция орнын бұласырмен желімдеңіз.

#### *Шприц-түбекті утилизациялау*

Қорғаныс қалпақшасын шприц-түбекке кигізу талап етілмейді. Пайдаланылған шприц-түбек және қалпақшаны тесілмейтін берік контейнерге (ыдыс) салу керек. Бұл контейнерді (ыдысты) балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек. Толтырылған контейнерді медицина мамандарының ұсыныстарына сәйкес утилизациялау керек. Дәрілік препараттардың қалдықтармен қоршаған ортаға түспеуі керек.

Препаратты ағын су көмегімен немесе тұрмыстық қалдықтармен бірге утилизациялауға болмайды. Мүмкіндігінше дәрілік препараттарды утилизациялауға арналған арнайы жүйе пайдалану керек.

#### **Жағымсыз әсерлері**

Жиірек кездесетін жағымсыз реакциялар (тоцилизумабпен монотерапияда немесе РҚБП біріктірілімде емделген пациенттердің 5%-дан астамында бақыланған) жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары, назофарингит, бас ауыруы, артериялық қысым жоғарылауы және АЛТ артуы болды.

Күрделілігі басым реакциялар ауыр инфекциялар, дивертикулит асқынулары және аса жоғары сезімталдық реакциялары болды.

РА емдегенде тері астына енгізуге арналған тоцилизумаб қауіпсіздігі SC-I зерттеулерінде тексерілді, онда емнің екі режимінің тиімділігі мен қауіпсіздігі (тері астына аптасына бір рет тоцилизумаб 162 мг және тоцилизумаб 8 мг/кг вена ішіне [N=1262]) салыстырылды. Барлық пациенттер биологиялық емес РҚБП қатар қабылдады. Тері астына енгізілетін тоцилизумаб қауіпсіздігі мен иммуногенділігі препараттың вена ішіне арналған дәрілік түрінің белгілі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді; препаратқа жаңа және күтілмеген жағымсыз реакциялар анықталмады (1 кестені қараңыз). Тері астына тоцилизумаб алған пациенттер тобында вена ішіне енгізу тобымен салыстырғанда инъекция енгізу орнының реакциялары жиірек бақыланды, ол арада пациенттерге плацебо тері астылық инъекция енгізілді.

#### *Инфекциялық асқынулар*

6 айлық бақыланатын зерттеулерде тоцилизумабты 8 мг/кг дозада қолданғанда бақыланған барлық инфекциялық асқынулар жиілігі плацебо + РҚБП пайдаланғанда 100 пациент-жылдағы 112 оқиғамен салыстырғанда 100 пациент-жылда 127 оқиғаны құрады. Ұзақ уақыттық бақылауда инфекциялық асқынулардың дамуының жалпы деңгейі Ақтемра қолданғанда 100 пациент-жылда 108 оқиғаны құрады.

6 айлық бақыланатын зерттеулерде тоцилизумабты 8 мг/кг + РҚБП дозада қолданғанда бақыланған күрделі инфекциялық асқынулар плацебо + РҚБП пайдаланғанда 100 пациент-жылдағы 3,9 оқиғамен салыстырғанда 100 пациент-жылда 5,3 оқиғаны құрады. Тоцилизумабты монотерапияда тағайындағанда күрделі инфекциялық асқынулар дамуының жиілігі метотрексат пайдаланғанда 100 пациент-жылдағы 3,9 оқиғамен салыстырғанда 100 пациент-жылдағы 3,6 оқиғаны құрады.

Күрделі инфекциялық асқынулар дамуының жалпы жиілігі ұзақ бақылауда (бактериялық, вирустық және зендік) 100 пациент-жылдағы 5,4 оқиғаны құрады.

Келесі күрделі инфекциялар (кейбіреулері өліммен аяқталатын) жағдайлары туралы хабарланды: белсенді туберкулез (өкпелік және өкпеден тыс), инвазиялық өкпе инфекциялары (кандидоз, аспергиллез, кокцидиомикоз, пневмоцистты пневмония), целлюлит, herpes zoster, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис және бактериялық артрит, сондай-ақ оппортунистік инфекциялар.

#### *Интерстициальді өкпе аурулары*

Өкпе функциясы бұзылуы басталғанда инфекциялық асқынулар даму қаупі жоғарылайды. Тіркеуден кейінгі кезеңде кейбір жағдайларда өліммен аяқталған интерстициальді өкпе аурулары даму жағдайлары туралы (пневмонит және өкпе фиброзын қоса) хабарланды.

#### *Асқазан-ішек тесілуі*

6 айлық бақыланатын зерттеулер барысында АІЖ тесілуі даму жиілігі 100 пациент-жылдағы 0,26 оқиғаны құрады. Ұзақ бақылағанда бұл көрсеткіш 100 пациент-жылдағы 0,28 оқиғаны құрады. Негізінде АІЖ тесілуі жағдайлары туралы дивертикулит асқынулары туралы хабарланды, және оған жайылған ірінді перитонит, АІЖ төменгі бөліктерінің тесілуі, жыланкөз және абсцесс жатады.

#### *Енгізу орнындағы реакциялар*

SC-I зерттеулерінің 6 айлық бақыланатын кезеңі барысында инъекция енгізу орнындағы реакциялар жиілігі әр апта сайын тоцилизумаб инъекциясын және плацебо (вена ішіне енгізу тобы) қабылдаған пациенттерде тиісінше 10.1% (64/631) және 2.4% (15/631) құрады. Бұл реакциялар (оның ішінде эритема, қышыну, ауырсыну және гематома) әлсіз немесе орташа сипатта болды. Бұл реакциялардың көпшілігі қандай да бір араласусыз жазылды, және ешбір жағдайда тоцилизумабпен емді тоқтату талап етілмеді.

#### *Иммуногенділігі*

SC-I зерттеулерінің 6 айлық бақыланатын кезеңі барысында жалпы алғанда

Тоцилизумабты тері астына (162 мг аптасына бір рет) қабылдаған 625 пациентте тоцилизумабқа антидене дамуына зерттеу өтті; 5 (0.8%) пациентте антидене анықталды және олардың барлығында бейтараптандыратын антидене анықталды.

Тоцилизумабты тері астына алған жалпы алғанда 1454 пациенттерде тоцилизумабқа антидене түзілуі тексерілді; 13 (0.9%) пациенттерде антидене анықталды, және олардың 12 (0.8%) бейтараптандыратын антидене анықталды.

Антидене түзілуі мен клиникалық жауаптың немесе жағымсыз құбылыстардың арасындағы қандай да бір өзара байланыс бақыланбады.

Тіркеуден кейінгі қолдану барысында Стивенс-Джонсон синдромы бақыланды.

**1 кесте. Тоцилизумабты монотерапия ретінде немесе метотрексатпен немесе басқа да РҚБП-мен біріктіріп қабылдаған, ревматоидты артритпен науқастарда тіркелген жағымсыз реакциялар туралы жинақталған деректер.**

<b>Жүйелік-ағзалар класы</b>	<b>Өте жиі</b>	<b>Жиі</b>	<b>Жиі емес</b>
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары	Флегмона, Herpes simplex, Herpes zoster туындатқан ауыз қуысының инфекциялары Тері асты шелінің қабынуы, пневмония	Дивертикулит
Ас қорыту жүйесі тарапынан		Іштің ауыруы, ауыз қуысының ойық жаралануы, гастрит	Стоматит, асқазанның ойық жарасы
Тері және терасты шелі тарапынан		Бөртпе, қышыну, есекжем	
Жүйке жүйесі тарапынан		Бас ауыруы, бас айналуы	
Зертханалық		Бауыр	Жалпы

көрсеткіштердің өзгеруі		трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы, дене салмағының артуы	билирубиннің жоғарылауы
Жүрек-қан тамыр жүйесі тарапынан		Артериялық қысымның жоғарылауы	
Қан және лимфа жүйесі тарапынан		Лейкопения, нейтропения	
Зат алмасу және қоректену тарапынан	Гиперхолестеринемия		Гипертриглицеридемия
Жалпы организм тарапынан және енгізілген орындағы реакциялар		Шеткері ісінулер, жоғары сезімталдық реакциялары, Инъекция енгізген орындағы реакция	
Тыныс алу жүйесі тарапынан		Жөтел, еңтігу	
Көру мүшесі тарапынан		Конъюнктивит	
Несеп шығару жүйесі тарапынан			Нефролитиаз
Эндокриндік жүйе тарапынан			Гипотиреоз

### *Зертханалық көрсеткіштердің өзгерістері*

#### *Нейтрофилдер*

SC-I зерттеулерінің 6 айлық бақыланатын кезеңі барысындағы зертханалық көрсеткіштердің дағдылы мониторингінде нейтрофилдер санының  $1 \times 10^9/\text{л}$  төмендеуі тоцилизумабты тері астына қабылдаған 2.9% пациенттерде (162 мг аптасына бір рет) болды.

Нейтрофилдер санының  $1 \times 10^9/\text{л}$  төмен азаюы мен күрделі инфекциялық аурулар дамуының арасындағы анық байланыс бақыланбаған.

#### *Тромбоциттер*

SC-I зерттеулерінің 6 айлық бақыланатын кезеңі барысындағы зертханалық көрсеткіштердің дағдылы мониторингінде бір де бір пациентте тромбоциттер санының  $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$  деңгейіне дейін төмендеуі бақыланбаған.

*Бауыр трансминазалары белсенділігінің жоғарылауы*

SC-I зерттеулерінің 6 айлық бақыланатын кезеңі барысындағы зертханалық көрсеткіштердің дағдылы мониторингінде АЛТ/АСТ белсенділігі жоғарылауы (ЖҚШ 3 еседен астам жоғары болатын) тоцилизумабты тері астына алған тиісінше 6.5% және 1.4% пациенттерде (аптасына 1 рет), болды.

*Липидтік алмасу көрсеткіштерінің өзгерісі*

SC-I зерттеулерінің 6 айлық бақыланатын кезеңі барысындағы зертханалық көрсеткіштердің дағдылы мониторингінде тоцилизумабты тері астына алған (аптасына 1 рет) пациенттердің 19%-да жалпы холестериннің деңгейінің тұрақты жоғарылауы  $> 6.2$  ммоль/л (240 мг/дл), ал 9%-да - ТТЛП көрсеткіштерінің тұрақты артуы  $\geq 4.1$  ммоль/л (160 мг/дл) бақыланды.

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- тоцилизумабке немесе препараттың басқа да компоненттеріне аса жоғары сезімталдық
- жедел инфекциялық аурулар және асқыну сатысындағы созылмалы инфекциялар
- нейтропения (абсолютті нейтрофилдер саны  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  кем)
- тромбоцитопения (тромбоциттер саны  $50 \times 10^9/\text{л}$  кем)
- АЛТ/АСТ көрсеткіштерінің артуы жоғарғы қалып шегімен (5N астам) салыстырғанда 5 есеге артық
- жүктілік және лактация кезеңі
- 2 жасқа дейінгі балалар

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері тоцилизумабтың клиренсіне метотрексаттың, қабынуға қарсы стероидты емес немесе кортикостероидты препараттардың қандай да бір әсерін анықтамаған. Актемраны аптасына бір рет дене салмағына 10 мг/кг дозасында 10-25 мг дозадағы метотрексатпен бір мезгілде енгізу метотрексаттың экспозициясына сенімді клиникалық әсер етпеген.

Актемраны басқа биопрепараттармен біріктіріп қолдану туралы деректер жоқ.

Созылмалы қабынуды көтермелейтін цитокиндер мысалы, интерлейкин-6 CYP450 цитохромы жүйесінің бауыр монооксидазалары экспрессиясын бәсеңдетеді. Актемрамен емдеу кезіндегі кері әсер цитокиндердің күшті тежегіші болуы мүмкін. Гепатоциттерге жүргізілген зерттеулерде интерлейкин-6 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 және CYP3A4 энзимдер

өндірілуінің төмендеуін туындататынын, ал Актемраның осы энзимдер өндірілуін қалыпты ететінін көрсеткен.

Тоцилизумабтың CYP изоферменттеріне (CYP2C19 және CYP2D6-дан басқасына) ықпалы CYP450 субстраттары болып табылатын, емдік индексі тар және/немесе олар үшін доза жекелей таңдалатын препараттар үшін клиникалық мәнге ие.

Ревматоидты артриті бар науқастардың қатысуымен клиникалық зерттеулерде Актемраны бір рет енгізгеннен кейінгі аптада симвастатин (CYP2A4) концентрациясының деңгейі қалыптыға дейін төмендегені немесе біршама жоғарылағаны байқалған.

Актемрамен емдеудің басында немесе тоқтатқанда CYP450 цитохромы жүйесінің энзимдері - 3A4, 1A2 немесе 2C9 (мысалы, аторвастатин, кальций өзекшелерінің бөгегіштері, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин немесе бензодиазепиндер) арқылы метаболизденетін препараттарды қабылдайтын пациенттерді бақылау керек, өйткені олардың емдік тиімділігін ұстап тұру үшін бұл препараттардың дозаларын түзетуді қажет етеді. Тоцилизумабтың жартылай шығарылу кезеңінің ұзақ болуын ескере отырып, Актемраның CYP 450 цитохромы жүйесінің энзимдерінің белсенділігіне әсері емдеу аяқталғаннан кейін де бірнеше апта бойы сақталуы мүмкін.

### **Айрықша нұсқаулар**

Медициналық құжаттамада препараттың саудалық атауын көрсету керек.

#### *Инфекциялар*

Иммуносупрессанттар (соның ішінде тоцилизумаб) алатын пациенттерде инфекциялық аурулар пайда болуының елеулі (кейде өліммен аяқталу) жағдайлары байқалған. Белсенді фазадағы инфекциялық ауруы бар науқастарды Актемрамен емдеуді бастамайды. Егер пациентте оның жазылуына дейін елеулі инфекциялық аурулардың белгілері пайда болса, Актемраны енгізуді тоқтатады.

Анамнезінде инфекциялық ауруы қайталанған және пациентті инфекциялық ауруларға бейімдеуі мүмкін қатар жүретін аурулары (дивертикулит, диабет) бар пациенттерге Актемраны сақтықпен тағайындайды.

Ревматоидты артритке байланысты биологиялық препараттар қабылдайтын пациенттерді елеулі инфекция белгілерін дер кезінде анықтау үшін айрықша мұқият қадағалау ұсынылады, өйткені осы препараттармен қабынудың жедел фазасының бәсеңдеуі салдарынан жедел қабыну симптомдары әлсіреуі мүмкін.

#### *Дивертикулиттер тарапынан болатын асқынулар*

Қабырғасының тесілуі түріндегі дивертикулиттер тарапынан болатын асқынулар туралы хабарлар бар. Анамнезінде жіңішке ішегінің ойық жаралық зақымдануы немесе дивертикулиті бар науқастарға Актемраны сақтықпен қолданады. Іштің ауыруы сияқты дивертикулиттің тесілу

Ықтималдығының симптомдары бар науқастар асқазан-ішек тесілуі тұрғысында тексерілуі тиіс.

#### *Туберкулез*

Актемрамен емдеуді бастаудың алдында пациенттер (ревматоидты артритті басқа биопрепараттармен емдегендегідей) жасырын өтетін туберкулезді анықтау үшін тексеруден өтулері қажет. Жасырын туберкулезді анықтағанда пациенттер Актемрамен емдеуді бастаудан бұрын туберкулезге қарсы стандартты емдеуден өтулері тиіс.

#### *Вакцинация*

Актемрамен ем қабылдап жүрген пациенттерді тірі және әлсіреген тірі вакциналармен вакцинация жасу ұсынылмайды, өйткені оның клиникалық қауіпсіздігі анықталмаған. Актемра қабылдайтын адамдарға тірі вакциналармен вакцинацияланған адамдардан инфекцияның екіншілік берілуі туралы деректер жоқ.

Рандомизацияланған ашық зерттеу кезінде тоцилизумабты метотрексатпен біріктіріп алған, РА бар ересек пациенттердегі 23-валентті полисахаридті вакцинаға және сіреспе анатоксиніне иммундық жауап тек метотрексат алған пациенттерде байқалған кездегімен салыстыратындай болған.

#### *Аса жоғары сезімталдық реакциялары*

Тоцилизумабты қолдануға байланысты анафилаксияны қоса аса жоғары сезімталдық реакцияларының жағдайлары туралы хабарланған. Тіркеуден кейінгі қолдануда аса жоғары сезімталдық пен анафилаксияның елеулі (соның ішінде өліммен аяқталатын) құбылыстары анамнезінде ревматоидты артритті емдеу үшін қатар қолданылатын емнің, премедикацияның және/немесе аса жоғары сезімталдық реакциясының болуына қарамастан тоцилизумабтың әртүрлі дозаларына алған пациенттерде пайда болған. Бұл құбылыстар препараттың бірінші инфузия кезінде-ақ пайда болған. Тоцилизумабты енгізген кезде ықтимал анафилаксиялық реакцияны емдеу үшін қажетті шаралар кешені қарастырылуы тиіс. Анафилаксиялық реакцияның немесе аса жоғары сезімталдықтың басқа елеулі реакциясы пайда болғанда тоцилизумабты енгізуді дереу тоқтату және одан әрі қарай препаратпен емдеуді жаңғыртпау керек.

#### *Бауырдың белсенді аурулары және бауыр жеткіліксіздігі*

Актемрамен, әсіресе метотрексатпен біріктіріп емдегенде бауыр трансаминазаларының деңгейі жоғарылауы мүмкін. Сондықтан бауырдың белсенді ауруы және бауыр жеткіліксіздігі бар науқастарға Актемраны сақтықпен тағайындайды, өйткені науқастардың бұл тобындағы қауіпсіздігі мен тиімділігі жеткілікті зерделенбеген.

#### *Вирустық инфекциялардың қайта белсенділенуі*

Ревматоидты артриті бар, биологиялық препараттармен ем алған пациенттерде вирустық инфекциялардың (мысалы, вирустық В гепатитінің) қайта белсенділену жағдайлары байқалған. Скринингтік

тексеру кезінде оң нәтижесі болған пациенттер тоцилизумабтың клиникалық зерттелуіне енгізілмеді.

#### Демиелинизация аурулары

Дәрігерлер ОЖЖ-нің демиелинизация ауруларының дамуын көрсетуі мүмкін симптомдарды ерте анықтау мақсатында айрықша сақтық танытулары тиіс. Осы кезде тоцилизумабтың ОЖЖ-нің демиелинизация ауруларын туғызу қабілеті белгісіз.

#### *Зертханалық көрсеткіштердің өзгерулері*

##### *Нейтропения*

Актемрамен емдеу кезінде нейтропения жиілігі жоғары. Емдеу аясында пайда болған нейтропения клиникалық зерттеулерде елеулі инфекциялармен байланысты болмаған. Актемраны нейтрофилдердің абсолютті саны төмен, яғни  $НАС < 2 \times 10^9/л$  пациенттерге абайлап тағайындайды.  $НАС 0,5 \times 10^9/л$  төмен болғанда, емдеуді бастау ұсынылмайды. Нейтрофилдер құрамын емдеуді бастағаннан кейін 4-8 апта бойы, сондай-ақ емдеудің барлық кезеңінде мезгіл-мезгіл қадағалау керек. Нейтрофилдер санына байланысты Актемра дозасын «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінің ұсыныстарына сәйкес түзетеді.

##### *Тромбоцитопения*

Актемрамен емдеу тромбоциттер құрамының төмендеуіне байланысты. Емдеу аясында пайда болған тромбоцитопения клиникалық зерттеулерде елеулі қан кетулермен байланысты болмаған. Тромбоциттер құрамы  $100 \times 10^9/л$  төмен болғанда, Актемраны сақтықпен тағайындайды. Тромбоциттер құрамы  $50 \times 10^9/л$  төмен болғанда, емдеуді бастау ұсынылмайды. Емдеуді бастағаннан кейін 4-8 апта бойы, сондай-ақ емдеудің барлық кезеңінде мезгіл-мезгіл қадағалау керек. Тромбоциттер санына байланысты Актемра дозасын «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінің ұсыныстарына сәйкес түзетеді.

##### *Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы*

Актемрамен емдеу кезінде клиникалық зерттеулерде байқалған бауыр трансаминазалары (АСТ және АЛТ) деңгейінің аздап немесе орташа артуы бауыр ауруларының өршу белгілерімен қатар жүрмеген. Бауыр ферменттері деңгейінің артуы гепатоуытты препараттарды (мысалы, метотрексатты) Актемрамен біріктіріп қабылдаған науқастар тобында жиі байқалған. Трансаминазалар деңгейі жоғары қалып шегінен 1,5 есе жоғары болғанда Актемрамен емдеуді сақтықпен бастау ұсынылады. Егер трансаминазалар деңгейі жоғары қалып шегінен 5 есе жоғары болғанда Актемрамен емдеу ұсынылмайды. Трансаминазалар деңгейін емдеудің алғашқы 6 айында әр 4-8 аптада және емдеудің барлық кезеңінде 12 аптада 1 рет қадағалау керек. Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылау дәрежесіне байланысты дозаны «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінің ұсыныстарына сәйкес түзетеді.

*Липидті алмасу параметрлері.* Актемрамен емдегенде холестериндердің, триглицеридтердің және/немесе тығыздығы төмен липопротеидтердің



құрамы жоғарылағаны бақыланды. Актетрамен ем басталғаннан кейін алғашқы 4-8 аптасында липидтік алмасу параметрлерін қадағалайды. Гиперлипидемияда пациенттерді гиперлипидемияны емдеу бойынша ұсыныстарға сәйкес емдейді.

#### *Қатерлі жаңа түзілімдер*

Ревматоидты артриті бар пациенттерде қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупі жоғары болады. Иммуномодуляциялаушы әсері бар дәрілік заттар қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупін жоғарылатуы мүмкін.

#### *Жүрек-қан тамыр ауруларының даму қаупі*

Ревматоидты артриті бар пациенттерде жүрек-қан тамырлар ауруларының даму қаупі жоғары. Жүрек-қан тамырлар асқынуларының қаупінің болжамды факторларын (гипертензияны, гиперлипидемияны) азайту керек.

#### *ИФ антагонистерімен қолдану*

Қазіргі таңда Актетра препаратын және ИФ антагонистерімен біріктіріп қолдану жөніндегі деректер жоқ. Актетраны басқа биологиялық препараттармен біріктірілімде пайдалану ұсынылмайды.

#### *Жүктілік пен лактация кезеңі*

Ұрпақ өрбіту потенциалы бар пациент-әйелдерге емдеу кезеңінде және ем аяқталғаннан кейін 3 ай ішінде контрацепциясының тиімді дәрісін пайдалану керек.

Жүктілік пен лактация кезеңінде Актетра препаратын қолдануға болмайды

#### *Дәрілік заттың көлік құралдарын және қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Тоцилизумабтың автокөлікті жүргізу мен механизмдерді басқару қабілетіне ықпал етуіне зерттеулер жүргізілмеген. Қазіргі кезде автокөлікті жүргізуге және әртүрлі механизмдерді басқару қабілетіне препараттың қандай да бір ықпал етуін көрсететін ақпарат жоқ.

#### *Артық дозалануы*

Тоцилизумабпен артық дозалануы жайлы деректер шектеулі. Препарат 40 мг/кг дозада кездейсоқ артық дозаланған бір жағдайда көп түрлі миеломасы бар пациентте жағымсыз реакция байқалмаған. Дені сау пациенттерде де күрделі жағымсыз реакция байқалмаған. Дозаны төмендетуді қажет ететін нейтропения байқалғанымен де, тоцилизумабты 28 мг/кг дейінгі дозада бір рет алған, дені сау еріктілерде де елеулі жағымсыз реакциялар байқалмаған.

*Емі:* симптоматикалық.

#### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

0.9 мл ерітіндіден бір реттік шприц-түбектер корпусы 1 типті (ЕФ) түссіз шыныдан жасалған, бір жағы бутылкаучуктен жасалған поршеньмен

жабылатын, фторполимермен ламинацияланған, және басқа жағында инъекцияға арналған ине жалғанған, полиизопрен (ине тарапынан) және полипропиленнен жасалған қалпақшамен жабылған.

Ине жалғанған шприц-түбек қорғаныш корпусына салынған.

Мемлекеттік және орыс тілдеріндегі медициналық қолдануы жөніндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға 4 шприц-түбектен салады.

### **Сақтау шарттары**

2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада жарықтан қорғау үшін түпнұскалық қаптамасында.

Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Веттер Фармафертигунг ГмбХ және Ко. КГ, Германия  
Schützenstrasse 87 and 99-101, D-88212 Ravensburg, Germany

### **Тіркеу куәлігінің иесі**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

### **Қаптаушы**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан тауар сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігіне тіркеуден кейінгі бақылауға жауапты ұйымның мекенжайы:**

«Рош Қазақстан» ЖШС

050000, Алматы қ., Қонаев к-сі, 77

«Park View Office Tower» бизнес орталығы, 15 қабат

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: +7 (727) 321 24 25

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)