

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 08 июня 2017 г.  
№ N008693

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства**

**Актемра**

**Торговое название**

Актемра

**Международное непатентованное название**

Тоцилизумаб

**Лекарственная форма**

Раствор для подкожных инъекций 162 мг/0,9 мл

**Состав**

Один шприц-тюбик содержит

*активное вещество:* тоцилизумаб 162 мг,

*вспомогательные вещества:* полисорбат 80, L-аргинин, L-аргинин гидрохлорид, L-метионин, L-гистидин, L-гистидина гидрохлорида моногидрат, вода для инъекций

**Описание**

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета

**Фармакотерапевтическая группа**

Иммунодепрессанты. Ингибиторы интерлейкина. Тоцилизумаб  
Код АТХ L04AC07

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба оценивались с использованием популяционного фармакокинетического анализа данных 1759 больных ревматоидным артритом, получавших препарат подкожно (162 мг 1 раз в

неделю и 162 мг один раз в 2 недели) и внутривенно (8 мг/кг один раз в 4 недели на протяжении 24 недель).

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба не меняются с течением времени. Для недельной дозы в 162 мг, расчетные средние ( $\pm$  стандартное отклонение)  $AUC_{1\text{нед}}$  в равновесном состоянии,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  тоцилизумаба составили  $8200 \pm 3600$  мкг  $\times$  ч/мл,  $44.6 \pm 20.6$  мкг/мл и  $50.9 \pm 21.8$  мкг/мл, соответственно. Коэффициенты кумуляции для  $AUC$ ,  $C_{\min}$ , и  $C_{\max}$  составили 6.83, 6.37 и 5.47, соответственно. Равновесное состояние для  $AUC$ ,  $C_{\min}$ , и  $C_{\max}$  было достигнуто через 12 недель.

Для дозировки 162 мг один раз в 2 недели, расчетные средние ( $\pm$  стандартное отклонение)  $AUC_{2\text{нед}}$  в равновесном состоянии,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  тоцилизумаба составили  $3200 \pm 2700$  мкг  $\times$  ч/мл,  $5.6 \pm 7.0$  мкг/мл и  $12.3 \pm 8.7$  мкг/мл, соответственно. Коэффициенты кумуляции для  $AUC$ ,  $C_{\min}$ , и  $C_{\max}$  составили 2.67, 5.6 и 2.12, соответственно. Равновесное состояние для  $AUC$  и  $C_{\min}$  было достигнуто через 12 недель, для  $C_{\max}$  - через 10 недель.

#### *Абсорбция*

После подкожной инъекции пациентам с ревматоидным артритом, период полуабсорбции составляет приблизительно 4 дня. Биодоступность лекарственной формы тоцилизумаба, предназначенной для подкожного введения, составляет 0.8.

#### *Распределение*

После внутривенного введения тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с ревматоидным артритом  $V_d$  (объем распределения) в центральной камере составляет 3.5 л, в периферической камере – 2.9 л, а  $V_d$  в равновесном состоянии составляет 6.4 л. У детей с пЮИА центральный объем распределения составлял 1.98 л, периферический объем распределения – 2.1 л, объем распределения в равновесном состоянии – 4.08 л.

У детей с сЮИА центральный объем распределения составлял 0.94 л, периферический объем распределения – 1.60 л, объем распределения в равновесном состоянии – 2.54 л.

#### *Выведение*

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 12.5 мл/ч у пациентов с ревматоидным артритом, 5.8 мл/ч у детей с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и 7.1 мл/ч у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. 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.

$T_{1/2}$  тоцилизумаба зависит от концентрации при ревматоидном артрите. При ревматоидном артрите зависимость от концентрации кажущийся  $T_{1/2}$  для тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 недели составляет до 11 дней, а для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 недели – до 13 дней. При подкожном введении препарата пациентам с РА в равновесном состоянии, зависимость от концентрации кажущийся  $T_{1/2}$  для тоцилизумаба в дозе 162 мг 1 раз в неделю составляет до 13 дней, а для дозы 162 мг один раз в 2 недели – до 5 дней.

Показатель  $T_{1/2}$  тоцилизумаба у детей с пЮИА составляет до 16 дней для обеих весовых категорий (8 мг/кг для пациентов с массой тела  $\geq 30$  кг и 10 мг/кг для пациентов с массой тела  $< 30$  кг) в период между приемами доз в равновесном состоянии.

Показатель  $T_{1/2}$  тоцилизумаба у детей с сЮИА составляет до 23 дней для обеих весовых категорий (8 мг/кг для пациентов с массой тела  $\geq 30$  кг и 10 мг/кг для пациентов с массой тела  $< 30$  кг) на 12-й неделе.

#### Фармакокинетика у особых групп населения

##### *Печеночная недостаточность*

Специальных исследований эффекта, оказываемого печеночной недостаточностью на фармакокинетические параметры тоцилизумаба, не проводилось.

##### *Почечная недостаточность*

Специальных исследований по изучению фармакокинетики тоцилизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

Специальных исследований по изучению фармакокинетики тоцилизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. У большинства пациентов с ревматоидным артритом, 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  $\geq 50$  мл/мин), которое не влияло на фармакокинетику тоцилизумаба. Коррекции дозы тоцилизумаба пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести не требуется.

##### *Другие особые группы населения*

Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых пациентов с ревматоидным артритом показал, что возраст, пол и раса не влияют на фармакокинетику тоцилизумаба. Соответствующей коррекции дозы тоцилизумаба не требуется.

#### **Фармакодинамика**

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R), и оказывает ингибирующее действие на сигнальные пути, опосредованные sIL 6R и mIL 6R-. ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым

различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований.

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

### **Показания к применению**

- ревматоидный артрит средней или высокой степени активности в монотерапии или в составе комплексной терапии (метотрексат, базисные противовоспалительные препараты) у пациентов, у которых предыдущая терапия болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами или антагонистами фактора некроза опухоли оказалась неэффективна, или же в ответ на данную терапию развилась непереносимая токсичность, в том числе для предотвращения прогрессирования рентгенологически доказанной деструкции суставов

### **Способ применения и дозы**

Лекарственная форма для подкожного введения вводится с помощью одноразового предварительно заполненного шприца с защитной клипсой или предварительно заполненного шприца-ручки. Первую инъекцию необходимо делать под наблюдением квалифицированного врача. Рекомендуемые места введения инъекции (живот, бедро, плечо) следует чередовать; нельзя вводить инъекции в родимые пятна, шрамы и участки кожи с покраснениями, повреждениями, уплотнениями и гематомами.

Рекомендованная доза тоцилизумаба для взрослых пациентов составляет 162 мг 1 раз в неделю в виде подкожной инъекции. Тоцилизумаб можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с МТ и/или другими БПРП.

Пациентам, которые переходят на подкожное введение препарата с внутривенных инфузий, первая подкожная инъекция вводится в день, когда должна была вводиться следующая внутривенная инфузия. Введение первой инъекции выполняется под наблюдением квалифицированного медицинского работника.

Лекарственную форму тоцилизумаба, предназначенную для подкожного введения, нельзя вводить внутривенно.

Необходимо оценить возможность пациента делать подкожные инъекции в домашних условиях и сообщить ему о необходимости информировать врача в случае появления симптомов аллергической реакции перед введением

следующей дозы. При развитии симптомов серьезных аллергических реакций пациенты должны немедленно обратиться за медицинской помощью.

#### Рекомендации по модификации доз:

##### 1. Изменение активности печеночных ферментов

<b>Значение показателя</b>	<b>Действие</b>
Превышение ВГН в > 1-3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого БППП. Пациенты, получающие тоцилизумаб подкожно: при устойчивом повышении трансаминаз в этом диапазоне, сократить частоту введения инъекций до 1 раза в 2 недели или прервать лечение препаратом до нормализации показателей АЛТ или АСТ. Возобновить введение препарата с периодичностью 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели в соответствии с клинической необходимостью.
Превышение ВГН в > 3-5 раза	Прервать лечение тоцилизумабом до снижения показателя до уровня, менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в 1-3 раза. При устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза (подтвержденным при повторном исследовании), прекратить прием препарата
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить прием тоцилизумаба

##### 2. Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

<b>Значение показателя (число клеток <math>\times 10^9</math>/л)</b>	<b>Действие</b>
АЧН > 1	Не изменять дозу препарата
АЧН 0.5 – 1	Прервать лечение Пациенты, получающие тоцилизумаб подкожно: при увеличении показателя АЧН до > 1 $\times 10^9$ /л возобновить введение подкожных инъекций с частотой 1 раз в две недели и увеличить частоту до 1 раза каждую неделю в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН < 0.5	Прекратить прием тоцилизумаба

##### 3. Низкое число тромбоцитов

<b>Значение показателя (число клеток <math>\times 10^3</math>/мкл)</b>	<b>Действие</b>
50 – 100	Прервать лечение препаратом Пациенты, получающие тоцилизумаб подкожно: при увеличении показателя до > 100 $\times 10^3$ /мкл возобновить введение подкожных инъекций с частотой 1 раз в две недели и увеличить частоту до 1 раза каждую неделю в соответствии с клинической необходимостью.
< 50	Прекратить прием тоцилизумаба

## *Особые инструкции по дозированию*

### *Пожилые люди*

Коррекция дозы для лиц пожилого возраста (65 лет и старше) не требуется.

### *Почечная недостаточность*

Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется. Применение тоцилизумаба у пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени не изучалось.

### *Печеночная недостаточность*

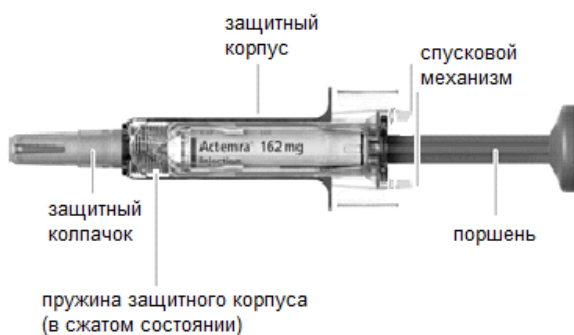
Безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучались.

## *Инструкция по использованию шприц-тюбика*

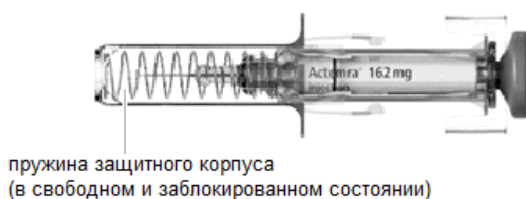
Устройство предназначено только для однократного использования.

Перед применением шприц-тюбика необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией.

### **До использования:**



### **После использования:**



## *1. Осмотр шприц-тюбика*

Извлеките упаковку со шприц-тюбиком из холодильника. Затем извлеките шприц-тюбик с лекарственным препаратом из картонной пачки. Осмотрите шприц-тюбик, а также лекарственный препарат, находящийся в нем.

Нельзя использовать шприц-тюбик в случае:

- помутнения раствора, наличия в препарате посторонних видимых частиц;
- изменения цвета (раствор имеет цвет, отличный от указанного в разделе «Описание»);
- повреждения любых частей шприц-тюбика;

- истечения срока годности (годен до...), указанного на картонной пачке, а также на этикетке шприц-тюбика.

Не снимайте колпачок шприц-тюбика до Этапа 5.

### 2. Доведение шприц-тюбика до комнатной температуры

Оставьте шприц-тюбик при комнатной температуре в течение приблизительно 25-30 минут. Не следует согревать шприц-тюбик каким-либо другим способом.

### 3. Обработка рук

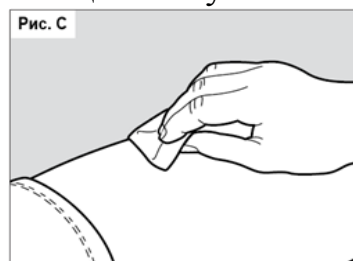
Вымойте руки водой с мылом.

### 4. Выбор и подготовка места инъекции

Инъекции рекомендуется производить в переднюю и среднюю поверхность середины бедра, в нижнюю часть живота, за исключением области диаметром пять сантиметров непосредственно вокруг пупка. Если инъекция производится медицинским специалистом или лицом, ухаживающим за пациентом, также возможно делать инъекции в наружную поверхность плеча (см. рис. В). Необходимо каждый раз менять место введения препарата (при проведении инъекции рекомендуется отступать не менее чем на три сантиметра от области предыдущей инъекции). Следует избегать участков, которые могут подвергаться раздражению ремнем или поясом одежды. Не следует вводить препарат в родимые пятна, ткани рубцов, гематомы, в места с уплотнением, повреждением, в участки с чувствительной кожей, покраснением и/или реакцией после предшествующих инъекций.

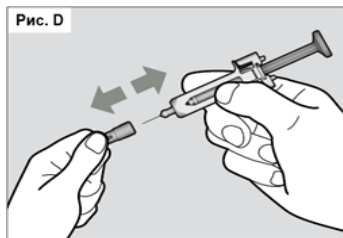


Тщательно обработайте намеченную область спиртовой салфеткой (см. рис. С). Подождите, пока обработанный участок подсохнет. Не касайтесь данной области до выполнения инъекции. Запрещается обмахивать или обдувать очищенный участок.



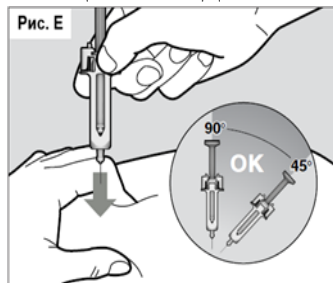
### 5. Подготовка шприц-тюбика

Аккуратно удерживая шприц-тюбик и не нажимая на поршень, осторожно снимите защитный колпачок с иглы (см. рис. D). После удаления колпачка следует немедленно использовать шприц-тюбик. В случае если шприц-тюбик не был использован в течение 5 минут после снятия колпачка, он подлежит утилизации, и вместо него следует использовать новый шприц-тюбик. Не надевайте защитный колпачок после снятия.

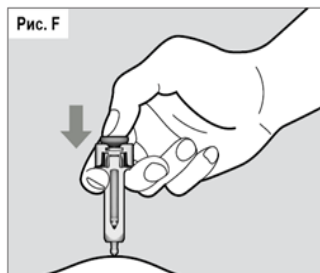


### 6. Введение препарата

Двумя пальцами соберите кожу в складку в месте предполагаемой инъекции. Удобно удерживая шприц-тюбик другой рукой и не нажимая на поршень, введите иглу в кожную складку под углом 45-90° (угол введения зависит от толщины подкожной складки) (см. рис. E).

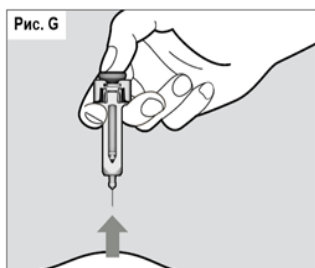


Плавно нажимая на поршень, медленно введите весь лекарственный препарат (см. рис. F). **Не прекращайте давить на поршень шприц-тюбика пока полностью не извлечете иглу из кожи!**

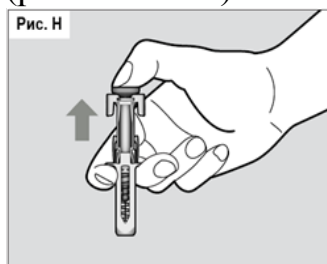


После введения всей дозы выньте иглу из кожи, не отпуская поршень шприц-тюбика (см. рис. G).





В момент отпускания поршня приводится в действие спусковой механизм и пружина, находящаяся над иглой в сжатом состоянии, освобождается (разжимается) и обеспечивает втягивание иглы внутрь защитного корпуса.



Прижмите ватным тампоном место введения лекарственного препарата. При необходимости заклейте место инъекции пластырем.

#### 7. Утилизация шприц-тюбика

Надевать защитный колпачок на шприц-тюбик не требуется. Использованный шприц-тюбик и колпачок необходимо поместить в стойкий к прокалыванию контейнер (емкость). Данный контейнер (емкость) следует хранить в местах, недоступных для детей. Заполненный контейнер следует утилизировать в соответствии с рекомендациями медицинских специалистов. Попадание лекарственных препаратов вместе с отходами в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

#### Побочные действия

Наиболее часто встречающимися побочными реакциями (наблюдавшимися у более 5 % пациентов, пролеченных тоцилизумабом в монотерапии или в комбинации с БПРП) были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, повышение артериального давления и повышение АЛТ. Наиболее серьезными реакциями были тяжелые инфекции, осложнения дивертикулита и реакции гиперчувствительности.

Безопасность тоцилизумаба, предназначенного для подкожного введения, при лечении РА изучалась в исследовании SC-I, в котором сравнивалась эффективность и безопасность двух режимов терапии (тоцилизумаб 162 мг один раз в неделю подкожно и тоцилизумаб 8 мг/кг внутривенно [N=1262]). Все пациенты параллельно получали небиологические БПРП. Безопасность и

иммуногенность тоцилизумаба, вводимого подкожно, совпадали с известным профилем безопасности внутривенной лекарственной формы препарата; новых или неожиданных нежелательных реакций на препарат выявлено не было (см. Таблица 1). В группе пациентов, получавших тоцилизумаб подкожно, чаще наблюдались реакции в месте введения инъекции по сравнению с группой внутривенного введения, где пациентам вводились подкожные инъекции плацебо.

#### *Инфекционные осложнения*

В 6-месячных контролируемых исследованиях частота всех инфекционных осложнений, наблюдававшихся при применении тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, составила 127 событий на 100 пациенто-лет по сравнению с 112 событиями на 100 пациенто-лет при использовании плацебо + БПРП. При длительном наблюдении общий уровень развития инфекционных осложнений при применении Актемры составил 108 событий на 100 пациенто-лет.

В 6-месячных контролируемых исследованиях частота серьезных инфекционных осложнений, наблюдававшихся при применении тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг +БПРП, составила 5,3 событий на 100 пациенто-лет по сравнению с 3,9 событиями на 100 пациенто-лет при использовании плацебо + БПРП. При назначении тоцилизумаба в монотерапии частота развития серьезных инфекционных осложнений составила 3,6 событий на 100 пациенто-лет по сравнению с 3,9 событиями на 100 пациенто-лет при использовании метотрексата.

При длительном наблюдении общая частота развития серьезных инфекционных осложнений (бактериальных, вирусных и грибковых) составила 5,4 событий на 100 пациенто-лет.

Сообщалось о следующих случаях серьезных инфекций (некоторые с летальным исходом): активный туберкулез (легочный и внелегочный), инвазивные легочные инфекции (кандидоз, аспергиллез, кокцидиомикоз, пневмоцистная пневмония), целлюлит, herpes zoster, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис и бактериальный артрит, а также оппортунистические инфекции.

#### *Интерстициальная болезнь легких*

Риск развития инфекционных осложнений повышается при исходно нарушенной функции легких. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях развития интерстициальной болезни легких (включая пневмонит и легочный фиброз), в некоторых случаях с летальным исходом.

#### *Желудочно-кишечные перфорации*

В течение 6-месячных контролируемых исследований частота развития перфораций ЖКТ составила 0,26 событий на 100 пациенто-лет. При длительном наблюдении данный показатель составил 0,28 событий на 100 пациенто-лет. Главным образом о случаях перфорации ЖКТ сообщалось как об осложнениях

дивертикулита, и включали разлитой гнойный перитонит, перфорацию нижних отделов ЖКТ, свищ и абсцесс.

#### *Реакции в месте введения*

В течение 6-месячного контролируемого периода исследования SC-I частота реакций в месте введения инъекции составила 10.1 % (64/631) и 2.4 % (15/631) у пациентов, получавших еженедельные инъекции тоцилизумаба и плацебо (группа внутривенного введения), соответственно. Эти реакции (в т.ч. эритема, зуд, боль и гематома) носили слабый или умеренный характер. Большинство из этих реакций разрешалось без какого-либо вмешательства, и ни в одном из случаев не потребовалось прекращение терапии тоцилизумабом.

#### *Иммуногенность*

Во время 6-месячного контролируемого периода исследования SC-I в общей сложности 625 пациентов, получавших тоцилизумаб подкожно (162 мг один раз в неделю), прошли обследование на предмет развитие антител к тоцилизумабу; у 5 (0.8 %) пациентов антитела были обнаружены, и у всех из них были выявлены нейтрализующие антитела.

В общей сложности 1454 пациентов, получавших тоцилизумаб подкожно, были проверены на предмет образования антител к тоцилизумабу; у 13 (0.9 %) пациентов антитела были обнаружены, и у 12 (0.8 %) из них были выявлены нейтрализующие антитела.

Какой-либо корреляции между образованием антител и клиническим ответом или нежелательными явлениями не наблюдалось.

В ходе постмаркетингового применения наблюдался синдром Стивенса-Джонсона.

**Таблица 1. Обобщенные данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных у больных с ревматоидным артритом, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими БПРП**

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Очень часто</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>	Инфекции верхних дыхательных путей	Флегмона, инфекции ротовой полости, вызванные Herpes simplex, Herpes zoster Воспаление подкожной клетчатки, пневмония	Дивертикулит
<b>Со стороны системы пищеварения</b>		Боль в животе, язвы ротовой полости, гастрит	Стоматит, язва желудка
<b>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</b>		Сыпь, зуд, крапивница	
<b>Со стороны нервной системы</b>		Головная боль, головокружение	
<b>Изменения лабораторных показателей</b>		Повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение массы тела	Повышение общего билирубина
<b>Со стороны сердечно-</b>		Повышение артериального	

сосудистой системы		давления	
Со стороны крови и лимфатической системы		Лейкопения, нейтропения	
Со стороны обмена веществ и питания	Гиперхолестеринемия		Гипертриглицеридемия
Со стороны организма в целом и реакции в месте введения		Периферические отеки, реакции гиперчувствительности, реакция в месте введения инъекции	
Со стороны дыхательной системы		Кашель, одышка	
Со стороны органа зрения		Конъюнктивит	
Со стороны мочевыделительной системы			Нефролитиаз
Со стороны эндокринной системы			Гипотиреоз

### *Изменения лабораторных показателей*

#### *Нейтрофилы*

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в ходе 6-месячного контролируемого периода исследования SC-I, снижение числа нейтрофилов ниже  $1 \times 10^9/\text{л}$  имело место у 2.9 % пациентов, получавших тоцилизумаб подкожно (162 мг один раз в неделю).

Четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже  $1 \times 10^9/\text{л}$  и развитием серьезных инфекционных заболеваний не отмечалось.

#### *Тромбоциты*

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в ходе 6-месячного контролируемого периода исследования SC-I, ни у одного пациента не наблюдалось снижение числа тромбоцитов до уровня  $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$

#### *Повышение активности печеночных трансаминаз*

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в ходе 6-месячного контролируемого периода исследования SC-I, повышение активности АЛТ/АСТ (более чем в 3 раза превышающее ВГН) имело место у 6.5 % и 1.4 % пациентов, получавших тоцилизумаб подкожно (1 раз в неделю), соответственно.

#### *Изменение показателей липидного обмена*

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в ходе 6-месячного контролируемого периода исследования SC-I, у 19 % пациентов, получавших тоцилизумаб подкожно (1 раз в неделю), наблюдалось стойкое повышение уровня общего холестерина  $> 6.2 \text{ ммоль/л}$  (240 мг/дл), у 9% - стойкое повышение показателя ЛПНП  $\geq 4.1 \text{ ммоль/л}$  (160 мг/дл).

### **Противопоказания**

– гиперчувствительность к тоцилизумабу или другим компонентам препарата

- острые инфекционные заболевания и хронические инфекции в стадии обострения
- нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ )
- тромбоцитопения (число тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ )
- увеличение показателей АЛТ/АСТ более чем в 5 раз по сравнению с верхними границами нормы (более 5N)
- беременность и период лактации
- детский возраст до 2 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

Данные популяционного фармакокинетического анализа не выявили какого-либо влияния метотрексата, нестероидных противовоспалительных или кортикостероидных препаратов на клиренс тоцилизумаба. Одновременное введение Актемры в дозе 10 мг/кг массы тела с метотрексатом в дозе 10-25 мг один раз в неделю не имело достоверного клинического эффекта на экспозицию метотрексата.

Не существует данных о применении Актемры в комбинации с другими биопрепаратами.

Цитокины, стимулирующие хроническое воспаление, например, интерлейкин-6, подавляют экспрессию монооксигеназы печени системы цитохрома CYP450. При лечении Актемрой, мощным ингибитором цитокинов, возможен обратный эффект. В исследованиях на гепатоцитах продемонстрировано, что интерлейкин-6 вызывает снижение выработки ферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, а Актемра нормализует выработку этих ферментов. Влияние тоцилизумаба на изоферменты CYP (кроме CYP2C19 и CYP2D6) имеет клиническое значение для препаратов, являющихся субстратами CYP450, с узким терапевтическим индексом, и/или для которых дозы подбираются индивидуально.

В клиническом исследовании с участием больных ревматоидным артритом отмечено снижение концентрации симвастатина (CYP2A4) до нормального, или несколько повышенного уровня через неделю после однократного введения Актемры.

При начале или остановке лечения Актемрой следует наблюдать за пациентами, принимающими препараты, которые метаболизируются посредством ферментов системы цитохрома CYP450 – 3A4, 1A2 или 2C9 (например, аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины), так как дозы этих препаратов нуждаются в корректировке для поддержания их терапевтического эффекта. Учитывая длительный период полувыведения тоцилизумаба, влияние Актемры на активность ферментов системы цитохрома CYP 450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

## **Особые указания**

В медицинской документации следует указывать торговое наименование препарата.

### *Инфекции*

У пациентов, получающих иммуносупрессанты (в т. ч. тоцилизумаб) наблюдались серьезные случаи возникновения инфекционных заболеваний (иногда с летальным исходом). Лечение Актемрой не начинают у больных с инфекционным заболеванием в активной фазе. Введение Актемы прекращают, если у пациента появились признаки серьезного инфекционного заболевания до его излечения.

С осторожностью назначают Актему пациентам с рецидивирующим инфекционным заболеванием в анамнезе и с сопутствующими заболеваниями (дивертикулит, диабет), которые могут предрасполагать пациента к инфекционным заболеваниям.

Рекомендуется с особой тщательностью наблюдать пациентов, получающих биологические препараты по поводу ревматоидного артрита, для своевременного выявления признаков серьезных инфекций, так как симптомы острого воспаления могут быть ослаблены вследствие подавления острой фазы воспаления этими препаратами.

### *Осложнения со стороны дивертикулитов*

Существуют сообщения об осложнениях со стороны дивертикулитов в виде перфорации стенки. Актему применяют с осторожностью у пациентов с указаниями на язвенное поражение или дивертикулиты тонкого кишечника в анамнезе. Пациенты с симптомами возможной перфорации дивертикулита, такими как боль в животе, должны быть обследованы на предмет желудочно-кишечной перфорации.

### *Туберкулез*

Перед началом лечения Актемрой пациенты (как и при лечении ревматоидного артрита другими биопрепаратами) должны пройти обследование на выявление латентно протекающего туберкулеза. При обнаружении латентного туберкулеза пациенты должны пройти стандартное противотуберкулезное лечение, прежде чем начать лечение Актемрой.

### *Вакцинация*

Не рекомендуется вакцинация живыми и живыми ослабленными вакцинами пациентов, которые находятся на лечении Актемрой, так как клиническая безопасность этого не установлена. Не существует данных о вторичном переносе инфекции от лиц, вакцинированных живыми вакцинами к лицам, получающим Актему.

В рандомизированном открытом исследовании иммунный ответ на 23-валентную полисахаридную вакцину и вакцину столбнячного анатоксина у взрослых пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в комбинации с

метотрексатом, был сравним с ответом, наблюдавшимся у пациентов, получавших только метотрексат

#### *Реакции гиперчувствительности*

В связи с применением тоцилизумаба сообщалось о случаях реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию. При пострегистрационном применении серьезные явления гиперчувствительности и анафилаксии (в т.ч. с летальным исходом) возникали у пациентов, получавших различные дозы тоцилизумаба независимо от наличия сопутствующей терапии для лечения ревматоидного артрита, премедикации и/или реакций гиперчувствительности в анамнезе. Данные явления возникали уже во время первой инфузии препарата. При введении тоцилизумаба должен быть предусмотрен комплекс необходимых мероприятий для лечения возможной анафилактической реакции во время инфузии. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности введение тоцилизумаба следует немедленно остановить и не возобновлять терапию препаратом в дальнейшем.

#### *Активные заболевания печени и печеночная недостаточность*

При лечении Актемрой, особенно в комбинации с метотрексатом, могут повышаться уровни печеночных трансаминаз. Поэтому больным с активным заболеванием печени и печеночной недостаточностью Актемру назначают с осторожностью, так как безопасность и эффективность у данной группы больных изучена не достаточно.

#### *Реактивация вирусных инфекций*

У пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию биологическими препаратами, наблюдались случаи реактивации вирусной инфекции (например, вирусного гепатита В). Пациенты, имевшие положительный результат при скрининговом обследовании на гепатит, в клинические исследования тоцилизумаба не включались.

#### *Демиелинизирующие заболевания*

Врачам следует проявлять особую осторожность с целью раннего выявления симптомов, возможно указывающих на развитие демиелинизирующих заболеваний ЦНС. В настоящее время способность тоцилизумаба вызывать демиелинизирующие заболевания ЦНС неизвестна.

#### *Изменения лабораторных показателей*

##### *Нейтропения*

При лечении Актемрой высока частота нейтропении. Возникшая на фоне лечения нейтропения в клинических исследованиях не была связана с серьезными инфекциями. С осторожностью назначают Актемру пациентам с низким абсолютным числом нейтрофилов, то есть АЧН  $< 2 \times 10^9$ /л. Лечение не рекомендуется начинать при АЧН ниже  $0,5 \times 10^9$ /л. Содержание нейтрофилов следует отслеживать в течение 4-8 недель после начала лечения, а также периодически на протяжении всего периода лечения. В зависимости от

содержания нейтрофилов дозу Актемры корректируют в соответствии с рекомендациями в разделе «Способ применения и дозы».

#### *Тромбоцитопения*

Лечение Актемрой связано со снижением содержания тромбоцитов. Возникшая на фоне лечения тромбоцитопения в клинических исследованиях не была связана с серьезными кровотечениями. С осторожностью назначают Актемру при содержании тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Лечение не рекомендуется начинать при содержании тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Содержание тромбоцитов следует отслеживать в течение 4-8 недель после начала лечения, а также периодически на протяжении всего периода лечения. В зависимости от содержания тромбоцитов дозу Актемры модифицируют в соответствии с рекомендациями в разделе «Способ применения и дозы».

#### *Повышение уровня ферментов печени*

Небольшое или умеренное повышение уровней печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) при лечении Актемрой, которое наблюдалось в клинических исследованиях, не сопровождалось признаками прогрессирования заболеваний печени. Повышение уровня ферментов печени наблюдалось чаще в группах больных, получавших в комбинации с Актемрой потенциально гепатотоксические препараты (например, метотрексат). С осторожностью следует начинать лечение Актемрой при повышении уровня трансаминаз более чем в 1,5 раза превышающем верхний предел нормы. Лечение Актемрой не рекомендуется, если уровень трансаминаз превышает верхний предел нормы в 5 раз. Уровни трансаминаз следует отслеживать каждые 4-8 недель в первые 6 месяцев лечения и 1 раз в 12 недель на протяжении всего периода лечения. В зависимости от степени повышения уровня ферментов печени дозу подбирают в соответствии с рекомендациями в разделе «Способ применения и дозы».

*Параметры липидного обмена.* При лечении Актемрой наблюдалось повышение содержания холестерина, триглицеридов и/или липопротеидов низкой плотности. В первые 4-8 недель после начала лечения Актемрой отслеживают параметры липидного обмена. При гиперлипидемии пациентов лечат в соответствии с рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

#### *Злокачественные новообразования*

У пациентов с ревматоидным артритом повышен риск развития злокачественных новообразований. Лекарственные средства с иммуномодулирующим эффектом могут повышать риск развития злокачественных новообразований.

#### *Сердечно-сосудистые осложнения*

У пациентов с ревматоидным артритом повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Следует минимизировать возможные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (гипертензия, гиперлипидемия).

#### *Применение с антагонистами ФНО*



На сегодняшний день данных по комбинированному применению Актемры вместе с антагонистами ФНО нет. Не рекомендуется применять Актему в комбинации с другими биологическими препаратами.

#### *Беременность и период лактации*

Пациенткам с репродуктивным потенциалом следует использовать эффективные средства контрацепции в период лечения и в течение 3 месяцев после завершения лечения.

Не следует применять препарат Актему в период беременности и лактации.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами*

Исследования влияния тоцилизумаба на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами не проводились. В настоящее время не существует информации, указывающей на то, что препарат каким-либо образом влияет на способность к управлению автотранспортом и работе с различными механизмами.

### **Передозировка**

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

*Лечение:* симптоматическое.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 0.9 мл раствора в одноразовые шприц-тюбики с корпусом из бесцветного стекла типа 1 (ЕФ), закрывающиеся с одной стороны поршнем, изготовленным из бутилкаучука, ламинированным фторполимером, и встроенной иглой для инъекций с другой стороны, закрытой колпачком из полиизопрена (со стороны иглы) и полипропилена.

Шприц-тюбик со встроенной иглой помещен в защитный корпус.

По 4 шприц-тюбика вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

При температуре от 2 °С до 8 °С, в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

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

**Владелец регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

**Упаковщик**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Рош Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77

Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

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