

		повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза (подтвержденном при повторном исследовании, см. раздел «Особые указания»).
Превышение более чем в 5 раз	ВГН	Прекратить лечение препаратом Актемра®.

ВГН* - верхняя граница нормы

Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН):

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

Низкое число тромбоцитов:

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

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

Внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе:

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

Приготовление раствора

Пациенты с массой тела ≥ 30 кг

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

Пациенты с массой тела <30 кг

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

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

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

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

Системный ювенильный идиопатический артрит

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

Внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе:

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

Приготовление раствора

Пациенты с массой тела ≥30 кг

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

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

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

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

Пациенты с массой тела <30 кг

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

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

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

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

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

Снижение дозы препарата Актемра® не изучалось у пациентов с пЮИА и сЮИА. Перерывы во введении препарата у пациентов с пЮИА или сЮИА в случае возникновения изменений лабораторных показателей рекомендуются в тех же ситуациях, которые перечислены для пациентов с РА выше (см. также разделы «Особые указания», «С осторожностью»). При необходимости следует изменить дозу одновременно принимаемого МТ и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также сделать перерыв во введении препарата Актемра® до разъяснения клинической ситуации. У

пациентов с пЮИА или сЮИА решение о прекращении терапии препаратом Актемра® при возникновении изменений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.

Правила хранения приготовленного раствора

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

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно.

Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 ч при температуре от 2°C до 8°C (хранить в холодильнике) и только в том случае, если приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

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

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

Дозирование в особых случаях

Пожилые пациенты

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

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

Побочное действие

Ревматоидный артрит

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100).

Приведенные ниже нежелательные реакции представлены согласно классам систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA и перечислены в порядке клинической значимости для пациента.

Таблица 4. Обобщенные данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных у пациентов, получавших препарат Актемра®.

Система Класс	Орган	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции		инфекции верхних дыхательных путей	флегмона, пневмония, инфекции, вызванные <i>Herpes simplex 1</i> и <i>mona</i> и	дивертикулит

		<i>Herpes zoster</i>	
Со стороны системы пищеварения		боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит	стоматит, язва желудка, перфорация ЖКТ
Со стороны кожи и ее придатков		сыпь, зуд, крапивница	
Со стороны нервной системы		головная боль, головокружение	
Изменения лабораторных показателей		повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина	
Со стороны сердечно-сосудистой системы		повышение артериального давления (АД)	
Со стороны крови и лимфатической системы		лейкопения, нейтропения	
Со стороны обмена веществ	гиперхолестеринемия		гипертриглицеридемия
Со стороны организма в целом и реакции в месте введения		периферические отеки, реакции гиперчувствительности	
Со стороны дыхательной системы		кашель, одышка	
Со стороны органа зрения		конъюнктивит	
Со стороны мочевыделительной системы			нефролитиаз
Со стороны эндокринной системы			гипотиреоз

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

Ниже представлена дополнительная информация по отдельным нежелательным реакциям, наблюдавшимся в ходе клинических исследований.

Ревматоидный артрит

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

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

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

ЖКТ, свищ и абсцесс.

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

Частота анафилаксии была в несколько раз выше у пациентов, получавших препарат в дозе 4 мг/кг, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 8 мг/кг. Клинически значимые реакции гиперчувствительности, обусловленные введением препарата Актемра[®] и потребовавшие прекращения лечения, отмечались у 0.3% пациентов. Данные реакции наблюдались, как правило, в период между второй и пятой инфузией препарата Актемра[®] (см. раздел «С осторожностью»).

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

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

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

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

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

Системный ювенильный идиопатический артрит

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

Инфекции: зарегистрированные серьезные инфекции не отличались от таковых у пациентов с РА, за исключением ветряной оспы и среднего отита.

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

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

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

Изменения со стороны лабораторных показателей

Гематологические нарушения

Нейтрофилы

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

Ревматоидный артрит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

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

Системный ювенильный идиопатический артрит

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

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

Тромбоциты

Ревматоидный артрит

Снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$ было отмечено у 1.7% пациентов, получавших препарат Актемра® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, и не сопровождалось развитием эпизодов кровотечения (см. разделы «Способ применения и дозы», «С осторожностью», «Особые указания»).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

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

Системный ювенильный идиопатический артрит

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

Повышение активности «печеночных» трансаминаз

Ревматоидный артрит

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

Со стороны иммунной системы		анафилаксия (фатальная) ^{2,3}	
Со стороны печени и желчевыводящих путей		лекарственное поражение печени гепатит желтуха ¹	печеночная недостаточность

¹ - реакция наблюдалась в ходе постмаркетингового наблюдения, но не отмечалась в ходе клинических исследований. Категория частоты была определена как верхняя граница 95%-го доверительного интервала, рассчитанного исходя из общего количества пациентов, получавших тоцилизумаб в клинических исследованиях.

² - см. раздел «Особые указания».

³ - см. раздел «Противопоказания».

* - частота встречаемости рассчитывается на основании данных, полученных из соответствующих завершённых клинических исследований по всем показаниям.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

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

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

Поскольку экспрессия печеночных изоферментов CYP450 подавляется под действием цитокинов (например, ИЛ-6, который стимулирует хроническое воспаление), при проведении терапии средствами, ингибирующими действие цитокинов (например, тоцилизумаб), экспрессия изоферментов CYP450 может быть нарушена.

В исследованиях *in vitro*, проведенных на культуре гепатоцитов человека, было показано, что ИЛ-6 вызывает снижение экспрессии изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Применение тоцилизумаба нормализует экспрессию этих изоферментов.

Влияние препарата Актемра[®] 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.

У пациентов с РА концентрация симвастатина (субстрат CYP3A4) через 1 неделю после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57%, т.е. была немного повышенной или аналогичной таковой у здоровых добровольцев.

В начале или при завершении курса терапии препаратом Актемра[®] следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства в индивидуально подобранных дозах, и которые метаболизируются посредством изоферментов CYP450 3A4, 1A2 или 2C9 (например, аторвастатин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов,

Наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ, более чем в 3 раза превышающее ВГН (в 5.3% случаев и 2.2% случаев соответственно) у пациентов с РА средней или высокой степени активности, получающих тоцилизумаб. Сообщалось об одном серьезном случае возникновения лекарственного гепатита с гипербилирубинемией, связанного с применением тоцилизумаба (см. раздел «Особые указания»).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

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

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в 12-недельном периоде лечения повышение активности АЛТ или АСТ в ≥ 3 раза превышающее ВГН зарегистрировано у 5% и 3% пациентов, получавших тоцилизумаб, соответственно. В последующем периоде наблюдения повышение активности АЛТ или АСТ в ≥ 3 раза превышающее ВГН зарегистрировано у 12% и 4% пациентов, получавших тоцилизумаб, соответственно.

Изменение показателей липидного обмена

Ревматоидный артрит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

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

Системный ювенильный идиопатический артрит

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

Постмаркетинговое наблюдение

Приведенные ниже нежелательные реакции были выявлены в ходе постмаркетингового наблюдения на основании спонтанных сообщений, литературных источников и неинтервенционных исследовательских программ. Нежелательные реакции представлены согласно классам систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 5. Нежелательные реакции, выявленные в ходе постмаркетингового применения*.

Система Класс	Орган	Часто	Редко	Очень редко
Со стороны кожи и ее придатков			синдром Стивенса- Джонсона ¹	
Со стороны крови и лимфатической системы		гипофебриногемия		

теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины). Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов возможно потребуется увеличение их дозы. Учитывая длительный $t_{1/2}$ препарата Актемра[®], его действие на активность CYP450 ферментов может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

Особые указания

Синдром активации макрофагов у пациентов с сЮИА

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

Изменения лабораторных показателей

Для всех показаний

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

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

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

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

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

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

Гепатотоксичность: наблюдалось легкое или умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз (см. раздел «Побочное действие»). Частота возникновения подобных изменений возрастала при использовании препарата Актемра[®] совместно с препаратами, обладающими гепатотоксическим действием (например, МТ).

При применении тоцилизумаба наблюдалось серьезное лекарственное поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит и желтуху (см. раздел «Побочное действие»). Серьезные поражения печени отмечались в интервале от 2 недель до ≥ 5 лет после начала терапии тоцилизумабом.

Сообщалось о случаях развития печеночной недостаточности, которые привели к трансплантации печени.

Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии препаратом Актемра[®] у пациентов с показателями АЛТ или АСТ, превышающими ВГН более чем в 1.5 раза. Терапия препаратом Актемра[®] не рекомендуется при показателях АЛТ или АСТ, превышающих ВГН более чем в 5 раз.

При РА, пЮИА и сЮИА следует мониторировать АЛТ/АСТ каждые 4-8 недель на протяжении первых 6 месяцев после начала терапии, а в дальнейшем – каждые 12 недель. Рекомендации по дозированию, включая отмену препарата в зависимости от активности

«печеночных» трансаминаз, представлены в разделе «Способ применения и дозы».

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

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

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

Особенности действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене

Исследования по изучению возможности препарата Актемра® вызывать зависимость не проводились. Исходя из имеющихся данных, препарат Актемра® не обладает таким действием.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл

По 4 мл (80 мг/4 мл), 10 мл (200 мг/10 мл) или 20 мл (400 мг/20 мл) препарата во флаконы, изготовленные из бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренные крышкой из бутылкаучука, обжатые алюминиевыми колпачками и закрытые пластмассовыми крышками; цвет колпачка и крышки соответствует цвету, которым выделена дозировка препарата на этикетке флакона и на пачке. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с картонными вкладышами (перегородками) внутри. На пачке имеется контроль вскрытия.

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

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

Условия хранения

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель

Чугай Фарма Мануфактуринг Ко. Лтд., Япония

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

Организация, принимающая претензии потребителя

Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:
107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42
тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99
или через форму обратной связи на сайте:
www.roche.ru

В случае упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» претензии потребителей направлять по адресу:
450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28
тел./факс (347) 272 92 85
www.pharmstd.ru