

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Кагаздиев Н.М. 
« 18 » 2021 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АКТЕМРА®

Регистрационный номер

ЛСР-003012/09

Торговое наименование

Актемра®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Тоцилизумаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл препарата содержит:

действующее вещество: тоцилизумаб – 20 мг;

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

Описание

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Антитела моноклональные

Код АТХ: L04AC07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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

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

Клиническая эффективность при ревматоидном артрите (РА)

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

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

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

Рентгенологическая оценка

У 83% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом/МТ в течение года, не зарегистрировано прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) по сравнению с 67% пациентов, получавших плацебо/МТ. Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет терапии. У 93% пациентов отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии.

Показатели качества жизни

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

Лабораторные показатели

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

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

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

соответственно) по сравнению с группой монотерапии МТ (65.2%; 43.2%; 25.4% на 24 неделе и 57.1%; 40.8%; 28.9% на 52 неделе, соответственно).

Рентгенологическая оценка

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

Показатели качества жизни

Клинически значимое улучшение функциональной активности по индексу HAQ-DI наблюдается у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии или комбинации с МТ, по сравнению с теми, кто получал монотерапию МТ.

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

Клиническая эффективность при полиартрикулярном ювенильном идиопатическом артрите (пЮИА)

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

Клиническая эффективность при системном ювенильном идиопатическом артрите (сЮИА)

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

Системные эффекты

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

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

Снижение дозы глюкокортикостероидов

У 8 из 31 пациента в группе плацебо и у 48 из 70 пациентов в группе тоцилизумаба, получавших глюкокортикостероиды исходно, наблюдался ответ АКР 70 при ЮИА на 6 или 8 неделе, что позволило снизить дозу глюкокортикостероидов. При этом 24% пациентов в

группе тоцилизумаба и 3% пациентов в группе плацебо смогли снизить дозу глюкокортикостероидов как минимум на 20% без последующего снижения частоты ответа по критериям АКР 30 при ЮИА (по критериям Американской Коллегии Ревматологов АКР) или возникновения системных проявлений к 12 неделе ($p=0.028$). Снижение доз глюкокортикостероидов продолжилось, при этом 44 пациента не получали глюкокортикостероиды на 44 неделе, и ответы АКР не изменялись.

Показатели качества жизни

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

Лабораторные показатели

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

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

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

Доклинические данные безопасности

Канцерогенность: исследования по изучению канцерогенности тоцилизумаба не проводились. Имеющиеся доклинические данные демонстрируют вклад плеiotропного ИЛ-6 в прогрессирование злокачественных новообразований и устойчивость к апоптозу при различных формах рака. Эти данные не предполагают, что лечение тоцилизумабом приводит к существенному риску развития и прогрессирования рака.

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

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

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

Прочее: отмечалось незначительное увеличение случаев спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели плода при высоком уровне системного кумулятивного воздействия (более чем в 100 раз превышающего таковое у человека) при введении дозы 50 мг/кг/сутки в сравнении с плацебо или меньшим уровнем вводимых доз. Частота выкидыша была в пределах исторического контроля для яванских макаков, содержащихся в неволе; отдельные случаи выкидыша/внутриутробной гибели не демонстрировали какой-либо взаимосвязи между данными явлениями и дозой или продолжительностью введения тоцилизумаба.

Несмотря на то, что ИЛ-6, по-видимому, не играет решающей роли в развитии плода или иммунологической регуляции системы мать-плод, взаимосвязь этих явлений с введением тоцилизумаба не может быть исключена.

Наблюдалась экскреция мышинового аналога тоцилизумаба в молоко лактирующих мышей.

Применение мышинового аналога тоцилизумаба не оказывало токсичного действия на

ювенильных мышей. В частности, не наблюдалось нарушения роста скелета, иммунной функции и полового развития.

Фармакокинетика

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

Ревматоидный артрит

ФК тоцилизумаба сопоставима у здоровых добровольцев и пациентов с РА.

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

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

* t -на протяжении 4 недель

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

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

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

Масса тела является значимым фактором, влияющим на ФК тоцилизумаба. При в/в инфузии, рассчитанной в мг на кг массы тела, у пациента с массой тела ≥ 100 кг ожидается более высокая средняя экспозиция в равновесном состоянии по сравнению со средним значением в популяции пациентов. Таким образом, не рекомендуется увеличение доз

препарата выше 800 мг на одну инфузию у пациентов с массой тела ≥ 100 кг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

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

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

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

* t -на протяжении 4 недель

Системный ювенильный идиопатический артрит

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

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

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

* t -на протяжении 2 недель

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

Распределение

После внутривенного введения тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из

системного кровотока. У пациентов с РА объем распределения в центральной камере составляет 3.5 л, в периферической камере – 2.9 л, а объем распределения в равновесном состоянии составляет 6.4 л.

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

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

Выведение

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

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

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

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пол, раса, пожилой возраст

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

Показания

Ревматоидный артрит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте

2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Системный ювенильный идиопатический артрит

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

Противопоказания

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

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

Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом.

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

С осторожностью

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

Для всех показаний

Инфекции: у пациентов, получающих иммуносупрессанты (в том числе и препарат Актемра®) наблюдались серьезные случаи возникновения инфекционных заболеваний (иногда с летальным исходом) (см. раздел «Побочное действие»). Не следует начинать лечение препаратом Актемра® пациентам с активными инфекционными заболеваниями. При развитии серьезных инфекций терапия препаратом Актемра® должна быть прервана до разрешения инфекции. Следует соблюдать осторожность при использовании препарата Актемра® у пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (например, при дивертикулите, сахарном диабете).

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

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

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

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

такowym у пациентов, получающих монотерапию МТ.

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

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

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

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

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

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

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

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

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

Период грудного вскармливания

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

При принятии решения о продолжении/прерывании кормления грудью или продолжении/отмене терапии тоцилизумабом следует принимать во внимание пользу от

грудного вскармливания для ребенка и пользу от продолжения терапии для матери.

Способ применения и дозы

Стандартный режим дозирования

Препарат Актемра® должен вводиться медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях. Рекомендуется вводить внутривенно капельно в течение 1 часа.

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

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

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

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

Ревматоидный артрит

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

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

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

Приготовление раствора

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

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

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

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

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

Повышение активности «печеночных» ферментов:

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