Актемра



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Тоцилизумаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной или опалесцирующей бесцветной или светло-желтого цвета жидкости.

	1 мл	**1 фл.**
тоцилизумаб	20 мг	80 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 - 0.5 мг, сахароза - 50 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат - q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат - q.s., вода д/и - q.s.

4 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.
4 мл - флаконы бесцветного стекла (4) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной или опалесцирующей бесцветной или светло-желтого цвета жидкости.

	1 мл	**1 фл.**
тоцилизумаб	20 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 - 0.5 мг, сахароза - 50 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат - q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат - q.s., вода д/и - q.s.

10 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.
10 мл - флаконы бесцветного стекла (4) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной или опалесцирующей бесцветной или светло-желтого цвета жидкости.

	1 мл	**1 фл.**
тоцилизумаб	20 мг	400 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 - 0.5 мг, сахароза - 50 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат - q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат - q.s., вода д/и - q.s.

20 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.
20 мл - флаконы бесцветного стекла (4) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG_1. Тоцилизумаб селективно 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 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.

Клиническая эффективность при ревматоидном артрите (РА)

Эффективность препарата у пациентов, получавших тоцилизумаб как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) или базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), не зависела от наличия и 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 в продолжающихся открытых расширенных исследованиях.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, существенно снижался индекс активности заболевания по шкале DAS28 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо+БПВП. Число пациентов, достигших клинической ремиссии (DAS28<2.6) на 24 неделе, было значительно больше в группе терапии тоцилизумабом (28-34%) по сравнению с контрольной группой (1-12%). К 52 неделе терапии число пациентов, достигших 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 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 и сывороточного амилоида А, 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 (рРА), 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 (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 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 в/в каждые 4 недели у пациентов с РА, с непереносимостью МТ или при нецелесообразности продолжения терапии МТ (в т.ч. 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 п/к 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 полиартикулярном 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 ГКС

У 8 из 31 пациента в группе плацебо и у 48 из 70 пациентов в группе тоцилизумаба, получавших ГКС исходно, наблюдался ответ АКР 70 при ЮИА на 6 или 8 неделе, что позволило снизить дозу ГКС. При этом 24% пациентов в группе тоцилизумаба и 3% пациентов в группе плацебо смогли снизить дозу ГКС 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 дозы ГКС продолжилось, при этом 44 пациента не получали ГКС 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 CHAQ-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 плейотропного 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 макак 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 в/в 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/сут в сравнении с плацебо или меньшим уровнем вводимых доз. Частота выкидыша была в пределах исторического контроля для яванских макак, 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 мышиного аналога тоцилизумаба в молоко лактирующих мышей. Применение мышиного аналога тоцилизумаба не оказывало токсичного действия на ювенильных мышей. В частности, не наблюдалось нарушения роста скелета, иммунной функции и полового развития.

Фармакокинетика

Ревматоидный артрит

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба не меняются с течением времени. Более чем дозозависимое увеличение AUC и C_{min} отмечается для доз 4 и 8 мг/кг каждые четыре недели. C_{max} увеличивается прямо пропорционально увеличению дозы. В равновесном состоянии расчетные AUC и C_{min} были в 2.7 и 6.5 раз выше при дозе 8 мг/кг по сравнению с дозой 4 мг/кг, соответственно.

Показатели AUC, C_{min} и C_{max} возрастают при увеличении массы тела. При массе тела ≥100 кг расчетная средняя (± стандартное отклонение) AUC в равновесном состоянии составила 55 500±14 100 мкг×ч/мл, C_{min} и C_{max} 19.0±12.0 мкг/мл и 269±57 мкг/мл, соответственно. Поскольку данные показатели превышают средние значения экспозиции в популяции пациентов, не рекомендуется увеличение дозы препарата выше 800 мг на одну инфузию у пациентов с массой тела ≥100 кг.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Для пациентов с массой тела ≥30 кг, получающих тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели, характерны следующие показатели: расчетная средняя (± стандартное отклонение)

$AUC_{4нед}$, C_{max} и C_{min} тоцилизумаба составила 29 500±8 660 мкг×ч/мл, 182±37 мкг/мл и 7.49±8.2 мкг/мл, соответственно.

Для пациентов с массой тела <30 кг, получающих тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 4 недели, характерны следующие показатели: расчетная средняя (± стандартное отклонение) $AUC_{4нед}$, C_{max} и C_{min} тоцилизумаба составила 23 200±6 100 мкг×ч/мл, 175±32 мкг/мл и 2.35±3.59 мкг/мл, соответственно.

Коэффициент кумуляции составил 1.05 и 1.16 для $AUC_{4нед}$ и 1.43 и 2.22 для C_{min} в дозе 10 мг/кг (для пациентов с массой тела <30 кг) и 8 мг/кг (для пациентов с массой ≥30 кг), соответственно. Кумуляции для C_{max} не наблюдалось.

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА)

Характерны следующие показатели: расчетная средняя (± стандартное отклонение) $AUC_{2 нед}$ – 32 200±9 960 мкг×ч/мл, C_{max} и C_{min} – 245±57.2 мкг/мл и 57.2±23.3 мкг/мл, соответственно. Коэффициент кумуляции для C_{min} (12 нед/2 нед) – 3.2±1.3. C_{min} тоцилизумаба стабилизировалась после 12 недели. Расчетные средние показатели экспозиции тоцилизумаба не отличались в группе пациентов с массой тела ≥30 кг и в группе пациентов с массой тела <30 кг.

Распределение

После в/в введения тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с РА V_d 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 V_d в центральной камере составляет 1.98 л, в периферической камере - 2.1 л, а V_d в равновесном состоянии составляет 4.08 л.

У детей с сЮИА V_d в центральной камере составляет 0.94 л, в периферической камере – 1.6 л, а V_d в равновесном состоянии составляет 2.54 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 ревматоидным артритом, 5.8 мл/ч у детей с пЮИА и 7.1 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.

$T_{1/2}$ зависит от концентрации при ревматоидном артрите. При ревматоидном артрите зависимый 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 пЮИА $T_{1/2}$ для тоцилизумаба (в дозе 8 мг/кг для детей с массой тела ≥30 кг и в дозе 10 мг/кг для детей с массой тела <30 кг в равновесном состоянии) составляет до 16 дней.

При сЮИА $T_{1/2}$ для тоцилизумаба (в дозе 8 мг/кг для детей с массой тела ≥30 кг и в дозе 12 мг/кг для детей с массой тела <30 кг) на 12 неделе составляет до 23 дней.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

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 (КК по формуле Кокрофта-Голта <80 мл/мин и ≥50 мл/мин), которое не влияло на фармакокинетику тоцилизумаба. Коррекции дозы тоцилизумаба пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести не требуется.

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.

Показания к применению:

— ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в т.ч. для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов;

— активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом;

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

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Ревматоидный артрит

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;

— возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом;

— комбинация с ингибиторами ФНО-α или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами.

Способ применения и дозы:

Стандартное дозирование

Препарат Актемра должен разводиться врачом или медицинской сестрой стерильным 0.9% раствором натрия хлорида в асептических условиях. Рекомендуется вводить в/в капельно в течение, как минимум, 1 ч.

Ревматоидный артрит

Препарат вводят в/в капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 недели.

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

Не рекомендуется увеличение дозы более 800 мг на одну инфузию **пациентам с массой тела >100 кг**.

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 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.

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

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

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей

Повышение активности печеночных ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН в >1-3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначенного БПВП. При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне снизить дозу препарата Актемра до 4 мг/кг или прервать лечение препаратом до нормализации показателей АЛТ или 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, как указано выше. Прекратить лечение препаратом Актемра при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза (подтвержденном при повторном исследовании).
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра.

Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток×10^9/л)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5-1	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя до >1×10^9/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×10^3/мкл)	Коррекция лечения
50-100	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя >100×10^3/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

В/в капельно 1 раз в 4 недели в дозе:

— пациентам с массой тела <30 кг - 10 мг/кг;

— пациентам с массой тела ≥30 кг - 8 мг/кг.

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

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 0.5 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

В/в капельно 1 раз в 2 недели в дозе:

— пациентам с массой тела <30 кг - 12 мг/кг;

— пациентам с массой тела ≥30 кг - 8 мг/кг.

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

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. Из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апирогенным), в асептических условиях отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введенияколичеству 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. Из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апирогенным), в асептических условиях отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введенияколичеству 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.

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.

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. При необходимости следует изменить дозу одновременно принимаемого метотрексата 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.

Особые группы пациентов

Коррекции дозы у **пациентов пожилого возраста (≥65 лет)** не требуется.

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

Безопасность и эффективность тоцилизумаба у **пациентов с печеночной недостаточностью** не изучалась.

Правила хранения 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° до 8°C 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 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.

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), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи).

Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости для пациента.

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

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**
Инфекции		
инфекции верхних дыхательных путей	инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster	дивертикулит
Со стороны пищеварительной системы		
	боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит	стоматит, язва желудка, перфорация ЖКТ
Со стороны кожи и ее придатков		
	сыпь, зуд, крапивница, флегмона	
Со стороны нервной системы		
	головная боль, головокружение	
Лабораторные показатели и масса тела		
	повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение массы тела	повышение общего билирубина
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
	повышение АД	
Со стороны системы кроветворения		
	лейкопения, нейтропения	
Со стороны обмена веществ		
	гиперхолестеринемия	гипертриглицеридемия
Со стороны организма в целом		
	периферические отеки	
Со стороны дыхательной системы		
	кашель, одышка	
Со стороны органа зрения		
	конъюнктивит	
Со стороны мочевыделительной системы		
		нефролитиаз
Со стороны эндокринной системы		
		гипотиреоз
Со стороны иммунной системы		
	реакции гиперчувствительности	анафилактические реакции

* вся контролируемая популяция - все пациенты, принимавшие участие в двойном слепом периоде каждого базового

исследования, с момента рандомизации до первого изменения режима лечения или при достижении 2 лет

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

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

Ниже представлена дополнительная информация по отдельным нежелательным реакциям.

Инфекции: регистрировались следующие серьезные инфекционные заболевания: пневмония, флегмона, инфекции, вызванные Herpes zoster, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериальный артрит, некоторые из них сопровождались фатальным исходом. Сообщалось о случаях возникновения оппортунистических инфекций.

Перфорации ЖКТ: главным образом случаи перфорации ЖКТ регистрировались как осложнения дивертикулита и включали разлитой гнойный перитонит, перфорацию нижних отделов ЖКТ, свищ и абсцесс.

Инфузиониые 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 2-й и 5-й инфузией препарата Актемра.

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

Инфекции: 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 ч после инфузии. Нежелательные реакции у пациентов с пЮИА, отмечавшиеся во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии, по своему характеру не отличались от таковых, наблюдавшихся у пациентов с РА и сЮИА.

Иммуногенность: антитела к тоцилизумабу без развития реакции гиперчувствительности были выявлены у одного пациента с массой тела <30 кг, получавшего 10 мг/кг тоцилизумаба, и впоследствии прекратившего лечение.

Системный ювенильный идиопатический артрит

В основном, нежелательные реакции у пациентов с сЮИА по своему характеру не отличались от таковых, наблюдавшихся у пациентов с ревматоидным артритом.

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

Ревматоидный артрит

Снижение числа нейтрофилов ниже 1×10^9/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 1×10^9/л возникало в пределах 8 недель после начала

лечения. Снижение числа нейтрофилов ниже 0.5×10^9/л сообщалось у 0.3% пациентов, получавших препарат Актемра в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП.

Четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л и развитием серьезных инфекционных заболеваний не отмечалось.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей снижение числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л отмечалось у 3.7% пациентов, получавших препарат Актемра. Не отмечалось связи между снижением числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л и развитием серьезных инфекционных заболеваний.

Системный ювенильный идиопатический артрит

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

В последующем периоде наблюдения снижение числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л зарегистрировано у 15% пациентов, получающих препарат Актемра.

Четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л и развитием серьезных инфекционных заболеваний не отмечалось.

Тромбоциты

Ревматоидный артрит

Снижение числа тромбоцитов ниже 100×10^3/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.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей снижение числа тромбоцитов $\leq50\times10^3$/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 $\leq100\times10^3$/мкл возникло у 1% пациентов, в последующем периоде наблюдения снижение числа тромбоцитов ниже 100×10^3/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, метотрексат), приводило к увеличению частоты случаев повышения активности трансаминаз. Повышение активности печеночных трансаминаз не сопровождалось клинически значимым увеличением уровня прямого билирубина, а также клиническими проявлениями гепатита или печеночной недостаточности. У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, частота превышения ВГН 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 метотрексатом, имело более выраженную тенденцию возврата к нормальным значениям по сравнению с популяцией пациентов с ревматоидным артритом.

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 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 уровня общего холестерина эффективно корригировалось гиполипидемическими препаратами.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей повышение показателя общего холестерина >1.5×ВГН-2×ВГН отмечалось у одного пациента (0.5%), получавшего препарат Актемра. Повышение показателя ЛПНП >1.5×ВГН-2×ВГН отмечалось лишь у одного пациента (0.5%) получавшего препарат Актемра.

Системный ювенильный идиопатический артрит

Повышение показателя общего холестерина >1.5×ВГН-2×ВГН возникало у 1.5% пациентов, получавших препарат Актемра. Повышение показателя ЛПНП >1.5×ВГН-2×ВГН возникало у 1.9% пациентов, получавших препарат Актемра.

Постмаркетинговое наблюдение

Профиль безопасности препарата при постмаркетинговом применении согласуется с данными клинических исследований, за исключением случаев развития фатальной анафилаксии, зарегистрированных при применении препарата Актемра.

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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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.

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

Неизвестно, выводится ли Актемра с грудным молоком у человека. Несмотря на выделение эндогенных IgG с грудным молоком, 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Популяционный фармакокинетический анализ клинических исследований не выявил какого-либо воздействия метотрексата, НПВП или ГКС на клиренс тоцилизумаба.

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

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

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 ревматоидным артритом 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, 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 изоферментов CYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

Особые указания и меры предосторожности:

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Актемра).

Для всех показаний

Инфекции: у пациентов, получающих иммуносупрессанты (в т.ч. и препарат Актемра) наблюдались серьезные случаи возникновения инфекционных заболеваний (иногда с летальным исходом). Не следует начинать лечение препаратом Актемра пациентам с активными инфекционными заболеваниями. При развитии серьезных инфекций терапия препаратом Актемра должна быть прервана до устранения 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 с ревматоидным артритом средней и высокой активности или у пациентов с пЮИА или сЮИА, получающих биологические препараты, поскольку признаки или симптомы острого воспаления могут быть стерты в связи с подавлением реакции острой фазы. Пациентов 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 с ревматоидным артритом сообщались случаи перфорации дивертикула как осложнения дивертикулита. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Актемра у пациентов с язвенным поражением органов 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 ревматоидного артрита, 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 ревматоидным артритом, получавших терапию тоцилизумабом/метотрексатом, ответ на 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину и столбнячный анатоксин был сопоставим с таковым у пациентов, получающих монотерапию метотрексатом.

Рекомендуется, чтобы до начала лечения препаратом Актемра все пациенты, особенно пациенты с пЮИА или сЮИА, 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. При постмаркетинговом применении серьезные явления гиперчувствительности и анафилаксии возникали у пациентов, получавших различные дозы препарата Актемра независимо от наличия сопутствующей терапии для лечения ревматоидного артрита, премедикации и/или реакций гиперчувствительности в анамнезе. При постмаркетинговом применении препарата Актемра для в/в введения были зарегистрированы случаи со смертельным исходом. Данные явления возникали уже во время первой инфузии препарата.

При в/в 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 метотрексатом, может быть ассоциирована с повышением активности печеночных трансаминаз, поэтому следует проявлять осторожность у пациентов с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью.

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, не включались в клинические исследования препарата Актемра.

Демиелинизирующие заболевания: 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 не известна.

Системный ювенильный идиопатический артрит

Синдром активации макрофагов является серьезным жизнеугрожающим состоянием, которое может развиться 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. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Актемра пациентам с нейтропенией, т.е. при АЧН $<2.0\times10^9$/л. При АЧН $<0.5\times10^9$/л лечение препаратом Актемра не рекомендуется.

При ревматоидном артрите следует мониторировать число нейтрофилов в день проведения 2-й или 3-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от АЧН представлены в разделе "Режим дозирования".

При пЮИА или сЮИА число нейтрофилов следует контролировать в день проведения 2-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой.

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 $<50\times10^3$/мкл.

При ревматоидном артрите следует мониторировать число тромбоцитов в день проведения 2-й или 3-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от числа тромбоцитов представлены в разделе "Режим дозирования".

При пЮИА или сЮИА число тромбоцитов следует контролировать в день проведения 2-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой.

Повышение активности печеночных трансаминаз: наблюдалось легкое или умеренное повышение активности печеночных трансаминаз без признаков печеночной недостаточности. Частота возникновения подобных изменений возрастала при использовании препарата Актемра совместно с препаратами, обладающими потенциальным гепатотоксическим действием (например, метотрексатом). Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии препаратом Актемра у пациентов с показателем АЛТ или АСТ, превышающем ВГН более чем в 1.5 раза. Терапия препаратом Актемра не рекомендуется при показателе АЛТ или АСТ, превышающем ВГН более чем в 5 раз.

При ревматоидном артрите следует мониторировать АЛТ и АСТ в день проведения 2-й или 3-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от активности печеночных трансаминаз представлены в разделе "Режим дозирования".

При пЮИА или сЮИА АЛТ и АСТ следует контролировать в день проведения 2-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой.

Изменение показателей липидного обмена: наблюдалось повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов).

При ревматоидном артрите следует оценивать показатели липидного обмена в день проведения 2-й или 3-й инфузии препаратом Актемра, а при пЮИА или сЮИА - в день проведения 3-й, 4-й или 5-й инфузии. При ведении пациентов следует руководствоваться национальными рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Особенности действия 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.

Использование в педиатрии

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).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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 отказаться от управления транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

При нарушениях функции почек

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

При нарушениях функции печени

Безопасность и эффективность тоцилизумаба у **пациентов с печеночной недостаточностью** не изучалась.

Терапия препаратом Актемра, особенно одновременно с метотрексатом, может быть ассоциирована с повышением активности печеночных трансаминаз, поэтому следует проявлять осторожность у пациентов с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью.

Применение в пожилом возрасте

Коррекции дозы у **пациентов пожилого возраста (65 лет и старше)** не требуется.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан к применению в детском возрасте до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом; в детском и подростковом возрасте до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности - 2 года 6 месяцев. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Aktemra