

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Актемра®

(Actemra®)

Склад:

діюча речовина: tocilizumab;

1 попередньо наповнений шприц містить тоцилізумабу 162 мг/0,9 мл;

допоміжні речовини: полісорбат 80, L-аргініну гідрохлорид, L-метіонін, L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, вода для ін'єкцій

або

полісорбат 80, L-аргінін, L-аргініну гідрохлорид, L-метіонін, L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина від прозорої безбарвної до жовтуватої, сильно опалесцюючої, з величиною опалесцентності не більше 30,0 турбідиметричних одиниць за формазином, забарвлена не інтенсивніше ніж еталон Y4.

Фармакотерапевтична група.

Імуносупресанти, інгібітори інтерлейкіну.

Код АТХ L04A C07.

-

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тоцилізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, дія якого спрямована на людські розчинні та мембранні рецептори інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів G1 (IgG1).

Механізм дії

Тоцилізумаб специфічно зв'язується як з розчинними, так і з мембранними рецепторами ІЛ-6 (sIL-6R і mIL-6R). Продемонстровано, що тоцилізумаб інгібує sIL-6R і mIL-6R-опосередковані сигнали. ІЛ-6 є багатофункціональним прозапальним цитокіном, що виробляється різними

типами клітин, включаючи Т- і В-клітини, моноцити та фібробласти. ІЛ-6 залучений у різноманітні фізіологічні процеси, такі як стимуляція секреції імуноглобулінів, активація Т-клітин, стимуляція продукування білків гострої фази в печінці та стимуляція гемопоезу. ІЛ-6 залучений в патогенез різних захворювань, у тому числі запальних захворювань, остеопорозу та новоутворень.

Фармакодинамічні ефекти

У клінічних дослідженнях лікарського засобу Актемра® спостерігалось різке зменшення рівнів С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), сироваткового амілоїду А (САА) та фібриногену. Відповідно до впливу на реакенти гострої фази лікування препаратом Актемра® було пов'язано зі зменшенням кількості тромбоцитів в межах нормального діапазону. Спостерігалось підвищення рівня гемоглобіну завдяки дії препарату Актемра®, яке призводило до зменшення ефекту ІЛ-6 на продукування гепсидину і, в свою чергу, до збільшення наявності заліза. У пацієнтів, яких лікували препаратом Актемра®, вже на другий тиждень спостерігалось зменшення рівнів СРБ до меж норми, яке підтримувалося протягом лікування.

У клінічному дослідженні лікування гігантоклітинного артеріїту WA28119 спостерігалось аналогічне швидке зниження показників СРБ та ШОЕ разом із незначним збільшенням середньої концентрації гемоглобіну в крові.

У здорових добровольців, яким призначався лікарський засіб Актемра® у дозах від 2 до 28 мг/кг внутрішньовенно і від 81 до 162 мг підшкірно, абсолютне число нейтрофілів знижилось до найнижчого рівня на 2-5-й день після призначення. Згодом число нейтрофілів поверталось до вихідного рівня, що залежало від дози.

Пацієнти після застосування препарату Актемра® демонструють, порівняно із здоровими людьми, зниження абсолютного числа нейтрофілів.

Ефективність препарату Актемра® при введенні підшкірно у послабленні симптомів ревматоїдного артрити (РА) та рентгенологічну відповідь оцінювали у двох рандомізованих, подвійно сліпих, контрольованих, багатоцентрових дослідженнях. У дослідження І (ПШ-I) були включені пацієнти віком > 18 років з помірним або тяжким активним РА, діагностованим відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів (АКР), які мали на початку дослідження принаймні 4 суглоби з болем і 4 суглоби з набряком. Всі пацієнти отримували базову небіологічну терапію захворюваннямодифікуючими протизапальними препаратами (ЗМПЗП). Для дослідження ІІ (ПШ-II) були залучені пацієнти віком > 18 років з помірним або тяжким активним РА, діагностованим відповідно до критеріїв АКР, які мали на початку дослідження принаймні 8 суглобів з болем і 6 суглобів із набряком.

Переведення з внутрішньовенного введення 8 мг/кг один раз на 4 тижні на підшкірне застосування 162 мг один раз на тиждень впливає на експозицію препарату в пацієнта. Ступінь зміни залежить від маси тіла пацієнта (збільшена у пацієнтів з малою масою тіла та зменшена у пацієнтів з великою масою тіла), але клінічний результат відповідає такому, що спостерігався у пацієнтів при внутрішньовенному введенні.

Ефективність та безпеку препарату Актемра® у разі введення підшкірно при гігантоклітинному артеріїті (ГКА) оцінювали у рандомізованому мультицентровому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні WA28119.

Усі пацієнти отримували базову глюкокортикоїдну терапію (преднізоном).

Був виявлений статистично значимий ефект лікування препаратом Актемра[®] порівняно з плацебо щодо досягнення стійкої безстероїдної ремісії на 52 тижні застосування препарату Актемра[®] у комбінації з поступовим зниженням дози преднізону протягом 26 тижнів у порівнянні з плацебо у комбінації з поступовим зниженням дози преднізону протягом 26 тижнів та плацебо з поступовим зниженням дози преднізону протягом 52 тижнів.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика препарату Актемра[®] характеризується нелінійною елімінацією, яка являє собою поєднання лінійного кліренсу та елімінації Міхаеліса – Ментен. Нелінійна частина елімінації препарату Актемра[®] призводить до більш ніж дозопропорційного зростання експозиції. Фармакокінетичні параметри препарату Актемра[®] не змінюються з часом. Зважаючи на залежність загального кліренсу від концентрації препарату Актемра[®] у сироватці крові, період напіввиведення препарату також залежить від концентрації та змінюється залежно від рівня концентрації в сироватці крові. Популяційний фармакокінетичний аналіз у будь-якій популяції пацієнтів, протестований дотепер, показує відсутність зв'язку між уявним кліренсом та наявністю антитіл до препарату.

Ревматоїдний артрит (РА)

Внутрішньовенне введення

Фармакокінетичні параметри препарату Актемра[®] оцінювалися за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних 3552 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували препарат Актемра[®] у дозі 4 або 8 мг/кг шляхом однократної інфузії кожні 4 тижні протягом 24 тижнів або 162 мг підшкірно 1 раз на тиждень чи 1 раз на 2 тижні протягом 24 тижнів.

Параметри (прогнозоване середнє $\pm$ стандартне відхилення (СВ)), які були оцінені для дози препарату Актемра[®] 8 мг/кг при введенні кожні 4 тижні: площа під кривою «концентрація - час» у рівноважному стані (AUC) дорівнює $38\,000 \pm 13\,000$ год•мкг/мл, мінімальна концентрація ($C_{\min}$) становить $15,9 \pm 13,1$ мкг/мл, а максимальна ($C_{\max}$) – $182 \pm 50,4$ мкг/мл, коефіцієнт накопичення для AUC та $C_{\max}$ були невеликими – 1,32 та 1,09 відповідно. Коефіцієнт накопичення був більшим для $C_{\min}$ (2,49), що було очікуваним через вплив нелінійного кліренсу при більш низьких концентраціях. Рівноважний стан для $C_{\max}$ досягався після першого введення та через 8 і 20 тижнів застосування для AUC та $C_{\min}$ відповідно. AUC, $C_{\min}$ та $C_{\max}$ лікарського засобу Актемра[®] зростали зі збільшенням маси тіла пацієнта. При масі тіла ≥ 100 кг прогнозовані середні ($\pm$ СВ) AUC, $C_{\min}$ та $C_{\max}$ препарату Актемра[®] у рівноважному стані становили $50\,000 \pm 16\,800$ мкг•год/мл, $24,4 \pm 17,5$ мкг/мл та $226 \pm 50,3$ мкг/мл відповідно, що перевищує середні значення експозиції в популяції пацієнтів (тобто пацієнтів з будь-якою масою тіла), зазначені вище. Крива «доза - відповідь» тоцилізумабу згладжується при більш високій експозиції, наслідком чого є менший приріст ефективності з кожним збільшенням концентрації препарату Актемра[®] таким чином, що у пацієнтів, які отримували препарат Актемра[®] у дозі > 800 мг, не продемонстровано клінічно значущого збільшення ефективності. Тому не рекомендується застосовувати на інфузію дозу препарату Актемра[®], що перевищує 800 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

У пацієнтів з РА центральний об'єм розподілу становив 3,72 л, периферичний об'єм розподілу – 3,35 л, як наслідок, об'єм розподілу в рівноважному стані – 7,07 л.

Виведення

Після внутрішньовенного введення препарат Актемра® виводиться із системного кровотоку у два етапи. Загальний кліренс препарату Актемра® залежить від концентрації та є сумою лінійного та нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс був розрахований як параметр у популяційному фармакокінетичному аналізі і становить 9,5 мл/год. Нелінійний кліренс, що залежить від концентрації, має найбільше значення при низьких концентраціях препарату Актемра®. При більш високих концентраціях препарату Актемра® переважає лінійний кліренс через насичення шляху нелінійного кліренсу.

Період напіввиведення ($t_{1/2}$) залежить від концентрації. У рівноважному стані після застосування дози препарату 8 мг/кг кожні 4 тижні ефективний період напіввиведення $t_{1/2}$ знижувався паралельно зі зниженням концентрації при інтервалі застосування від 18 до 6 днів.

Лінійність

Фармакокінетичні параметри препарату Актемра® не змінюються у часі. Більш ніж дозопропорційне збільшення AUC та C_{min} відзначалося для доз 4 та 8 мг/кг кожні 4 тижні. C_{max} збільшується прямо пропорційно до збільшення дози. У рівноважному стані розрахункові AUC та C_{min} були відповідно у 3,2 раза та 30 разів вищими при дозі 8 мг/кг порівняно з дозою 4 мг/кг.

Підшкірне введення

Фармакокінетичні параметри препарату Актемра® визначалися за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних 3552 пацієнтів з РА, які отримували підшкірно ін'єкцію препарату Актемра® у дозі 162 мг 1 раз на тиждень, 162 мг 1 раз на 2 тижні або 4 чи 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні протягом 24 тижнів.

Фармакокінетичні параметри препарату Актемра® не змінюються залежно від часу. Для препарату Актемра® у дозі 162 мг 1 раз на тиждень прогнозована середня ($\pm$ СВ) $AUC_{1 \text{ тиждень}}$, C_{min} і C_{max} у рівноважному стані становили 7970 ± 3432 мкг•год/мл, $43,0 \pm 19,8$ мкг/мл і $49,8 \pm 21,0$ мкг/мл відповідно. Коефіцієнти накопичення для AUC, C_{min} та C_{max} становили 6,32, 6,30 та 5,27 відповідно. Рівноважний стан для AUC, C_{max} і C_{min} був досягнутий після 12 тижнів застосування.

Для препарату Актемра® у дозі 162 мг 1 раз на 2 тижні прогнозована середня ($\pm$ СВ) $AUC_{2 \text{ тижні}}$, C_{min} та C_{max} у рівноважному стані становили 3430 ± 2660 мкг•год/мл, $5,7 \pm 6,8$ мкг/мл і $13,2 \pm 8,8$ мкг/мл відповідно. Коефіцієнти накопичення для AUC, C_{min} та C_{max} становили 2,67, 6,02 та 2,12 відповідно. Рівноважний стан для AUC і C_{min} був досягнутий після 12 тижнів і для C_{max} – після 10 тижнів застосування.

Абсорбція

У пацієнтів з РА після підшкірного введення час до досягнення піка максимальної концентрації в сироватці крові (t_{max}) становив 2,8 дня. Біодоступність лікарської форми для підшкірного введення становила 79 %.

Виведення

При застосуванні препарату у вигляді підшкірної ін'єкції ефективний період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить до 13 днів при дозуванні 162 мг 1 раз на тиждень у пацієнтів з РА в рівноважному стані.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит (сЮІА)

Підшкірне введення

Фармакокінетика лікарського засобу Актемра® у пацієнтів із сЮІА визначалася за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу, що включав 140 пацієнтів, які отримували лікування препаратом у дозі 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні (пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг), 12 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні (пацієнти з масою тіла < 30 кг), 162 мг підшкірно щотижня (пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг), 162 мг підшкірно кожні 10 днів або кожні 2 тижні (пацієнти з масою тіла < 30 кг).

Дані щодо експозиції після підшкірного введення препарату пацієнтам із сЮІА віком до 2 років та масою тіла менше 10 кг обмежені.

Мінімальна маса тіла при лікуванні препаратом Актемра® для підшкірного введення має становити щонайменше 10 кг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Таблиця 1

Прогнозовані фармакокінетичні параметри (середні $\pm$ СВ) у рівноважному стані після підшкірного введення пацієнтам із сЮІА

Фармакокінетичний параметр препарату Актемра®	162 мг один раз на тиждень при масі тіла ≥ 30 кг	162 мг один раз на 2 тижні при масі тіла < 30 кг
$C_{\max}$ (мкг/мл)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ (мкг/мл)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mean} (мкг/мл)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
$C_{\max}$ накопичення	3,66	1,88
$C_{\min}$ накопичення	4,39	3,21
C_{mean} накопичення або AUC_{τ^*}	4,28	2,27

* τ – 1 тиждень або 2 тижні для двох режимів підшкірного введення.

C_{mean} – середня концентрація.

Після підшкірного введення приблизно у 90 % пацієнтів рівноважний стан досягався до тижня 12 застосування при режимах дозування 162 мг один раз на тиждень та один раз на 2 тижні.

Абсорбція

У пацієнтів із сЮІА після підшкірного введення період напівабсорбції становив близько 2 днів. Біодоступність лікарської форми для підшкірного введення у пацієнтів із сЮІА становила 95 %.

Розподіл

У дітей із сЮІА центральний об'єм розподілу становив 1,87 л, периферичний об'єм розподілу – 2,14 л, як наслідок, об'єм розподілу в рівноважному стані – 4,01 л.

Виведення

Загальний кліренс тоцилізумабу залежить від концентрації та є сумою лінійного та нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс був розрахований як параметр у популяційному фармакокінетичному аналізі та становив 5,7 мл/год у дітей із сЮІА. Після підшкірного введення ефективний $t_{1/2}$ для препарату Актемра® у пацієнтів із сЮІА у рівноважному стані становив до 14 днів при обох режимах дозування: 162 мг один раз на тиждень та один раз на 2 тижні.

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит (пЮІА)

Підшкірне введення

Фармакокінетика лікарського засобу Актемра® у пацієнтів з пЮІА визначалася за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу, що включав 237 пацієнтів, які отримували лікування препаратом у дозі 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні (пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг), 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні (пацієнти з масою тіла < 30 кг), 162 мг підшкірно кожні 2 тижні (пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг), 162 мг підшкірно кожні 3 тижні (пацієнти з масою тіла < 30 кг).

Таблиця 2

Прогнозовані фармакокінетичні параметри (середні $\pm$ СВ) у рівноважному стані після підшкірного введення пацієнтам з пЮІА

Фармакокінетичний параметр препарату Актемра®	162 мг один раз кожні 2 тижні при масі тіла ≥ 30 кг	162 мг один раз на 3 тижні при масі тіла < 30 кг
C_{max} (мкг/мл)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
C_{min} (мкг/мл)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{mean} (мкг/мл)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
C_{max} накопичення	1,72	1,32
C_{min} накопичення	3,58	2,08
C_{mean} накопичення або AUC_{τ^*}	2,04	1,46

* τ – 2 або 1 тиждень для двох режимів підшкірного введення.

Після внутрішньовенного введення приблизно у 90 % пацієнтів рівноважний стан досягався до 12 тижня застосування при дозуванні 10 мг/кг (маса тіла < 30 кг) і до 16 тижня застосування при дозуванні 8 мг/кг (маса тіла ≥ 30 кг). Після підшкірного введення приблизно у 90 % пацієнтів рівноважний стан досягався до 12 тижня застосування при обох режимах дозування: по 162 мг кожні 2 тижні або кожні 3 тижні.

Абсорбція

У пацієнтів з пЮІА після підшкірного введення період напівабсорбції становив близько 2 днів, а біодоступність – 96 %.

Розподіл

У дітей з пЮІА центральний об'єм розподілу становив 1,97 л, периферичний об'єм розподілу – 2,03 л, як наслідок, об'єм розподілу в рівноважному стані – 4,0 л.

Виведення

Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів з пЮІА продемонстрував, що маса тіла впливає на лінійний кліренс. Таким чином, слід враховувати залежність дози препарату від маси тіла (див. таблицю 2).

Після підшкірного введення пацієнтам з пЮІА ефективний період напіввиведення препарату Актемра[®] становить до 10 днів, якщо маса тіла < 30 кг (162 мг підшкірно, 1 раз на 3 тижні), та до 7 днів, якщо маса тіла ≥ 30 кг (162 мг підшкірно, 1 раз на 2 тижні), під час інтервалу застосування у рівноважному стані. Після внутрішньовенного застосування виведення тоцилізумабу із циркуляції відбувається у дві фази. Загальний кліренс тоцилізумабу залежить від концентрації та є сумою лінійного та нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс визначався під час популяційного фармакокінетичного аналізу та становив 6,25 мл/год. Нелінійний, залежний від концентрації кліренс відіграє основну роль при низьких концентраціях тоцилізумабу. При більш високих концентраціях препарату Актемра[®] переважає лінійний кліренс у зв'язку з насиченням шляху нелінійного кліренсу.

Гігантоклітинний артеріїт (ГКА)

Підшкірне введення

Фармакокінетика препарату Актемра[®] у хворих з ГКА була визначена з використанням популяційної фармакокінетичної моделі та набору даних аналізу 149 пацієнтів з ГКА, які отримували 162 мг препарату підшкірно щотижня або 162 мг підшкірно кожні два тижні. Розроблена модель мала таку ж структуру, як і раніше розроблена популяційна фармакокінетична модель, яка базується на даних пацієнтів з РА (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Прогнозовані фармакокінетичні параметри середнє ± стандартне відхилення в стаціонарному стані після підшкірного введення дози при ГКА

Фармакокінетичний параметр тоцилізумабу	Підшкірно	
	162 мг один раз на 2 тижні	162 мг щотижня
C _{max} (мкг/мл)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C _{min} (мкг/мл)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{mean} (мкг/мл)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
C _{max} накопичення	2,18	8,88
C _{min} накопичення	5,61	9,59
C _{mean} накопичення або AUC _{τ*}	2,81	10,91

Стаціонарний профіль після щотижневого введення лікарського засобу Актемра® був майже рівним, з дуже малими коливаннями між мінімальним і піковим значеннями, тоді як введення кожні два тижні препарату Актемра® відзначалося значним коливанням концентрації. Приблизно 90 % стаціонарного стану (AUC_t) було досягнуто до тижня 14 при введенні кожні два тижні і до тижня 17 в групі щотижневого застосування.

На підставі поточної фармакокінетичної характеристики, мінімальна концентрація препарату Актемра® в стаціонарному стані на 50 % вища в цій популяції в порівнянні з середніми концентраціями у великому наборі даних популяції з РА. Причина цих відмінностей невідома. Розбіжності фармакокінетики не супроводжуються вираженими розбіжностями у фармакодинамічних параметрах, тому клінічна значимість розбіжностей невідома.

У пацієнтів із ГКА вищий рівень експозиції спостерігався у хворих з меншою масою тіла. У разі застосування режиму дозування 162 мг щотижня стаціонарний стан C_{avg} був на 51 % вищим у пацієнтів з масою тіла менше 60 кг у порівнянні з пацієнтами з масою від 60 до 100 кг. Для режиму дозування 162 мг кожні 2 тижні стаціонарний стан C_{avg} був на 129 % вищим у пацієнтів з масою тіла менше 60 кг у порівнянні з пацієнтами з масою від 60 до 100 кг. Дані щодо пацієнтів більше 100 кг обмежені (n = 7).

Абсорбція

Після підшкірного введення у хворих з ГКА $t_{1/2}$ всмоктування становило близько 4 днів. Біодоступність підшкірної форми препарату становила 0,8. Середні значення T_{max} становили 3 дні після щотижневої дози препарату Актемра® і 4,5 дня після застосування тоцилізумабу 1 раз на два тижні.

Розподіл

У хворих з ГКА центральний об'єм розподілу становив 4,09 л, периферичний об'єм розподілу – 3,37 л, в результаті чого об'єм розподілу в стаціонарному стані становив 7,46 л.

Виведення

Загальний кліренс препарату Актемра® залежить від концентрації і є сумою лінійного і нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс оцінювали як параметр у популяційному фармакокінетичному аналізі, він становив 6,7 мл/год у пацієнтів з ГКА.

У хворих з ГКА в стаціонарному стані ефективний $t_{1/2}$ препарату Актемра® становив 18,3–18,9 дня при застосуванні 162 мг щотижня та 4,2–7,9 дня при застосуванні 162 мг 1 раз на 2 тижні. При високій концентрації в сироватці крові, коли загальний кліренс препарату Актемра® переважав лінійний кліренс, ефективний $t_{1/2}$ становив приблизно 32 дні за оцінками популяційних параметрів.

Особливі популяції

Пацієнти з порушенням функції нирок. Офіційні дослідження фармакокінетики препарату Актемра® у пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилися. Більшість пацієнтів із РА та ГКА в дослідженнях популяційного фармакокінетичного аналізу мали нормальну функцію нирок або порушення функції нирок легкого ступеня (оціночний кліренс креатиніну на основі формули Кокрофта – Голта), що не впливало на фармакокінетику препарату Актемра®.

Приблизно третина пацієнтів у дослідженні ГКА мали порушення функції нирок середнього ступеня тяжкості початково (оціночний кліренс креатиніну 30–59 мл/хв). У цих пацієнтів не спостерігалось жодного впливу на експозицію лікарського засобу Актемра®.

Пацієнти з порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості не потребують корекції дози.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Офіційні дослідження фармакокінетики препарату Актемра® у пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилися.

Стать, раса, вік пацієнта. Популяційний фармакокінетичний аналіз пацієнтів з РА та ГКА показав, що їхній вік, стать і раса не впливають на фармакокінетику препарату Актемра®.

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу застосування препарату пацієнтам з сЮІА чи пЮІА підтверджують, що лише маса тіла є незалежною змінною (коваріацією), яка має істотний вплив на фармакокінетику препарату Актемра®, зокрема на виведення та абсорбцію. Таким чином, слід враховувати таку залежність дози препарату від маси тіла.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ревматоїдний артрит

Застосування препарату Актемра® в комбінації з метотрексатом (МТ) показано для лікування:

- тяжкого, активного і прогресуючого ревматоїдного артрит (РА) у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування метотрексатом;
- ревматоїдного артрит (РА) помірного та тяжкого ступеня у дорослих пацієнтів, у яких спостерігалася неналежна відповідь або непереносимість попередньої терапії одним або більше захворюваннямодифікуючим протизапальним препаратом (ЗМПЗП) або антагоністом фактора некрозу (ФНП) пухлини.

Таким пацієнтам препарат Актемра® можна призначати у вигляді монотерапії у випадку непереносимості метотрексату або якщо продовжувати лікування метотрексатом недоцільно.

При застосуванні в комбінації з метотрексатом препарат Актемра® гальмує прогресування деструктивних змін у суглобах, за рентгенологічними даними, та покращує фізичну функцію.

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Препарат Актемра® у комбінації з метотрексатом (МТ) показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрит (пЮІА; ревматоїдний фактор – позитивний або негативний та поширений олігоартрит) у пацієнтів віком від 2 років, у яких спостерігалася неналежна відповідь на попередню терапію метотрексатом. У разі

непереносимості метотрексату або недоцільності подальшого лікування метотрексатом препарат Актенра® можна застосовувати як монотерапію.

Гігантоклітинний артеріїт (ГКА)

Препарат Актенра® показаний для лікування гігантоклітинного артеріїту (ГКА) у дорослих пацієнтів.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

Препарат Актенра® показаний для лікування активного системного ювенільного ідіопатичного артриту (сЮІА) у пацієнтів віком від 1 року, у яких спостерігалася неналежна відповідь на попередню терапію нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) та системними кортикостероїдами. Препарат Актенра® можна призначати як у вигляді монотерапії (у разі непереносимості МТ або якщо продовження лікування МТ є недоцільним), так і в комбінації з МТ.

-

Протипоказання.

Гіперчутливість до тоцилізумабу або будь-якого іншого компонента препарату.

Активні, тяжкі інфекції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилося лише за участю дорослих пацієнтів.

Однотимчасне одноразове введення препарату Актенра® у дозі 10 мг/кг і метотрексату у дозі 10-25 мг 1 раз на тиждень суттєво не впливало на експозицію метотрексату.

Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив будь-якого впливу метотрексату, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або кортикостероїдів на кліренс препарату Актенра® у пацієнтів з РА. У пацієнтів з ГКА не спостерігалася жодного впливу кумуляції дози кортикостероїдів на експозицію лікарського засобу Актенра®.

Експресія печінкових ферментів СYP450 пригнічується під впливом цитокінів, таких як ІЛ-6, що стимулюють хронічне запалення. Таким чином, при проведенні терапії потужними засобами, які інгібують дію цитокінів (наприклад препаратом Актенра®), експресія ферментів СYP450 може бути порушена.

У дослідженнях *in vitro*, проведених на культурі гепатоцитів людини, було показано, що ІЛ-6 спричиняє зниження експресії ферментів СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19 і СYP3A4. Застосування препарату Актенра® нормалізує експресію цих ізоферментів.

В дослідженні за участю пацієнтів з РА концентрація симвастатину (субстрат СYP3A4) через 1 тиждень після одноразового введення тоцилізумабу у пацієнтів з РА знижувалася на 57 % від аналогічної або дещо підвищеної концентрації симвастатину у здорових добровольців.

На початку чи при закінченні курсу терапії тоцилізумабом необхідно ретельно спостерігати за

станом пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою ізоферментів CYP450 3A4, 1A2 чи 2C9 (в індивідуально підібраних дозах, наприклад метилпреднізолон, дексаметазон (з можливістю синдрому відміни оральних глюкокортикоїдів), аторвастатин, блокатори кальцієвих каналів, теофілін, варфарин, фенпрокоумон, фенітоїн, циклоспорин чи бензодіазепіни). Для забезпечення терапевтичної дії цих препаратів може виникнути потреба у підвищенні їхньої дози. Через тривалий період напіввиведення ($t_{1/2}$) тоцилізумабу його вплив на активність CYP450 ферментів може зберігатись протягом декількох тижнів після припинення терапії.

Особливості застосування.

Препарат Актемра[®] для підшкірного введення не призначений для внутрішньовенного введення.

Препарат Актемра[®] для підшкірного введення не призначений для застосування дітям із сЮІА з масою тіла менше 10 кг.

Відстеження застосування

З метою покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів торгова назва і номер серії застосованого препарату має бути чітко вказана у медичній документації пацієнта.

Інфекції

У пацієнтів, які отримують імуносупресивні засоби, у тому числі препарат Актемра[®], спостерігалися випадки серйозних інфекцій (іноді з летальним наслідком) (див. розділ «Побічні реакції»). Не слід починати лікування препаратом Актемра[®] пацієнтам з активними інфекційними захворюваннями (див. розділ «Протипоказання»). При розвитку серйозних інфекцій терапію препаратом Актемра[®] слід припинити до усунення інфекції (див. розділ «Побічні реакції»). Медичним працівникам слід з обережністю призначати препарат Актемра[®] пацієнтам із рецидивними або хронічними інфекціями в анамнезі, а також із супутніми захворюваннями, що сприяють розвитку інфекцій (наприклад, дивертикуліт, цукровий діабет та інтерстиціальне захворювання легень).

Слід бути особливо пильними, щоб своєчасно виявляти серйозні інфекційні захворювання у пацієнтів, які отримують імуномодуючі засоби, такі як Актемра[®], оскільки симптоми гострого запалення можуть бути стертими через пригнічення реакцій гострої фази. Слід враховувати ефекти тоцилізумабу на С-реактивний білок, нейтрофіли, симптоми інфекцій при оцінці можливості розвитку інфекції у пацієнта. Пацієнтів (включаючи пацієнтів молодшого віку із сЮІА або пЮІА, які можуть бути менш здатними повідомляти про свої симптоми) та батьків/опікунів пацієнтів із сЮІА або пЮІА необхідно проінформувати про необхідність негайного звернення до лікаря при виникненні будь-яких симптомів, що свідчать про появу інфекції, для своєчасної діагностики та призначення необхідного лікування.

Туберкульоз

Перед призначенням лікарського засобу Актемра[®], як і при призначенні інших біологічних препаратів, всіх пацієнтів необхідно обстежити на наявність латентного туберкульозу. При виявленні латентного туберкульозу необхідно провести стандартний курс

антимікобактеріальної терапії перед початком лікування препаратом Актемра®. Лікарям слід пам'ятати про ризик хибно негативних результатів туберкулінового шкірного тесту і результатів гамма-інтерферон-туберкулінового аналізу крові, особливо у тяжкохворих пацієнтів і пацієнтів з імунodefіцитом.

Пацієнтів та батьків/опікунів пацієнтів із сЮІА або пЮІА слід проінструктувати, що у разі появи симптомів, які можуть свідчити про розвиток туберкульозної інфекції (зокрема персистувального кашлю, виснаження/втрати маси тіла, субфебрильної температури тіла) під час або після терапії препаратом Актемра®, слід звернутися до лікаря.

Реактивація вірусних інфекцій

При застосуванні біологічних препаратів для лікування РА спостерігалася реактивація вірусних інфекцій (наприклад гепатиту В). Пацієнти, які мали позитивний результат при скринінговому обстеженні на гепатит, були виключені із клінічних досліджень препарату Актемра®.

Ускладнення дивертикуліту

У пацієнтів, які одержували лікування препаратом Актемра®, випадки перфорації дивертикулу як ускладнення дивертикуліту виникали нечасто (див. розділ «Побічні реакції»). Препарат Актемра® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із виразковим ураженням органів кишечника чи дивертикулітом в анамнезі. Пацієнтів з ознаками, що вказують на можливий ускладнений дивертикуліт (біль у животі, кровотеча та/або незрозумілі зміни ритму дефекації, що супроводжуються підвищенням температури), слід негайно обстежити з метою раннього виявлення дивертикуліту, що може бути асоційований з перфорацією шлунково-кишкового тракту.

Реакції гіперчутливості

При застосуванні препарату Актемра® спостерігалися серйозні реакції гіперчутливості, включно з анафілаксією (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції можуть бути більш тяжкими або летальними у пацієнтів, у яких вже відзначалися реакції гіперчутливості під час попереднього лікування препаратом Актемра®, навіть якщо вони отримували премедикацію стероїдами та антигістамінними засобами. При виникненні анафілактичної реакції або іншої серйозної реакції гіперчутливості введення препарату Актемра® слід негайно припинити, розпочати належну терапію і відмінити лікування тоцилізумабом назавжди.

Активні захворювання та порушення функції печінки

Терапія препаратом Актемра®, особливо одночасно з метотрексатом, може бути пов'язана з підвищенням активності печінкових трансаміназ, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам з активними захворюваннями або порушенням функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Гепатотоксичність

Під час лікування препаратом Актемра® часто повідомлялося про транзиторне або періодичне, легке чи помірне підвищення активності печінкових трансаміназ (див. розділ «Побічні реакції»). Під час застосування потенційно гепатотоксичних препаратів (наприклад метотрексату) у комбінації з препаратом Актемра® спостерігалася збільшення частоти подібного підвищення ферментів. За наявності клінічних показань необхідно розглянути питання щодо проведення інших досліджень функцій печінки, включаючи визначення рівня

білірубіну.

Під час застосування препарату Актемра® спостерігалися серйозні ураження печінки, індуковані лікарським засобом, включаючи гостру печінкову недостатність, гепатит та жовтяницю (див. розділ «Побічні реакції»). Серйозне ураження печінки виникало через проміжок часу від 2 тижнів до більше ніж 5 років після початку лікування препаратом Актемра®. Повідомлялося про випадки печінкової недостатності, що призвела до необхідності трансплантації печінки. Пацієнтам слід порадити негайно звернутися за медичною допомогою при виникненні симптомів ураження печінки.

Слід обережно підходити до вирішення питання про початок лікування препаратом Актемра® пацієнтів із показником аланінамінотрансфераза (АЛТ) або аспартатамінотрансфераза (АСТ), який перевищує верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 1,5 раза. Терапія не рекомендується при показнику АЛТ або АСТ, що перевищує ВМН більш ніж у 5 разів.

У хворих з РА, ГКА, поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом та системним ювенільним ідіопатичним артритом необхідно перевіряти рівні АЛТ і АСТ кожні 4-8 тижнів протягом перших 6 місяців лікування з наступним проведенням контролю кожні 12 тижнів. Рекомендації щодо дозування, зокрема відміни препарату Актемра® залежно від активності печінкових трансаміназ, наведено у розділі «Спосіб застосування та дози». При підвищенні рівнів АЛТ або АСТ у 3-5 разів вище ВМН лікування препаратом слід перервати.

У пацієнтів з сЮІА або пЮІА під час другого введення препарату і надалі слід контролювати рівні АЛТ та АСТ відповідно до належної клінічної практики (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Відхилення з боку крові

Після лікування тоцилізумабом у дозі 8 мг/кг у комбінації з метотрексатом відзначалося зменшення числа нейтрофілів та тромбоцитів (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів, які раніше отримували лікування антагоністами фактора некрозу пухлини, може бути підвищений ризик розвитку нейтропенії.

Для пацієнтів з абсолютним числом нейтрофілів (АЧН) нижче $2 \times 10^9/\text{л}$, які раніше не отримували лікування препаратом Актемра®, розпочинати лікування препаратом не рекомендується. Слід виявляти обережність при розгляді питання щодо початку лікування препаратом Актемра® пацієнтів із низьким рівнем тромбоцитів (тобто при кількості тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$). Не рекомендується продовжувати лікування пацієнтів з АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ чи кількістю тромбоцитів $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$.

Тяжка нейтропенія може бути пов'язана зі збільшенням ризику виникнення серйозних інфекційних захворювань, хоча за даними клінічних досліджень, в яких вивчався препарат Актемра®, не було встановлено чіткого зв'язку між зниженням кількості нейтрофілів та випадками розвитку серйозних інфекційних захворювань.

У пацієнтів з РА та ГКА кількість нейтрофілів та тромбоцитів слід перевіряти кожні 4-8 тижнів з моменту початку лікування препаратом Актемра® і надалі – відповідно до стандартної клінічної практики. Рекомендації щодо корекції дози залежно від рівня АЧН та кількості тромбоцитів див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

У пацієнтів з сЮІА або пЮІА під час другого застосування препарату і надалі слід контролювати число нейтрофілів та тромбоцитів відповідно до належної клінічної практики

(див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Зміна показників ліпідного обміну

Спостерігалось підвищення показників ліпідного обміну (включаючи загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди) (див. розділ «Побічні реакції») у пацієнтів, які одержували лікування препаратом Актемра®. У більшості пацієнтів не відзначалось підвищення індексу атерогенності, а підвищені рівні загального холестерину відповідали на застосування гіполіпідемічних препаратів.

У всіх хворих необхідно оцінювати показники ліпідного обміну через 4–8 тижнів після початку терапії лікарським засобом Актемра®. При веденні пацієнтів необхідно керуватися національними рекомендаціями з лікування гіперліпідемії.

Неврологічні розлади

Лікарям слід виявляти особливу пильність з метою раннього виявлення симптомів, які, можливо, вказують на розвиток демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи. На сьогодні здатність препарату Актемра® спричиняти демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи невідома.

Злоякісні новоутворення

У пацієнтів з ревматоїдним артритом ризик виникнення злоякісних новоутворень підвищується. Застосування імуномодуючих лікарських засобів підвищує ризик злоякісних новоутворень.

Вакцинація

Не слід проводити імунізацію живими та живими ослабленими вакцинами одночасно з лікуванням препаратом Актемра®, оскільки безпека подібного поєднання не встановлена.

У відкритому рандомізованому дослідженні дорослі пацієнти з РА, які отримували препарат Актемра® разом з метотрексатом, після вакцинації 23-валентною пневмококовою полісахаридною та протитуберкульозною вакциною змогли продемонструвати ефективну реакцію-відповідь, що була порівнянною з такою у пацієнтів, які приймали лише метотрексат. Рекомендується, щоб до початку лікування препаратом Актемра® усім пацієнтам, особливо дітям та пацієнтам літнього віку, була проведена вакцинація згідно з діючим національним календарем щеплень. Слід дотримуватися інтервалу (згідно з діючими рекомендаціями з імунізації пацієнтів, які отримують лікування імуносупресивними засобами) між імунізацією живими вакцинами і початком терапії препаратом Актемра®.

Ризик виникнення розладів з боку серцево-судинної системи

Пацієнти з ревматоїдним артритом при наявності факторів ризику (наприклад артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії) мають підвищений ризик виникнення розладів з боку серцево-судинної системи, що піддаються лікуванню в рамках звичайної стандартної терапії.

Комбіноване застосування з антагоністами фактора некрозу пухлини

Досвід одночасного застосування препарату Актемра® й антагоністів фактора некрозу пухлини

або будь-яких інших біологічних препаратів для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом відсутній. Не рекомендується одночасно застосовувати лікарський засіб Актемра® з іншими біологічними препаратами.

ГКА

Монотерапію препаратом Актемра® не слід застосовувати для лікування гострих рецидивів, оскільки ефективність в цих умовах не було встановлено. Глюкокортикоїди слід призначати відповідно до медичної оцінки та практичних рекомендацій.

сЮІА

Синдром активації макрофагів (СМ) є серйозним, загрозливим для життя станом, який може розвиватися у пацієнтів із сЮІА. У клінічних дослідженнях дія препарату Актемра® не вивчалася у пацієнтів у період виникнення СМ.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку необхідно користуватися ефективними методами контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після його закінчення.

Вагітність

Відсутні відповідні дані щодо застосування препарату Актемра® вагітним жінкам. Дослідження на тваринах виявили підвищений ризик спонтанних викиднів/загибелі ембріона/плода при введенні препарату у високих дозах. Потенційний ризик для людей невідомий.

Не слід застосовувати препарат Актемра® протягом вагітності, за винятком крайньої необхідності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає тоцилізумаб у грудне молоко людини. Проникнення препарату Актемра® у грудне молоко тварин не досліджувалося. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю чи продовження/припинення лікування препаратом Актемра® слід приймати на підставі оцінки користі грудного вигодовування для дитини та користі проведення лікування препаратом Актемра® для жінки.

Фертильність

Наявні доклінічні дані свідчать про відсутність впливу на фертильність під час лікування препаратом Актемра®.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Актемра® має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або

іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції», запаморочення).

Спосіб застосування та дози.

Тоцилізумаб у лікарській формі для підшкірного застосування вводиться за допомогою попередньо наповненого шприца зі встановленим пристроєм безпеки голки.

Лікування слід розпочинати медичним працівником, які мають досвід діагностики та лікування ревматоїдного артриту (РА), поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (пЮІА), системного ювенільного ідіопатичного артриту (сЮІА) та/або гігантоклітинного артеріїту (ГКА). Першу ін'єкцію слід робити під наглядом кваліфікованого медичного працівника. Пацієнт або батьки/опікун можуть самостійно виконувати ін'єкцію препарату Актемра®, тільки якщо лікар визначить, що це доцільно, а пацієнт або батьки/опікун погоджуються з необхідністю подальшого медичного спостереження та пройде(уть) навчання з належної техніки ін'єкції.

Пацієнтам, яких переводять із внутрішньовенної терапії тоцилізумабом на підшкірне введення, першу підшкірну дозу препарату слід вводити замість наступної запланованої внутрішньовенної дози під наглядом кваліфікованого медичного працівника.

Усім пацієнтам, яких лікують препаратом Актемра®, потрібно надати пам'ятку для пацієнта. Потрібно оцінити можливість застосування препарату для підшкірного введення пацієнтом або батьками/опікуном в домашніх умовах та проінструктувати їх щодо необхідності інформування медичних працівників у разі виникнення симптомів алергічної реакції. У разі появи симптомів серйозних алергічних реакцій пацієнту слід негайно звернутися до медичного закладу (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування ревматоїдного артриту

Рекомендована доза для лікування ревматоїдного артриту – 162 мг 1 раз на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції.

Дані щодо переведення пацієнта із застосування препарату Актемра® у лікарській формі для внутрішньовенного введення на лікарську форму для підшкірного введення у фіксованій дозі обмежені. Потрібно дотримуватись інтервалу застосування 1 тиждень.

При переведенні пацієнта із застосування препарату у вигляді внутрішньовенної ін'єкції на підшкірну першу дозу при підшкірному застосуванні слід вводити замість наступної внутрішньовенної дози під наглядом кваліфікованих медичних працівників.

Лікування гігантоклітинного артеріїту

Рекомендована доза для лікування гігантоклітинного артеріїту – 162 мг один раз на тиждень підшкірно у поєднанні зі скороченням курсу глюкокортикоїдів. Лікарський засіб Актемра® у режимі монотерапії можна використовувати після припинення застосування глюкокортикоїдів.

Монотерапію препаратом Актемра® не слід застосовувати для лікування гострих рецидивів (див. розділ «Особливості застосування»).

З огляду на хронічну природу ГКА при тривалості лікування понад 52 тижні слід враховувати активність захворювання, поради лікаря та вибір пацієнта.

Лікування ревматоїдного артриту та гігантоклітинного артеріїту

Корекція дози при зміні лабораторних показників (див. розділ «Особливості застосування» та таблиці 4-6)

Підвищення активності печінкових ферментів

Таблиця 4

Значення показника	Корекція лікування
Перевищення верхньої межі норми (ВМН) у > 1-3 рази	Якщо необхідно, слід провести корекцію дози одночасно призначених захворюваннямодифікуючих протизапальних препаратів (ЗМПЗП) або імуномодуючих засобів для пацієнтів з ГКА. При стійкому підвищенні активності трансаміназ у цьому діапазоні зменшити частоту дозування препарату Актемра® до 1 разу на 2 тижні чи перервати лікування препаратом до нормалізації показників аланінамінотрансферази (АЛТ) чи аспартатамінотрансферази (АСТ). Відновити лікування препаратом у дозі 1 раз на тиждень чи 1 раз на 2 тижні відповідно до клінічної необхідності.
Перевищення ВМН у > 3-5 разів	Перервати лікування препаратом Актемра® до зниження показника до рівня менше < 3 × ВМН; далі дотримуватися рекомендацій при перевищенні ВМН у > 1-3 рази (див. вище). Припинити лікування препаратом Актемра® при стійкому підвищенні показника, який перевищує ВМН більше ніж у 3 рази (підтверджене при повторному дослідженні, див. розділ «Особливості застосування»).
Перевищення ВМН більш ніж у 5 разів	Припинити лікування препаратом Актемра®.

Низьке абсолютне число нейтрофілів (АЧН)

Розпочинати лікування препаратом Актемра® пацієнтам, які раніше не проходили лікування цим препаратом, при АЧН менше $2 \times 10^9/\text{л}$ не рекомендується.

Таблиця 5

Значення показника (число клітин $\times 10^9/\text{л}$)	Корекція лікування
АЧН > 1	Дозу не змінювати.
АЧН 0,5-1	Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника $> 1 \times 10^9/\text{л}$ відновити лікування препаратом у дозі 1 раз на 2 тижні і підвищити дозу до 1 разу на тиждень відповідно до клінічної необхідності.
АЧН < 0,5	Припинити лікування препаратом Актемра®.

Низьке число тромбоцитів

Значення показника (число клітин $\times 10^3$ /мкл)	Корекція лікування
50–100	Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника $> 100 \times 10^3$ /мкл відновити лікування препаратом Актемра® у дозі 1 раз на 2 тижні і підвищити дозу до 1 разу на тиждень відповідно до клінічної необхідності.
< 50	Припинити лікування препаратом Актемра®.

Лікування ревматоїдного артриту та гігантоклітинного артеріїту

Пропущений прийом дози

Якщо пацієнт пропустив прийом дози препарату Актемра® (у вигляді підшкірної ін'єкції у дозуванні 1 раз на тиждень протягом 7 днів планового прийому), йому слід прийняти пропущену дозу на наступний запланований день. Якщо пацієнт пропустив прийом дози препарату Актемра® (у вигляді підшкірної ін'єкції у дозуванні 1 раз на 2 тижні протягом 7 днів планового прийому), йому слід прийняти пропущену дозу негайно, а чергову дозу – на наступний запланований день.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку

Корекція дозування не потрібна пацієнтам літнього віку (> 65 років).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Корекція дозування не потрібна пацієнтам з порушенням функції нирок легкого чи помірного ступеня. Застосування препарату Актемра® пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня не вивчалось. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок у таких пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Застосування препарату Актемра® пацієнтам з порушенням функції печінки не досліджувалося, тому неможливо надати рекомендації з дозування.

Діти

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Актемра® у лікарській формі для підшкірного введення дітям від народження до 1 року не встановлені. Дані відсутні.

Зміна дози препарату повинна ґрунтуватися тільки на стійкій зміні маси тіла пацієнта з часом. Лікарський засіб Актемра® можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з МТ.

Пацієнти із сЮІА

Рекомендована доза для пацієнтів віком від 1 року становить 162 мг один раз на

тиждень підшкірно при масі тіла ≥ 30 кг або 162 мг один раз на 2 тижні підшкірно при масі тіла < 30 кг.

При лікуванні препаратом Актемра[®] для підшкірного введення мінімальна маса тіла пацієнта має становити щонайменше 10 кг.

Пацієнти із пЮІА

Рекомендована доза препарату пацієнтам віком від 2 років становить 162 мг підшкірно один раз на 2 тижні, якщо маса тіла пацієнта ≥ 30 кг, та 162 мг підшкірно один раз на 3 тижні, якщо маса тіла < 30 кг.

Корекція дози при зміні лабораторних показників (сЮІА та пЮІА)

У разі необхідності дозування метотрексату та/або інших супутніх лікарських засобів слід змінити або припинити застосування, а також призупинити застосування тоцилізумабу до завершення оцінки клінічної ситуації. Оскільки є багато супутніх захворювань, які можуть впливати на лабораторні показники пацієнтів із сЮІА або пЮІА, рішення про припинення застосування тоцилізумабу у зв'язку зі зміною лабораторних показників повинно ґрунтуватися на медичній оцінці для кожного пацієнта індивідуально (див. таблиці 7–9).

Підвищення активності печінкових ферментів

Таблиця 7

Значення показника	Корекція лікування
Перевищення верхньої межі норми (ВМН) у > 1 –3 рази	За необхідності провести корекцію дози одночасно застосовуваного метотрексату. У разі стійкого підвищення показників у цьому діапазоні перервати лікування препаратом Актемра [®] до нормалізації показників аланінамінотрансферази (АЛТ)/ аспартатамінотрансферази (АСТ).
Перевищення ВМН у > 3 –5 разів	За необхідності провести корекцію дози одночасно застосовуваного метотрексату. Перервати застосування препарату Актемра [®] до зниження показника до рівня $< 3 \times$ ВМН, далі дотримуватися рекомендацій при перевищенні ВМН у > 1 –3 рази (див. вище).
Перевищення ВМН у > 5 разів	Припинити лікування препаратом Актемра [®] . Рішення про припинення лікування препаратом Актемра [®] при сЮІА або пЮІА у зв'язку зі зміною лабораторного показника повинно ґрунтуватися на медичній оцінці для кожного пацієнта індивідуально.

Низьке абсолютне число нейтрофілів (АЧН)

Таблиця 8

Значення показника (число клітин $\times 10^9$ /л)	Корекція лікування
АЧН > 1	Дозу не слід змінювати.
АЧН 0,5–1	Перервати лікування препаратом Актемра [®] . У разі підвищення АЧН до $> 1 \times 10^9$ /л відновити лікування препаратом Актемра [®] .

АЧН < 0,5	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення лікування препаратом Актемра® при сЮІА або пЮІА у зв'язку зі зміною лабораторного показника повинно ґрунтуватися на медичній оцінці для кожного пацієнта індивідуально.
-----------	--

Низьке число тромбоцитів

Таблиця 9

Значення показника (число клітин $\times 10^3$ /мкл)	Корекція лікування
50-100	За необхідності провести корекцію дози одночасно застосовуваного метотрексату. Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника $> 100 \times 10^3$ /мкл відновити лікування препаратом Актемра®.
< 50	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення лікування препаратом Актемра® при сЮІА або пЮІА через зміну лабораторного показника повинно ґрунтуватися на медичній оцінці для кожного пацієнта індивідуально.

Зменшення частоти застосування тоцилізумабу внаслідок зміни лабораторних показників у пацієнтів з сЮІА або пЮІА не досліджувалося.

Для дітей з іншими захворюваннями, ніж сЮІА або пЮІА, безпека та ефективність лікарської форми препарату Актемра® для підшкірного введення не встановлені.

Наявні дані щодо застосування лікарської форми для внутрішньовенного введення свідчать, що впродовж 12 тижнів після початку лікування препаратом Актемра® спостерігалось клінічне поліпшення. Якщо у пацієнта відсутнє поліпшення впродовж цього часового проміжку, слід ретельно переглянути доцільність продовження терапії.

Пропущений прийом дози

Якщо пацієнт із сЮІА не отримав щотижневої підшкірної ін'єкції препарату Актемра® впродовж 7 днів від запланованого дня ін'єкції, йому слід ввести пропущену дозу наступного запланованого дня. Якщо пацієнт пропустив прийом дози препарату Актемра® у вигляді підшкірної ін'єкції у дозуванні 1 раз на 2 тижні протягом 7 днів планового прийому, йому слід прийняти пропущену дозу негайно, а чергову дозу – на наступний запланований день.

У разі пропуску пацієнтом з пЮІА підшкірної ін'єкції лікарського засобу Актемра® впродовж 7 днів від запланованого дня ін'єкції, йому слід зробити ін'єкцію, як тільки він про це згадає, та зробити наступну ін'єкцію, як було заплановано. Якщо пацієнт пропустив підшкірну ін'єкцію препарату Актемра® протягом більше ніж 7 днів від запланованої ін'єкції або не впевнений, коли необхідно виконувати ін'єкцію препарату Актемра®, слід звернутися до лікаря або фармацевта.

Спосіб застосування

Препарат Актемра® вводять шляхом ін'єкції під шкіру (підшкірно).

Після належного тренування щодо техніки ін'єкційного введення пацієнти можуть самостійно вводити препарат Актемра®, у разі якщо їхній лікар вирішив, що це доцільно. Повний вміст попередньо наповненого шприца (0,9 мл) слід вводити шляхом підшкірної ін'єкції.

Рекомендовані місця для ін'єкцій (живіт, стегно або плече) слід змінювати і ніколи не вводити препарат в бородавки, шрами або болючу, з синцями, почервонінням, затвердінням чи пошкодженнями ділянку шкіри.

Препарат Актемра® постачають в попередньо наповненому шприці для одноразового використання зі встановленим пристроєм безпеки голки.

Діставши попередньо наповнений шприц з холодильника, його слід довести до кімнатної температури (від 18 до 28 °C), очікуючи від 25 до 30 хвилин, перед ін'єкцією препарату Актемра®. Не слід струшувати попередньо наповнений шприц. Після зняття ковпачка ін'єкцію слід розпочати протягом 5 хвилин з метою уникнення випаровування препарату та блокування голки.

Якщо попередньо наповнений шприц не був використаний протягом 5 хвилин після зняття ковпачка, шприц слід утилізувати в контейнер, стійкий до проколювання, та взяти новий попередньо наповнений шприц. Якщо після введення голки ви не можете натиснути на поршень, попередньо наповнений шприц слід утилізувати в контейнер, стійкий до проколювання, та застосувати новий попередньо наповнений шприц.

Не можна застосовувати препарат, якщо розчин непрозорий, містить часточки чи його колір є будь-яким, окрім від безбарвного до жовтуватого, або виявлено ознаки ушкодження будь-якої частини попередньо наповненого шприца.

Невикористаний лікарський засіб або відходи після його застосування слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Детальну інформацію див. у підрозділі «Інструкція для застосування попередньо наповненого шприца».

Після вилучення з холодильника попередньо наповнений шприц можна зберігати до 2 тижнів при температурі не вище 30 °C.

Інструкція для застосування попередньо наповненого шприца

Крок 1. Перевірте шприц візуально

- Дістаньте із холодильника картонну упаковку, що містить шприц, і відкрийте її. Не торкайтеся спускових гачків на шприці, оскільки це може призвести до пошкодження шприца.
- Дістаньте шприц із картонної упаковки і візуально перевірте шприц, а також безпосередньо сам препарат всередині шприца. Важливо переконатися, що шприц і лікарський засіб є безпечними для застосування.
- Перевірте дату закінчення терміну придатності на картонній упаковці і шприці для того, щоб переконатися, що він не закінчився. Не використовуйте шприц, якщо термін придатності закінчився. Важливо переконатися, що шприц і лікарський засіб є безпечними для застосування.

Утилізуйте шприц і не використовуйте його, якщо:

- лікарський засіб є каламутним;
- лікарський засіб містить часточки;
- колір лікарського засобу є будь-яким, окрім від безбарвного до жовтуватого;
- будь-яка частина шприца виглядає пошкодженою.

Крок 2. Доведіть шприц до кімнатної температури

- Не знімайте ковпачок голки з Вашого шприца до кроку 5. Передчасне зняття ковпачка голки може призвести до підсихання препарату і блокування голки.
- Покладіть шприц на чисту рівну поверхню і залиште його для нагрівання до кімнатної температури (18–28 °C) приблизно на 25–30 хвилин. Якщо температура шприца не буде доведена до кімнатної, це може призвести до дискомфорту при введенні препарату і виникнення труднощів у натисканні на поршень.
- Не нагрівайте шприц ніяким іншим способом.

Крок 3. Вимийте руки

- Вимийте руки водою з милом.

Крок 4. Оберіть і підготуйте місце ін'єкції

- Рекомендованими ділянками для введення є передня або середня частина стегна і нижня частина живота нижче пупа (пупка), за винятком п'ятисантиметрової ділянки безпосередньо навколо пупа (рис. 1). Якщо ін'єкцію виконує особа, яка доглядає за пацієнтом, для введення препарату також можна використовувати зовнішню ділянку плеча.



Рис. 1

- Вам слід використовувати кожного разу різні місця для введення препарату при самостійному виконанні ін'єкції, відступивши щонайменше три сантиметри від ділянки, яку ви використали для попередньої ін'єкції.
- Не вводьте препарат у ділянки, які можуть підлягати подразненню ремнем або поясом. Не вводьте препарат у родимки, рубці, синці або ділянки, де шкіра ніжна, почервоніла, затверділа або пошкоджена.
- Очистіть обрану для ін'єкції ділянку, використовуючи спиртову серветку, з метою зменшення ризику інфекції.
- Дозвольте шкірі висохнути протягом приблизно 10 секунд.
- Не торкайтесь очищеної зони до проведення ін'єкції. Не обвіюйте та не дмухайте на очищену ділянку.

Крок 5. Зніміть ковпачок голки

- Не тримайте шприц за поршень під час знімання ковпачка голки.
- Тримайте ковпачок голки шприца міцно однією рукою і знімайте ковпачок голки іншою рукою (рис. 2). Якщо Ви не можете зняти ковпачок голки, Вам слід звернутися за допомогою до особи, яка доглядає за Вами, або до Вашого лікаря.



Рис. 2

- Не торкайтеся голки та слідкуйте, щоб голка не торкалася жодної поверхні.
- Ви можете побачити краплю рідини на кінці голки. Це нормально.
- Викиньте ковпачок голки в контейнер, стійкий до проколів, або контейнер для гострих предметів.

ПРИМІТКА: Після зняття ковпачка голки шприц потрібно використати негайно.

- Якщо шприц не використаний протягом 5 хвилин після зняття ковпачка, його слід утилізувати, використовуючи контейнер, стійкий до проколів, або контейнер для гострих предметів, і слід використовувати новий шприц. Якщо ковпачок голки знятий протягом більше 5 хвилин, може бути складніше виконувати ін'єкцію, оскільки препарат може підсохнути і блокувати голку.
- Ніколи не одягайте ковпачок голки повторно після його зняття.

Крок 6. Виконання ін'єкції

- Тримайте шприц в руках зручно.
- Для того, щоб переконатися, що голка може бути правильно введена під шкіру, зробіть складку вільної шкіри в очищеній ділянці для ін'єкції вільною рукою (рис. 3). Формування складки шкіри є важливим для того, щоб переконатися, що Ви вводите препарат під шкіру (в жирову тканину), але не глибше (у м'язи). Ін'єкція у м'язи може супроводжуватися дискомфортом при введенні.
- Не тримайте шприц за поршень та не натискайте на поршень під час введення голки у шкіру.
- Введіть голку до кінця у складку шкіри під кутом від 45° до 90° швидким рішучим рухом.



Рис. 3

Важливо вибрати правильний кут для того, щоб впевнитися, що препарат вводиться під шкіру (в жирову тканину), інакше ін'єкція може бути болісною, а препарат може не спрацювати.

- Після цього, утримуючи шприц в тому ж положенні, відпустіть складку шкіри.
- Повільно введіть увесь препарат, легко натискаючи на поршень до повного його опускання вниз (рис. 4). Ви маєте натискати на поршень до повного його опускання вниз для того, щоб

переконатися, що Ви отримали повну дозу препарату, і щоб впевнитися, що спускові гачки повністю відсунуті в сторону. Якщо поршень не натиснутий до упору, захисний ковпачок не покриє голку повністю після того, як її витягнуть. Якщо голка не буде повністю покрита, будьте обережні і помістіть шприц з голкою в контейнер, стійкий до проколів, з метою уникнення пошкодження голкою.



Рис. 4

- Коли поршень опущений до кінця, продовжуйте тиснути вниз на поршень, щоб переконатися, що увесь препарат введений до витягання голки зі шкіри.
- Продовжуйте тиснути на поршень під час витягання голки із шкіри під тим самим кутом, як і при введенні (рис. 5).
- Якщо після введення голки Ви не можете натискати вниз на поршень, Вам слід викинути попередньо наповнений шприц в контейнер, стійкий до проколів, і використати новий попередньо наповнений шприц (слід знову почати із кроку 2). Якщо у Вас все ще виникають труднощі, проконсультуйтеся з лікарем.



Рис. 5

- Після повного витягання голки із шкіри Ви можете вивільнити поршень, тоді захисний пристрій для голкиховає голку (рис. 6).



Рис. 6

- Якщо Ви побачите краплі крові у місці введення, Ви можете притиснути стерильною ватною кулькою або марлею місце ін'єкції приблизно на 10 секунд.
- Не тріть місце ін'єкції.

Крок 7. Утилізація шприца

- Не намагайтеся одягати ковпачок на голку використаного шприца.
- Викиньте використані шприци в контейнер, стійкий до проколів, або в контейнер для гострих предметів. Попросіть Вашого лікаря або фармацевта надати інформацію щодо того, де Ви можете взяти контейнер для гострих предметів або які інші типи контейнерів, стійких до проколів, Ви можете використати для безпечної утилізації використаних шприців, якщо у Вас немає такого контейнера.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем для отримання інструкцій про те, як правильно викидати використані шприци. Може існувати місцеве або державне законодавство щодо утилізації використаних шприців.

Не викидайте використані шприци або контейнери, стійкі до проколів, у побутові відходи і не використовуйте їх повторно.

- Утилізуйте наповнений контейнер відповідно до рекомендацій Вашого лікаря або фармацевта.
- Завжди зберігайте захищений від проколів контейнер у недоступному для дітей місці.

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату Актемра® у лікарській формі для підшкірного введення дітям від народження до 1 року не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Дані про передозування лікарського засобу Актемра® обмежені. При одному випадковому передозуванні при внутрішньовенному введенні препарату у дозі 40 мг/кг одноразово у пацієнта з множинною мієломою не було відзначено небажаних реакцій.

Не відзначалося також серйозних небажаних реакцій у здорових добровольців, які отримували одноразово препарат Актемра® у дозі до 28 мг/кг, хоча спостерігалася дозолімітувальна нейтропенія.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки

Профіль безпеки складається з даних 4510 хворих, які отримували препарат Актемра® у клінічних дослідженнях; більшість із цих хворих брали участь у дослідженнях РА у дорослих (n = 4009), а решта – у дослідженнях ГКА (n = 149), поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити (пЮІА) (n = 240) та системного ювенільного ідіопатичного артрити (сЮІА) (n = 112). Профіль безпеки препарату Актемра® за цими показаннями залишається подібним та недиференційованим.

Побічними реакціями на препарат, про які повідомлялося найчастіше, були: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, головний біль, артеріальна гіпертензія та підвищений рівень АЛТ.

Найбільш серйозними побічними реакціями були: серйозні інфекції, ускладнення дивертикуліту та реакції гіперчутливості.

Зведені дані щодо побічних реакцій

Зведені дані щодо побічних реакцій з клінічних випробувань та/або післяреєстраційного досвіду застосування препарату, спонтанних повідомлень, наукової літератури та неінтервенційних досліджень, наведені нижче з використанням медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA), за класами систем органів та частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$) або дуже

рідко поширені (<1/10000). У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції представлені у порядку зменшення їхньої серйозності.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: часто – лейкопенія, нейтропенія, гіпофібриногенемія.

Розлади з боку ендокринної системи: нечасто – гіпотиреоз.

Розлади з боку органів зору: часто – кон'юнктивіт.

Розлади з боку травної системи: часто – виразки ротової порожнини, гастрит, біль у животі; нечасто – стоматит, виразка шлунка.

Загальні розлади та стан місця введення: дуже часто – реакції у місці ін'єкції, часто – периферичні набряки, реакції гіперчутливості.

Розлади з боку гепатобіліарної системи: рідко поширені – ураження печінки, індуковані лікарським засобом, гепатит, жовтяниця; дуже рідко поширені – печінкова недостатність.

З боку імунної системи: анафілаксія (летальна)^{1,2,3}.

Інфекції та інвазії: дуже часто – інфекції верхніх дихальних шляхів; часто – флегмони, пневмонія, інфекції, спричинені *Herpes simplex* та *Herpes zoster*; нечасто – дивертикуліт.

Дослідження: часто – підвищення рівня печінкових трансаміназ, збільшення маси тіла, підвищення рівня загального білірубину*.

Розлади обміну речовин, метаболізму: дуже часто – гіперхолестеринемія*; нечасто – гіпертригліцеридемія.

Розлади з боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення.

Розлади з боку нирок та сечовивідної системи: нечасто – нефролітіаз.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель, задишка.

Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – висипання, свербіж, кропив'янка; рідко поширені – синдром Стівенса – Джонсона³.

Розлади з боку судин: часто – артеріальна гіпертензія.

* Включає підвищення при лабораторному моніторингу (див. нижче).

¹ Див. розділ «Протипоказання».

² Див. розділ «Особливості застосування».

³ Ця побічна реакція була виявлена під час післяреєстраційного спостереження, однак не

спостерігалася в контрольованих клінічних дослідженнях.

Категорія частоти була оцінена як верхня межа 95 % довірчого інтервалу, розрахованого на основі загальної кількості пацієнтів, які отримували тоцилізумаб в клінічних дослідженнях.

Лікування РА

Внутрішньовенне введення

Безпека лікарського засобу Актемра® досліджувалася у 5 подвійно сліпих контрольованих дослідженнях фази III та протягом періодів їх продовження.

Усі контрольні популяції включали всіх пацієнтів з подвійно сліпих періодів кожного базового дослідження від рандомізації до першої зміни схеми дозування або до досягнення дворічного періоду перебування в дослідженні. Контрольний період в 4 з цих досліджень становив 6 місяців та в 1 дослідженні – до 2 років. У подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях 774 пацієнти отримували лікування препаратом Актемра® в дозі 4 мг/кг маси тіла у комбінації з метотрексатом, 1870 пацієнтів отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг маси тіла у комбінації з метотрексатом/іншими захворюваннямодифікуючими протизапальними препаратами та 288 пацієнтів отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг маси тіла як монотерапію.

Загальна популяція включала всіх пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу препарату Актемра® під час подвійно сліпого плацебо-контрольованого періоду або під час відкритого, подовженого періоду досліджень. 3577 з 4009 пацієнтів отримували лікування протягом щонайменше 6 місяців, 3296 пацієнтів – протягом щонайменше 1 року, 2806 пацієнтів – протягом щонайменше 2 років та 1222 – протягом 3 років.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

За даними 6-місячних контрольованих досліджень частота інфекцій при введенні препарату Актемра® в дозі 8 мг/кг в комбінації із ЗМПЗП становила 127 випадків на 100 пацієнто-років порівняно зі 112 випадками на 100 пацієнто-років в групі пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації із ЗМПЗП. В популяції з довготривалою експозицією загальна частота інфекцій при застосуванні препарату Актемра® становила 108 на 100 пацієнто-років експозиції.

За даними 6-місячних контрольованих клінічних досліджень частота серйозних інфекцій в групі пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг у комбінації з ЗМПЗП, становила 5,3 випадку на 100 пацієнто-років експозиції порівняно з 3,9 випадку на 100 пацієнто-років експозиції в групі пацієнтів, які отримували плацебо у комбінації із ЗМПЗП. У дослідженні монотерапії частота серйозних інфекцій становила 3,6 випадку на 100 пацієнто-років експозиції у групі препарату Актемра® порівняно з групою метотрексату (1,5 випадку на 100 пацієнто-років експозиції).

У популяції усіх експозицій загальна частота серйозних інфекцій становила 4,7 на 100 пацієнто-років. Були зареєстровані серйозні інфекційні захворювання, деякі з летальним наслідком, які включали пневмонію, флегмони, оперізувальний лишай, гастроентерити, дивертикуліти, сепсис, бактеріальні артрити. Повідомлялися випадки виникнення опортуністичних інфекцій.

Інтерстиціальна хвороба легень

Порушення функції легень може підвищувати ризик розвитку інфекцій. Існують постмаркетингові повідомлення про інтерстиціальну хворобу легень (включаючи пневмоніт та легеневий фіброз), деякі з таких випадків мали летальні наслідки.

Перфорації шлунково-кишкового тракту

Під час проведення 6-місячних контрольованих досліджень у групі пацієнтів, які отримували лікування препаратом Актемра[®], загальна частота перфорації шлунково-кишкового тракту становила 0,26 на 100 пацієнто-років. У популяції довготривалої експозиції загальна частота перфорації шлунково-кишкового тракту становила 0,28 на 100 пацієнто-років. Загалом випадки перфорації шлунково-кишкового тракту на фоні прийому препарату Актемра[®] були ускладненням дивертикуліту і включали розлитий гнійний перитоніт, перфорацію нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, фістулу та абсцес.

Інфузійні реакції

Під час проведення 6-місячних контрольованих досліджень побічні реакції, пов'язані з введенням препарату (окремі реакції, що виникають під час введення препарату чи протягом 24 годин після введення), були виявлені у 6,9 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПЗП, та у 5,1 % пацієнтів, які отримували плацебо разом з ЗМПЗП. Небажаними реакціями, які відзначалися під час введення препарату, переважно були епізоди підвищення артеріального тиску. Побічними реакціями, що спостерігалися протягом 24 годин після закінчення введення препарату, були головний біль та реакції з боку шкіри (висипання, кропив'янка). Ці реакції не призводили до обмеження терапії.

Частота анафілактичних реакцій (у 6 з 3778 пацієнтів, 0,2 %) була в декілька разів вищою у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 4 мг/кг, ніж у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 8 мг/кг. У контрольованих і відкритих клінічних дослідженнях клінічно значимі реакції гіперчутливості, зумовлені введенням лікарського засобу Актемра[®], які вимагали припинення лікування, спостерігалися у 13 з 3778 пацієнтів (0,3 %). Зазвичай, вказані реакції спостерігалися в період між другою та п'ятою інфузією тоцилізумабу (див. розділ «Особливості застосування»). Анафілаксія з летальним наслідком зафіксована після реєстрації препарату під час лікування препаратом Актемра[®] для внутрішньовенного введення (див. розділ «Особливості застосування»).

Імуногенність

Загалом 2876 пацієнтів були обстежені на наявність антитіл до препарату Актемра[®] у 6-місячних контрольованих дослідженнях. У 6 (1,6 %) із 46 пацієнтів, у яких були виявлені антитіла до препарату Актемра[®], це асоціювалося з медично значущими реакціями гіперчутливості, які призвели до повної остаточної відміни лікування у 5 пацієнтів. У 30 пацієнтів (1,1 %) були виявлені нейтралізуючі антитіла.

Зміни з боку лабораторних показників

Нейтрофіли

У 6-місячних контрольованих дослідженнях зменшення числа нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ було відзначено у 3,4 % пацієнтів, яким препарат Актемра® застосовували у дозі 8 мг/кг у комбінації із захворюваннямодифікуючим протизапальним препаратом, у порівнянні з менш ніж 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації із ЗМПЗП. Приблизно у половині випадків зниження АЧН нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ відбулося протягом 8 тижнів після початку лікування. Зменшення числа нейтрофілів нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$ відзначалося у 0,3 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПЗП. Повідомлялося про розвиток інфекцій з нейтропенією.

Протягом подвійно сліпого контрольованого періоду досліджень з довготривалою експозицією картина і частота зниження числа нейтрофілів відповідала результатам, зареєстрованим у 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Тромбоцити

У 6-місячних контрольованих дослідженнях зниження числа тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$ спостерігалось у 1,7 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг в комбінації із захворюваннямодифікуючим протизапальним препаратом, у порівнянні з менш ніж 1 % пацієнтів, які отримували плацебо у комбінації із захворюваннямодифікуючим протизапальним препаратом. Ці зміни не супроводжувалися розвитком епізодів кровотеч.

Протягом подвійно сліпого контрольованого періоду досліджень з довготривалою експозицією картина і частота зниження числа тромбоцитів відповідала результатам, зареєстрованим у 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Дуже рідко повідомлялося про панцитопенію, що відзначалася в постмаркетинговий період.

Підвищення активності печінкових трансаміназ

У ході 6-місячних контрольованих клінічних досліджень транзиторне підвищення активності АЛТ/АСТ (перевищення ВМН більш ніж у 3 рази) спостерігалось у 2,1 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг, і у 4,9 % пацієнтів, які отримували метотрексат. Ці зміни виникли у 6,5 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг у комбінації з ЗМПЗП, і у 1,5 % пацієнтів, які отримували плацебо у комбінації з ЗМПЗП.

Додавання до монотерапії препаратом Актемра® препаратів, що мають потенційно гепатотоксичну дію (наприклад метотрексату), призводило до збільшення частоти випадків підвищення активності трансаміназ. Підвищення активності АЛТ/АСТ, яке перевищує ВМН більш ніж у 5 разів, спостерігалось у 0,7 % пацієнтів, які отримували монотерапію тоцилізумабом, і у 1,4 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у комбінації з ЗМПЗП. При цьому у більшості пацієнтів терапію тоцилізумабом припинили назавжди. Протягом подвійно сліпого контрольованого періоду при рутинному лабораторному моніторингу частота підвищення рівня непрямого білірубину вище верхньої границі норми, який визначався як рутинний лабораторний параметр, у пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг у комбінації із ЗМПЗП, становила 6,2 %. Загалом у 5,8 % пацієнтів спостерігалось підвищення рівня непрямого білірубину від 1 до 2 разів вище верхньої границі норми та у 0,4 % – більш ніж у 2 рази вище ВМН.

Протягом подвійно сліпого контрольованого періоду досліджень з довготривалою експозицією характер і частота підвищення рівня АЛТ/АСТ відповідала результатам, зареєстрованим у 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Зміна показників ліпідного обміну

Протягом рутинного лабораторного моніторингу у 6-місячних контрольованих дослідженнях часто спостерігалось підвищення показників ліпідного обміну (загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ та/або ЛПВЩ). При рутинному лабораторному моніторингу в клінічних дослідженнях стійке підвищення показника загального холестерину $\geq 6,2$ ммоль/л спостерігалось у 24 % пацієнтів, а стійке підвищення показника ЛПНЩ $\geq 4,1$ ммоль/л – у 15 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра®. Підвищення рівня показників ліпідного обміну ефективно коригувалося гіполіпідемічними препаратами.

Протягом подвійно сліпого контрольованого періоду досліджень з довготривалою експозицією характер і частота підвищення рівня показників ліпідного обміну відповідала результатам, зареєстрованим у 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Злоякісні новоутворення

Клінічних даних недостатньо для оцінки можливості розвитку злоякісних новоутворень після застосування тоцилізумабу. Довгострокова оцінка безпеки застосування препарату триває.

Реакції з боку шкіри

Про випадки синдрому Стівенса – Джонсона в постмаркетинговий період повідомлялося рідко.

Підшкірне введення

Лікування РА

Безпека застосування лікарського засобу Актемра® у вигляді підшкірної ін'єкції пацієнтам з ревматоїдним артритом вивчалась у подвійно сліпому, контрольованому, багатоцентровому дослідженні ПШ-I. ПШ-I – це дослідження, у якому ефективність та безпеку застосування препарату Актемра® у дозі 162 мг 1 раз на тиждень порівнювали із внутрішньовенним введенням у дозі 8 мг/кг у 1262 пацієнтів з ревматоїдним артритом. Усі пацієнти отримували базову терапію у вигляді небіологічних захворюваннямодифікуючих протизапальних препаратів. Безпека й імуногенність препарату Актемра® при підшкірному введенні відповідала відомому профілю безпеки тоцилізумабу при внутрішньовенному введенні, і ніяких нових або неочікуваних небажаних реакцій не спостерігалось. Більш висока частота реакцій у місці ін'єкції спостерігалась у групі з підшкірним застосуванням, ніж у групі з внутрішньовенним застосуванням, в якій вводилося підшкірно плацебо.

Реакції у місці ін'єкції

У ході 6-місячного контрольованого періоду дослідження ПШ-I частота реакцій у місці ін'єкції становила 10,1 % (64/631) і 2,4 % (15/631) для тоцилізумабу у вигляді підшкірної ін'єкції з дозуванням 1 раз на тиждень та плацебо у вигляді підшкірної ін'єкції (група з внутрішньовенним введенням) відповідно. Ці реакції у місці ін'єкції (включаючи еритему, свербіж, біль та гематому) були від легкого до помірного ступеня тяжкості. Більшість з них були оборотними без будь-якого лікування і не потребували відміни препарату.

Імуногенність

У клінічному дослідженні ПШ-I загалом 625 пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозуванні 162 мг 1 раз на тиждень, були обстежені протягом 6-місячного контрольованого періоду на наявність антитіл до лікарського засобу Актемра®. У п'ятьох пацієнтів (0,8 %) були виявлені антитіла до препарату Актемра®; у кожного з них продукувалися нейтралізуючі антитіла до препарату Актемра®. У одного з пацієнтів було виявлено позитивний результат на ізотип IgE (0,2 %).

У клінічному дослідженні ПШ-II загалом 434 пацієнти, які отримували препарат Актемра® у дозуванні 162 мг 1 раз на 2 тижні, перевірялися протягом 6-місячного контрольованого періоду на наявність антитіл до препарату Актемра®. У сімох пацієнтів (1,6 %) було виявлено антитіла до препарату Актемра®, у шістьох з них (1,4 %) продукувалися нейтралізуючі антитіла до препарату Актемра®. У чотирьох з пацієнтів був виявлений позитивний результат на ізотип IgE (0,9 %).

Не спостерігалось кореляції між продукуванням антитіл та клінічною відповіддю або небажаними реакціями.

Гематологічні порушення

Нейтрофіли

Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячному контрольованому дослідженні тоцилізумабу ПШ-I зменшення числа нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалось у 2,9 % пацієнтів, яким препарат вводили підшкірно 1 раз на тиждень.

Не спостерігалось чіткого взаємозв'язку між зменшенням нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ і виникненням серйозних інфекцій.

Тромбоцити

Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячному контрольованому дослідженні ПШ-I препарату Актемра® у жодного з пацієнтів, яким препарат вводили підшкірно 1 раз на тиждень, не відзначалося зменшення кількості тромбоцитів $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$.

Підвищення активності печінкових трансаміназ

Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячному контрольованому дослідженні препарату Актемра® ПШ-I підвищення активності АЛТ або АСТ $\geq 3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось у 6,5 % та 1,4 % пацієнтів відповідно при підшкірному введенні препарату 1 раз на тиждень.

Зміни показників ліпідного обміну

Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячному контрольованому дослідженні препарату Актемра® ПШ-I у 19 % пацієнтів відзначалося стійке підвищення загального холестерину $> 6,2 \text{ ммоль/л}$ (240 мг/дл), а стійке підвищення показника ЛПНЩ до $\geq 4,1 \text{ ммоль/л}$ (160 мг/дл) – у 9 % пацієнтів, яким препарат вводили підшкірно 1 раз на тиждень.

Підшкірне введення

Лікування сЮІА

Профіль безпеки препарату Актемра® для підшкірного введення вивчався у 51 дитини із сЮІА (віком від 1 до 17 років). Загалом у пацієнтів із сЮІА побічні реакції за типами були подібними

до тих, які спостерігалися у пацієнтів з РА (див. вище розділ «Побічні реакції»).

Інфекції

Частота інфекцій у пацієнтів із сЮІА, які отримували лікування препаратом Актемра® для підшкірного введення, була порівнянною з такою у пацієнтів із сЮІА, які отримували лікування препаратом Актемра® для внутрішньовенного введення.

Реакції у місці введення

У дослідженні підшкірного введення препарату Актемра® (WA28118) загалом у 41,2 % (21/51) пацієнтів із сЮІА спостерігалися реакції у місці підшкірного введення препарату Актемра®. Найпоширенішими реакціями у місці введення були еритема, свербіж, біль та набряк у місці ін'єкції. Більшість повідомлених реакцій у місці введення були 1 ступеня, всі повідомлені реакції у місці введення були нетяжкими та жодна реакція у місці введення не призвела до припинення чи переривання лікування.

Імуногенність

У дослідженні підшкірного введення препарату Актемра® (WA28118) 46 із 51 (90,2 %) пацієнтів були обстежені на наявність антитіл до тоцилізумабу на вихідному рівні та принаймні один раз обстежувалися впродовж дослідження. У жодного пацієнта не розвинулися антитіла до тоцилізумабу після вихідного рівня.

Відхилення лабораторних показників від норми

У 52-тижневому відкритому дослідженні підшкірного застосування (WA28118) зменшення числа нейтрофілів до рівня менше $1 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалось у 23,5 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Актемра® для підшкірного введення. Зменшення числа тромбоцитів до рівня менше $100 \times 10^3/\text{мкл}$ спостерігалось у 2 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Актемра® для підшкірного введення. Підвищення рівня АЛТ або АСТ до $\geq 3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось відповідно у 9,8 % та 4,0 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Актемра® для підшкірного введення.

Зміни показників ліпідного обміну

У 52-тижневому відкритому дослідженні підшкірного введення препарату (WA28118) у 23,4 % та 35,4 % пацієнтів у будь-який час протягом досліджуваного лікування спостерігалось підвищення рівня холестерину ЛПНЩ до $\geq 130 \text{ мг/дл}$ та рівня загального холестерину до $\geq 200 \text{ мг/дл}$ відповідно.

Підшкірне введення

Пацієнти з пЮІА

Профіль безпеки підшкірного введення препарату Актемра® також оцінювався у 52 дітей з пЮІА. Загальна експозиція лікарського засобу Актемра® у загальній популяції експозиції пацієнтів з пЮІА становила 184,4 пацієнто-років для тоцилізумабу, що застосовувався внутрішньовенно, та 50,4 пацієнто-років для тоцилізумабу, що застосовувався підшкірно. Загалом профіль безпеки, що спостерігався у пацієнтів з пЮІА, відповідав відомому профілю безпеки препарату Актемра®, за винятком реакцій у місці введення. У пацієнтів з пЮІА реакції у місці введення після підшкірної ін'єкції препарату Актемра виникали частіше, ніж у дорослих пацієнтів з РА.

Інфекції

У дослідженні підшкірного застосування препарату Актемра® частота інфекцій у пацієнтів з пЮІА, які отримували лікування препаратом Актемра® для підшкірного введення, була такою ж, як і у пацієнтів з пЮІА, які отримували лікування препаратом Актемра® для внутрішньовенного введення.

Реакції у місці введення

Загалом у 28,8 % (15/52) пацієнтів з пЮІА виникали реакції у місці введення після підшкірного застосування препарату Актемра®. Ці реакції виникали у 44 % пацієнтів з масою тіла ≥ 30 кг порівняно з 14,8 % пацієнтів з масою тіла < 30 кг. Найбільш частими реакціями у місці введення були почервоніння шкіри, припухлість, гематома, біль та свербіж. Усі повідомлені реакції були нетяжкими – 1 ступеня. Жодна з реакцій не призвела до припинення або переривання лікування.

Імуногенність

У дослідженні підшкірного застосування у 5,8 % (3 з 52) пацієнтів спостерігалось утворення нейтралізуючих антитіл до тоцилізумабу без розвитку серйозних або клінічно значущих реакцій гіперчутливості. Із цих 3 пацієнтів 1 надалі припинив участь у дослідженні. Не спостерігалось кореляції між утворенням антитіл та клінічною відповіддю або небажаними явищами.

Відхилення лабораторних показників від норми

За результатами стандартного лабораторного моніторингу в загальній популяції зменшення числа нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалось у 15,4 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Актемра® шляхом підшкірного введення. Зростання рівня АЛТ або АСТ $\geq 3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось відповідно у 9,6 % та 3,8 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Актемра® шляхом підшкірного введення. У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Актемра® шляхом підшкірного введення, зниження числа тромбоцитів $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$ не було.

Показники ліпідного обміну

У дослідженні підшкірного застосування препарату Актемра® у 14,3 % та 12,8 % пацієнтів у будь-який час після початку досліджуваного лікування спостерігалось зростання рівня холестерину ЛПНЩ до ≥ 130 мг/дл та рівня загального холестерину до ≥ 200 мг/дл відповідно.

Підшкірне введення

Лікування ГКА

Безпека підшкірного застосування лікарського засобу Актемра® вивчалася в одному дослідженні фази III (WA28119) у 251 пацієнта з ГКА. Загальна тривалість застосування препарату Актемра® усім пацієнтам становила 138,5 пацієнто-року впродовж 12-місячного подвійно сліпого плацебо-контрольованого етапу дослідження. Загальний профіль безпеки, який спостерігався у пацієнтів з ГКА, яким застосовували препарат Актемра®, відповідав відомому профілю безпеки препарату Актемра® (див. «Зведені дані щодо побічних реакцій» вище).

Інфекції

Частота інфекцій/ серйозних інфекцій була схожою у групі щотижневого введення препарату Актемра® (200,2/9,7 випадку на 100 пацієнто-років), у групі введення плацебо при 26-тижневому зниженні дози преднізону (156,0/4,2 випадку на 100 пацієнто-років) та у групі введення плацебо при 52-тижневому зниженні дози преднізону (210,2/12,5 випадку на 100 пацієнто-років).

Реакції у місці ін'єкції

У групі підшкірного щотижневого введення препарату Актемра® загалом 6 % (6 зі 100) пацієнтів повідомили про побічну реакцію, яка виникла на місці підшкірної ін'єкції. Не повідомлялося про серйозні побічні реакції у місці введення або про такі, що потребували припинення лікування.

Імуногенність

У групі підшкірного щотижневого введення препарату Актемра® у 1 хворого (1,1 %, 1 з 95) утворились позитивні нейтралізуючі антитіла до препарату Актемра®, хоча і не ізотипу IgE. У цього пацієнта не розвинулася реакція гіперчутливості або реакція у місці введення.

Гематологічні відхилення

Нейтрофіли

Під час планового лабораторного моніторингу у 12-місячному контрольованому клінічному дослідженні препарату Актемра® спостерігалось зменшення кількості нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ у 4 % пацієнтів групи підшкірного щотижневого введення. Це явище не спостерігалось у жодній з груп введення плацебо при зниженні дози преднізону.

Тромбоцити

Під час планового лабораторного моніторингу в 12-місячному контрольованому клінічному дослідженні препарату Актемра® 1 пацієнт (1 %, 1 зі 100) у групі підшкірного щотижневого введення препарату Актемра® мав єдиний випадок тимчасового зменшення кількості тромбоцитів до $< 100 \times 10^3/\text{мкл}$ без пов'язаних випадків кровотечі. Зменшення кількості тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$ не спостерігалось у жодній з груп введення плацебо при зниженні дози преднізону.

Підвищення рівня печінкових трансаміназ

Під час планового лабораторного моніторингу в 12-місячному контрольованому клінічному дослідженні препарату Актемра® спостерігалось підвищення рівня АЛТ $\geq 3 \times \text{ВМН}$ у 3 % пацієнтів групи підшкірного щотижневого введення препарату Актемра® у порівнянні з 2 % у групі введення плацебо при 52-тижневому зниженні дози преднізону та жодного у групі введення плацебо при 26-тижневому зниженні дози преднізону. Підвищення рівня АСТ $> 3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось у 1 % пацієнтів у групі підшкірного щотижневого введення препарату Актемра® у порівнянні з 0 % пацієнтів у кожній з груп введення плацебо при зниженні дози преднізону.

Зміни показників ліпідного обміну

Під час планового лабораторного моніторингу в 12-місячному контрольованому клінічному дослідженні препарату Актемра® у 34 % пацієнтів спостерігалось стійке підвищення рівня загального холестерину $> 6,2 \text{ ммоль/л}$ (240 мг/дл), у 15 % спостерігалось стійке підвищення

ЛПНЩ до $\geq 4,1$ ммоль/л (160 мг/дл) у групі підшкірного щотижневого введення препарату Актемра®.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>»

Термін придатності.

36 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Несумісність.

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Попередньо наповнений шприц об'ємом 1 мл, циліндр якого виготовлений з безбарвного скла (клас 1), змащеного силіконовою олією, з прикріпленою адгезивом голкою з нержавіючої сталі (26G 1/2), закритою ковпачком з поліізопрену, та з пробкою поршня з бутилкаучуку, ламінованого фтор полімером зі встановленим пристроєм безпеки голки. По 4 попередньо наповнених шприци у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія