ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Актемра®

(Actemra®)

Склад:

діюча речовина: tocilizumab;

1 мл концентрату містить 20 мг тоцилізумабу;

1 флакон містить 80 мг/4 мл або 200 мг/10 мл, або 400 мг/20 мл тоцилізумабу;

допоміжні речовини: полісорбат 80; сахароза; натрію гідрофосфат, додекагідрат; натрію дигідрофосфат, дигідрат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина від безбарвного до блідо-жовтого кольору, від прозорої до опалесціюючої.

Фармакотерапевтична група.

Імуносупресанти. Інгібітори інтерлейкіну. Код АТХ L04A C07.

-

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тоцилізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів IgG_1, які одержують за допомогою ДНК-технології з клітин яєчників китайського хом'яка.

Тоцилізумаб селективно зв'язується та пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори 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 продукується різними типами клітин, включаючи Т- і В-клітини, моноцити та фібробласти. ІЛ-6 залучений у різні фізіологічні процеси, такі як стимуляція секреції Ig, активація Т-клітин, стимуляція продукування білків гострої фази в печінці та стимуляція гемопоезу. ІЛ-6 залучений у патогенез різних захворювань, у тому числі запальних захворювань, остеопорозу та новоутворень.

У клінічних дослідженнях тоцилізумабу у пацієнтів з ревматоїдним артритом спостерігалося швидке зниження рівня С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та рівня сироваткового амілоїду А і фібриногену. Поряд із впливом на показники гострої фази, терапія тоцилізумабом супроводжувалася зниженням числа тромбоцитів у межах діапазону норми. Оскільки тоцилізумаб знижує ІЛ-6-спричинений вплив на продукування гепсидину, що підвищує доступність заліза, спостерігалося підвищення рівня гемоглобіну. У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, вже на 2 тижні терапії спостерігалося зниження рівнів СРБ до діапазону норми, що зберігалося впродовж всього періоду лікування.

При введенні тоцилізумабу здоровим добровольцям у дозі від 2 до 28 мг/кг відмічалося зниження абсолютного числа нейтрофілів до найнижчого рівня на 3–5 день від введення препарату. Надалі залежно від дози кількість нейтрофілів поновлювалася до вихідного рівня. Пацієнти з ревматоїдним артритом демонстрували таку ж модель зміни абсолютного числа нейтрофілів після застосування тоцилізумабу (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів з COVID-19, які отримали одну дозу тоцилізумабу 8 мг/кг внутрішньовенно, зниження рівня СРБ до меж норми спостерігалось вже на 7 день.

Клінічна ефективність.

Ревматоїдний артрит (РА)

Ефективність тоцилізумабу (як у монотерапії, так і в комбінації з метотрексатом (МТ) або захворювання-модифікуючими протизапальними препаратами (ЗМПП)) щодо зменшення ознак і симптомів ревматоїдного артриту вивчалася у 5 рандомізованих подвійно сліпих багатоцентрових клінічних дослідженнях.

Клінічна відповідь

В усіх дослідженнях клінічний ефект 20, 50, 70 за критеріями Американської колегії ревматологів (АКР) через 6 місяців відзначався статистично достовірно частіше при терапії тоцилізумабом у дозі 8 мг/кг, ніж при терапії препаратами порівняння, незалежно від наявності ревматоїдного фактора, віку, статі, расової належності, кількості попередніх курсів лікування чи стадії захворювання. Відповідь на терапію розвивалася швидко (вже на другому тижні), посилювалася протягом усього курсу лікування і зберігалася більше 3 років у відкритих розширених дослідженнях, що продовжуються.

Значна клінічна відповідь

Через 2 роки терапії тоцилізумабом/метотрексатом у 14 % пацієнтів була досягнута значна клінічна відповідь (АКР70 зберігалася протягом 24 тижнів і більше).

Рентгенологічна оцінка

У пацієнтів з неналежною відповіддю на лікування метотрексатом проводилася рентгенологічна оцінка гальмування деструкції суглобів. У 85 % пацієнтів (n=348), які отримували терапію тоцилізумабом/метотрексатом протягом одного року, не зареєстровано прогресування деструкції суглобів (зміни загального індексу Sharp на рівні нуля чи менше) порівняно з 67 % пацієнтів, які отримували плацебо/метотрексат (n=290) ($p \leq 0,001$). Цей результат зберігався протягом 2 років терапії (83 %; n=353). У 93 % пацієнтів (n=271) не спостерігалося прогресування деструкції суглобів між 52-м та 104-м тижнями терапії.

Показники якості життя

Усі результати лікування, про які повідомлялося, свідчили про покращення у пацієнтів, які застосовували тоцилізумаб (Опитувальник оцінки стану здоров'я: Індекс інвалідизації – HAQ-DI), за шкалою функціональної оцінки терапії хронічних захворювань за показником втомлюваності – FACIT-F, а також за опитувальником SF-36. У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували ЗМПП, спостерігалися клінічно достовірні покращення фізичної функції (за індексом HAQ-DI). Покращення фізичної функції підтримувалося терміном до 2 років. На 52-му тижні середні зміни у HAQ-DI становили -0,58 для групи тоцилізумабу 8 мг/кг МТ порівняно з -0,39 для групи плацебо МТ. Середні зміни у HAQ-DI зберігалися на 104-му тижні у групі тоцилізумабу 8 мг/кг МТ (-0,61).

Лабораторні показники

Статистично значуще покращення рівня гемоглобіну спостерігалося на 24-му тижні лікування тоцилізумабом порівняно з лікуванням ЗМПП (p< 0,0001). Середній показник рівня гемоглобіну підвищувався на 2-му тижні лікування і залишався у межах норми до 24 тижня.

Тоцилізумаб порівняно з монотерапією адалімумабом.

У 24-тижневому подвійно сліпому дослідженні, в якому порівнювали монотерапію тоцилізумабом і монотерапію адалімумабом, брали участь 326 пацієнтів з ревматоїдним артритом, у яких спостерігалася непереносимість метотрексату або продовження терапії метотрексатом вважалося недоцільним (у тому числі пацієнти з неадекватною відповіддю на метотрексат). Пацієнти у групі лікування тоцилізумабом отримували тоцилізумаб у вигляді внутрішньовенної інфузії у дозі 8 мг/кг кожні 4 тижні плюс плацебо у вигляді підшкірної ін'єкції кожні 2 тижні. Пацієнти у групі адалімумабу отримували адалімумаб у вигляді підшкірної ін'єкції у дозі 40 мг кожні 2 тижні плюс плацебо у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 4 тижні.

У групі лікування тоцилізумабом було досягнуто значно вищої ефективності щодо зменшення активності захворювання протягом 24-х тижнів (зміни DAS28 і 20, 50, 70 за критеріями АКР) порівняно з групою лікування адалімумабом.

Пацієнти з раннім РА, які раніше не отримували лікування метотрексатом

В дворічному дослідження за участю 1 162 пацієнтів з раннім РА від помірного до тяжкого ступеня (середня тривалість захворювання ≤ 6 місяців), які раніше не отримували лікування МТ, досліджували ефективність тоцилізумабу при внутрішньовенному введенні в дозі 4 або 8 мг/кг кожні 4 тижні в комбінації з МТ або тоцилізумабу як монотерапії (8 мг/кг) і монотерапії МТ щодо зменшення ознак, симптомів і швидкості прогресування уражень суглобів протягом 104-х тижнів. Первинна кінцева точка (частка пацієнтів, у яких було досягнуто ремісії по DAS28 (DAS28 < 2,6 на 24-му тижні) була досягнута у суттєво більшої частини пацієнтів у групі тоцилізумабу 8 мг/кг МТ (44,8%, p≤0,0001) і у групі монотерапії тоцилізумабом (38,7%, p≤0,0001) в порівнянні з групою монотерапії МТ (15%). Група тоцилізумабу 8 мг/кг МТ також продемонструвала статистично значимі результати щодо ключових вторинних кінцевих точок. Значно більша кількість відповідей на терапію була продемонстрована в групі монотерапії тоцилізумабом в дозі 8 мг/кг щодо всіх вторинних кінцевих точок, включаючи рентгенологічні кінцеві точки, в порівнянні з групою монотерапії МТ.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

Ефективність тоцилізумабу в лікуванні активного системного ювенільного ідіопатичного артриту вивчали у 12-тижневому рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з паралельною групою.

Клінічний ефект (покращення щонайменше на 30 % за критеріями АКР для системного ювенільного ідіопатичного артриту) на 12-му тижні та відсутність лихоманки (температура тіла не перевищувала ≥37,5 °С протягом попередніх 7 днів) відзначалися статистично достовірно частіше ($p<0,0001$) при терапії тоцилізумабом (у 85 % пацієнтів), ніж при терапії плацебо (у 24,3 % пацієнтів).

Клінічний ефект (покращення щонайменше на 30 %, 50 %, 70 %, 90 % за критеріями АКР для системного ювенільного ідіопатичного артриту) відзначався статистично достовірно частіше ($p<0,0001$) при терапії тоцилізумабом (у 90,7 %, 85,3 %, 70,7 %, 37,3 % пацієнтів відповідно), ніж при терапії плацебо (у 24,3 %, 10,8 %, 8,1 %, 5,4 % пацієнтів відповідно).

Системні прояви

Через 12 тижнів лікування у групі терапії тоцилізумабом лихоманка (температура тіла не перевищувала ≥37,5 °С протягом попередніх 14 днів) була відсутньою у 85 % пацієнтів порівняно з 21 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Середня скоригована інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) через 12 тижнів лікування зменшилася на 41 бал у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно зі зменшенням даного показника на 1 бал у пацієнтів, які отримували плацебо ($p<0,0001$).

Зниження дози/ відміна кортикостероїдів

Доза кортикостероїдів була знижена щонайменше на 20 % у 17 пацієнтів (24 %), які отримували тоцилізумаб, порівняно з 1 пацієнтом (3 %) групи плацебо, що не супроводжувалося подальшим підвищенням активності захворювання за критеріями АКР30 для системного ювенільного ідіопатичного артриту або виникненням системних симптомів протягом 12 тижнів ($p=0,028$). Зниження дози кортикостероїдів продовжувалося у 44 пацієнтів, які закінчили приймати кортикостероїди перорально на 44-му тижні, при збереженні відповіді за критеріями АКР.

Показники якості життя

У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, спостерігалося клінічно достовірне ($p<0,0001$) покращення фізичної функції (за індексом CHAQ-DI) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (77 % та 19 % відповідно).

Лабораторні показники

У 50 із 75 (67 %) пацієнтів у групі тоцилізумабу початкові рівні гемоглобіну були нижчими нижньої межі норми. Збільшення показника гемоглобіну до меж норми через 12 тижнів спостерігалося у 40 (80 %) пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з 2 із 29 (7 %) пацієнтів групи плацебо ($p<0,0001$).

Активний поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Ефективність тоцилізумабу вивчалася у дослідженні WA19977 (яке складалося з трьох частин),

включаючи відкриту розширену фазу у дітей з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом. Первинною кінцевою точкою була кількість пацієнтів з рецидивом за критеріями АКР30 через 40 тижнів відносно 16 тижня. У 48 % пацієнтів (48,1 %, 39/81), які отримували плацебо, розвинувся рецидив, порівняно з 25,6 % (21/82) пацієнтів, які отримували тоцилізумаб. При цьому різниця була статистично значущою (p=0,0024).

COVID-19

RECOVERY (рандомізована оцінка терапії COVID-19) дослідження сумісної групи госпіталізованих дорослих пацієнтів, у яких було діагностовано COVID-19

RECOVERY – масштабне рандомізоване контрольоване відкрите багатоцентрове платформне дослідження, що проводилось у Великій Британії з метою оцінки ефективності та безпеки потенційного лікування госпіталізованих дорослих пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Усі придатні пацієнти отримували стандартне лікування та брали участь в початковій (основній) рандомізації. Придатні для участі в дослідженні пацієнти мали клінічну підозру на інфекцію SARS-CoV-2 або її лабораторне підтвердження та не мали жодних медичних протипоказань до будь-якого лікування. Пацієнти із клінічними ознаками прогресуючої хвороби COVID-19 (визначено як сатурація киснем < 92 % при диханні кімнатним повітрям або при отриманні оксигенотерапії та рівень СРБ ≥ 75 мг/л) були кваліфіковані для другої рандомізації на внутрішньовенне введення препарату Актемра® або лише застосування стандартного лікування.

Аналіз ефективності проводився в сукупності всіх рандомізованих пацієнтів (4116 хворих) відповідно до призначеного лікування (ITT). Пацієнти були рандомізовані таким чином: 2022 пацієнти – у групу лікування препаратом Актемра® стандартне лікування та 2094 пацієнти – у групу лише стандартного лікування. Вихідні демографічні характеристики та характеристики захворювання в популяції ITT були добре збалансовані між групами лікування. Середній вік учасників становив 63,6 року (стандартне відхилення [СВ] 13,6 року). Більшість пацієнтів були чоловіками (67 %) і представниками європеоїдної раси (76 %). Середній рівень (діапазон) СРБ становив 143 мг/л (75–982).

На момент включення до дослідження 0,2 % (n = 9) пацієнтів не отримували оксигенотерапію, 45 % пацієнтів потребували проведення низькопоточної оксигенотерапії, 41 % пацієнтів потребував неінвазивної вентиляції та 14 % пацієнтів потребували проведення штучної вентиляції легень; 82 % пацієнтів отримували системні кортикостероїди. Найбільш поширеними супутніми захворюваннями були цукровий діабет (28,4 %), захворювання серця (22,6 %) і хронічне захворювання легень (23,3 %).

Первинним результатом був час до смерті до дня 28. Відношення ризиків для порівняння групи застосування препарату Актемра® стандартного лікування та групи застосування лише стандартного лікування становило 0,85 (95 % ДІ: 0,76–0,94), що є статистично значимим результатом (p = 0,0028). Вірогідність померти до дня 28 була оцінена на рівні 30,7 % і 34,9 % у групах застосування препарату Актемра® та стандартного лікування відповідно. Різниця в ризику становила -4,1 % (95 % ДІ: від -7,0 % до -1,3 %), що відповідало результатам первинного аналізу. Відношення ризиків для попередньо визначеної підгрупи пацієнтів, які отримували системні кортикостероїди на початку включення до дослідження, становило 0,79 (95 % ДІ: 0,70–0,89), і для попередньо визначеної підгрупи пацієнтів, які не отримували системні кортикостероїди на початку дослідження, становило 1,16 (95 % ДІ: 0,91–1,48).

Середній час до виписки з лікарні становив 19 днів у групі застосування тоцилізумабу

стандартне лікування та > 28 днів у групі стандартного лікування (відношення ризиків [95 % ДІ] = 1,22 [від 1,12 до 1,33]).

Серед пацієнтів, які не потребували проведення штучної вентиляції легень на момент включення до дослідження, частка пацієнтів, які потребували проведення штучної вентиляції легень або померли до дня 28, становила 35 % (619/1754) у групі застосування тоцилізумабу стандартне лікування і 42 % (754/1800) у групі лише стандартного лікування (відношення ризиків [95 % ДІ] = 0,84, [від 0,77 до 0,92] p < 0,0001).

Фармакокінетика.

Ревматоїдний артрит

Всмоктування

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу оцінювали у популяційному фармакокінетичному аналізі даних 1793 хворих з ревматоїдним артритом, які отримували інфузію тоцилізумабу (у дозі 4 мг/кг або 8 мг/кг) протягом 1 години кожні 4 тижні протягом 24 тижнів.

Для тоцилізумабу у дозі 8 мг/кг кожні 4 тижні характерні такі показники: розрахункова середня (± стандартне відхилення) AUC у рівноважному стані – 38000 ± 13000 год • мкг/мл, C_{min} і C_{max} – 15,9 ± 13,1 мкг/мл та 182 ± 50,4 мкг/мл відповідно. Коефіцієнти накопичення для AUC і C_{max} низькі: 1,22 та 1,06 відповідно. Коефіцієнт накопичення був вищим для C_{min} (2,49), що очікувалося через нелінійний кліренс при низьких концентраціях. Було досягнуто рівноважного стану після першого введення і через 8 та 20 тижнів для C_{max}, AUC і C_{min} відповідно.

AUC, C_{min} і C_{max} тоцилізумабу зростали зі збільшенням маси тіла. При масі тіла ≥ 100 кг прогнозовані середні (± стандартне відхилення) рівноважні AUC та C_{min} і C_{max} тоцилізумабу становили 50000 ± 16800 мкг•год/мл, 24,4 ± 17,5 мкг/мл і 226 ± 50,3 мкг/мл відповідно, що перевищує середні значення експозиції в популяції пацієнтів (тобто пацієнти з усіма різновидами маси тіла).

Крива доза-відповідь для тоцилізумабу вирівнюється при більшій експозиції, демонструючи меншу ефективність при кожному подальшому збільшенні концентрації тоцилізумабу, тобто клінічно значимого підвищення ефективності не спостерігалось у пацієнтів, яких лікували тоцилізумабом в дозі > 800 мг. Таким чином, не рекомендовано застосовувати як однократну інфузію тоцилізумабу в дозі, що перевищує 800 мг на одну інфузію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

COVID-19

Фармакокінетика тоцилізумабу охарактеризована за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних 380 дорослих пацієнтів із COVID-19 в дослідженнях WA42380 (COVACTA) і CA42481 (MARIPOSA), які отримували однократну інфузію тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг або дві інфузії з інтервалом щонайменше 8 годин. Нижчезазначені параметри (прогнозоване середнє ± стандартне відхилення) були обчислені для тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг: площа під кривою протягом 28 днів (AUC_{0-28}) становила 18312 (5184) годин•мкг/мл, концентрація в день 28 ($C_{день28}$) дорівнювала 0,934 (1,93) мкг/мл, а максимальна концентрація (C_{max}) – 154 (34,9) мкг/мл. Також були обчислені AUC_{0-28}, $C_{день28}$ і C_{max} після введення двох доз тоцилізумабу по 8 мг/кг з інтервалом 8 годин (прогнозоване середнє ± стандартне відхилення): 42240 (11520) годин•мкг/мл, 8,94 (8,5) мкг/мл і 296 (64,7) мкг/мл відповідно.

Розподіл

У пацієнтів з ревматоїдним артритом центральний об’єм розподілу становить 3,72 л, периферичний – 3,35 л, а об’єм розподілу у рівноважному стані становить 7,07 л.

У дорослих пацієнтів із COVID-19 центральний об’єм розподілу становив 4,52 л і периферичний об’єм розподілу становив 4,23 л із результуючим об’ємом розподілу на рівні 8,75 л.

Виведення

Після внутрішньовенного введення тоцилізумаб виводиться із системного кровотоку шляхом подвійної елімінації: лінійний кліренс та залежний від концентрації нелінійний кліренс. У пацієнтів з ревматоїдним артритом лінійний кліренс становив 9,5 мл/год. У дорослих хворих на COVID-19 лінійний кліренс становив 17,6 мл/год у пацієнтів із вихідною категорією 3 за порядковою шкалою (OS 3, пацієнти, яким необхідна оксигенотерапія), 22,5 мл/год у пацієнтів з вихідним OS 4 (пацієнти, яким необхідна високопоточна оксигенотерапія або неінвазивна вентиляція), 29 мл/год у пацієнтів із вихідним OS 5 (пацієнти, яким необхідна штучна вентиляція легень) і 35,4 мл/год у пацієнтів із вихідним OS 6 (пацієнти, яким необхідна екстракорпоральна мембранна оксигенація (ECMO) або штучна вентиляція легень та додаткова підтримка органа). Нелінійний кліренс, що залежить від концентрації, має найбільше значення при низьких концентраціях тоцилізумабу. Як тільки відбувається насичення нелінійного кліренсу за умов високих концентрацій тоцилізумабу, кліренс головним чином визначається лінійним кліренсом.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом період напіввиведення ($t_{1/2}$) залежить від концентрації. При рівноважному стані, який був досягнутий після застосування дози препарату 8 мг/кг кожні 4 тижні, ефективний період напіввиведення $t_{1/2}$ знижувався паралельно до зниження концентрації в інтервалі доз з 18 до 6 днів.

У пацієнтів із COVID-19 концентрації в сироватці крові були нижче межі кількісного визначення в середньому через 35 днів після однієї внутрішньовенної інфузії тоцилізумабу у дозі 8 мг/кг.

Лінійність

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу не змінюються протягом часу. Найбільше дозозалежне збільшення AUC і C_{min} відзначається для доз 4 і 8 мг/кг кожні чотири тижні. C_{max} збільшується прямо пропорційно до збільшення дози. У рівноважному стані розрахункові AUC і C_{min} були у 3,2 і 30 раз вищі при дозі 8 мг/кг порівняно з дозою 4 мг/кг відповідно.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

Фармакокінетику тоцилізумабу оцінювалаи у популяційному фармакокінетичному аналізі бази даних 140 пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, які отримували тоцилізумаб 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).

Таблиця 1

Розрахункова медіана ± стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів у рівноважному стані після внутрішньовенного введення пацієнтам із системним ювенільним ідіопатичним артритом

Фармакокінетичний параметр препарату Актемра®	8 мг/кг кожні 2 тижні при масі тіла ≥ 30 кг	12 мг/кг кожні 2 тижні при масі тіла < 30 кг
C_{max} (мкг/мл)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C_{min} (мкг/мл)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C_{mean} (мкг/мл)	119 ± 36	123 ± 36
C_{max} накопичення	1,42	1,37
C_{min} накопичення	3,20	3,41
C_{mean} накопичення або AUC_{τ}*	2,01	1,95

*τ = 2 тижні для режимів внутрішньовенного введення

C_{mean} – середня концентрація

Після внутрішньовенного введення приблизно 90% рівноважного стану було досягнуто до тижня 8 при режимах дозування 12 мг/кг (маса тіла < 30 кг) та 8 мг/кг (маса тіла ≥ 30 кг) кожні 2 тижні.

У пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом центральний об’єм розподілу становив 1,87 л, периферичний об’єм розподілу – 2,14 л, що призводило до об’єму розподілу у рівноважному стані – 4,01 л. Лінійний кліренс оцінювався як параметр популяційного фармакокінетичного аналізу та становив 5,7 мл/год.

У пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом період напіввиведення тоцилізумабу через 12 тижнів становить близько 16 днів для обох вагових категорій пацієнтів (8 мг/кг для пацієнтів з масою тіла ≥ 30 кг та 12 мг/кг для пацієнтів з масою тіла < 30 кг).

Активний поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит (пЮІА)

Фармакокінетика тоцилізумабу у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом визначалася у популяційному фармакокінетичному аналізі, що включав 237 пацієнтів, які отримували лікування тоцилізумабом 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) або 162 мг підшкірно кожні 3 тижні (пацієнти з масою тіла < 30 кг).

Таблиця 2

Розрахункова медіана ± стандартне відхилення фармакокінетичних параметрів у рівноважному стані після внутрішньовенного введення пацієнтам з пЮІА

Фармакокінетичний параметр препарату Актемра®	8 мг/кг кожні 4 тижні при масі тіла ≥ 30 кг	12 мг/кг кожні 4 тижні при масі тіла < 30 кг
C_{max} (мкг/мл)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C_{min} (мкг/мл)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C_{mean} (мкг/мл)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
C_{max} накопичення	1,04	1,01
C_{min} накопичення	2,22	1,43
C_{mean} накопичення або AUC_{τ}*	1,16	1,05

*τ = 4 тижні для режимів внутрішньовенного введення

C_{mean} – середня концентрація

Після внутрішньовенного введення приблизно 90% рівноважного стану було досягнуто до тижня 12 при дозуванні 10 мг/кг (маса тіла < 30 кг) та до тижня 16 при дозуванні 8 мг/кг (маса тіла ≥ 30 кг).

Період напіввиведення тоцилізумабу у пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом протягом інтервалу дозування у рівноважному стані становить близько 16 днів для обох вагових категорій пацієнтів (8 мг/кг для пацієнтів з масою тіла ≥30 кг та 10 мг/кг для пацієнтів з масою тіла <30 кг).

Фармакокінетика в особливих клінічних групах

Пацієнти з печінковою недостатністю: фармакокінетика тоцилізумабу у пацієнтів з печінковою недостатністю не вивчалася.

Пацієнти з нирковою недостатністю: фармакокінетика тоцилізумабу у пацієнтів з нирковою недостатністю не вивчалася. У більшості пацієнтів, які враховувалися при популяційному фармакокінетичному аналізі була нормальна функція нирок або порушення функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну за формулою Кокрофта – Голта <80 мл/хв та ≥50 мл/хв), що не впливало на фармакокінетику тоцилізумабу.

Стать, раса, вік: популяційний фармакокінетичний аналіз пацієнтів з ревматоїдним артритом та пацієнтів із COVID-19 показав, що вік, стать і раса не впливають на фармакокінетику тоцилізумабу.

Результати популяційного ФК-аналізу у пацієнтів із COVID-19 підтверджують, що маса тіла та тяжкість захворювання є коваріатами, що мають значний вплив на лінійний кліренс тоцилізумабу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ревматоїдний артрит

Актемра® у комбінації з метотрексатом показана для:

- лікування тяжкого, активного і прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували лікування метотрексатом;

- лікування ревматоїдного артриту із середнім чи високим ступенем активності у дорослих, у яких спостерігалася неналежна відповідь або непереносимість попередньої терапії одним або більше захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом або антагоністом фактора некрозу пухлини.

Таким пацієнтам препарат Актемра® можна призначати як монотерапію у разі непереносимості метотрексату або якщо продовження лікування метотрексатом є недоречним. При призначенні в комбінації з метотрексатом препарат Актемра® гальмує прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну функцію.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)

Лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) у дорослих пацієнтів, які отримують системні кортикостероїди і потребують оксигенотерапії або штучної вентиляції легень.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

Лікування активного системного ювенільного ідіопатичного артриту у хворих віком від 2 років, у яких спостерігалася неналежна відповідь на попередню терапію нестероїдними протизапальними засобами і системними кортикостероїдами. Препарат Актемра® можна призначати і як монотерапію (у разі непереносимості метотрексату або якщо лікування метотрексатом є недоречним), і в комбінації з метотрексатом.

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у комбінації з метотрексатом (позитивний або негативний ревматоїдний фактор або розширений олігоартрит) у пацієнтів віком від 2 років, у яких спостерігалась неналежна відповідь на попередню терапію метотрексатом. Препарат Актемра® можна призначати і як монотерапію (у разі непереносимості метотрексату або якщо продовження терапії метотрексатом є недоречним), і в комбінації з метотрексатом.

Протипоказання.

Гіперчутливість до тоцилізумабу або до будь-якого іншого компонента препарату. Активні, тяжкі інфекції, за винятком COVID-19 (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих пацієнтів.

Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив впливу метотрексату, нестероїдних протизапальних препаратів чи кортикостероїдів на кліренс тоцилізумабу.

Одночасне одноразове введення тоцилізумабу у дозі 10 мг/кг і метотрексату у дозі 10 – 25 мг 1 раз на тиждень суттєво не впливало на експозицію метотрексату.

Оскільки утворення печінкових CYP450 ізоферментів пригнічується під впливом цитокінів (наприклад ІЛ-6, який стимулює хронічне запалення), при проведенні терапії засобами, які інгібують дію цитокінів (зокрема, тоцилізумабом), експресія ізоферментів CYP450 може бути порушена.

У дослідженнях *in vitro*, проведених на культурі гепатоцитів людини, було показано, що ІЛ-6 спричиняє зниження експресії ферментів CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4. Застосування тоцилізумабу нормалізує експресію цих ізоферментів.

Концентрація симвастатину (субстрат CYP3A4) через 1 тиждень після одноразового введення тоцилізумабу у пацієнтів з РА знижувалася на 57 % відносно аналогічної або дещо підвищеної концентрації симвастатину у здорових добровольців.

На початку чи при завершенні курсу терапії препаратом Актемра® необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують індивідуально підібрані дози лікарських засобів, що метаболізуються за допомогою ізоферментів CYP450 3A4, 1A2 чи 2C9 (наприклад метилпреднізолон, дексаметазон (з вірогідністю розвитку синдрому відміни пероральних глюкокортикоїдів), аторвастатин, блокатори кальцієвих каналів, теофілін, варфарин, фенпрокоумон, фенітоїн, циклоспорин чи бензодіазепіни), оскільки для забезпечення терапевтичної дії цих препаратів може виникнути потреба у підвищенні їх дози. Враховуючи тривалий $t_{1/2}$ препарату Актемра®, його вплив на активність CYP450 ферментів може зберігатись протягом декількох тижнів після припинення терапії.

Особливості застосування.

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

Пацієнти із ревматоїдним артритом, системним ювенільним ідіопатичним артритом та поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом

Інфекції. У пацієнтів, які отримують імуносупресивні засоби, у тому числі тоцилізумаб, спостерігалися випадки серйозних інфекцій (іноді з летальним наслідком) (див. розділ «Побічні реакції»). Протипоказано розпочинати 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 фахівцям слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату Актемра® пацієнтам з рецидивуючими або хронічними інфекціями в анамнезі, а також у разі наявності супутніх захворювань, що сприяють розвитку інфекцій (дивертикуліт, цукровий діабет та інтерстиціальне захворювання легень).

З метою раннього виявлення серйозних інфекційних захворювань слід особливо уважно спостерігати за пацієнтами, які отримують біологічні препарати, оскільки симптоми гострого запалення можуть бути стертими через пригнічення реакції гострої фази. Слід враховувати вплив тоцилізумабу на С-реактивний білок, нейтрофіли, симптоми та ознаки інфекцій при оцінці можливості розвитку інфекції у пацієнта. Пацієнтів і батьків/опікунів дітей із системним ювенільним ідіопатичним артритом або поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом слід проінформувати про необхідність негайного звернення до лікаря при виникненні будь-яких

симптомів, які свідчать про появу інфекції, з метою своєчасної діагностики та призначення необхідного лікування.

Туберкульоз. Перед призначенням препарату Актемра®, як і при призначенні інших біологічних препаратів для лікування ревматоїдного артриту та системного ювенільного ідіопатичного артриту і поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, необхідно провести попереднє обстеження пацієнтів 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 хибнонегативних результатів туберкулінового шкірного тесту і результатів інтерферон – гамма – туберкулінового аналізу крові, особливо у тяжкохворих пацієнтів і пацієнтів з імунодефіцитом.

Пацієнтів слід проінструктувати, що у разі появи ознак/симптомів (зокрема персистуючого кашлю, виснаження/втрати маси тіла, субфебрильної температури тіла), які можуть свідчити про розвиток туберкульозної інфекції, 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, не включалися в клінічні дослідження препарату Актемра®.

Ускладнення дивертикуліту. У пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували лікування препаратом Актемра®, повідомлялося про випадки перфорації дивертикулу як ускладнення дивертикуліту (див. розділ «Побічні реакції»). Тоцилізумаб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з виразковим ураженням органів шлунково-кишкового тракту чи дивертикулітом в анамнезі. Пацієнти з ознаками, які потенційно вказують на ускладнений дивертикуліт (біль у животі, кровотеча та/або незрозумілі зміни ритму дефекації, що супроводжуються підвищенням температури), повинні бути негайно обстежені з метою раннього виявлення дивертикуліту, що може бути асоційований з перфорацією шлунково-кишкового тракту.

Реакції гіперчутливості. При інфузії препарату Актемра® спостерігалися серйозні реакції гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції можуть бути більш серйозними і потенційно летальними у пацієнтів, у яких вже відзначалися реакції гіперчутливості під час попередніх інфузій, навіть якщо вони отримували премедикацію стероїдами та антигістамінними засобами. Для негайного застосування має бути доступний увесь комплекс заходів, необхідних для лікування анафілактичної реакції у разі її виникнення під час введення тоцилізумабу. При виникненні анафілактичної реакції або іншої серйозної реакції гіперчутливості/серйозної інфузійної реакції введення тоцилізумабу слід негайно припинити і відмінити лікування тоцилізумабом.

Активні захворювання печінки та печінкова недостатність. Терапія препаратом Актемра®, особливо одночасно з метотрексатом, може бути асоційована з підвищенням активності печінкових трансаміназ, тому слід бути обережним щодо пацієнтів з активними захворюваннями печінки або з печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції»).

Гепатотоксичність. При лікуванні препаратом Актемра® часто повідомлялося про

транзиторне або періодичне, легке чи помірне підвищення активності печінкових трансаміназ (див. розділ «Побічні реакції»). При застосуванні потенційно гепатотоксичних препаратів (наприклад метотрексату) у комбінації з препаратом Актемра® спостерігалося збільшення частоти подібного підвищення ферментів. При наявності клінічних показань необхідно розглянути питання про проведення інших досліджень функцій печінки, включаючи визначення рівня білірубіну.

При застосуванні 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 дотримуватися обережності при вирішенні питання про початок лікування препаратом Актемра® пацієнтів з показником АЛТ/АСТ, який перевищує верхню межу норми (ВМН) більше ніж у 1,5 раза. Хворим на ревматоїдний артрит, поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит та системний ювенільний ідіопатичний артрит терапія препаратом Актемра® не рекомендується при початковому показнику АЛТ/АСТ, який перевищує ВМН більш ніж у 5 разів.

У хворих на ревматоїдний артрит, поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит та системний ювенільний ідіопатичний артрит необхідно моніторувати рівні АЛТ/АСТ кожні 4 – 8 тижні протягом перших 6 місяців лікування з подальшим проведенням контролю кожні 12 тижнів. Рекомендації щодо дозування, у тому числі відміни препарату Актемра® залежно від активності печінкових трансаміназ представлено у розділі «Спосіб застосування та дози». При підвищенні рівнів АЛТ або АСТ у 3 – 5 разів вище ВМН, підтвердженому повторними тестами, лікування препаратом слід перервати.

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

У пацієнтів з абсолютним числом нейтрофілів (АЧН) нижче 2×10^9/л, які раніше не отримували лікування препаратом Актемра®, розпочинати лікування препаратом не рекомендується. Слід проявляти обережність при розгляді питання про початок лікування препаратом Актемра® пацієнтів з низьким рівнем тромбоцитів (тобто при кількості тромбоцитів нижче 100×10^3/мкл). Не рекомендується продовжувати лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом, поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом та системним ювенільним ідіопатичним артритом та АЧН < $0,5 \times 10^9$/л або кількістю тромбоцитів < 50×10^3/мкл.

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

У пацієнтів з ревматоїдним артритом 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 з огляду на рівень АЧН та

кількість тромбоцитів наведено в розділі «Спосіб застосування та дози».

У пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом та поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом кількість нейтрофілів та тромбоцитів слід перевіряти під час другої інфузії і надалі – відповідно до належної клінічної практики.

Зміна показників ліпідного обміну. Спостерігалося підвищення показників ліпідного обміну (загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридів) (див. розділ «Побічні реакції») у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб. У більшості пацієнтів не відзначалося підвищення індексу атерогенності, а підвищені рівні загального холестерину відповідали на застосування гіполіпідемічних препаратів.

У хворих на ревматоїдний артрит і хворих на системний ювенільний ідіопатичний артрит або поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит необхідно оцінювати показники ліпідного обміну через 4 – 8 тижнів після початку терапії препаратом Актемра®. При веденні пацієнтів необхідно керуватися національними рекомендаціями щодо лікування гіперліпідемії.

Неврологічні розлади. Слід особливо уважно спостерігати за хворими з метою раннього виявлення симптомів, які, можливо, вказують на розвиток демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи. На даний час здатність тоцилізумабу спричиняти демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи невідома.

Злоякісні новоутворення. У пацієнтів з ревматоїдним артритом ризик виникнення злоякісних новоутворень підвищується. Застосування імуномодулюючих лікарських засобів може підвищити ризик злоякісних новоутворень.

Вакцинація. Не слід проводити імунізацію живими та живими ослабленими вакцинами одночасно з лікуванням препаратом Актемра®, оскільки клінічна безпека подібного поєднання не встановлена. В рандомізованому відкритому дослідженні дорослі пацієнти з ревматоїдним артритом, які отримували лікування препаратом Актемра® та метотрексатом, були здатні продемонструвати ефективну відповідь на 23-валентну протипневмококову полісахаридну вакцину та анатоксин правця. Рекомендується до початку лікування препаратом Актемра® усім пацієнтам, особливо пацієнтам із системним ювенільним ідіопатичним артритом та поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом у разі можливості провести вакцинацію згідно з діючим національним календарем щеплень. Слід дотримуватися інтервалу (згідно з діючими рекомендаціями щодо 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 мають підвищений ризик виникнення розладів з боку серцево-судинної системи, і при наявності факторів ризику (наприклад артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії) їх слід лікувати у рамках звичайного стандартного лікування.

Комбіноване застосування з антагоністами фактора некрозу пухлини. Досвід одночасного застосування препарату Актемра® та антагоністів фактора некрозу пухлини або будь-яких інших біологічних препаратів для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом або системним ювенільним ідіопатичним артритом або поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом відсутній. Не рекомендується одночасно застосовувати

препарат Актемра® з іншими біологічними препаратами.

Натрій. Актемра® містить 1,17 ммоль (або 26,55 мг) натрію у перерахуванні на максимальну дозу 1200 мг, тому пацієнти, які знаходяться на дієті, що контролює надходження натрію в організм, повинні взяти це до уваги. Дози нижче 1025 мг препарату Актемра® містять менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг), тобто вважаються вільними від натрію.

Пацієнти з COVID-19

- Ефективність препарату Актемра® не встановлена в лікуванні COVID-19 у пацієнтів без підвищеного рівня С-реактивного білка (див. підрозділ «Клінічна ефективність»).
- Не слід застосовувати препарат Актемра® пацієнтам з COVID-19, які не отримують системні кортикостероїди, через неможливість виключення зростання смертності в цій підгрупі пацієнтів (див. підрозділ «Клінічна ефективність»).

Інфекції. Не слід застосовувати препарат Актемра® пацієнтам з COVID-19 із будь-якими іншими супутніми серйозними активними інфекціями. Медичні працівники повинні бути обережними при розгляді питання про застосування препарату Актемра® пацієнтам із рецидивуючими або хронічними інфекціями в анамнезі або з супутніми захворюваннями (наприклад, дивертикуліт, цукровий діабет та інтерстиціальне захворювання легенів), які можуть спричиняти підвищення частоти виникнення інфекційних захворювань у пацієнтів.

Гепатотоксичність. У госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 може підвищуватись рівень АЛТ або АСТ. Поліорганна недостатність із ураженням печінки визнана ускладненням тяжкого COVID-19. Рішення про застосування тоцилізумабу потрібно приймати із урахуванням співвідношення користі для лікування COVID-19 та потенційних ризиків, пов'язаних із застосуванням тоцилізумабу. Пацієнтам з COVID-19 із підвищенням рівня АЛТ або АСТ більше ніж у 10 разів × ВМН лікування тоцилізумабом не рекомендується. У пацієнтів з COVID-19 рівень АЛТ/АСТ необхідно контролювати відповідно до поточної стандартної клінічної практики.

Відхилення з боку крові. Пацієнтам із COVID-19 та АЧН $< 1 \times 10^9$/л або числом тромбоцитів $< 50 \times 10^3$/мкл лікування тоцилізумабом не рекомендується. У пацієнтів з COVID-19 число нейтрофілів і тромбоцитів необхідно контролювати відповідно до поточної стандартної клінічної практики (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

Синдром активації макрофагів. Синдром активації макрофагів є серйозним станом, що загрожує життю, який може розвиватися у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом. У клінічних дослідженнях тоцилізумаб не вивчали у пацієнтів у період виникнення синдрому активації макрофагів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відсутні відповідні дані щодо застосування препарату Актемра® у період вагітності. Дослідження у тварин виявили підвищений ризик спонтанних викиднів/загибелі ембріона/плода при введенні препарату у високих дозах. Потенційний ризик для людей невідомий. Жінкам репродуктивного віку необхідно дотримуватись ефективних методів контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після завершення прийому препарату.

Не слід застосовувати препарат Актемра® у період вагітності; препарат слід призначати лише у разі крайньої потреби.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає препарат Актемра® у грудне молоко людини. Проникнення тоцилізумабу у грудне молоко тварин не досліджувалося. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення лікування препаратом Актемра® слід приймати, зважаючи на користь грудного годування для дитини та користь проведення лікування препаратом Актемра® для жінки.

Фертильність

Наявні доклінічні дані свідчать про відсутність впливу на фертильність під час лікування тоцилізумабом.

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

Актемра® має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції», запаморочення).

Спосіб застосування та дози.

Лікування має призначати спеціаліст, який має досвід діагностики та лікування ревматоїдного артриту, COVID-19, системного ювенільного ідіопатичного артриту або поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту.

Всім хворим, які отримують препарат Актемра®, необхідно видавати пам’ятку пацієнта.

Після розведення препарат Актемра® необхідно вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години пацієнтам із ревматоїдним артритом, системним ювенільним ідіопатичним артритом, поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом і COVID-19.

Ревматоїдний артрит

Рекомендована доза становить 8 мг/кг 1 раз на 4 тижні внутрішньовенно краплинно протягом щонайменше 1 години. Препарат Актемра® слід розводити до 100 мл стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду в асептичних умовах.

Не рекомендується збільшення дози вище 800 мг на одну інфузію пацієнтам з масою тіла більше 100 кг (див. розділ «Фармакокінетика»).

Доза вище 1,2 г не вивчалася у клінічних дослідженнях.

Рекомендації щодо корекції дози при зміні лабораторних показників (див. розділ «Особливості застосування»).

Підвищення активності печінкових ферментів

Значення показника	Корекція лікування
Перевищення ВМН* у >1 – 3 рази	У разі необхідності слід провести корекцію дози одночасно призначеного метотрексату. При стійкому підвищенні активності трансаміназ у цьому діапазоні слід зменшити дозу препарату Актемра® до 4 мг/кг чи перервати лікування препаратом Актемра® до нормалізації показників аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ). Відновити лікування препаратом у дозі 4 мг/кг чи 8 мг/кг відповідно до клінічної необхідності.
Перевищення ВМН у >3 – 5 разів (підтверджене при повторному дослідженні, див. розділ «Побічні реакції»)	Перервати лікування препаратом Актемра® до зниження показника до рівня, що перевищує ВМН менш ніж у 3 рази; далі дотримуватися рекомендацій для перевищення ВМН в >1 – 3 рази (див. вище). Припинити лікування препаратом Актемра® при стійкому підвищенні показника, який перевищує ВМН більше ніж у 3 рази.
Перевищення ВМН більш ніж у 5 разів	Припинити лікування препаратом Актемра®.

*ВМН – верхня межа норми

Низьке абсолютне число нейтрофілів (АЧН)

Пацієнтам, які раніше не отримували лікування препаратом Актемра®, початок терапії не рекомендується при АЧН менше 2×10^9/л.

Значення показника (число клітин $\times 10^9$/л)	Корекція лікування
АЧН >1	Дозу не змінювати.
АЧН 0,5 – 1	Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника до $>1 \times 10^9$/л відновити лікування препаратом у дозі 4 мг/кг і підвищити дозу до 8 мг/кг 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 у дозі 4 мг/кг і підвищити дозу до 8 мг/кг відповідно до клінічної необхідності.

<50	Припинити лікування препаратом Актемра®.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)

Рекомендована доза для лікування COVID-19 становить 8 мг/кг у вигляді однократної 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії для пацієнтів, які отримують системні кортикостероїди і потребують оксигенотерапії або штучної вентиляції легень (див. підрозділ «Клінічна ефективність»). Якщо клінічні симптоми погіршились або не покращились після першої дози, можна ввести одну додаткову інфузію препарату Актемра® у дозі 8 мг/кг. Інтервал між двома інфузіями повинен становити щонайменше 8 годин.

Пацієнтам з масою тіла більше 100 кг не рекомендуються дози, що перевищують 800 мг/інфузію (див. розділ «Фармакокінетика»).

Застосування препарату Актемра® не рекомендується пацієнтам із COVID-19 з нижчезазначеними відхиленнями лабораторних показників:

Лабораторний показник	Дані лабораторних аналізів	Рекомендації
Печінкові ферменти	>10 × ВМН	Застосування препарату Актемра® не рекомендується
Абсолютне число нейтрофілів	< 1 × 10^9 /л	
Число тромбоцитів	< 50 × 10^3 /мкл	

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

Безпека та ефективність застосування препарату Актемра® для внутрішньовенного введення дітям віком до 2 років не встановлені.

Рекомендована доза пацієнтам віком від 2 років з масою тіла <30 кг становить 12 мг/кг 1 раз на 2 тижні, пацієнтам з масою тіла ≥30 кг – 8 мг/кг 1 раз на 2 тижні внутрішньовенно краплинно протягом щонайменше 1 години.

Пацієнтам з масою тіла ≥30 кг препарат Актемра® слід розводити до 100 мл стерильним апірогенним 0,9 % розчином натрію хлориду в асептичних умовах.

Пацієнтам з масою тіла <30 кг препарат Актемра® слід розводити до кінцевого об’єму 50 мл стерильним апірогенним 0,9 % розчином натрію хлориду в асептичних умовах.

Дозу препарату слід розраховувати при кожному призначенні препарату на основі маси тіла пацієнта. Зміна дози препарату повинна відбуватися тільки у разі відповідної зміни маси тіла пацієнта з перебігом часу.

Рекомендації щодо корекції дози при зміні лабораторних показників (див. розділ «Побічні реакції»)

У разі необхідності рекомендується провести корекцію дози чи припинити застосування одночасно призначених метотрексату та/або інших лікарських засобів та перервати застосування тоцилізумабу до оцінки клінічної ситуації. Оскільки існує багато супутніх захворювань, що можуть вплинути на лабораторні показники при системному ювенільному

ідіопатичному артриті, рішення про припинення прийому тоцилізумабу у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

Підвищення активності печінкових ферментів

Значення показника	Корекція лікування
Перевищення ВМН* у >1 – 3 рази	У разі необхідності слід провести корекцію дози одночасно призначеного метотрексату. При стійкому підвищенні активності трансаміназ у цьому діапазоні слід перервати лікування препаратом Актемра® до нормалізації показників аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ).
Перевищення ВМН у >3 – 5 разів	У разі необхідності слід провести корекцію дози одночасно призначеного метотрексату. Перервати лікування препаратом Актемра® до зниження показника до рівня, що менше ніж у 3 рази перевищує ВМН; далі дотримуватися рекомендацій для перевищення ВМН в >1 – 3 рази (див. вище).
Перевищення ВМН більш ніж у 5 разів	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення лікування препаратом Актемра® пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

*ВМН – верхня межа норми

Низьке абсолютне число нейтрофілів (АЧН)

Значення показника (число клітин × 10^9/л)	Корекція лікування
АЧН >1	Дозу не змінювати.
АЧН 0,5 – 1	Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника до >1 × 10^9/л відновити лікування препаратом Актемра®.
АЧН <0,5	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення лікування препаратом Актемра® пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

Низьке число тромбоцитів

Значення показника (число клітин × 10^3/мкл)	Корекція лікування
50 – 100	У разі необхідності слід провести корекцію дози одночасно призначеного метотрексату. Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника >100 × 10^3/мкл відновити лікування препаратом Актемра®.

<50	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення лікування препаратом Актемра® пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

Недостатньо клінічних даних для оцінки впливу зниження дози тоцилізумабу у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом, у яких спостерігались відхилення лабораторних показників.

Існуючі дані підтверджують, що покращання клінічних показників спостерігається протягом 6 тижнів від початку лікування препаратом Актемра®. Необхідно ретельно переглянути питання щодо подовження лікування пацієнтів, у яких відсутні ознаки покращання стану здоров'я в діапазоні проведеного лікування.

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Безпека та ефективність застосування препарату Актемра® для внутрішньовенного введення дітям віком до 2 років не встановлені.

Рекомендована доза препарату пацієнтам віком від 2 років становить 8 мг/кг одноразово кожні 4 тижні для пацієнтів з масою тіла ≥30 кг або 10 мг/кг одноразово кожні 4 тижні для пацієнтів з масою тіла менше ніж 30 кг. Доза препарату повинна бути розрахована при кожному призначенні препарату, з огляду на масу тіла пацієнта. Зміна дози препарату повинна відбуватися тільки у разі відповідної зміни маси тіла пацієнта з перебігом часу.

У таблиці нижче наведено відхилення лабораторних показників від норми, при яких рекомендовано перервати прийом тоцилізумабу для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом. У разі необхідності дозу супутнього метотрексату та/або інших лікарських засобів необхідно змінити або припинити прийом цих препаратів та перервати прийом тоцилізумабу до проведення клінічної оцінки ситуації. Оскільки існує багато супутніх захворювань, що можуть вплинути на лабораторні показники при поліартикулярному ювенільному ідіопатичному артриті, рішення про припинення прийому тоцилізумабу у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

Підвищення активності печінкових ферментів

Значення показника	Корекція лікування
Перевищення ВМН у >1 – 3 рази	У разі необхідності слід провести корекцію одночасно призначеного метотрексату. При стійкому підвищенні активності трансаміназ у цьому діапазоні слід перервати лікування препаратом Актемра® до нормалізації показників АЛТ/АСТ.

Перевищення ВМН у >3 – 5 разів	У разі необхідності слід провести корекцію одночасно призначеного метотрексату. Перервати лікування препаратом Актемра® до зниження показника до рівня, що перевищує ВМН в <3 рази; далі дотримуватися рекомендацій для перевищення ВМН в >1 – 3 рази.
Перевищення ВМН у >5 разів	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення прийому препарату Актемра® для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

Низьке абсолютне число нейтрофілів (АЧН)

Значення показника (число клітин × 10^9/л)	Корекція лікування
АЧН >1	Дозу не змінювати.
АЧН 0,5 – 1	Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника до >1 × 10^9/л відновити лікування препаратом Актемра®.
АЧН <0,5	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення прийому препарату Актемра® для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

Низьке число тромбоцитів

Значення показників (число клітин × 10^3/мкл)	Корекція лікування
50 – 100	У разі необхідності слід провести корекцію дози одночасно призначеного метотрексату. Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні числа тромбоцитів до >100 × 10^3/мкл відновити лікування препаратом Актемра®.
<50	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення прийому препарату Актемра® для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на медичній оцінці стану кожного пацієнта.

Зниження дози тоцилізумабу у зв’язку з відхиленням лабораторних показників від норми не вивчалось у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом.

Існуючі дані підтверджують, що покращення клінічних показників спостерігається протягом 12 тижнів від початку лікування препаратом Актемра®. Необхідно ретельно переглянути питання щодо подовження лікування пацієнтів, у яких відсутні ознаки покращення

стану здоров’я у діапазоні проведеного лікування.

Дозування в особливих випадках.

Діти. Ефективність та безпека застосування тоцилізумабу дітям віком до 2 років не вивчалися.

Пацієнти літнього віку. Корегувати дозу не потрібно пацієнтам літнього віку (>65 років).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Корегувати дозу не потрібно пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня. Застосування тоцилізумабу пацієнтам з нирковою недостатністю помірного та тяжкого ступеня не вивчалося. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок у таких пацієнтів.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Застосування препарату Актемра® не вивчалося у пацієнтів з порушенням функції печінки. Тому рекомендації з дозування надати не можна.

Приготування розчину

Перед введенням парентеральні лікарські засоби необхідно оглянути візуально на предмет сторонніх домішок або зміни забарвлення. Тільки розчин, що являє собою прозору або опалесціюючу безбарвну або блідо-жовтого кольору рідину без видимих сторонніх домішок, може бути використаний для розведення. Для приготування препарату Актемра® до введення застосовують стерильні голку і шприц.

Пацієнтам із ревматоїдним артритом, системним ювенільним ідіопатичним артритом, поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом і COVID-19 з масою тіла ≥ 30 кг препарат Актемра® слід розводити до заключного об’єму 100 мл за допомогою стерильного апірогенного 0,9 % (9 мг/мл) розчину натрію хлориду для ін’єкцій в асептичних умовах.

Пацієнтам із системним ювенільним ідіопатичним артритом та поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом з масою тіла < 30 кг препарат Актемра® слід розводити до заключного об’єму 50 мл за допомогою стерильного апірогенного 0,9 % (9 мг/мл) розчину натрію хлориду для ін’єкцій в асептичних умовах.

При виникненні симптомів інфузійної реакції необхідно сповільнити або припинити інфузію і негайно застосувати відповідні лікарські засоби/ підтримуючу терапію, див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнти із ревматоїдним артритом та COVID-19

В асептичних умовах відібрати стерильний апірогенний розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін’єкцій із 100 мл інфузійного пакета в об’ємі, еквівалентному об’єму концентрату препарату Актемра®, що необхідний для приготування потрібної для пацієнта дози. Необхідну кількість концентрату препарату Актемра® (0,4 мл/кг) потрібно відібрати із флакона та ввести в інфузійний пакет об’ємом 100 мл. Кінцевий об’єм розчину має становити 100 мл. Для змішування розчину обережно переверніть пакет для інфузії, щоб запобігти піноутворенню.

Пацієнти із системним ювенільним ідіопатичним артритом та поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом з масою тіла ≥ 30 кг

В асептичних умовах відібрати стерильний апірогенний розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін’єкцій із 100 мл інфузійного пакета в об’ємі, еквівалентному об’єму концентрату

препарату Актемра®, що необхідний для приготування потрібної для пацієнта дози. Необхідну кількість концентрату препарату Актемра® (**0,4 мл/кг**) потрібно відібрати із флакона та ввести в інфузійний пакет об'ємом 100 мл. Кінцевий об'єм розчину має становити 100 мл. Для змішування розчину обережно переверніть пакет для інфузії, щоб запобігти піноутворенню.

Пацієнти із системним ювенільним ідіопатичним артритом з масою тіла < 30 кг

В асептичних умовах відібрати стерильний, апірогенний розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій із 50 мл інфузійного пакета в об'ємі, еквівалентному об'єму концентрату препарату Актемра®, що необхідний для приготування потрібної для пацієнта дози. Необхідну кількість концентрату препарату Актемра® (**0,6 мл/кг**) потрібно відібрати із флакона та ввести в інфузійний пакет об'ємом 50 мл. Кінцевий об'єм розчину має становити 50 мл. Для змішування розчину обережно переверніть пакет для інфузії, щоб запобігти піноутворенню.

Пацієнти з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом з масою тіла < 30 кг

В асептичних умовах відібрати стерильний апірогенний розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій із 50 мл інфузійного пакета в об'ємі, еквівалентному об'єму концентрату препарату Актемра®, що необхідний для приготування потрібної для пацієнта дози. Необхідну кількість концентрату препарату Актемра® **(0,5 мл/кг)** потрібно відібрати із флакона та ввести в інфузійний пакет об'ємом 50 мл. Кінцевий об'єм розчину має становити 50 мл. Для змішування розчину обережно переверніть пакет для інфузії, щоб запобігти піноутворенню.

Правила зберігання розчину

Приготований (розведений) інфузійний розчин препарату Актемра® фізично та хімічно стабільний в 0,9 % розчині натрію хлориду.

З точки зору фізичної та хімічної стабільності розчин можна зберігати протягом 24 годин при температурі 30 ºС і до 2 тижнів у холодильнику при температурі від 2°С до 8°С.

З мікробіологічної точки зору приготований розчин потрібно використати негайно.

Якщо препарат не використовувати одразу, то час та умови зберігання приготованого розчину є відповідальністю особи, що виконує введення та не повинні перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °С і лише у тому випадку, якщо приготування розчину проводилося в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Актемра® дітям віком до 2 років не встановлені.

Передозування.

Дані про передозування препаратом Актемра® обмежені. При одному випадковому передозуванні препаратом у дозі 40 мг/кг одноразово у пацієнта з множинною мієломою не було відзначено небажаних реакцій. Не відзначалось також серйозних небажаних реакцій у здорових добровольців, які отримували одноразово препарат Актемра® в дозі до 28 мг/кг, хоча спостерігалася дозолімітуюча нейтропенія.

Діти

Випадків передозування у дітей не спостерігалось.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження

Побічні реакції на препарат, про які повідомлялося найчастіше (виникали у ≥5 % пацієнтів, які отримували монотерапію тоцилізумабом чи комбіновану терапію тоцилізумабом та захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом з приводу ревматоїдного артриту, поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та системного ювенільного ідіопатичного артриту), були представлені інфекціями верхніх дихальних шляхів, назофарингітом, головним болем, артеріальною гіпертензією та підвищеним рівнем АЛТ.

У більшості випадків серйозні побічні реакції були представлені серйозними інфекціями, ускладненнями дивертикуліту, реакціями гіперчутливості.

Найбільш поширеними повідомленими побічними реакціями (виникали у ≥ 5 % пацієнтів, які отримували лікування тоцилізумабом з приводу COVID-19) були підвищення рівня печінкових трансаміназ, запор та інфекція сечовивідних шляхів.

Дані щодо побічних реакцій, відомих з клінічних випробувань та/або післяреєстраційного досвіду застосування препарату, спонтанних повідомлень, літературних джерел та неінтервенційних досліджень, наведені нижче з використанням термінів з медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) за класами систем органів та частотою виникнення: дуже поширені (≥ 1/10), поширені (≥ 1/100 і < 1/10), непоширені (≥ 1/1000 і < 1/100), рідко поширені (≥ 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10000). У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції представлено у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Ревматоїдний артрит (РА)

Профіль безпеки тоцилізумабу вивчався в 4 плацебо-контрольованих дослідженнях (дослідження фази II, III, IV та V), в одному контрольованому дослідженні із застосуванням метотрексату (дослідження фази I) та в розширених періодах цих досліджень.

Подвійно сліпий контрольований період в чотирьох дослідженнях становив 6 місяців (дослідження фази I, III, IV та V) та до 2 років в одному дослідженні (дослідження фази II). В подвійно сліпих контрольованих дослідженнях 774 пацієнти отримували тоцилізумаб в дозі 4 мг/кг в комбінації з метотрексатом, 1870 пацієнтів отримували тоцилізумаб в дозі 8 мг/кг в комбінації з метотрексатом чи іншими захворювання-модифікуючими протиревматичними препаратами та 288 пацієнтів отримували монотерапію тоцилізумабом в дозі 8 мг/кг.

Досліджувана популяція тривалого впливу препарату включала усіх пацієнтів, які отримали

хоча б одну дозу тоцилізумабу як у подвійно сліпому контрольованому періоді досліджень, так і у відкритому розширеному періоді цих досліджень. Із 4009 пацієнтів цієї популяції 3577 отримували лікування протягом не менше 6 місяців, 3296 – не менше 1 року, 2806 – отримували терапію не менше 2 років і 1222 – протягом 3 років.

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції верхніх дихальних шляхів; поширені – флегмони, пневмонія, інфекції, спричинені *Herpes simplex 1 muny* та *Herpes zoster;* непоширені – дивертикуліт.

З боку крові та лімфатичної системи: поширені – лейкопенія, нейтропенія, гіпофібриногенемія.

З боку імунної системи: рідко поширені – анафілаксія (летальна)[1,2,3].

З боку ендокринної системи: непоширені – гіпотиреоз.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже поширені – гіперхолестеринемія*; непоширені – гіпертригліцеридемія.

З боку неврологічної системи: поширені – головний біль, запаморочення.

З боку органів зору: поширені – кон’юнктивіт.

З боку судин: поширені – артеріальна гіпертензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: поширені – кашель, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: поширені – виразки слизової оболонки ротової порожнини, гастрит, болі в животі; непоширені – стоматит, виразка шлунка.

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

З боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені – висипання, свербіж, кропив’янка; рідко поширені – синдром Стівенса – Джонсона.[3]

З боку нирок: непоширені – нефролітіаз.

Загальні розлади: поширені – периферичні набряки, реакції гіперчутливості.

Обстеження: поширені – підвищення рівня печінкових трансаміназ, збільшення маси тіла, підвищення рівня загального білірубіну*.

*В тому числі підвищення рівня показника, отримане в рамках рутинного лабораторного моніторингу (див. текст 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.

Нижче наведена додаткова інформація щодо окремих небажаних реакцій.

Інфекції: за даними 6-місячних контрольованих досліджень частота інфекцій при введенні тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом становила 127 випадків на 100 пацієнто-років порівняно зі 112 випадками на 100 пацієнто-років у групі пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом. В усій досліджуваній популяції загальна частота інфекцій становила 108 на 100 пацієнто-років.

За даними 6-місячних контрольованих клінічних досліджень частота серйозних інфекцій у групі пацієнтів, які отримували препарат Актемра® в дозі 8 мг/кг у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом, становила 5,3 випадку на 100 пацієнто-років порівняно з 3,9 випадку на 100 пацієнто-років у групі пацієнтів, які отримували плацебо у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом. При монотерапії препаратом Актемра® частота серйозних інфекцій становила 3,6 випадку на 100 пацієнто-років порівняно з монотерапією метотрексатом (1,5 випадку на 100 пацієнто-років).

В усій досліджуваній популяції загальна частота серйозних інфекцій (бактеріальних, вірусних, грибкових) становила 4,7 на 100 пацієнто-років. Були зареєстровані такі серйозні інфекційні захворювання, деякі з летальним наслідком: активний туберкульоз, який проявлявся легеневими або позалегеневими формами; інвазивні легеневі інфекції, включаючи кандидоз, аспергільоз, кокцидіоїдомікоз та пневмоцистну пневмонію; пневмонія, флегмона, оперізувальний лишай, гастроентерит, дивертикуліт, сепсис та бактеріальний артрит. Повідомлялися випадки виникненння 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 захворювання мали летальні наслідки.

Перфорації шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Під час проведення 6-місячних контрольованих досліджень у групі пацієнтів, які отримували препарат Актемра®, загальна частота перфорації ШКТ становила 0,26 події на 100 пацієнто-років. В усій досліджуваній популяції загальна частота перфорації ШКТ становила 0,28 події на 100 пацієнто-років. В основному випадки перфорації ШКТ повідомлялися як ускладнення дивертикуліту і включали розлитий гнійний перитоніт, перфорацію нижніх відділів ШКТ, фістулу та абсцес.

Інфузійні реакції. Під час проведення 6-місячних контрольованих досліджень небажані реакції, пов’язані з введенням препарату (окремі реакції, які виникають під час введення

препарату чи протягом 24 годин після введення), були виявлені у 6,9 % пацієнтів, які

отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг в комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом, та у 5,1 % пацієнтів, які отримували плацебо захворювання-модифікуючий протизапальний препарат. Небажаними реакціями, які відзначалися під час введення препарату, в основному були епізоди підвищення артеріального тиску. Небажаними реакціями, які спостерігалися протягом 24 годин після завершення введення препарату, були головний біль і реакції з боку шкіри (висипання, кропив'янка). Ці реакції не призводили до обмеження терапії.

Частота анафілаксії (у 8 з 4009 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 значущі реакції гіперчутливості, зумовлені введенням препарату Актемра®, та такі, що вимагали припинення лікування, спостергілися у 56 з 4009 пацієнтів (1,4 %). В основному вказані реакції спостерігалися в період між другою та п'ятою інфузією препарату Актемра® (див. розділ «Особливості застосування»). Про випадок анафілактичної реакції з летальним наслідком під час лікування тоцилізумабом було повідомлено після реєстрації препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Імуногенність. Антитіла до тоцилізумабу були виявлені у 46 із 2876 досліджених пацієнтів (1,6 %) у 6-місячних контрольованих дослідженнях. У 6 з них були відзначені клінічно значущі реакції гіперчутливості, які призвели до повної відміни лікування у 5 пацієнтів. У 30 пацієнтів (1,1 %) були виявлені нейтралізуючі антитіла.

Зміна з боку лабораторних показників

Нейтрофіли. В 6-місячних контрольованих дослідженнях зменшення числа нейтрофілів нижче 1×10^9/л було відзначено у 3,4 % пацієнтів, яким препарат Актемра® вводили у дозі 8 мг/кг у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом, порівняно з менш ніж 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом. Приблизно у половині випадків зниження АЧН нижче 1×10^9/л виникало в межах 8 тижнів після початку лікування. Про зменшення числа нейтрофілів нижче $0,5 \times 10^9$/л повідомлялося у 0,3 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг в комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом. Повідомлялося про розвиток інфекцій з нейтропенією.

В усій контрольованій і усій досліджуваній популяції картина і частота зниження числа нейтрофілів відповідала результатам, зареєстрованим в 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Тромбоцити. В 6-місячних контрольованих дослідженнях зниження числа тромбоцитів нижче 100×10^3/мкл спостерігалося у 1,7 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг в комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом, порівняно з менш ніж 1 % пацієнтів, які отримували плацебо у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом. Ці зміни не супроводжувалися розвитком епізодів кровотеч.

В усій контрольованій і усій досліджуваній популяції картина і частота зниження числа

тромбоцитів відповідала результатам, зареєстрованим в 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Дуже рідко повідомлялося про панцитопенію, яка спостерігалася в постмаркетинговий період.

Підвищення активності печінкових трансаміназ. У ході проведення 6-місячних контрольованих клінічних досліджень транзиторне підвищення активності АЛТ/АСТ (перевищення ВМН більш ніж у 3 рази) спостерігалося у 2,1 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® в дозі 8 мг/кг, і у 4,9 % пацієнтів, які отримували метотрексат. Ці зміни виникли у 6,5 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® в дозі 8 мг/кг у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом, та у 1,5 % пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом.

Додавання до монотерапії тоцилізумабом препаратів, що чинять 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, спостерігалося у 0,7 % пацієнтів, які отримували монотерапію препаратом Актемра®, і у 1,4 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом. При цьому у більшості пацієнтів терапію препаратом Актемра® припинили. Протягом подвійно сліпого контрольованого періоду при рутинному лабораторному моніторингу частота підвищення рівня непрямого білірубіну вище верхньої межі норми у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом становила 6,2 %. Загалом у 5,8 % пацієнтів спостерігалося підвищення рівня непрямого білірубіну від 1 до 2 разів вище верхньої межі норми та у 0,4 % – більше ніж у 2 рази вище ВМН.

В усій контрольованій і усій досліджуваній популяції характер і частота підвищення рівня АЛТ/АСТ відповідала результатам, зареєстрованим в 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Зміна показників ліпідного обміну. Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячних контрольованих дослідженнях при терапії препаратом Актемра® часто спостерігалося підвищення показників ліпідного обміну (загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ та/або ЛПВЩ). Стійке підвищення показника загального холестерину >6,2 ммоль/л спостерігалося у 24 % пацієнтів, а стійке підвищення показника ЛПНЩ ≥4,1 ммоль/л – у 15 % пацієнтів.

Підвищення рівня показників ліпідного обміну ефективно коригувалося гіполіпідемічними препаратами.

В усій контрольованій і усій досліджуваній популяції 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. Довготривала оцінка безпеки застосування препарату триває.

Реакції з боку шкіри

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

Пацієнти з COVID-19

Оцінка безпеки застосування препарату Актемра® при COVID-19 ґрунтувалась на даних, отриманих в 3 рандомізованих подвійно сліпих та плацебо-контрольованих дослідженнях (ML42528, WA42380 і WA42511). Загалом в цих дослідженнях 974 пацієнти отримували препарат Актемра®. Дані щодо безпеки з дослідження RECOVERY не наведені, оскільки в цьому дослідженні збір даних з безпеки був обмеженим.

Наведені нижче за категоріями «система – орган – клас» MedDRA побічні реакції були зазначені на основі явищ, які виникли щонайменше у 3 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра®, і спостерігалися частіше, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, в сукупній популяції пацієнтів, яких оцінювали щодо безпеки в клінічних дослідженнях ML42528, WA42380 і WA42511.

Перелік побічних реакцій[1], ідентифікованих в сукупній популяції пацієнтів, які оцінювались щодо безпеки, в клінічних дослідженнях препарату Актемра® при COVID-19[2]

Інфекції та інвазії: поширені – інфекції сечовивідних шляхів.

З боку обміну речовин, метаболізму: поширені – гіпокаліємія.

Психічні розлади: поширені – тривожність, безсоння.

З боку судин: поширені – артеріальна гіпертензія.

З боку гепатобіліарної системи: поширені – збільшення рівня печінкових трансаміназ.

З боку шлунково-кишкового тракту: поширені – запор, діарея, нудота.

[1] Пацієнти підраховуються один раз для кожної категорії частоти побічних реакцій, незалежно від кількості побічних реакцій.

[2] Включаючи встановлені реакції, повідомлені в дослідженнях WA42511, WA42380 і ML42528.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

В сукупній популяції пацієнтів, які оцінювались щодо безпеки в дослідженнях ML42528, WA42380 і WA42511, частота інфекцій / серйозних інфекцій була приблизно однаковою у пацієнтів з COVID-19, які отримували тоцилізумаб (30,3 % / 18,6 %, n = 974), та пацієнтів, які отримували плацебо (32,1 % / 22,8 %, n = 483).

Профіль безпеки, що спостерігався в вихідній групі лікування системними кортикостероїдами, збігався з профілем безпеки тоцилізумабу у загальній популяції, наведеним вище. В цій підгрупі інфекції та серйозні інфекції виникали відповідно у 27,8 % і 18,1 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб внутрішньовенно, і у 30,5 % та 22,9 % пацієнтів, які отримували

плацебо.

Відхилення лабораторних показників

Частота відхилення лабораторних показників загалом була подібною у пацієнтів з COVID-19, які отримали одну або дві дози препарату Актемра® внутрішньовенно, та пацієнтів, які отримували плацебо, в рандомізованих подвійно сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях, за деякими винятками. Зменшення числа тромбоцитів та нейтрофілів і збільшення рівня АЛТ та АСТ спостерігалось частіше у пацієнтів, які отримували препарат Актемра® внутрішньовенно, порівняно з відповідними показниками при застосуванні плацебо (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з системним ювенільним ідіопатичним артритом і поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом

Дані щодо профілю безпеки тоцилізумабу у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом і поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом описані нижче. В цілому небажані реакції на препарат у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом і поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом були подібними до таких у пацієнтів з ревматоїдним артритом.

Дані щодо побічних реакцій, які були зареєстровані у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом і поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, наведені нижче за категоріями «Система – Орган – Клас» та із зазначенням їхньої частоти виникнення: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10) або нечасто (≥1/1000 до <1/100).

Інфекції і інвазії: дуже часто: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт.

З боку нервової системи: дуже часто: головний біль (у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом); часто: головний біль (у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом).

З боку шлунково-кишкового тракту: часто: нудота (у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом), діарея.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто: інфузійні реакції[1].

Лабораторні обстеження: часто: підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ) у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом; дуже часто: зменшення числа нейтрофілів (у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом); часто: зменшення числа нейтрофілів (у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом); часто: зменшення числа тромбоцитів (у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичном артритом), нечасто: зменшення числа тромбоцитів (у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом); часто: збільшення рівня холестерину (у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом), нечасто: збільшення рівня холестерину (у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом).

[1] Інфузійні реакції у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом включають, але не обмежуються головним болем, нудотою і гіпотензією. Інфузійні реакції у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом включають, але не обмежуються висипанням, кропив’янкою, діареєю, епігастральним дискомфортом, артралгією і головним болем.

Пацієнти з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом

Профіль безпеки препарату Актемра® для внутрішньовенного введення вивчався у 188 пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком від 2 до 17 років. Загальна експозиція становила 184,4 пацієнто-року. Частота виникнення побічних реакцій у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом вказана вище. Типи побічних реакцій у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом були подібними до побічних реакцій у пацієнтів з РА і системним ювенільним ідіопатичним артритом. Порівняно з дорослими пацієнтіами з РА, назофарингіт, головний біль, нудота і зменшення числа нейтрофілів реєструвалися частіше у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом. Підвищення рівня холестерину реєструвалося рідше у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, ніж у дорослих пацієнтів з РА.

Інфекції

Частота виникнення інфекцій в усій популяції пацієнтів становила 163,7 на 100 пацієнто-років. Найчастіше виникали назофарингіт і інфекції верхніх дихальних шляхів. Частота виникнення серйозних інфекцій чисельно була вищою у пацієнтів з масою тіла <30 кг, які отримували тоцилізумаб у дозі 10 мг/кг (12,2 на 100 пацієнто-років) порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥30 кг, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг (4,0 на 100 пацієнто-років). Частота інфекцій, які призвели до переривання лікування, також чисельно була вищою у пацієнтів з масою тіла <30 кг, які отримували тоцилізумаб у дозі 10 мг/кг (21,4 %), порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥30 кг, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг (7,6 %).

Інфузійні реакції

У пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом інфузійні реакції визначалися як усі події, які виникали під час інфузії чи протягом 24 годин після інфузії. У популяції усіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, у 11 пацієнтів (5,9 %) розвинулися інфузійні реакції під час інфузії і у 38 пацієнтів (20,2 %) розвинулися інфузійні реакції протягом 24 годин після інфузії. Найчастішими інфузійними реакціями, які розвинулися під час інфузії, були головний біль, нудота і гіпотензія, а протягом 24 годин після інфузії – запаморочення і гіпотензія. В цілому побічні реакції, які спостерігалися протягом інфузії чи через 24 години після інфузії, були подібними до інфузійних реакцій, які були зареєстровані у пацієнтів з РА і системним ювенільним ідіопатичним артритом.

Клінічно значущі реакції гіперчутливості, асоційовані із застосуванням тоцилізумабу, які б потребували припинення лікування, не були зареєстровані.

Імуногенність

У одного пацієнта з масою тіла <30 кг, який отримував тоцилізумаб у дозі 10 мг/кг, розвинулися позитивні антитіла до тоцилізумабу без розвитку реакції гіперчутливості. Цей пацієнт вибув з дослідження.

Нейтрофіли

Протягом стандартного лабораторного моніторингу у всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, зменшення числа нейтрофілів нижче 1×10^9/л спостерігалося у 3,7 % пацієнтів.

Тромбоцити

Протягом стандартного лабораторного моніторингу у всіх пацієнтів, які отримували

тоцилізумаб, зменшення числа тромбоцитів ≤50 × 10^3/мкл спостерігалося у 1 % пацієнтів без асоційованої кровотечі.

Підвищення активності печінкових трансаміназ

Під час стандартного лабораторного моніторингу всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, підвищення активності АЛТ чи АСТ (перевищення ВМН у ≥3 рази) спостерігалося у 3,7 % і у <1 % пацієнтів відповідно.

Зміна показників ліпідного обміну

Протягом стандартного лабораторного моніторингу під час вивчення препарату Актемра® для внутрішньовенного введення в дослідженні WA19977 підвищення рівня холестерину ЛПНЩ та рівня загального холестерину від початкового рівня до ≥130 мг/дл та ≥200 мг/дл відповідно спостерігалося у 3,4% та 10,4% пацієнтів у будь-який час протягом досліджуваного лікування.

Пацієнти з системним ювенільним ідіопатичним артритом

Профіль безпеки препарату Актемра® для внутрішньовенного введення вивчався у 112 дітей з системним ювенільним ідіопатичним артритом віком від 2 до 17 років. У 12-тижневому подвійно сліпому контрольованому періоді клінічного дослідження 75 пацієнтів отримували лікування тоцилізумабом (8 мг/кг чи 12 мг/кг залежно від маси тіла). Через 12 тижнів чи під час переходу на лікування препаратом Актемра® внаслідок погіршення перебігу захворювання пацієнти отримували лікування у відкритому розширеному періоді.

В цілому побічні дії у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом були подібними до таких у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Частота виникнення побічних реакцій у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом вказана вище. Порівняно з дорослими пацієнтіами з РА, назофарингіт, зменшення числа нейтрофілів, підвищення рівня печінкових трансаміназ та діарея реєструвалися частіше у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом. Підвищення рівня холестерину реєструвалося рідше у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом, ніж у дорослих пацієнтів з РА.

Інфекції. У 12-тижневому контрольованому дослідженні частота всіх інфекцій в групі застосування препарату Актемра® для внутрішньовенного введення становила 344,7 на 100 пацієнто-років і 287 на 100 пацієнто-років в групі плацебо. У відкритому розширеному періоді (частина II) загальна частота інфекцій залишалася подібною – 306,6 на 100 пацієнто-років.

У 12-тижневому контрольованому дослідженні частота серйозних інфекцій в групі застосування препарату Актемра® для внутрішньовенного введення становила 11,5 на 100 пацієнто-років. У відкритому розширеному періоді загальна частота серйозних інфекцій через 1 рік залишалася стабільною – 11,3 на 100 пацієнто-років. Повідомлені серйозні інфекції були подібними до таких, що спостергіалися у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Окрім того, серед серйозних інфекцій були зареєстровані вітряна віспа та середній отит.

Інфузійні реакції. У пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом інфузійні реакції визначалися як всі події, які виникали під час інфузії чи протягом 24 годин після інфузії. У 12-тижневому контрольованому дослідженні інфузійні реакції виникли у 4 % пацієнтів у групі тоцилізумабу, при цьому одне явище (ангіоневротичний набряк) було серйозним і загрожувало життю та стало причиною повної відміни лікування.

У 12-тижневому контрольованому дослідженні інфузійні реакції, які виникли протягом 24 годин після інфузії, були зареєстровані у 16 % пацієнтів групи тоцилізумабу і у 5,4 % пацієнтів групи плацебо. У групі тоцилізумабу інфузійні реакції включали, але не обмежувалися висипанням, кропив'янкою, діареєю, відчуттям дискомфорту в епігастрії, болями у суглобах і головними болями. Одне з цих явищ (кропив'янка) було серйозним.

Клінічно значущі реакції гіперчутливості, асоційовані із застосуванням тоцилізумабу, які потребували відміни тоцилізумабу, були повідомлені у 1 з 112 пацієнтів (<1 %), які отримували лікування тоцилізумабом під час контрольованого і відкритого розширеного періоду клінічного дослідження.

Імуногенність. Дослідження на наявність антитіл до тоцилізумабу проводилося в усіх 112 пацієнтів. Антитіла до тоцилізумабу були виявлені у двох пацієнтів. У одного з цих пацієнтів спостерігалися реакції гіперчутливості, що призвели до повної відміни тоцилізумабу. Частота утворення антитіл до тоцилізумабу може бути недооцінена через вплив тоцилізумабу на тест на визначення антитіл та вищу концентрацію тоцилізумабу в організмі дитини порівняно з дорослим.

Нейтрофіли. Протягом рутинного лабораторного моніторингу у 12-тижневому контрольованому дослідженні зменшення числа нейтрофілів нижче 1×10^9/л спостерігалося у 7 % пацієнтів групи тоцилізумабу і не спостерігалося в групі плацебо.

У відкритому розширеному періоді зменшення числа нейтрофілів нижче 1×10^9/л спостерігалося у 15 % пацієнтів групи тоцилізумабу.

Тромбоцити: протягом рутинного лабораторного моніторингу у 12-тижневому контрольованому дослідженні зменшення числа тромбоцитів ≤100×10^3/мкл спостерігалося у 1 % пацієнтів групи тоцилізумабу і у 3 % групи плацебо.

У відкритому розширеному періоді зменшення числа тромбоцитів нижче 100×10^3/мкл спостерігалося у 3 % пацієнтів групи тоцилізумабу. Ці зміни не супроводжувалися розвитком кровотеч.

Підвищення активності печінкових трансаміназ. Протягом рутинного лабораторного моніторингу у 12-тижневому контрольованому дослідженні підвищення активності АЛТ чи АСТ (перевищення ВМН ≥3 рази) спостерігалося у 5 % та 3 % пацієнтів відповідно у групі тоцилізумабу та у 0 % пацієнтів у групі плацебо.

У відкритому розширеному періоді дослідження підвищення активності АЛТ чи АСТ (перевищення ВМН більш ніж у 3 рази) спостерігалося у 12 % і 4 % пацієнтів відповідно у групі тоцилізумабу.

Імуноглобулін G. Протягом терапії знижуються рівні IgG. В різних точках дослідження зниження нижче нормальної межі спостерігалося у 15 пацієнтів.

Зміна показників ліпідного обміну. Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 12-тижневій контрольованій фазі (дослідження WA18221) у 13,4% та 33,3% пацієнтів спостерігалося підвищення рівня холестерину ЛПНЩ та рівня загального холестерину від початкового рівня до ≥130 мг/дл та ≥200 мг/дл відповідно у будь-який час протягом досліджуваного лікування.

У відкритому розширеному періоді дослідження (WA18221) у 13,2% та 27,7% пацієнтів спостерігалося підвищення рівня холестерину ЛПНЩ та рівня загального холестерину від початкового рівня до ≥130 мг/дл та ≥200 мг/дл відповідно у будь-який час протягом досліджуваного лікування.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім 0,9 % розчину натрію хлориду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Упаковка.

По 80 мг/4 мл або 200 мг/10 мл або 400 мг/20 мл концентрату для розчину для інфузій (20 мг/мл), у скляному флаконі з безбарвного нейтрального скла типу I, закупореному пробкою з бутилкаучуку, обтиснутою алюмінієвим ковпачком та закритою пластмасовою кришкою. По 1 або 4 флакони у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія