

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Актемра, 162 мг, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тоцилизумаб*.

Каждый мл раствора для подкожного введения содержит 180 мг тоцилизумаба.

Каждый шприц с 0,9 мл раствора для подкожного введения содержит 162 мг тоцилизумаба.

*Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ревматоидный артрит (РА)

Препарат Актемра показан к применению у взрослых с РА со средней или высокой степенью активности как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) и/или с другими болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Гигантоклеточный артериит (ГА)

Препарат Актемра показан к применению у взрослых с ГА.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Препарат Актемра показан к применению у детей в возрасте от 2 лет с активным пЮИА как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА)

Препарат Актемра показан к применению у детей в возрасте от 1 года с активным сЮИА как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Актемра для подкожного (п/к) введения вводится с использованием одноразового шприца.

Первая инъекция должна быть произведена под наблюдением квалифицированного медицинского специалиста.

Пациент/опекун может самостоятельно производить инъекцию препарата только с разрешения врача после прохождения соответствующего обучения необходимой технике проведения инъекций и согласия на последующее медицинское наблюдение.

При переходе пациента с внутривенного (в/в) на п/к способ введения препарата Актемра первую п/к инъекцию следует произвести вместо следующей плановой в/в инфузии под наблюдением квалифицированного медицинского специалиста.

Необходимо оценить возможность самостоятельного введения препарата Актемра самим пациентом или родителями/опекуном пациента в домашних условиях. Следует проинформировать пациента или родителей/опекунов пациента о необходимости сообщать лечащему врачу о возникших симптомах аллергической реакции до проведения следующей инъекции препарата. При развитии любых симптомов серьезной аллергической реакции пациенту может потребоваться немедленная медицинская помощь (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

РА

Рекомендуемая доза препарата Актемра для п/к введения составляет 162 мг 1 раз в неделю. Препарат Актемра вводится посредством п/к инъекции и может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с МТ и/или другими БМАРП.

Клиническая эффективность тоцилизумаба при п/к введении сопоставима с таковой при в/в введении.

ГА

Рекомендуемая доза препарата Актемра для п/к введения составляет 162 мг 1 раз в неделю. Препарат Актемра вводится посредством п/к инъекции в комбинации с глюкокортикостероидами с постепенным снижением дозы последних. После отмены терапии глюкокортикостероидами препарат Актемра может применяться в монотерапии.

В случае развития обострения ГА в ходе терапии препаратом Актемра лечащий врач должен рассмотреть возможность назначения и/или повышения дозы сопутствующей терапии глюкокортикостероидами (или повторного возобновления терапии в случае ее прерывания) согласно клиническим рекомендациям.

Не следует применять препарат Актемра в виде монотерапии для лечения острых рецидивов (см. раздел 4.4).

nЮИА

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

Рекомендуемая доза препарата Актемра для п/к введения составляет 162 мг 1 раз в 3 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела ≥30 кг.

cЮИА

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

Рекомендуемая доза препарата Актемра для п/к введения составляет 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю для пациентов с массой тела ≥30 кг. При применении препарата Актемра в дозе 162 мг для п/к введения пациенты в возрасте от 1 года до 2 лет должны иметь минимальную массу тела 10 кг.

Коррекция дозы

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей (при РА и ГА)

Повышение активности «печеночных» ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН* в >1–3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого БМАРП (РА) или иммуномодулирующих препаратов (ГА). При устойчивом повышении активности трансаминаз в данном диапазоне снизить частоту инъекций препарата Актемра до 1 раза в 2 недели или прервать терапию препаратом Актемра до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ). Возобновить лечение препаратом с частотой 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели в соответствии с клинической необходимостью.
Превышение ВГН в >3–5 раз	Прервать лечение препаратом Актемра до снижения показателя до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в >1–3 раза (см. выше). Прекратить лечение препаратом Актемра при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза (подтвержденное при повторном исследовании).
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра.

ВГН* - верхняя граница нормы

Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Пациентам, ранее не получавшим лечение препаратом Актемра, не рекомендуется начинать применение препарата при показателе АЧН ниже $2 \times 10^9/\text{л}$.

Значение показателя (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0,5–1	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя до $>1 \times 10^9/\text{л}$ возобновить лечение препаратом с частотой п/к инъекций 1 раз каждые 2 недели и увеличить частоту п/к инъекций до 1 раза в неделю в

	соответствии с клинической необходимостью.
АЧН <0,5	Прекратить лечение препаратом Актемра.

Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток × 10 ³ /мкл)	Коррекция лечения
50–100	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя >100×10 ³ /мкл возобновить лечение препаратом Актемра с частотой п/к инъекций 1 раз каждые 2 недели и увеличить частоту п/к инъекций до 1 раза каждую неделю в соответствии с клинической необходимостью.
<50	Прекратить лечение препаратом Актемра.

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

Снижение дозы препарата Актемра не изучалось у пациентов с пЮИА и сЮИА. Перерывы во введении препарата у пациентов с пЮИА или сЮИА в случае возникновения изменений лабораторных показателей рекомендуются в тех же ситуациях, которые перечислены для пациентов с РА и ГА выше (см. также раздел 4.4). При необходимости следует изменить дозу одновременно принимаемого МТ и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также сделать перерыв во введении препарата Актемра до разьяснения клинической ситуации. У пациентов с пЮИА или сЮИА решение о прекращении терапии препаратом Актемра при возникновении изменений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется (см. раздел 5.2). Применение препарата Актемра у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не изучалось.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность препарата Актемра у пациентов с нарушением функции печени не изучалась (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность п/к применения тоцилизумаба у детей с пЮИА в возрасте до 2-х лет и у детей с сЮИА в возрасте до 1 года не установлены.

Способ применения

Подкожно.

Препарат Актемра в лекарственной форме «раствор для п/к введения» не предназначен для в/в введения.

Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях, в том числе и для самостоятельного применения в домашних условиях.

Рекомендуется каждый раз менять места п/к инъекций (передняя брюшная стенка, бедро или плечо), не следует вводить препарат в места родинок, шрамов, в места повышенной чувствительности кожи, гематом, покраснения, повреждения и уплотнения кожи.

Подробные инструкции по введению препарата Актемра в шприце представлены в листке-вкладыше (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к тоцилизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Подкожная форма препарата Актемра не предназначена для внутривенного введения.

Подкожная форма препарата Актемра не предназначена для детей с сЮИА весом менее 10 кг.

Прослеживаемость

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата и номер серии. Замена препарата Актемра для п/к введения на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом.

Инфекции

У пациентов, получающих иммунодепрессанты (в том числе препарат Актемра), отмечались серьезные случаи возникновения инфекций, некоторые из них сопровождались летальным исходом (см. раздел 4.8). Не следует начинать лечение препаратом Актемра пациентам с активными инфекциями (см. раздел 4.3). Введение препарата Актемра должно быть приостановлено в случае развития у пациента серьезной инфекции, до момента взятия инфекции под контроль (см. раздел 4.8). Врачам следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Актемра у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе, а также с сопутствующими заболеваниями (например, дивертикулитом, сахарным диабетом и интерстициальным заболеванием легких), предрасполагающих к развитию инфекций.

Следует проявлять особую осторожность с целью своевременного выявления серьезных инфекций у пациентов, получающих терапию иммунодепрессантами, такими как препарат Актемра, поскольку признаки и симптомы острого воспаления могут быть стерты в связи с подавлением реакции острой фазы. Следует учитывать влияние тоцилизумаба на уровень С-реактивного белка (СРБ), число нейтрофилов и на признаки и симптомы развития инфекций при обследовании пациента на предмет возможного развития инфекции.

Необходимо проинструктировать пациентов (включая детей раннего возраста с сЮИА или пЮИА, которые не всегда способны описать симптомы) и родителей/опекунов пациентов с сЮИА или пЮИА о немедленном обращении к врачу при любых симптомах,

свидетельствующих о появлении инфекции, с целью обеспечения быстрой диагностики и назначения необходимого лечения.

Туберкулез

Как и при назначении других биологических препаратов, перед началом терапии препаратом Актемра все пациенты должны пройти обследование на латентный туберкулез. Пациенты, у которых был выявлен латентный туберкулез, должны пройти стандартный курс антимикобактериальной терапии перед началом лечения препаратом Актемра. Лечащему врачу следует помнить о риске получения ложноотрицательных результатов туберкулиновой кожной пробы и квантиферонового теста, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями или ослабленным иммунитетом.

Пациенты и родители/опекуны пациентов с сЮИА или пЮИА должны быть проинструктированы о необходимости обратиться к врачу, если признаки/симптомы (например, стойкий кашель, истощение/снижение массы тела, субфебрильная температура), указывающие на туберкулезную инфекцию, возникают во время или после терапии препаратом Актемра.

Реактивация вирусных инфекций

Были описаны случаи реактивации вирусной инфекции (например, вирусного гепатита В) при применении биологических препаратов для лечения РА. Пациенты, имевшие положительный результат при скрининговом обследовании на гепатит, не включались в клинические исследования препарата Актемра.

Осложнения дивертикулита

О случаях перфорации дивертикула, как осложнения дивертикулита у пациентов при применении препарата Актемра, сообщалось нечасто (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Актемра у пациентов с язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или дивертикулитом в анамнезе. Пациенты с симптомами, возможно указывающими на осложнения дивертикулита, такими как боль в животе, кровотечение и/или необъяснимые изменения в частоте и характере стула, сопровождающиеся повышением температуры тела, должны быть немедленно обследованы с целью раннего выявления дивертикулита, который может быть связан с перфорацией ЖКТ.

Реакции гиперчувствительности

При введении препарата Актемра наблюдались серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию (см. раздел 4.8). Такие реакции могут быть более тяжелыми и потенциально летальными у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности во время предшествующих введений препарата Актемра, даже если они получали премедикацию стероидами и антигистаминными препаратами. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности следует немедленно прекратить введение препарата Актемра, начать соответствующее лечение и терапию препаратом Актемра полностью отменить.

Активные заболевания печени и нарушение функции печени

Терапия препаратом Актемра, особенно одновременно с МТ, может быть ассоциирована с повышением активности «печеночных» трансаминаз, поэтому следует проявлять осторожность при назначении терапии пациентам с активным заболеванием печени или нарушением функции печени (см. разделы 4.2 и 4.8).

Гепатотоксичность

При лечении препаратом Актемра часто наблюдалось преходящее или периодическое повышение активности «печеночных» трансаминаз легкой или средней степени тяжести (см. раздел 4.8). Частота возникновения такого повышения возрастала при применении препарата Актемра совместно с препаратами, обладающими потенциально гепатотоксическим действием (например, МТ). При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность выполнения других функциональных печеночных проб, включая оценку уровня билирубина.

При применении препарата Актемра наблюдалось серьезное лекарственное поражение печени, включая острое нарушение функции печени, гепатит и желтуху (см. раздел 4.8). Серьезные поражения печени отмечались в интервале от 2 недель до >5 лет после начала терапии препаратом Актемра. Сообщалось о случаях развития нарушения функции печени, которые привели к трансплантации печени. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении признаков и симптомов поражения печени.

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

При РА, ГА, пЮИА и сЮИА следует контролировать АЛТ/АСТ каждые 4–8 недель на протяжении первых 6 месяцев после начала терапии, а в дальнейшем – каждые 12 недель. Рекомендации по дозированию, включая отмену препарата Актемра в зависимости от активности трансаминаз, представлены в разделе 4.2. Следует прекратить лечение препаратом Актемра при повышении показателей АЛТ или АСТ в 3–5 раз выше ВГН.

Отклонения показателей общего анализа крови

После лечения тоцилизумабом в/в в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ наблюдалось снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов (см. раздел 4.8). Может быть повышен риск развития нейтропении у пациентов, которые ранее получали лечение антагонистом фактора некроза опухолей (ФНО).

Пациентам, ранее не получавшим лечение препаратом Актемра, не рекомендуется начинать лечение с АЧН менее $2 \times 10^9/\text{л}$. Следует проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о начале лечения препаратом Актемра у пациентов с низким уровнем тромбоцитов (т.е. с уровнем тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$). У пациентов с АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ или числом тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$ продолжать лечение не рекомендуется.

Тяжелая нейтропения может быть связана с повышенным риском развития серьезных инфекций, хотя до настоящего времени в клинических исследованиях препарата Актемра не было выявлено четкой связи между снижением числа нейтрофилов и возникновением серьезных инфекций.

У пациентов с РА и ГА следует контролировать показатели нейтрофилов и тромбоцитов в период с 4 по 8 неделю после начала терапии и в дальнейшем в соответствии со стандартами клинической практики. Рекомендации по коррекции дозы в зависимости от АЧН и уровня тромбоцитов представлены в разделе 4.2.

У пациентов с сЮИА и пЮИА показатели нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать в день проведения 2 инъекции, а в дальнейшем в соответствии со стандартами клинической практики (см. раздел 4.2).

Показатели липидного обмена

У пациентов, получавших препарат Актемра, наблюдалось повышение показателей липидного обмена, включая общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (см. раздел 4.8). У большинства пациентов индекс атерогенности не повышался, а повышение концентрации общего холестерина эффективно корректировалось гиполипидемическими препаратами.

У всех пациентов следует оценивать показатели липидного обмена в период с 4 по 8 неделю после начала терапии препаратом Актемра. При ведении пациентов следует руководствоваться локальными рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Нарушения со стороны нервной системы

Врачи должны проявлять особую осторожность с целью раннего выявления симптомов, возможно указывающих на дебют демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время влияние препарата Актемра на развитие демиелинизирующих заболеваний ЦНС неизвестно.

Злокачественные новообразования

У пациентов с РА повышен риск развития злокачественных новообразований. Иммуномодулирующие лекарственные препараты могут повышать риск развития злокачественных новообразований.

Вакцинация

Не следует проводить вакцинацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией препаратом Актемра, поскольку клиническая безопасность подобного сочетания не установлена. В рандомизированном открытом исследовании у взрослых пациентов с РА, получавших терапию препаратом Актемра и МТ, ответ на 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину и столбнячный анатоксин был сопоставим с таковым у пациентов, получающих монотерапию МТ. Всем пациентам, особенно детям и пациентам пожилого возраста, рекомендуется пройти иммунизацию в соответствии с национальным календарем прививок до начала лечения препаратом Актемра. Следует соблюдать интервал в соответствии с действующим национальным календарем прививок у пациентов, получающих терапию иммунодепрессантами, между иммунизацией живыми вакцинами и началом терапии препаратом Актемра.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

У пациентов с РА имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому факторы риска (например, повышение артериального давления, гиперлипидемия) должны контролироваться в рамках стандартного лечения.

Комбинация с антагонистами ФНО

Опыт применения препарата Актемра с антагонистами ФНО или другими биологическими препаратами для лечения пациентов с РА отсутствует. Не рекомендуется применять препарат Актемра с другими биологическими препаратами.

ГА

Не следует применять препарат Актемра в виде монотерапии для лечения острых рецидивов, поскольку эффективность в этих условиях не установлена. Следует назначить

глюкокортикостероиды в соответствии с медицинским заключением и практическими рекомендациями.

Синдром активации макрофагов у пациентов с сЮИА

Синдром активации макрофагов является серьезным жизнеугрожающим состоянием, которое может развиваться у пациентов с сЮИА. В клинических исследованиях применение препарата Актемра в период синдрома активации макрофагов в активной фазе не изучалось.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействий проведены только у взрослых.

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

Популяционные фармакокинетические анализы не выявили какого-либо воздействия МТ, нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов на клиренс препарата Актемра у пациентов с РА. У пациентов с ГА кумулятивные дозы глюкокортикостероидов не оказывали влияния на экспозицию препарата Актемра.

Экспрессия «печеночных» ферментов системы СYP450 подавляется под действием цитокинов, таких как ИЛ-6, которые стимулируют хроническое воспаление. Таким образом, при проведении терапии средствами, ингибирующими действие цитокинов (например, препаратом Актемра), экспрессия изоферментов СYP450 может быть нарушена.

В исследованиях *in vitro*, проведенных на культуре гепатоцитов человека, было показано, что ИЛ-6 вызывает снижение экспрессии ферментов СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4. Применение препарата Актемра нормализует экспрессию этих ферментов.

В исследовании у пациентов с РА концентрация симвастатина (СYP3A4) через 1 неделю после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57%, т.е. была немного повышенной или аналогичной таковой у здоровых добровольцев.

В начале или при завершении курса терапии тоцилизумабом следует наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства в индивидуально подобранных дозах, и которые метаболизируются посредством ферментов СYP450 3A4, 1A2 или 2C9 (например, метилпреднизолон, дексаметазон (с возможностью развития синдрома отмены глюкокортикостероидов, предназначенных для приема внутрь), аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины), поскольку для поддержания терапевтического эффекта может потребоваться увеличение их дозы. Учитывая длительный период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба, его действие на активность ферментов СYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после него.

Беременность

Безопасность и эффективность применения препарата Актемра при беременности изучены недостаточно. Исследования у обезьян не обнаружили дисморфогенетического потенциала

препарата Актемра. Однако при введении препарата в высоких дозах обнаружен повышенный риск спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели. Значение данной информации для людей неизвестно (см. раздел 5.3).

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

Лактация

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

При принятии решения о продолжении/прерывании кормления грудью или продолжении/отмене терапии тоцилизумабом следует принимать во внимание пользу от грудного вскармливания для ребенка и пользу от продолжения терапии для матери.

Фертильность

Имеющиеся доклинические данные не предполагают влияния аналогов тоцилизумаба на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Информация о профиле безопасности получена на основании клинических исследований препарата Актемра, в которых принимало участие 4510 пациентов, большинство пациентов получали терапию по поводу РА (n=4009), другие пациенты получали терапию по поводу ГА (n=149), пЮИА (n=240) и сЮИА (n=112). Профили безопасности препарата Актемра у пациентов по данным показаниям сопоставимы и не подлежат дифференцировке.

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, артериальная гипертензия и повышение активности АЛТ.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями были серьезные инфекции, осложнения дивертикулита и реакции гиперчувствительности.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлена информация о нежелательных реакциях, которые отмечались в рамках клинических исследований, и/или при пострегистрационном применении на основании спонтанных сообщений, литературных источников и неинтервенционных исследовательских программ. Нежелательные реакции представлены согласно системно-органной классификации медицинского словаря для нормативно-

правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе (по частоте возникновения) нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени их серьезности.

Таблица 1. Обобщенные данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных у пациентов, получавших препарат Актемпра.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекции и инвазии	инфекции верхних дыхательных путей	воспаление подкожной клетчатки, пневмония, простой герпес полости рта, опоясывающий лишай (Herpes zoster)	дивертикулит		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		лейкопения, нейтропения, гипофибриногенемия			
Нарушения со стороны иммунной системы				анафилаксия (с летальным исходом) ^{1,2,3}	
Эндокринные нарушения			гипотиреоз		
Нарушения метаболизма и питания	гиперхолестеринемия*		гипертриглицеридемия		
Нарушения со стороны нервной системы		головная боль, головокружение			
Нарушения со стороны органа зрения		конъюнктивит			
Нарушения со стороны сосудов		повышение артериального давления			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		кашель, одышка			
Нарушения со стороны		боль в животе, язвы ротовой	стоматит, язва		

желудочно-кишечного тракта		полости, гастрит	желудка		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				лекарственное поражение печени, гепатит, желтуха	нарушение функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, зуд, крапивница		синдром Стивенса-Джонсона ³	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			нефролитиаз		
Общие нарушения и реакции в месте введения	реакции в месте введения	периферический отек, реакции гиперчувствительности			
Лабораторные и инструментальные данные		повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение показателя общего билирубина*			

*включает отклонения, полученные при рутинном мониторинге лабораторных показателей (см. текст ниже)

¹ - см. раздел 4.3.

² - см. раздел 4.4.

³ - данная нежелательная реакция была выявлена при пострегистрационном применении, но не наблюдалась в контролируемых клинических исследованиях. Категория частоты была рассчитана исходя из верхней границы 95% доверительного интервала (ДИ), вычисленного на основании общего количества пациентов, получавших тоцилизумаб в клинических исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

РА

Профиль безопасности при п/к введении препарата Актемра у пациентов с РА был изучен в двойном слепом, контролируемом, многоцентровом клиническом исследовании SC-I. В исследовании сопоставимости по эффективности SC-I у 1262 пациентов с РА сравнивали эффективность и безопасность применения препарата Актемра в дозе 162 мг п/к 1 раз в неделю, с в/в введением тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг. Все пациенты в исследовании получали фоновую терапию одним или несколькими небиологическими БМАРП. Профиль безопасности и иммуногенности, наблюдаемый при п/к введении препарата Актемра, коррелирует с известным профилем безопасности препарата Актемра при в/в введении, новых или непредвиденных нежелательных реакций не выявлено (см. таблицу 1). Более высокая частота реакций в месте введения наблюдалась при п/к введении по сравнению с п/к инъекциями плацебо в группе в/в введения.

Реакции в месте введения

В течение 6-месячного контролируемого периода в исследовании SC-I частота возникновения реакций в месте введения составила 10,1% (64 пациента из 631) в группе терапии препаратом Актемра п/к 1 раз в неделю и 2,4% (15 пациентов из 631) в группе введения плацебо п/к (группа в/в). Реакции в месте введения препаратом Актемра (включая эритему, зуд, боль и гематому) были легкой или средней степени тяжести, в большинстве случаев разрешались без лечения и не приводили к отмене препарата.

Иммуногенность

В клиническом исследовании SC-I в общей сложности 625 пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 162 мг в неделю, были протестированы на наличие антител к препарату Актемра в течение 6-месячного контролируемого периода. Антитела к тоцилизумабу были выявлены у 5 (0,8%) обследованных пациентов, из них у одного пациента (0,2%) были выявлены иммуноглобулины класса E (IgE). У всех пациентов выявлены нейтрализующие антитела.

В клиническом исследовании SC-II в общей сложности 434 пациента, получавших препарат Актемра каждые 2 недели в дозе 162 мг, были протестированы на наличие антител к препарату Актемра в течение 6-месячного контролируемого периода. Антитела к препарату Актемра были выявлены у 7 (1,6%) пациентов, из них у 6 (1,4%) пациентов были обнаружены нейтрализующие антитела. У 4 (0,9%) пациентов были выявлены иммуноглобулины класса E (IgE).

Не обнаружено корреляции между наличием антител и клиническим ответом или развитием нежелательных явлений.

ГА

Профиль безопасности препарата Актемра при п/к применении изучался в одном исследовании III фазы (WA28119) с участием 251 пациента с ГА. Во время 12-месячного двойного слепого плацебо-контролируемого периода исследования общая продолжительность воздействия тоцилизумаба на пациентов составила 138,5 пациенто-лет. Общий профиль безопасности препарата Актемра сопоставим с уже известным профилем безопасности (см. таблицу 1).

Инфекции

Частота развития инфекций/серьезных инфекционных явлений была сбалансирована у пациентов, получающих препарат Актемра 1 раз в неделю (200,2/9,7 явлений на 100 пациенто-лет), и пациентов, получающих плацебо и преднизолон в течение 26 недель (156,0/4,2 явления на 100 пациенто-лет) и 52 недель (210,2/12,5 явлений на 100 пациенто-лет), с постепенным снижением дозы преднизолона.

Реакции в месте введения

В группе терапии препаратом Актемра п/к один раз в неделю, в общей сложности у 6% (6/100) пациентов, отмечались нежелательные реакции в месте введения. Все реакции были не серьезными и не потребовали прерывания терапии или изменения дозы препарата Актемра.

Иммуногенность

В группе терапии препаратом Актемра п/к один раз в неделю, у одного пациента (1,1%, 1/95) были выявлены нейтрализующие антитела к препарату Актемра, хотя они не относились к изотипу IgE. У данного пациента не развивалось реакций гиперчувствительности или реакций в месте введения.

nЮИА

Профиль безопасности препарата Актемра при п/к применении изучался у 52 детей в возрасте от 1 до 17 лет в исследовании WA28117. Общая продолжительность воздействия препарата Актемра на пациентов с пЮИА составила 184,4 пациенто-лет для в/в и 50,4 пациенто-лет для п/к применения тоцилизумаба. В целом, профиль безопасности препарата Актемра у пациентов с пЮИА сопоставим с известным профилем безопасности препарата Актемра, за исключением реакций в месте введения (см. таблицу 1). У пациентов с пЮИА, получающих п/к терапию тоцилизумабом, частота реакций в месте введения была выше, чем у взрослых пациентов с РА.

Инфекции

Наиболее часто встречающееся нежелательное явление у пациентов с пЮИА. Частота возникновения инфекций в популяции всех пациентов, получавших тоцилизумаб, составила 163,7 явления на 100 пациенто-лет. Наиболее часто встречающимися инфекциями были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Частота возникновения серьезных инфекций была численно выше у пациентов с массой тела <30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг (12,2 явления на 100 пациенто-лет), в сравнении с пациентами с массой тела ≥30 кг, получавшими тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (4,0 явления на 100 пациенто-лет). Частота возникновения инфекций, приводящих к временному прекращению использования тоцилизумаба, также была численно выше у пациентов с массой тела <30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг (21,4%), по сравнению с пациентами, масса тела которых была ≥30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (7,6%). Частота развития инфекций у пациентов с пЮИА при п/к и в/в введении препарата Актемра была сопоставима.

Реакции в месте введения

Отмечались у 28,8% (15 из 52) пациентов с пЮИА. Чаще отмечались у пациентов с массой тела ≥30 кг по сравнению с пациентами с массой тела <30 кг (44% и 14,8%, соответственно). Наиболее часто встречающимися реакциями в месте введения были эритема, отек, гематома, боль и зуд. Все реакции в месте введения имели первую степень тяжести, были не серьезными и не потребовали прерывания терапии или изменения дозы препарата Актемра.

Иммуногенность

В клиническом исследовании п/к применения тоцилизумаба WA28117 нейтрализующие антитела к тоцилизумабу без развития серьезной или клинически значимой реакции гиперчувствительности были выявлены у 5,8% пациентов (3 из 52), получавших тоцилизумаб, вследствие чего 1 пациент был исключен из исследования. Связь между наличием антител и клиническим ответом на терапию или развитием нежелательных явлений не обнаружена.

сЮИА

Профиль безопасности п/к применения тоцилизумаба при сЮИА был изучен у 51 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет в 52-недельном исследовании WA28118. В основном нежелательные реакции у пациентов с сЮИА по своему характеру не отличаются от таковых, наблюдавшихся у пациентов с РА (см. выше).

Инфекции

Общая частота инфекций при в/в введении тоцилизумаба составляла 306,6 на 100 пациенто-лет; общая частота серьезных инфекций составляла 11,3 на 100 пациенто-лет.

Частота инфекций у пациентов с сЮИА, получавших терапию тоцилизумабом п/к, была сопоставима с таковой у пациентов с сЮИА, получающих терапию тоцилизумабом в/в, а зарегистрированные серьезные инфекции не отличались от таковых у пациентов с РА, за исключением ветряной оспы и среднего отита.

Реакции в месте введения

Отмечались у 41,2% пациентов (21 из 51) с сЮИА, получавших препарат Актемра п/к, в исследовании WA28118. Наиболее часто встречающимися реакциями в месте введения были эритема, зуд, боль и отек в месте введения. Большинство реакций в месте введения имели первую степень тяжести, все реакции были не серьезными и не потребовали прерывания терапии или изменения дозы препарата Актемра.

Иммуногенность

Антитела к тоцилизумабу были выявлены у 2 из 112 обследованных пациентов в исследовании WA18221. У одного из них развившаяся реакция гиперчувствительности привела к исключению из исследования. В исследовании WA28118 46 пациентов из 51 (90,2%) были протестированы на наличие антител к тоцилизумабу перед началом терапии и в ходе терапии тоцилизумабом. Ни у одного пациента антитела к тоцилизумабу в ходе терапии выявлены не были.

Изменения со стороны лабораторных показателей

РА

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в течение 6-месячного контролируемого периода исследования SC-I отмечались следующие изменения:

- снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у 2,9% пациентов, получавших препарат Актемра п/к в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ и развитием серьезных инфекционных заболеваний у пациентов с РА, ГА, пЮИА и сЮИА не отмечалось;
- снижение числа тромбоцитов $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$ не наблюдалось;
- повышение активности АЛТ или АСТ, в ≥ 3 раза превышающее ВГН, зарегистрировано у 6,5% и 1,4% пациентов, соответственно;

В рамках клинического исследования WA19926 транзиторное повышение активности АЛТ (более чем в 3 раза превышающее ВГН), наблюдавшееся у взрослых пациентов с ранним РА (рРА) средней или высокой степени активности (средняя продолжительность заболевания ≤ 6 месяцев), которые ранее не получали терапию МТ, имело более выраженную тенденцию возврата к нормальным значениям по сравнению с контрольной популяцией пациентов.

- повышение показателя общего холестерина $> 6,2$ ммоль/л (240 мг/дл) наблюдалось у 19% пациентов, а стойкое повышение показателя ЛПНП $\geq 4,1$ ммоль/л (160 мг/дл) – у 9% пациентов.

ГА

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в 12-месячной двойной слепой плацебо контролируемой фазе клинического исследования WA28119 отмечались следующие изменения:

- снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у 4% пациентов, получавших препарат Актемра п/к в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Снижение числа нейтрофилов не отмечалось у пациентов в группе плацебо, получавших преднизолон с постепенным снижением дозы;
- однократное транзиторное снижение числа тромбоцитов $< 100 \times 10^3/\text{мкл}$, не сопровождающееся кровотечением, наблюдалось у 1% пациентов (1/100), получавших препарат Актемра п/к в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Снижение числа тромбоцитов $< 100 \times 10^3/\text{мкл}$ не отмечалось у пациентов в группе плацебо, получавших преднизолон с постепенным снижением дозы;
- повышение активности АЛТ в ≥ 3 раза превышающее ВГН, зарегистрировано у 3% пациентов, получавших препарат Актемра п/к в дозе 162 мг 1 раз в неделю, по сравнению с

2% пациентов в группе плацебо, получавших преднизолон с постепенным снижением дозы в течение 52 недель. Повышение активности АЛТ в ≥ 3 раза превышающее ВГН не отмечалось у пациентов, получавших преднизолон с постепенным снижением дозы в течение 26 недель. Повышение активности АСТ в >3 раза превышающее ВГН, зарегистрировано 1% пациентов, получавших препарат Актемра п/к в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Повышение активности АСТ в >3 раза превышающее ВГН не отмечались у пациентов в группе плацебо, получавших преднизолон с постепенным снижением дозы;

- повышение показателя общего холестерина $>6,2$ ммоль/л (240 мг/дл) наблюдалось у 29% пациентов, а стойкое повышение показателя ЛПНП $\geq 4,1$ ммоль/л (160 мг/дл) – у 12% пациентов, получавших препарат Актемра п/к в дозе 162 мг 1 раз в неделю.

nЮИА

При рутинном мониторинге лабораторных показателей отмечались следующие изменения:

- снижение числа нейтрофилов ниже 1×10^9 /л отмечалось у 15,4% пациентов, получавших препарат Актемра;
- повышение активности АЛТ или АСТ, в ≥ 3 раза превышающее ВГН, зарегистрировано у 9,6% и 3,8% пациентов, соответственно;
- снижение числа тромбоцитов $\leq 50 \times 10^3$ /мкл не наблюдалось;
- повышение показателя ЛПНП ≥ 130 мг/дл отмечалось у 14,3% пациентов, получавших препарат Актемра. Повышение показателя общего холестерина ≥ 200 мг/дл отмечалось у 12,8% пациентов, получавших препарат Актемра в исследовании WA28117.

cЮИА

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в 52-недельном открытом клиническом исследовании WA28118 отмечались следующие изменения:

- снижение числа нейтрофилов ниже 1×10^9 /л отмечалось у 23,5% пациентов, получавших препарат Актемра;
- снижение числа тромбоцитов $<100 \times 10^3$ /мкл наблюдалось у 2% пациентов, получавших препарат Актемра;
- повышение активности АЛТ или АСТ, в ≥ 3 раза превышающее ВГН, зарегистрировано у 9,8% и 4,0% пациентов, соответственно;
- повышение показателя ЛПНП ≥ 130 мг/дл и общего холестерина ≥ 200 мг/дл отмечалось у 23,4% и 35,4% пациентов, получавших препарат Актемра, соответственно.

Опыт применения препарата Актемра в/в при РА

Инфекции

В 6-месячных контролируемых исследованиях частота возникновения всех инфекций среди пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП, составила 127 явлений на 100 пациенто-лет по сравнению с 112 явлениями на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо + БМАРП. В популяции пациентов с длительной экспозицией препарата общая частота возникновения инфекций на фоне терапии препаратом Актемра составила 108 явлений на 100 пациенто-лет экспозиции.

В 6-месячных контролируемых клинических исследованиях частота возникновения серьезных инфекций среди пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП, составила 5,3 явления на 100 пациенто-лет экспозиции по сравнению с 3,9 явления на 100 пациенто-лет экспозиции в группе пациентов, получавших плацебо + БМАРП. В исследовании монотерапии частота возникновения серьезных инфекций составила 3,6

явления на 100 пациенто-лет экспозиции в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, и 1,5 явления на 100 пациенто-лет экспозиции в группе пациентов, получавших МТ.

В популяции пациентов с длительной экспозицией препарата общая частота возникновения серьезных инфекций (бактериальных, вирусных и грибковых) составила 4,7 явления на 100 пациенто-лет экспозиции. Серьезные инфекции, некоторые из которых были с летальным исходом, включали активный туберкулез в легочной или внелегочной форме, инвазивные легочные инфекции, включая кандидоз, аспергиллез, кокцидиоидомикоз и пневмоцистную пневмонию, пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий лишай (herpes zoster), гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис и бактериальный артрит. Сообщалось о случаях возникновения оппортунистических инфекций.

Интерстициальное заболевание легких

Нарушение функции легких может повысить риск развития инфекций. При пострегистрационном применении препарата были получены сообщения о развитии интерстициального заболевания легких (включая пневмонит и фиброз легких); некоторые из этих случаев привели к летальному исходу.

Перфорация ЖКТ

На протяжении 6-месячных контролируемых клинических исследований общая частота возникновения явлений, связанных с перфорацией ЖКТ, составила 0,26 явления на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших терапию тоцилизумабом. В популяции пациентов с длительной экспозицией препарата общая частота возникновения явлений, связанных с перфорацией ЖКТ, составила 0,28 явления на 100 пациенто-лет. Случаи перфорации ЖКТ у пациентов, получавших тоцилизумаб, в основном, как отмечалось, были представлены в виде осложнений дивертикулита, включая генерализованный гнойный перитонит, перфорацию нижних отделов ЖКТ, свищ и абсцесс.

Инфузионные реакции

В 6-месячных контролируемых исследованиях нежелательные явления, связанные с инфузиями (отдельные явления, возникшие во время инфузии или в течение 24 часов после инфузии), отмечались у 6,9% пациентов в группе, получавшей тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП, и у 5,1% пациентов в группе, получавшей плацебо + БМАРП. Явления, возникшие во время инфузии, преимущественно представляли собой эпизоды повышения артериального давления; явления, возникшие в течение 24 часов после завершения инфузии, представляли собой головную боль и реакции со стороны кожи (сыпь, крапивница). Эти реакции не приводили к ограничению терапии.

Частота возникновения анафилактических реакций (которые наблюдались в общей сложности у 8 из 4009 пациентов, 0,2%) была в несколько раз выше в группе, получавшей препарат в дозе 4 мг/кг, в сравнении с группой, получавшей препарат в дозе 8 мг/кг.

Клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с введением тоцилизумаба и потребовавшие прекращения терапии, отмечались в общей сложности у 56 из 4009 пациентов (1,4%), получавших тоцилизумаб в ходе контролируемых и открытых клинических исследований. Данные реакции наблюдались, как правило, в период между второй и пятой инфузией тоцилизумаба (см. раздел 4.4). При пострегистрационном применении тоцилизумаба отмечались случаи анафилаксии с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Иммуногенность

В общей сложности у 2876 пациентов были проведены анализы на антитела к тоцилизумабу в рамках 6-месячных контролируемых клинических исследований. Из 46 пациентов (1,6%) с антителами к тоцилизумабу в 6 случаях отмечалась значимая лекарственная реакция

гиперчувствительности, приведшая в 5 случаях к прекращению лечения. У 30 пациентов (1,1%) выработались нейтрализующие антитела.

Отклонения показателей общего анализа крови

- **Нейтрофилы**

В 6-месячных контролируемых исследованиях явления снижения числа нейтрофилов до уровня ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ отмечались у 3,4% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП, в сравнении с <0,1% пациентов, получавших плацебо + БМАРП. Примерно у половины пациентов снижение АЧН ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ возникло в пределах 8 недель после начала терапии. О снижении числа нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$ сообщалось у 0,3% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП. Сообщалось о случаях инфекций, сопровождавшихся нейтропенией.

Во время двойного слепого контролируемого периода и при длительной экспозиции характер и частота возникновения явлений, связанных с уменьшением показателя нейтрофилов, оставались такими же, как и в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

- **Тромбоциты**

В 6-месячных контролируемых исследованиях явления снижения числа тромбоцитов до уровня ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$ отмечались у 1,7% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП, в сравнении с <1% пациентов, получавших плацебо + БМАРП. Эти явления снижения уровня тромбоцитов не сопровождалось развитием эпизодов кровотечений.

Во время двойного слепого контролируемого периода и при длительной экспозиции характер и частота возникновения явлений, связанных с уменьшением числа тромбоцитов, оставались такими же, как и в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

При пострегистрационном применении в очень редких случаях сообщалось об эпизодах панцитопении.

- **Повышение активности «печеночных» трансаминаз**

В ходе 6-месячных контролируемых исследований наблюдалось транзиторное повышение показателей АЛТ/АСТ выше $3 \times \text{ВГН}$ у 2,1% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, в сравнении с 4,9% пациентов, получавших МТ, и у 6,5% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП, в сравнении с 1,5% пациентов, получавших плацебо + БМАРП. Присоединение к монотерапии тоцилизумабом препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием (например, МТ), приводило к увеличению частоты случаев повышения активности трансаминаз. Повышение показателей АЛТ/АСТ более чем в 5 раз относительно ВГН наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом, и у 1,4% пациентов, получавших тоцилизумаб + БМАРП; в большинстве из этих случаев терапия тоцилизумабом была отменена.

В течение двойного слепого контролируемого периода исследования частота случаев повышения уровня непрямого билирубина выше ВГН, оцениваемых в рамках рутинного мониторинга лабораторных показателей, составила 6,2% у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП. У 5,8% пациентов наблюдалось повышение уровня непрямого билирубина в диапазоне от >1 до $2 \times \text{ВГН}$, а у 0,4% – до $>2 \times \text{ВГН}$.

Во время двойного слепого контролируемого периода и при длительной экспозиции характер и частота возникновения явлений, связанных с повышением активности АЛТ/АСТ, оставались такими же, как и в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

- **Показатели липидного обмена**

В ходе 6-месячных контролируемых исследований часто сообщалось о повышении показателей липидного обмена, таких как общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и/или

ЛПВП. При рутинном мониторинге лабораторных показателей примерно у 24% пациентов, получавших препарат Актемра в рамках проведения клинических исследований, наблюдалось стойкое повышение уровня общего холестерина $\geq 6,2$ ммоль/л, а у 15% – стойкое повышение уровня ЛПНП до $\geq 4,1$ ммоль/л. Повышение, наблюдавшееся в показателях липидного обмена, реагировало на лечение гиполипидемическими препаратами.

Во время двойного слепого контролируемого периода и при длительной экспозиции характер и частота возникновения явлений, связанных с повышением показателей, характеризующих липидный обмен, оставались такими же, как и в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

Злокачественные новообразования

Клинических данных недостаточно для оценки потенциальной частоты возникновения злокачественных новообразований после применения тоцилизумаба. Оценка долгосрочной безопасности терапии продолжается.

Кожные реакции

При пострегистрационном применении в редких случаях сообщалось об эпизодах синдрома Стивенса-Джонсона.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73

e-mail: info@ampra.am

www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89
e-mail: dlsmi@pharm.kg
www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел. 8 (800) 550 99 03
e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов.

Код АТХ: L04AC07

Механизм действия

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

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

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях, проведенных с участием пациентов с РА, получавших препарат Актемра, наблюдалось быстрое снижение уровней СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровней сывороточного амилоида А (SAA) и фибриногена. Терапия препаратом Актемра была связана со снижением числа тромбоцитов до значений, находящихся в пределах нормального диапазона, что согласуется с влиянием препарата на маркеры острой фазы воспаления. Было отмечено повышение уровней гемоглобина за счет того, что препарат Актемра снижал влияние ИЛ-6 на выработку гепсидина, что увеличивало доступность железа. У пациентов, получавших препарат Актемра, снижение уровней СРБ до

нормальных пределов наблюдалось уже на 2-й неделе, и это снижение сохранялось в течение всего периода лечения.

В клиническом исследовании при ГА (WA28119) отмечались схожие быстрое снижение уровней СРБ и СОЭ наряду с небольшим снижением средней концентрации гемоглобина в эритроцитах.

У здоровых добровольцев, получавших препарат Актемра в дозах от 2 до 28 мг/кг в/в и от 81 до 162 мг п/к, наблюдалось снижение АЧН с достижением наименьшего уровня через 3–5 дней после введения препарата. В дальнейшем наблюдалось дозозависимое восстановление числа нейтрофилов до исходного уровня.

У пациентов наблюдалась сходная картина (по сравнению со здоровыми добровольцами) снижения АЧН после введения препарата Актемра (см. раздел 4.8).

Клиническая эффективность и безопасность

РА

Эффективность тоцилизумаба при п/к введении оценивали в двойном слепом, контролируемом, многоцентровом исследовании (SC-I) у пациентов с активным РА. Для включения в исследование требовалось, чтобы пациенты были старше 18 лет с активным РА, диагностированным в соответствии с критериями АКР (Американской Коллегии Ревматологов), у которых на исходном уровне было бы не менее 4 болезненных и 4 припухших суставов. Все пациенты получали фоновую терапию одним или несколькими небиологическими БМАРП.

В исследовании SC-I оценивали пациентов с РА со средней и высокой степенью активности и с недостаточным клиническим ответом на существующую терапию ревматологического заболевания, включавшую один или несколько БМАРП. Приблизительно у 20% пациентов в анамнезе отмечали недостаточный ответ по меньшей мере на один ингибитор ФНО. В исследовании SC-I были рандомизированы 1262 пациента в соотношении 1:1 для получения тоцилизумаба, 162 мг п/к 1 раз в неделю, или тоцилизумаба, 8 мг/кг 1 раз в 4 недели в комбинации с одним или несколькими небиологическими БМАРП. Первичной конечной точкой в исследовании было различие в доле пациентов, достигших ответа по критериям АКР20 на неделе 24. Результаты, полученные в исследовании SC-I, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клинический ответ на неделе 24 в исследовании п/к применения препарата Актемра (% пациентов).

	SC-I ^a	
	Тоцилизумаб, 162 мг, п/к, 1 раз в неделю + БМАРП N=558	Тоцилизумаб, 8 мг/кг, в/в + БМАРП N=537
AKP20		
Неделя 24	69,4%	73,4%
Взвешенная разность (95% ДИ)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
AKP50		
Неделя 24	47,0%	48,6%
Взвешенная разность (95% ДИ)	-1,8 (-7,5; 4,0)	

AKP70			(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)
Неделя 24	24,0%	27,9%	
Взвешенная разность (95% ДИ)	-3,8 (-9,0; 1,3)		
Изменение DAS28 [скорректированное среднее значение]			
Неделя 24	-3,5	-3,5	
Скорректированное среднее различие (95% ДИ)	0 (-0,2; 0,1)		
DAS28<2,6			
Неделя 24	38,4%	36,9%	
Взвешенная разность (95% ДИ)	0,9 (-5,0; 6,8)		
Ответ по EULAR (%)			
Отсутствует	3,3%	4,8%	
Умеренный	41,7%	42,7%	
Хороший	55,0%	52,4%	

Сокращения: DAS28 = индекс активности РА, включающий 28 суставов; EULAR = Европейская лига по борьбе с ревматизмом.

a = популяция в соответствии с протоколом

Значительный клинический ответ

После 2 лет терапии тоцилизумабом/МТ у 14% пациентов был достигнут значительный клинический ответ (сохранение ответа AKP70 в течение 24 недель подряд или дольше).

Рентгенологическая оценка

Рентгенологический ответ при п/к введении тоцилизумаба проводили в двойном слепом контролируемом многоцентровом исследовании, включавшем пациентов с активным РА (SC-II). В этом исследовании оценивали пациентов с РА со средней или высокой степенью активности, у которых наблюдали недостаточный клинический ответ на текущую ревматологическую терапию, один и более БМАРП, а приблизительно у 20% пациентов в анамнезе отмечался недостаточный ответ по меньшей мере на один ингибитор ФНО. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с активным РА согласно критериям АКР, у которых на исходном уровне было не менее 8 болезненных и 6 припухших суставов. В исследовании SC-II 656 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 для п/к введения тоцилизумаба в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели или плацебо в комбинации с одним или несколькими небиологическими БМАРП.

В исследовании SC-II структурное повреждение сустава оценивали рентгенографически и выражали в виде изменения общей оценки по модифицированной шкале Шарпа – ван дер Хейде (mTSS – modified TSS) в сравнении с исходным уровнем. На неделе 24 было продемонстрировано подавление структурных изменений, при этом у пациентов, получавших тоцилизумаб п/к, показатели прогрессирования по данным рентгенографии были значимо ниже, чем в группе плацебо (оценки по mTSS – 0,62 и 1,23 соответственно, $p=0,0149$ [Ван Элтерен]). Описанные результаты соответствуют отмеченным у пациентов, которым тоцилизумаб вводили в/в.

Показатели качества жизни: п/к введение

В исследовании SC-I среднее снижение оценки по индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index – индекс нарушения жизнедеятельности, подсчитанный по опроснику для оценки состояния здоровья) относительно исходного уровня до недели 24

составило 0,6 как для тоцилизумаба в дозе 162 мг п/к 1 раз в неделю, так и для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг в/в 1 раз в 4 недели. Доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения оценки по индексу HAQ-DI на неделе 24 (изменение по сравнению с исходным уровнем на $\geq 0,3$ единицы), была сопоставима в группе тоцилизумаба п/к 1 раз в неделю (65,2%) и группе тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг в/в (67,4%), взвешенная разность в долях составила -2,3% (95% ДИ: -8,1; 3,4). Суммарная оценка по шкале SF-36 (Short Form-36 – краткий опросник по качеству жизни) была разделена на психический и физический компоненты. Показатели психического компонента были сопоставимы между группами со средним изменением относительно исходного уровня на неделе 24, равным 6,22 балла в группе с п/к введением и 6,54 балла в группе с в/в введением. Показатели физического компонента также были сопоставимы между группами, при этом среднее изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 24 составило 9,49 для группы с п/к введением и 9,65 для группы с в/в введением.

Клиническая эффективность у пациентов с rPA, ранее не получавших терапию МТ

При применении тоцилизумаба в монотерапии в дозе 8 мг/кг и тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели в комбинации с МТ индекс активности заболевания по шкале DAS28 существенно снижается в группах, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ. Число пациентов, достигших клинической ремиссии ($\text{DAS28} < 2,6$) на 24 неделе, значительно больше в группах, получавших тоцилизумаб (38,7–44,8%), по сравнению с группой монотерапии МТ (15%). К 52 неделе число пациентов, достигших $\text{DAS28} < 2,6$ в группах терапии тоцилизумабом, увеличивается до 39,4–49% по сравнению с 19,5% в группе монотерапии МТ. Число пациентов, достигших ответа АКР 20, 50, 70, также существенно выше в группах терапии тоцилизумабом (70,2–74,5%, 47,6–56,9%, 30,1–38,6% на 24 неделе и 63–67,2%, 49,3–55,9%, 36–43,1% на 52 неделе, соответственно) по сравнению с группой монотерапии МТ (65,2%, 43,2%, 25,4% на 24 неделе и 57,1%, 40,8%, 28,9% на 52 неделе, соответственно).

При монотерапии тоцилизумабом (в дозе 8 мг/кг в/в каждые 4 недели у пациентов с РА, с непереносимостью МТ или при нецелесообразности продолжения терапии МТ (в том числе при неадекватном ответе на терапию МТ)) наблюдалось более выраженное статистически значимое снижение активности заболевания по шкале DAS28 по сравнению с монотерапией адалимумабом (в дозе 40 мг п/к каждые 2 недели). Количество пациентов, ответивших на терапию с показателями $\text{DAS28} < 2,6$ и $\text{DAS28} \leq 3,2$, было больше при терапии тоцилизумабом, чем при терапии адалимумабом (39,9% против 10,5% и 51,5% против 19,8%, соответственно). Ответы АКР20, 50, 70 наблюдались у 65%, 47,2%, 32,5% пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с 49,4%, 27,8%, 17,9% пациентов, получавших адалимумаб.

ГА

Исследование WA28119 представляло собой рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III и проводилось с целью подтверждения более высокой эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с ГА.

В исследование включили 251 пациента со вновь возникшим или рецидивирующим ГА, пациентов распределили по одной из 4 групп лечения. Исследование состояло из 52-недельного слепого периода (часть 1), за которым следовал 104-недельный открытый продленный период (часть 2). Целью части 2 было описать безопасность и обосновать эффективность в долгосрочной перспективе после 52 недель терапии тоцилизумабом, изучить частоту рецидивов и потребность в терапии тоцилизумабом после 52 недель, а также получить представление о возможном долгосрочном стероидсберегающем эффекте тоцилизумаба.

Две группы пациентов с п/к введением тоцилизумаба (162 мг 1 раз в неделю и 162 мг 1 раз в 2 недели) сравнивали с двумя разными контрольными группами плацебо. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1:1:1.

Все пациенты получали фоновую терапию глюкокортикостероидами (преднизолом). Для большего сходства с условиями реальной клинической практики пациенты обеих групп, получавших тоцилизумаб, и одной группы плацебо получали преднизон по заранее определенной схеме с постепенным снижением дозы в течение 26 недель. Пациенты из второй группы плацебо в течение 52 недель получали преднизон по заранее определенной схеме с постепенным снижением дозы.

Была достигнута первичная конечная точка эффективности, которую оценивали, сравнивая доли пациентов, которые к неделе 52 достигли стойкой ремиссии, не требовавшей применения стероидов, на фоне терапии по схеме «тоцилизумаб + 26-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы» и на фоне терапии по схеме «плацебо + 26-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы» (см. таблицу 3).

Ключевая вторичная конечная точка эффективности также была достигнута. Ее оценивали, сравнивая доли пациентов, достигших к неделе 52 стойкой ремиссии, в группе «тоцилизумаб + 26-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы» и группе «более длительное применение плацебо + 52-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы» (см. таблицу 3).

Отмечали статистически значимый более высокий эффект от терапии тоцилизумабом, чем плацебо в достижении стойкой ремиссии без применения стероидов на неделе 52 при терапии «тоцилизумаб + 26-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы» по сравнению с «плацебо + 26-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы» и «плацебо + 52-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы».

Процентная доля пациентов, достигших к неделе 52 стойкой ремиссии, приведена в таблице 3 ниже.

Вторичные конечные точки

Оценка времени до первого обострения ГА показала значимо меньший риск обострения в группе, получавшей тоцилизумаб п/к 1 раз в неделю, по сравнению с группами «плацебо + 26-недельная терапия преднизолом» и «плацебо + 52-недельная терапия преднизолом», а также в группе, получавшей тоцилизумаб п/к 1 раз в 2 недели, по сравнению с группой «плацебо + 26-недельная терапия преднизолом» (при сравнении на уровне значимости 0,01). В группе с п/к введением тоцилизумаба 1 раз в неделю также было показано клинически значимое снижение риска обострения по сравнению с группой «плацебо + 26-недельная терапия преднизолом» у пациентов, у которых на момент включения в исследование был рецидивирующий ГА, а также у пациентов с впервые возникшим заболеванием (см. таблицу 3).

Кумулятивная доза глюкокортикостероидов

В двух группах, получавших тоцилизумаб, кумулятивная доза преднизона в неделю 52 была значимо ниже, чем в двух группах плацебо (см. таблицу 3). По данным отдельного анализа данных пациентов, получавших в первые 52 недели дополнительную терапию преднизолом для лечения обострения ГА, кумулятивные дозы преднизона значительно варьировали. Медианные значения доз у таких пациентов в группе введения тоцилизумаба 1 раз в неделю и в группе введения тоцилизумаба 1 раз в 2 недели, составила 3129,75 мг и 3847 мг, соответственно, что значительно ниже, чем в группах «плацебо + 26-недельная терапия преднизолом» и «плацебо + 52-недельная терапия преднизолом»: 4023,5 мг и 5389,5 мг, соответственно.

Таблица 3. Результаты по оценке эффективности в исследовании WA28119

	Плацебо + 26-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы N=50	Плацебо + 52-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы N=51	Тоцилизумаб, 162 мг, п/к, 1 раз/нед + 26-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы N=100	Тоцилизумаб, 162 мг, п/к, 1 раз в 2 недели + 26-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы N=49
Первичная конечная точка				
Устойчивая ремиссия (группы тоцилизумаба по сравнению с плацебо + 26)				
Пациенты, ответившие на терапию, на неделе 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Нескорректированное различие долей пациентов (99,5% ДИ)	N/П	N/П	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Ключевая вторичная конечная точка				
Стойкая ремиссия (группы тоцилизумаба по сравнению с плацебо + 52)				
Пациенты, ответившие на терапию, на неделе 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Нескорректированное различие долей пациентов (99,5% ДИ)	N/П	N/П	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Другие вторичные конечные точки				
Время до первого обострения ГА ¹ (группы тоцилизумаба и группа плацебо + 26) ОР (99% ДИ)	N/П	N/П	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Время до первого обострения ГА ¹ (группы тоцилизумаба и группа плацебо + 52) ОР (99% ДИ)	N/П	N/П	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Время до первого обострения ГА ¹ (пациенты с рецидивирующим заболеванием: группы тоцилизумаба и группа плацебо + 26) ОР (99% ДИ)	N/П	N/П	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Время до первого обострения ГА ¹ (пациенты с рецидивирующим заболеванием: группы тоцилизумаба и группа плацебо + 52) ОР (99% ДИ)	N/П	N/П	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)

Время до первого обострения ГА ¹ (пациенты с вновь выявленным заболеванием: группы тоцилизумаба и группа плацебо + 26)	Н/П	Н/П	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
ОР (99% ДИ)				
Время до первого обострения ГА ¹ (пациенты с вновь выявленным заболеванием: группы тоцилизумаба и группа плацебо + 52)	Н/П	Н/П	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
ОР (99% ДИ)				
Совокупная доза глюкокортикоидов (мг)				
медиана в неделю 52 (группы тоцилизумаба и группа плацебо + 26 ²)	3296,00	Н/П	1862,00*	1862,00**
медиана на неделе 52 (группы тоцилизумаба и группа плацебо + 52 ²)	Н/П	3817,50	1862,00*	1862,00*
Поисковые конечные точки				
Среднегодовая частота рецидивов, неделя 52 [§]	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)
Среднее (СО)				

* p<0,0001

** p<0,005 (пороговое значение значимости для первичных и ключевых вторичных тестов на подтверждение гипотезы превосходства)

*** описательное значение p<0,005

¹ анализ продолжительности периода (в днях) между клинической ремиссией и первым обострением заболевания

² p-значения определяют по данным анализа с использованием критерия Ван Элтерена для непараметрических данных

[§] статистического анализа не проводили

Сокращения: Н/П = не применимо; ОР = отношение рисков; 1 раз/нед = один раз в неделю; 1 раз/2 нед = один раз в две недели; СО = стандартное отклонение.

Результаты по качеству жизни

В исследовании WA28119 результаты, полученные при заполнении опросника SF-36, разделили на сумму баллов, полученных при оценке физического и психического компонентов заболевания (PCS и MCS [Physical/Mental Component Score], соответственно). В неделю 52 среднее отклонение PCS от исходных значений было выше (т.е. указывало на более выраженное улучшение) в группе введения тоцилизумаба 1 раз в неделю и группе введения тоцилизумаба 1 раз в 2 недели (4,10 и 2,76, соответственно), чем в двух группах плацебо (плацебо + 26 недель: -0,28, плацебо + 52 недели: -1,49). При этом статистически значимые различия (p=0,0024) отмечали только при сравнении между группами «тоцилизумаб 1 раз в неделю + 26-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы» и «плацебо + 52-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы» (5,59; 99% ДИ: 0,86–10,32). До недели 52 среднее отклонение показателей MCS от исходных значений было выше в группах введения тоцилизумаба 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели (7,28 и 6,12, соответственно), чем в группе «плацебо + 52-недельная терапия преднизолом с постепенным снижением дозы» (хотя различия не были статистически значимыми [p=0,0252 для режима дозирования 1 раз в неделю, p=0,1468 для режима

дозирования 1 раз в 2 недели]), и были сходными с показателем в группе «плацебо + 26-недельная терапия преднизолоном с постепенным снижением дозы».

Общую оценку активности заболевания пациентом определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 0–100 мм. Среднее изменение общей оценки пациентом по ВАШ от исходных значений до значений на неделе 52 было ниже (т.е. указывало на более выраженное улучшение) в группе введения тоцилизумаба 1 раз в неделю и группе введения тоцилизумаба 1 раз в 2 недели (-19,0 и -25,3, соответственно), чем в обеих группах плацебо (плацебо + 26-недельная терапия преднизолоном: -3,4, плацебо + 52-недельная терапия преднизолоном: -7,2). При этом статистически значимые различия по сравнению с группами плацебо (плацебо + 26-недельная терапия преднизолоном с постепенным снижением дозы: $p=0,0059$, плацебо + 52-недельная терапия преднизолоном с постепенным снижением дозы $p=0,0081$) определялись только в группе «тоцилизумаб 1 раз в 2 недели + 26-недельная терапия преднизолоном с постепенным снижением дозы».

Для всех групп вычисляли изменение оценки утомляемости по шкале FACIT-Fatigue (Опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания – утомляемость) от исходного уровня до недели 52. Были получены следующие средние изменения относительно исходных значений (СО): тоцилизумаб 1 раз в неделю + 26-недельная терапия преднизолоном – 5,61 [10,115], тоцилизумаб 1 раз в 2 недели + 26-недельная терапия преднизолоном – 1,81 [8,836], плацебо + 26-недельная терапия преднизолоном – 0,26 [10,702] и плацебо + 52-недельная терапия – -1,63 [6,753].

Изменение показателей EQ5D (Европейский опросник качества жизни) от исходного уровня до недели 52 составило: тоцилизумаб 1 раз в неделю + 26 недель – 0,10 [0,198], тоцилизумаб 1 раз в 2 недели + 26 недель – 0,05 [0,215], плацебо + 26 недель – 0,07 [0,293] и плацебо + 52 недели – -0,02 [0,159].

Более высокие значения оценки по шкале FACIT-Fatigue и шкале EQ5D указывали на улучшение.

пЮИА

В 52-недельном открытом многоцентровом исследовании (WA28117) по оценке фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) и безопасности с участием пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет с пЮИА проводился подбор соответствующей дозы тоцилизумаба для п/к введения, при которой профили ФК/ФД и профили безопасности будут сопоставимы с теми, которые установлены для в/в введения.

Пациентам, соответствовавшим критериям включения, вводили тоцилизумаб в дозах, рассчитанных по массе тела в течение 52 недель. Пациентам с массой тела ≥ 30 кг ($n=25$) тоцилизумаб вводили в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели (1 раз/2 нед), а пациентам с массой тела <30 кг ($n=27$) тоцилизумаб вводили в дозе 162 мг 1 раз в 3 недели (1 раз/3 нед). Из 52 пациентов 37 (71%) ранее не получали тоцилизумаб, а 15 (29%) получали тоцилизумаб в/в, а на момент начала исследования перешли на п/к введение.

Режимы дозирования тоцилизумаба для п/к введения 162 мг 1 раз/3 нед и 162 мг 1 раз/2 нед, соответственно, у пациентов с массой тела <30 кг и ≥ 30 кг обеспечивали фармакокинетическую экспозицию и фармакодинамические ответы, позволяющие поддерживать показатели эффективности и безопасности сопоставимые с теми, которые были достигнуты при утвержденных режимах дозирования тоцилизумаба для в/в введения у пациентов с пЮИА.

Результаты поискового анализа эффективности показали, что тоцилизумаб при п/к введении на протяжении всего периода исследования у пациентов в обеих группах (с массой тела <30 кг и с массой тела ≥ 30 кг) улучшает медиану индекса активности ювенильного ревматического артрита (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS-71), у пациентов,

ранее не получавших тоцилизумаб, и поддерживает на одном уровне медианное значение JADAS-71 у пациентов, которые перешли с в/в на п/к введение тоцилизумаба.

сЮИА

52-недельное открытое многоцентровое исследование по оценке ФК/ФД и безопасности (WA28118) включало пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет с сЮИА с целью определения дозы тоцилизумаба для п/к введения, при которой профили ФК/ФД и профили безопасности будут сопоставимы с таковыми при в/в введении.

Пациентам, соответствовавшим критериям включения, вводили тоцилизумаб в дозах, рассчитанных по массе тела в течение 52 недель. Пациентам с массой тела ≥ 30 кг ($n=26$) тоцилизумаб вводили в дозе 162 мг 1 раз в неделю (1 раз/нед), а пациентам с массой тела <30 кг ($n=25$) тоцилизумаб вводили в дозе 162 мг 1 раз в 10 дней (1 раз/10 сут, $n=8$) или 1 раз в 2 недели (1 раз/2 нед; $n=17$). Из 51 пациента 26 (51%) ранее не получали тоцилизумаб, а 25 (49%) получали тоцилизумаб в/в, а на момент начала исследования перешли на п/к введение тоцилизумаба.

Результаты поискового анализа эффективности показали, что тоцилизумаб при п/к введении на протяжении всего периода исследования у пациентов в обеих группах (с массой тела <30 кг и с массой тела ≥ 30 кг) улучшает все поисковые показатели эффективности, в том числе по индексу активности ювенильного ревматического артрита (JADAS-71), у пациентов, ранее не получавших тоцилизумаб, и поддерживает все поисковые показатели эффективности у пациентов, которые перешли с в/в на п/к введение тоцилизумаба.

Клиническая эффективность препарата Актемра при в/в применении для лечения РА

Оценка эффективности применения препарата Актемра в отношении облегчения признаков и симптомов РА была выполнена в пяти рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях. В исследования I–V были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с активным РА, диагностированным в соответствии с критериями АКР, у которых имелось не менее 8 болезненных и 6 припухших суставов на исходном уровне.

В исследовании I препарат Актемра вводили в/в каждые четыре недели в качестве монотерапии. В исследованиях II, III и V препарат Актемра вводили в/в каждые четыре недели в комбинации с МТ по сравнению с плацебо и МТ. В исследовании IV препарат Актемра вводили в/в каждые 4 недели в комбинации с другими БМАРП в сравнении с плацебо в комбинации с другими БМАРП. Первичной конечной точкой в каждом из пяти исследований являлась доля пациентов, достигших на 24-й неделе ответа на терапию, который оценивали по критериям АКР 20.

В исследовании I оценка была выполнена в отношении 673 пациентов, которые не получали терапию МТ на протяжении 6 месяцев, предшествовавших рандомизации, и у которых предшествовавшая терапия МТ не была прекращена вследствие клинически значимых токсических эффектов или отсутствия ответа на терапию. Большинство пациентов (67%) ранее не получали МТ. Пациентам вводили препарат Актемра в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели в качестве монотерапии. Группа, получавшая препарат сравнения, получала МТ один раз в неделю (дозу титровали еженедельно от 7,5 мг до максимальной дозы 20 мг на протяжении 8-недельного периода).

В исследовании II, двухлетнем исследовании с запланированным выполнением анализов на 24-й, 52-й и 104-й неделях, была выполнена оценка 1196 пациентов с недостаточным клиническим ответом на терапию МТ. Препарат Актемра в дозах 4 мг/кг или 8 мг/кг, либо плацебо вводили каждые четыре недели в слепом режиме в течение 52 недель в комбинации со стабильной дозой МТ (10–25 мг 1 раз в неделю). После 52-й недели все пациенты могли получать лечение препаратом Актемра в дозе 8 мг/кг в открытом режиме. Из пациентов, завершивших исследование, которые первоначально были рандомизированы для получения

плацебо + МТ, 86% получали открытое лечение препаратом Актемра в дозе 8 мг/кг в течение 2-го года. Первичной конечной точкой на 24-й неделе являлась доля пациентов, достигших ответа на терапию, который оценивали по критериям АКР 20. На 52-й и 104-й неделе комбинированными первичными конечными точками были предотвращение повреждения суставов и улучшение физической функции.

В исследовании III оценка была выполнена в отношении 623 пациентов, у которых был отмечен неадекватный клинический ответ на терапию МТ. Препарат Актемра в дозах 4 мг/кг или 8 мг/кг, либо плацебо вводили каждые четыре недели в комбинации со стабильной дозой МТ (10–25 мг 1 раз в неделю).

В исследовании IV оценка была выполнена в отношении 1220 пациентов с недостаточным ответом на текущую противоревматическую терапию, включавшую один или несколько БМАРП. Препарат Актемра в дозе 8 мг/кг либо плацебо вводили каждые четыре недели в комбинации со стабильной дозой БМАРП.

В исследовании V оценка была выполнена в отношении 499 пациентов, у которых был отмечен неадекватный клинический ответ либо непереносимость одного или нескольких вариантов терапии с применением антагонистов ФНО. Применение антагонистов ФНО было прекращено до рандомизации. Препарат Актемра в дозах 4 мг/кг или 8 мг/кг, либо плацебо вводили каждые четыре недели в комбинации со стабильной дозой МТ (10–25 мг 1 раз в неделю).

Клинический ответ

Во всех исследованиях среди пациентов, получавших препарат Актемра в дозе 8 мг/кг, частота достижения ответа на терапию, оцениваемого по критериям АКР 20, 50, 70, через 6 месяцев была статистически значимо выше по сравнению с контролем (см. таблицу 4). В исследовании I было продемонстрировано превосходство препарата Актемра в дозе 8 мг/кг над активным препаратом сравнения МТ.

Эффект лечения был сходным у пациентов независимо от статуса ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, количества предшествующих курсов терапии или статуса заболевания. Время до наступления эффекта было коротким (эффект наблюдался уже на 2-й неделе), а величина ответа продолжала прогрессировать по мере продолжения лечения. Продолжительный устойчивый ответ на терапию наблюдался в течение более 3 лет в открытых продленных фазах исследований I–V.

Во всех исследованиях у пациентов, получавших препарат Актемра в дозе 8 мг/кг, были отмечены значимые улучшения по всем отдельным компонентам ответа на терапию, который оценивали по критериям АКР (включая оценку количества болезненных и припухших суставов; общую оценку пациентом и врачом; индекс инвалидизации; оценку боли и определение уровней СРБ), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо + МТ или другие БМАРП.

У пациентов в исследованиях I–V среднее значение исходного индекса DAS28 составляло 6,5–6,8 балла. У пациентов, получавших лечение препаратом Актемра, отмечали значимое снижение баллов индекса DAS28 по сравнению с исходным уровнем (среднее улучшение) на 3,1–3,4 балла по сравнению с улучшением на 1,3–2,1 балла у пациентов контрольной группы. На 24-й неделе терапии доля пациентов, достигших клинической ремиссии заболевания по индексу DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$), была значимо выше среди пациентов, получавших препарат Актемра (28–34%), по сравнению с частотой 1–12% пациентов контрольной группы. В исследовании II 65% пациентов достигли показателя $\text{DAS28} < 2,6$ балла на 104-й неделе по сравнению с 48% пациентов на 52-й неделе и 33% пациентов на 24-й неделе.

В объединенном анализе данных, полученных в исследованиях II, III и IV, доля пациентов, достигших ответа на терапию, который оценивали по критериям АКР 20, 50 и 70, была

значимо выше (соответственно, 59% по сравнению с 50%, 37% по сравнению с 27%, 18% по сравнению с 11%) в группе, получавшей тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП, по сравнению с группой, получавшей тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг + БМАРП ($p<0,03$). Аналогично, доля пациентов, достигших ремиссии заболевания по индексу DAS28 ($\text{DAS28}<2,6$), была значимо выше (31% по сравнению с 16% соответственно) у пациентов, получавших препарат Актемра в дозе 8 мг/кг + БМАРП, чем у пациентов, получавших препарат Актемра в дозе 4 мг/кг + БМАРП ($p<0,0001$).

Таблица 4. Ответы на терапию, оцениваемые по критериям АКР, в плацебо-/МТ-/БМАРП-контролируемых исследованиях (% пациентов).

	Исследование I AMBITION		Исследование II LITHE		Исследование III OPTION		Исследование IV TOWARD		Исследование V RADIATE	
Неделя	Тоцилизумаб 8 мг/кг	МТ	Тоцилизумаб 8 мг/кг + МТ	Плацебо + МТ	Тоцилизумаб 8 мг/кг + МТ	Плацебо + МТ	Тоцилизумаб 8 мг/кг + БМАРП	Плацебо + БМАРП	Тоцилизумаб 8 мг/кг + МТ	Плацебо + МТ
	N=286	N=284	N=398	N=393	N=205	N=204	N=803	N=413	N=170	N=158
АКР 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
АКР 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
АКР 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

**— $p<0,01$, тоцилизумаб по сравнению с плацебо + МТ/БМАРП.

***— $p<0,0001$, тоцилизумаб по сравнению с плацебо + МТ/БМАРП.

Значительный клинический ответ

После 2 лет терапии препаратом Актемра + МТ у 14% пациентов был достигнут значительный клинический ответ (сохранение ответа на терапию, который оценивали по критериям АКР 70, в течение 24 недель или более).

Рентгенологический ответ

В исследовании II, проведенном с участием пациентов с недостаточным ответом на МТ, была выполнена оценка отсутствия прогрессирования структурного повреждения суставов по рентгенологическим данным; результаты были представлены в виде изменения суммарного индекса Шарпа и его компонентов, а также в виде оценки эрозий и сужения суставной щели (ССЩ). У пациентов, получавших препарат Актемра, было продемонстрировано торможение структурного повреждения суставов наряду со значимо меньшим рентгенологическим прогрессированием в сравнении с контролем (см. таблицу 5).

В ходе открытого расширенного периода исследования II отсутствие прогрессирования структурного повреждения суставов у пациентов, получавших терапию препаратом Актемра + МТ, сохранялось на втором году терапии. Среднее отклонение от исходных значений, наблюдавшееся в суммарном индексе Шарпа-Генанта на 104-й неделе по сравнению с исходным уровнем, было значимо ниже у пациентов, рандомизированных для получения препарата Актемра в дозе 8 мг/кг + МТ ($p<0,0001$), по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо + МТ.

Таблица 5. Средние показатели рентгенологических изменений в течение 52 недель в исследовании II

	Плацебо + МТ (+ тоцилизумаб с 24-й недели) N=393	Тоцилизумаб 8 мг/кг + МТ N=398
Суммарный индекс Шарпа-Генанта	1,13	0,29*
Индекс эрозий	0,71	0,17*
Индекс ССЦ	0,42	0,12**

* — $p \leq 0,0001$, тоцилизумаб по сравнению с плацебо + МТ

** — $p < 0,005$, тоцилизумаб по сравнению с плацебо + МТ

После 1 года терапии препаратом Актемра + МТ у 85% пациентов ($n=348$) отсутствовало прогрессирование структурного повреждения суставов, которое определяли как изменение, наблюдаемое в суммарном индексе Шарпа, составившее ноль или меньше нуля, в сравнении с 67% пациентов, получавших плацебо + МТ ($n=290$) ($p \leq 0,001$). Этот результат сохранялся на протяжении 2 лет терапии (83%; $n=353$). У 93% ($n=271$) пациентов признаки прогрессирования отсутствовали в период с 52-й недели по 104-ю неделю.

Результаты оценки здоровья и качества жизни

Пациенты, получавшие лечение препаратом Актемра, сообщали об улучшении всех показателей, оцениваемых пациентами (опросник HAQ-DI, SF-36 и опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания). Статистически значимое улучшение показателей по опроснику HAQ-DI наблюдалось у пациентов, получавших терапию препаратом Актемра, по сравнению с пациентами, получавшими БМАРП. В открытом периоде исследования II улучшение физической функции сохранялось до 2 лет. На 52-й неделе среднее изменение индекса HAQ-DI составляло -0,58 балла в группе, получавшей препарат Актемра в дозе 8 мг/кг + МТ, по сравнению с -0,39 балла в группе плацебо + МТ. Среднее изменение индекса HAQ-DI сохранялось на 104-й неделе в группе, получавшей препарат Актемра в дозе 8 мг/кг + МТ (-0,61).

Уровни гемоглобина

Статистически значимое улучшение в уровнях гемоглобина наблюдалось на фоне применения препарата Актемра по сравнению с БМАРП ($p < 0,0001$) на 24-й неделе. Средний уровень гемоглобина повышался ко 2-й неделе и оставался в пределах нормы до 24-й недели.

Монотерапия препаратом Актемра по сравнению с монотерапией адалимумабом

В 24-недельном двойном слепом исследовании VI (WA19924), в котором сравнивали монотерапию препаратом Актемра с монотерапией адалимумабом, была проведена оценка 326 пациентов с РА и непереносимостью МТ или у которых продолжение лечения МТ считалось нецелесообразным (включая пациентов с неадекватным ответом на МТ). Пациенты в группе лечения препаратом Актемра получали в/в инфузии препарата Актемра (8 мг/кг) каждые 4 недели (1 р/4 нед) и п/к инъекции плацебо каждые 2 недели (1 р/2 нед). Пациенты в группе лечения адалимумабом получали п/к инъекции адалимумаба (40 мг) 1 р/2 нед и в/в инфузии плацебо 1 р/4 нед.

В первичной конечной точке, в которой оценивали изменение по индексу DAS28, и по всем вторичным конечным точкам было отмечено статистически значимое превосходство терапевтического эффекта препарата Актемра над терапией адалимумабом в отношении контроля активности заболевания от исходного уровня до 24-й недели (см. таблицу 6).

Таблица 6. Результаты оценки эффективности в исследовании VI (WA19924)

	Адалимумаб + плацебо (в/в) N=162	Тоцилизумаб + плацебо (п/к) N=163	Значение р ^(а)
Первичная конечная точка — среднее изменение от исходного значения на 24-й неделе			
DAS28 (скорректированное среднее значение)	-1,8	-3,3	
Различие скорректированных средних значений (95% ДИ)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Вторичные конечные точки — процент пациентов с ответом на 24-й неделе ^(b)			
DAS28 <2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Ответ АКР 20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Ответ АКР 50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Ответ АКР 70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Значение p скорректировано с учетом региона и длительности РА для всех конечных точек и дополнительно с учетом исходного значения для всех непрерывных конечных точек.

^b Для отсутствующих данных использовали подстановку данных об отсутствии ответа на терапию. Был проведен контроль множественных сравнений с поправкой Бонферрони-Хольма.

Общий профиль клинических нежелательных явлений у препарата Актемра и адалимумаба был сходным. Доля пациентов с серьезными нежелательными явлениями была сбалансирована между группами лечения (препарат Актемра – 11,7%, адалимумаб – 9,9%). Типы нежелательных реакций в группе препарата Актемра соответствовали установленному профилю безопасности препарата Актемра, и о нежелательных реакциях на препарат сообщалось со сходной частотой по сравнению с указанной в таблице 1. Более высокая частота возникновения инфекций и инвазий была зарегистрирована в группе препарата Актемра (48% по сравнению с 42%), при этом различий по частоте возникновения серьезных инфекций выявлено не было (по 3,1%). Оба исследуемых препарата вызывали сходный характер изменений лабораторных показателей оценки безопасности (снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов, повышение активности АЛТ, АСТ и уровней липидов), однако величина изменений и частота возникновения значимых отклонений были выше при применении препарата Актемра по сравнению с адалимумабом. У четверых (2,5%) пациентов в группе препарата Актемра и у двоих (1,2%) пациентов в группе адалимумаба наблюдали снижение числа нейтрофилов 3-й или 4-й степени по шкале общих критериев токсичности (СТС). У одиннадцати (6,8 %) пациентов в группе препарата Актемра и у пяти (3,1 %) пациентов в группе адалимумаба наблюдалось повышение активности АЛТ 2-й степени или выше согласно критериям СТС. Среднее увеличение ЛПНП относительно исходного уровня составляло 0,64 ммоль/л (25 мг/дл) у пациентов в группе препарата Актемра и 0,19 ммоль/л (7 мг/дл) у пациентов в группе адалимумаба. Данные по безопасности в группе тоцилизумаба соответствовали известному профилю безопасности препарата Актемра; новых или непредвиденных нежелательных реакций на препарат не наблюдалось (см. таблицу 1).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика тоцилизумаба характеризуется нелинейным выведением, представляющим комбинацию линейного клиренса и выведения по Михаэлис-Ментен. Нелинейная часть выведения тоцилизумаба приводит к более чем дозозависимому увеличению экспозиции. Фармакокинетические параметры тоцилизумаба не меняются с течением времени. Так как общий клиренс зависит от концентрации тоцилизумаба в сыворотке, период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба также является зависимым от его концентрации и может быть рассчитан

только при наличии значения сывороточной концентрации. Популяционный ФК анализ, проведенный во всех популяциях пациентов, не выявил связи между кажущимся клиренсом и наличием антител к тоцилизумабу.

РА

ФК тоцилизумаба сопоставима у здоровых добровольцев и пациентов с РА.

В таблице ниже представлены прогнозируемые вторичные ФК параметры для обоих одобренных режимов дозирования. Популяционная фармакокинетическая модель была разработана на основании данных, полученных у 1759 пациентов, получавших препарат Актемра в/в и п/к в рамках исследований WA22762 и NA25220.

Таблица 7. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm$ CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с РА.

Параметр тоцилизумаба	162 мг 1 раз в 2 недели	162 мг 1 раз в неделю
Максимальная концентрация ($C_{\max}$), мкг/мл	13,2 $\pm$ 8,8	49,8 $\pm$ 21,0
Минимальная концентрация (C_{trough}), мкг/мл	5,7 $\pm$ 6,8	43,0 $\pm$ 19,8
Средняя концентрация (C_{mean}), мкг/мл	10,2 $\pm$ 8,1	47,4 $\pm$ 20,5
Кумулятивная $C_{\max}$	2,12	5,27
Кумулятивная C_{trough}	6,02	6,30
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_t)*	2,67	6,32

* t - на протяжении 2 недель или 1 недели для дозы 162 мг 1 раз в 2 недели или 1 раз в неделю, соответственно.

При высоких значениях концентрации тоцилизумаба в сыворотке линейный клиренс преобладает над общим клиренсом тоцилизумаба, и конечный $t_{1/2}$ составляет приблизительно 21,5 дней (на основе приблизительных параметров популяции пациентов). По сравнению с экспозицией тоцилизумаба при применении в дозе 162 мг п/к 1 раз в 2 недели экспозиция тоцилизумаба после применения в дозе 162 мг п/к 1 раз в неделю была выше в 4,6 (C_{mean}) и 7,5 раз (C_{trough}), соответственно.

Коэффициенты накопления после многократного п/к применения тоцилизумаба во всех режимах дозирования были выше по сравнению с в/в применением тоцилизумаба с максимальным значением C_{trough} (6,02 и 6,30). Более высокое накопление C_{trough} ожидалось благодаря участию нелинейного клиренса при более низких концентрациях тоцилизумаба.

Для $C_{\max}$ более чем 90% равновесное состояние достигается после 12-ой и 5-ой п/к инъекции при введении тоцилизумаба 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели, соответственно; для AUC_t и C_{mean} 90% равновесное состояние достигается после 6-ой и 12-ой п/к инъекции при введении 162 мг тоцилизумаба 1 раз в 2 недели и 1 раз в неделю, соответственно; для C_{trough} ~ 90% равновесное состояние достигается после 6-ой и 12-ой п/к инъекции тоцилизумаба для соответствующих режимов дозирования.

ГА

Фармакокинетика тоцилизумаба у пациентов с ГА определена с использованием популяционной фармакокинетической модели на основании анализа данных, полученных у 149 пациентов с ГА, которым вводили препарат Актемра п/к в дозе 162 мг 1 раз в неделю или

1 раз в 2 недели. У разработанной модели была такая же структура, как и у популяционной фармакокинетической модели, разработанной ранее на основании данных у пациентов с РА.

Таблица 8. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm$ CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с ГА.

Параметр тоцилизумаба	162 мг 1 раз в 2 недели	162 мг 1 раз в неделю
Максимальная концентрация ($C_{\max}$), мкг/мл	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
Минимальная концентрация (C_{trough}), мкг/мл	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
Средняя концентрация (C_{mean}), мкг/мл	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Кумулятивная $C_{\max}$	2,26	8,88
Кумулятивная C_{trough}	5,61	9,59
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_t)*	2,81	10,91

* t - на протяжении 2 недель или 1 недели для дозы 162 мг 1 раз в 2 недели или 1 раз в неделю, соответственно.

После применения тоцилизумаба 1 раз в неделю профиль равновесного состояния оставался практически неизменным с незначительными колебаниями средних и пиковых значений; после применения тоцилизумаба 1 раз в 2 недели наблюдались значительные колебания средних и пиковых значений. Для AUC_t приблизительно 90% равновесное состояние достигается к 14-ой неделе при введении 1 раз в 2 недели и к 17-ой неделе после введения 1 раз в неделю.

пЮИА

После п/к применения приблизительно 90% равновесное состояние достигается к 12-ой неделе при введении тоцилизумаба 1 раз в 2 недели и 1 раз в 3 недели.

Таблица 9. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm$ CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с пЮИА.

Параметр тоцилизумаба	162 мг 1 раз в 2 недели масса тела ≥ 30 кг	162 мг 1 раз в 3 недели масса тела < 30 кг
Максимальная концентрация ($C_{\max}$), мкг/мл	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
Минимальная концентрация (C_{trough}), мкг/мл	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
Средняя концентрация (C_{mean}), мкг/мл	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Кумулятивная $C_{\max}$	1,72	1,32
Кумулятивная C_{trough}	3,58	2,08
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_t)*	2,04	1,46

* t - на протяжении 2 недель или 3 недель для соответствующих режимов дозирования.

сЮИА

После п/к применения ~ 90% равновесное состояние достигается к 12-ой неделе при введении тоцилизумаба в дозе 162 мг 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели.

Таблица 10. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm$ CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с сЮИА.

Параметр тоцилизумаба	162 мг 1 раз в неделю масса тела ≥ 30 кг	162 мг 1 раз в 2 недели масса тела < 30 кг
Максимальная концентрация ($C_{\max}$), мкг/мл	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
Минимальная концентрация (C_{trough}), мкг/мл	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
Средняя концентрация (C_{mean}), мкг/мл	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Кумулятивная $C_{\max}$	3,66	1,88
Кумулятивная C_{trough}	4,39	3,21
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_t)*	4,28	2,27

* t - на протяжении 1 недели или 2 недель для соответствующих режимов дозирования.

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

Абсорбция

У пациентов с РА и ГА период полуабсорбции тоцилизумаба при п/к введении составляет около 4 дней. Биодоступность тоцилизумаба при п/к введении составляет 80%. У пациентов с ГА среднее значение времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) составляет 3 дня после применения тоцилизумаба 1 раз в неделю и 4,5 дней после применения 1 раз в 2 недели.

У пациентов с пЮИА и сЮИА период полуабсорбции тоцилизумаба при п/к введении составляет около 2-х дней, биодоступность тоцилизумаба составляет 96% и 95%, соответственно.

Распределение

Тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с РА объем распределения в центральной камере составляет 3,5 л, в периферической камере – 2,9 л, объем распределения в равновесном состоянии составляет 6,4 л.

У пациентов с ГА объем распределения в центральной камере составляет 4,09 л, в периферической камере – 3,37 л, объем распределения в равновесном состоянии составляет 7,46 л.

У детей с пЮИА объем распределения в центральной камере составляет 1,98 л, в периферической камере – 2,1 л, а объем распределения в равновесном состоянии составляет 4,08 л.

У детей с сЮИА объем распределения в центральной камере составляет 1,87 л, в периферической камере – 2,14 л, а объем распределения в равновесном состоянии составляет 4,01 л.

Элиминация

Общий клиренс тоцилизумаба зависит от концентрации и представляет собой сумму линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс составляет 12,5 мл/ч у пациентов с РА, 6,7 мл/ч у пациентов с ГА, 5,8 мл/ч у детей с пЮИА и 5,7 мл/ч у детей с сЮИА. Нелинейный клиренс, зависящий от концентрации, имеет наибольшее значение при низких концентрациях тоцилизумаба. При более высоких концентрациях тоцилизумаба преобладает линейный клиренс в связи с насыщением пути нелинейного клиренса. Так как общий клиренс зависит от сывороточной концентрации тоцилизумаба, период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба также является зависимым от его концентрации и может быть рассчитан только при наличии значения сывороточной концентрации.

При РА зависимый от концентрации кажущийся $t_{1/2}$ в равновесном состоянии составляет до 13 дней при п/к введении тоцилизумаба в дозе 162 мг 1 раз в неделю и 5 дней при п/к введении тоцилизумаба в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели. При высоких значениях концентрации тоцилизумаба в сыворотке линейный клиренс преобладает над общим клиренсом тоцилизумаба, и конечный $t_{1/2}$ составляет приблизительно 21,5 дней (на основе приблизительных параметров популяции пациентов).

У пациентов с ГА эффективный $t_{1/2}$ в равновесном состоянии составляет 18,3–18,9 дней при применении тоцилизумаба в дозе 162 мг 1 раз в неделю и 4,2–7,9 дней при применении в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели. При высоких значениях концентрации тоцилизумаба в сыворотке, когда линейный клиренс преобладает над общим клиренсом, эффективный $t_{1/2}$ составляет приблизительно 32 дня (на основе приблизительных параметров популяции пациентов).

У детей с пЮИА эффективный $t_{1/2}$ в равновесном состоянии составляет до 10 дней (как при применении 1 раз в 2 недели при массе тела ≥ 30 кг, так и 1 раз в 3 недели при массе тела < 30 кг).

У детей с сЮИА эффективный $t_{1/2}$ в равновесном состоянии составляет до 14 дней (при применении в дозе 162 мг 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели).

Почечная недостаточность

Специальных исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. В ходе популяционного фармакокинетического анализа у большинства пациентов с РА и ГА наблюдалась нормальная функция почек или нарушение функции почек легкой степени тяжести (расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта), которое не влияло на фармакокинетику тоцилизумаба.

Не отмечалось влияния на экспозицию тоцилизумаба у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (расчетный клиренс креатинина 30–59 мл/мин).

Коррекции дозы тоцилизумаба пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика тоцилизумаба у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Другие особые группы

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

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

Мутагенность

Стандартные генотоксические тесты как в прокариотических, так и в эукариотических клетках были отрицательными.

Влияние на фертильность

Имеющиеся доклинические данные не предполагают влияния аналогов тоцилизумаба на фертильность.

Тератогенность

Не обнаружено прямого или опосредованного неблагоприятного влияния на беременность или внутриутробное развитие при в/в введении тоцилизумаба яванским макакам на ранних сроках гестационного периода. В исследованиях по изучению хронической токсичности у яванских макак и у самок или самцов мышей с недостаточностью ИЛ-6 отрицательного влияния тоцилизумаба на эндокринные или репродуктивные органы не обнаружено.

Прочее

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

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

Наблюдалась экскреция мышинового аналога тоцилизумаба в молоко лактирующих мышей.

Применение мышинового аналога тоцилизумаба не оказывало токсичного действия на ювенильных мышей. В частности, не наблюдалось нарушения роста скелета, иммунной функции и полового развития.

Доклинические данные безопасности при в/в применении тоцилизумаба у яванских макак не отличаются от таковых при п/к применении тоцилизумаба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат 80
L-аргинина гидрохлорид
L-метионин
L-гистидин
L-гистидина гидрохлорида моногидрат
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °С в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать.

После извлечения из холодильника шприц можно хранить до 2 недель при температуре не выше 30 °С. Шприц следует всегда хранить в картонной пачке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 162 мг/0,9 мл препарата в шприц, корпус которого изготовлен из нейтрального стекла типа I (ЕФ), закрывающийся с одной стороны поршнем, изготовленным из пластмассы, на конце которого имеется диск из бутылкаучука, ламинированного фторполимером. С другой стороны шприц имеет встроенную иглу для инъекций, которая закрыта колпачком из не содержащего латекс полиизопренового каучука, помещенного в полимерный наконечник. Шприц со встроенной иглой помещен в защитный корпус, изготовленный из бесцветного пластика, в котором свободно вращается. Над иглой в защитном корпусе находится сжатая пружина, которая, разжимаясь после проведения инъекции, приводит в действие спусковой механизм и обеспечивает втягивание иглы внутрь защитного корпуса. 4 шприца вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нельзя использовать препарат при его помутнении, наличии посторонних включений и изменении окраски.

Необходимо оценить возможность самостоятельного введения препарата Актемра самим пациентом или родителями/опекуном пациента в домашних условиях.

Шприц с лекарственным препаратом должен находиться при комнатной температуре в течение 30 минут. Если шприц не достигнет комнатной температуры, инъекция может вызвать дискомфорт, также может быть затруднено нажатие на поршень. Не ускоряйте

процесс нагревания шприца, например, не используйте микроволновую печь или не помещайте шприц в теплую воду.

Инструкция по уничтожению неиспользованного препарата и препарата с истекшим сроком годности

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»

720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808

тел. +996 (312) 29 92 92

e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004451)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Актемра доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.