

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Актемра, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

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

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: тоцилизумаб.

Каждый мл концентрата содержит 20 мг тоцилизумаба.

Каждый флакон с объемом концентрата 4 мл содержит 80 мг тоцилизумаба.

Каждый флакон с объемом концентрата 10 мл содержит 200 мг тоцилизумаба.

Каждый флакон с объемом концентрата 20 мл содержит 400 мг тоцилизумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Ревматоидный артрит (РА)

Препарат Актемра показан к применению у взрослых с ревматоидным артритом 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.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Препарат Актемра показан к применению у детей в возрасте от 2 лет с активным полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом 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 2 лет с активным системным ювенильным идиопатическим артритом как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019)

Препарат Актемра показан к применению у госпитализированных взрослых, получающих системные глюкокортикостероиды, которым требуется поддерживающая терапия кислородом или искусственная вентиляция легких, для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)

Препарат Актемра показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 2 лет с тяжелым или жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов, индуцированным препаратами Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должны назначать медицинские специалисты, имеющие опыт в постановке диагноза и терапии РА, COVID-19, сЮИА, пЮИА и СВЦ.

Режим дозирования

РА

Рекомендуемая доза составляет 8 мг/кг массы тела 1 раз в четыре недели.

Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг (см. раздел 5.2).

Дозы выше 1.2 г не оценивались в клинических исследованиях (см. раздел 5.1).

Коррекция дозы

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей (см. раздел 4.4):

- Повышение активности «печеночных» ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение верхней границы нормы (ВГН) в >1–3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ/БМАРП. При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне снизить дозу препарата Актемра до 4 мг/кг или прервать лечение препаратом до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ). Возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
Превышение ВГН в >3–5 раз (подтвержденное при повторном	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).

исследования, см. раздел 4.4)	Прекратить лечение препаратом Актемра при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза.
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра.

- 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 в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН <0.5	Прекратить лечение препаратом Актемра.

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток $\times 10^3/\text{мкл}$)	Коррекция лечения
50–100	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя $>100 \times 10^3/\text{мкл}$ возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
<50	Прекратить лечение препаратом Актемра.

COVID-19

Рекомендуемая доза для лечения COVID-19 составляет 8 мг/кг в виде однократной внутривенной (в/в) инфузии в течение 60 минут у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды и которым требуется поддерживающая терапия кислородом или ИВЛ (см. раздел 5.1).

Если клинические признаки или симптомы ухудшаются или не улучшаются после введения одной инфузии, можно ввести дополнительную инфузию препарата Актемра в дозе 8 мг/кг через, как минимум, 8 часов после первой инфузии.

Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела более 100 кг (см. раздел 5.2).

Применение препарата Актемра не рекомендуется пациентам с COVID-19, у которых наблюдается любое из следующих отклонений в лабораторных показателях.

Тип лабораторного исследования	Значение лабораторного показателя	Действие
«Печеночные» ферменты	>10×ВГН	Применение препарата Актемра не рекомендуется.
АЧН	<1×10 ⁹ /л	
Число тромбоцитов	<50×10 ³ /мкл	

СВЦ (взрослые и дети)

В виде в/в инфузии в течение 60 минут в дозе 8 мг/кг у пациентов с массой тела ≥ 30 кг или 12 мг/кг у пациентов с массой тела <30 кг. Препарат Актемра может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с глюкокортикостероидами.

Если клинические признаки или симптомы не улучшаются после введения первой инфузии, можно ввести до 3 дополнительных инфузий. Интервал между последовательными дозами должен составлять, как минимум, 8 часов.

Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию.

У пациентов с тяжелым или жизнеугрожающим СВЦ часто отмечаются цитопения или повышение активности АЛТ или АСТ в связи со злокачественным новообразованием, предшествующей противолимфоцитарной химиотерапии или СВЦ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

Дети

сЮИА

Рекомендуемая доза у пациентов старше 2 лет составляет 8 мг/кг один раз в 2 недели у пациентов с массой тела ≥ 30 кг или 12 мг/кг один раз в 2 недели у пациентов с массой тела <30 кг. Дозу следует рассчитывать исходя из массы тела пациента при каждом введении препарата. Изменение дозы должно быть основано только на соответствующем изменении массы тела пациента с течением времени.

Безопасность и эффективность в/в введения препарата Актемра у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

У пациентов с сЮИА рекомендуется прерывание терапии тоцилизумабом при изменениях в лабораторных показателях, приведенных в таблицах ниже. При необходимости следует изменить дозу одновременно назначаемого МТ и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также прервать введение тоцилизумаба до оценки клинической ситуации. Решение о прекращении терапии тоцилизумабом при возникновении изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента, поскольку существует множество сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать влияние на лабораторные показатели при сЮИА.

- Повышение активности «печеночных» ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН в >1–3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне прервать лечение препаратом до нормализации показателей АЛТ /АСТ.
Превышение ВГН в >3–5 раз	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. 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.
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра. Решение о прекращении терапии препаратом Актемра при сЮИА при возникновении изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Низкое АЧН

Значение показателя (число клеток×10 ⁹ /л)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5–1	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя до >1×10 ⁹ /л возобновить лечение препаратом Актемра.
АЧН <0.5	Прекратить лечение препаратом Актемра. Решение о прекращении терапии препаратом Актемра при сЮИА в случае возникновения изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток×10 ³ /мкл)	Коррекция лечения
50–100	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя >100×10 ³ /мкл возобновить лечение препаратом Актемра.
<50	Прекратить лечение препаратом Актемра. Решение о прекращении терапии препаратом Актемра при сЮИА в случае возникновения изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

Клинических данных недостаточно, чтобы оценить влияние снижения дозы тоцилизумаба у пациентов с сЮИА, у которых наблюдались изменения в лабораторных показателях.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение наблюдается в течение 6 недель после начала лечения препаратом Актемра. В случае, если у пациента не наблюдается улучшения в течение данного периода времени, целесообразность продолжения терапии должна быть тщательно пересмотрена.

пЮИА

Рекомендуемая доза у пациентов старше 2 лет составляет 8 мг/кг один раз в 4 недели у пациентов с массой тела ≥30 кг или 10 мг/кг один раз в 4 недели у пациентов с массой тела <30 кг. Дозу следует рассчитывать исходя из массы тела пациента при каждом введении препарата. Изменение дозы должно быть основано только на соответствующем изменении массы тела пациента с течением времени.

Безопасность и эффективность в/в введения препарата Актемра у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

У пациентов с пЮИА рекомендуется прерывание терапии тоцилизумабом при изменениях в лабораторных показателях, приведенных в таблицах ниже. При необходимости следует изменить дозу одновременно назначаемого МТ и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также прервать введение тоцилизумаба до оценки клинической ситуации. Поскольку существует множество сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать влияние на лабораторные показатели при пЮИА, решение о прекращении терапии тоцилизумабом в случае возникновения изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Повышение активности «печеночных» ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН в >1–3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне прервать лечение препаратом до нормализации показателей АЛТ/АСТ.
Превышение ВГН в >3–5 раз	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. 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.
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра. Решение о прекращении терапии препаратом Актемра при пЮИА в случае возникновения изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Низкое АЧН

Значение показателя (число клеток×10 ⁹ /л)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5–1	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя до >1×10 ⁹ /л возобновить лечение препаратом Актемра.
АЧН <0.5	Прекратить лечение препаратом Актемра. Решение о прекращении терапии препаратом Актемра при пЮИА в случае возникновения изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток×10 ³ /мкл)	Коррекция лечения
50–100	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя >100×10 ³ /мкл возобновить лечение препаратом Актемра.
<50	Прекратить лечение препаратом Актемра. Решение о прекращении терапии препаратом Актемра при пЮИА в случае возникновения изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния

	конкретного пациента.
--	-----------------------

Возможность снижения дозы тоцилизумаба в связи с возникновением изменений в лабораторных показателях у пациентов с пЮИА не изучалась.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение наблюдается в течение 12 недель после начала лечения препаратом Актемра. Целесообразность продолжения терапии должна быть тщательно пересмотрена, если у пациента не наблюдается улучшения в течение данного периода времени.

Способ применения

После разведения препарат Актемра пациентам с РА, сЮИА, пЮИА, COVID-19 и СВЦ следует вводить в виде в/в инфузии в течение 1 часа.

Пациенты с РА, сЮИА, пЮИА, COVID-19 и СВЦ с массой тела ≥ 30 кг

Препарат Актемра следует развести до объема 100 мл стерильным апиrogenным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) с соблюдением правил асептики.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6 и листке-вкладыше.

Пациенты с сЮИА, пЮИА и СВЦ с массой тела < 30 кг

Препарат Актемра следует развести до объема 50 мл стерильным апиrogenным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) с соблюдением правил асептики.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6 и листке-вкладыше.

При появлении у пациента признаков и симптомов инфузионной реакции следует уменьшить скорость инфузии или прекратить введение препарата и немедленно назначить соответствующие препараты/поддерживающую терапию (см. раздел 4.4).

4.3. Противопоказания

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

Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез), за исключением COVID-19 (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

РА, пЮИА и сЮИА

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). Медицинским работникам 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 биологическими препаратами, 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 пациенты с РА, сЮИА и пЮИА 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 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 тоцилизумаба.

Осложнения дивертикулита

О случаях перфорации дивертикула, как осложнения дивертикулита при применении препарата Актемра у пациентов с РА, сообщалось нечасто (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Актемра у пациентов с язвенным поражением органов 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 инфузии препарата Актемра наблюдались серьезные реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.8). Такие реакции могут быть более тяжелыми и потенциально летальными у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности во время предшествующих инфузий, даже если они получали премедикацию стероидами и антигистаминными препаратами. Должно быть предусмотрено наличие необходимого оборудования и персонала для оказания экстренной помощи в случае развития анафилактической реакции во время терапии препаратом Актемра. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности/серьезной инфузионной реакции, введение препарата Актемра следует немедленно прекратить, при этом терапия препаратом Актемра должна быть полностью отменена.

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 острую печеночную недостаточность, 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 печеночной недостаточности, 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 у пациентов с РА, пЮИА и сЮИА.

У пациентов с РА, 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, подтвержденном повторным анализом.

Отклонения показателей общего анализа крови

После лечения тоцилизумабом 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 РА, сЮИА и пЮИА, 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 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 инфузии, а в дальнейшем в соответствии со стандартами клинической практики (см. раздел 4.2).

Показатели липидного обмена

У пациентов, получавших тоцилизумаб, 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.

При РА, пЮИА и сЮИА следует оценивать показатели липидного обмена у пациентов 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.

Иммунизация

Не следует проводить иммунизацию 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 пациентам с сЮИА и пЮИА, рекомендуется пройти вакцинацию в соответствии с национальным календарем прививок до начала лечения препаратом Актемра. Следует соблюдать интервал (в соответствии с действующими национальным календарем прививок) у пациентов, получающих иммунодепрессанты, 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, артериальная гипертензия, 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, сЮИА или пЮИА отсутствует. Не рекомендуется применять препарат Актемра с другими биологическими препаратами.

COVID-19

При новой коронавирусной инфекции COVID-19 препарат Актемра следует применять в условиях стационара.

- Эффективность применения препарата Актемра не была установлена при лечении пациентов с COVID-19, у которых не был повышен уровень СРБ (см. раздел 5.1).
- Препарат Актемра не должен назначаться пациентам с COVID-19, не получающим системные глюкокортикостероиды, поскольку в этой подгруппе нельзя исключить увеличение уровня смертности (см. раздел 5.1).

Инфекции

Пациентам с COVID-19 не следует назначать препарат Актемра, если у них имеется какая-либо другая сопутствующая тяжелая активная инфекция. Медицинским работникам следует соблюдать осторожность при применении препарата Актемра у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях (например, при дивертикулите, сахарном диабете и интерстициальном заболевании легких), предрасполагающих к развитию инфекций.

Гепатотоксичность

У госпитализированных пациентов с COVID-19 может быть повышена активность АЛТ или АСТ. Полиорганная недостаточность с поражением печени признана осложнением тяжелой формы COVID-19. При принятии решения о применении тоцилизумаба следует сбалансировать потенциальную пользу, получаемую от лечения COVID-19, с потенциальным риском неотложной терапии тоцилизумабом. У пациентов с COVID-19 с повышением активности АЛТ или АСТ, превышающей ВГН более чем в 10 раз, применение препарата Актемра не рекомендуется. У пациентов с COVID-19 следует мониторировать активность АЛТ/АСТ в соответствии с текущей стандартной клинической практикой.

Отклонения показателей общего анализа крови

У пациентов с COVID-19 с АЧН $<1 \times 10^9/\text{л}$ или числом тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{мкл}$ лечение не рекомендуется. Показатели нейтрофилов и тромбоцитов следует мониторировать в соответствии с текущей стандартной клинической практикой (см. раздел 4.2).

Натрий

Данный препарат содержит 1.17 ммоль (или 26.55 мг) натрия в пересчете на максимальную дозу 1200 мг. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия. Данный лекарственный препарат в дозах менее 1025 мг содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т. е. практически «не содержит натрия».

Дети

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 тоцилизумаба у пациентов 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 тоцилизумаба 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 тоцилизумаба.

Экспрессия «печеночных» ферментов системы CYP450 подавляется под действием цитокинов, таких как ИЛ-6, которые стимулируют хроническое воспаление. Таким образом, при проведении терапии средствами, ингибирующими действие цитокинов (например, тоцилизумабом), экспрессия изоферментов CYP450 может быть нарушена.

В исследованиях *in vitro*, проведенных на культуре гепатоцитов человека, было показано, что ИЛ-6 вызывает снижение экспрессии ферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Применение тоцилизумаба нормализует экспрессию этих ферментов.

В исследовании у пациентов с РА концентрация симвастатина (CYP3A4) через 1 неделю после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57%, т.е. была немного повышенной или аналогичной таковой у здоровых добровольцев.

В начале или при завершении курса терапии тоцилизумабом следует наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства в индивидуально подобранных дозах, и которые метаболизируются посредством ферментов CYP450 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 CYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и вплоть до 3 месяцев после завершения терапии препаратом Актемра.

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

РА, сЮИА, nЮИА и СВЦ

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.

COVID-19

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями были повышение активности «печеночных» трансаминаз, запор и инфекция мочевыводящих путей.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и/или при пострегистрационном применении препарата Актемра на основании спонтанных сообщений, случаев, описанных в литературных источниках, и случаев, наблюдаемых в рамках программ неинтервенционных исследований, представлены в Таблице 1 и Таблице 2 в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты развития нежелательных реакций используются следующие категории: 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.

Пациенты с РА

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся у пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с МТ или другими БМАРП в период проведения двойного слепого контролируемого исследования или при пострегистрационном применении.

Системно-органный	Категории частоты развития нежелательных реакций, представленных с использованием терминов предпочтительного употребления
-------------------	---

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, гипоплазия эритроцитов			
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		артериальная гипертензия			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		кашель, одышка			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		боль в животе, язвы ротовой полости, гастрит	стоматит, язва желудка		

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				лекарственное поражение печени, гепатит, желтуха	печеночная недостаточность
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		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).

¹см. раздел 4.3.

²см. раздел 4.4.

³данная 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.

Пациенты с COVID-19

Оценка безопасности применения препарата Актемра у пациентов с COVID-19 была основана на результатах, полученных в 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (исследования ML42528, WA42380 и WA42511). В общей сложности 974 пациента получили терапию препаратом Актемра в рамках проведения данных исследований. Сбор данных по безопасности в рамках проведения исследования RECOVERY был ограничен и здесь не представлен.

Следующие нежелательные реакции, перечисленные в соответствии с системно-органный классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA в

Таблице 2, были отнесены к событиям, которые наблюдались не менее чем у 3% пациентов, получавших терапию препаратом Актемра, и чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, в объединенной популяции пациентов для оценки безопасности применения препарата в рамках проведения клинических исследований ML42528, WA42380 и WA42511.

Таблица 2. Перечень нежелательных реакций¹, выявленных в объединенной популяции для оценки безопасности в рамках проведения клинических исследований препарата Актемра у пациентов с COVID-19².

Системно-органный класс	Термины предпочтительного употребления и частота возникновения
	Часто
Инфекции и инвазии	инфекция мочевыводящих путей
Нарушения метаболизма и питания	гипокалиемия
Психические нарушения	тревожность, бессонница
Нарушения со стороны сосудов	артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	запор, диарея, тошнота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности «печеночных» трансаминаз

¹Пациенты учитываются один раз в каждой категории независимо от количества реакций.

²Включены реакции, о которых сообщалось в исследованиях WA42511, WA42380 и ML42528.

Пациенты с сЮИА и пЮИА

Нежелательные реакции у пациентов с пЮИА и сЮИА, получавших тоцилизумаб, перечислены в Таблице 3 и представлены в соответствии с системно-органный классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты развития нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) или нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$).

Таблица 3. Перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся у пациентов с сЮИА или пЮИА, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с МТ.

Системно-органный класс	Термин предпочтительного употребления	Частота возникновения		
		Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии				
	инфекции верхних дыхательных путей	пЮИА, сЮИА		

	назофарингит	пЮИА, сЮИА		
Нарушения со стороны нервной системы				
	головная боль	пЮИА	сЮИА	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
	тошнота		пЮИА	
	диарея		пЮИА, сЮИА	
Общие нарушения и реакции в месте введения				
	инфузионные реакции		пЮИА ¹ , сЮИА ²	
Лабораторные и инструментальные данные				
	повышение активности «печеночных» трансаминаз		пЮИА	
	снижение числа нейтрофилов	сЮИА	пЮИА	
	снижение числа тромбоцитов		сЮИА	пЮИА
	повышение уровня холестерина		сЮИА	пЮИА

¹Инфузионные реакции у пациентов с пЮИА включали головную боль, тошноту и артериальную гипертензию, но не ограничивались ими.

²Инфузионные реакции у пациентов с сЮИА включали сыпь, крапивницу, диарею, дискомфорт в эпигастрии, артралгию и головную боль, но не ограничивались ими.

Описание отдельных нежелательных реакций

Пациенты с 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. 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 артериальной гипертензии; 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 клинически значимая реакция гиперчувствительности, приведшая в 5 случаях к прекращению лечения. У 30 пациентов (1.1%) выработались нейтрализующие антитела.

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 $<1 \times 10^9/\text{л}$ 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 сопровождались 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 $> 3 \times \text{ВГН}$ 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 $> 5 \times \text{ВГН}$ наблюдалось у 0.7% пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом, и у 1.4% пациентов, получавших тоцилизумаб + БМАРП; в большинстве из этих случаев терапия тоцилизумабом была полностью 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 ≥ 6.2 ммоль/л, а у 15% - стойкое повышение уровня ЛПНП до ≥ 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.

Кожные реакции

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

Пациенты с COVID-19

Инфекции

В объединенной популяции пациентов для оценки безопасности в ходе проведения исследований ML42528, WA42380 и WA42511 частота событий, связанных с инфекциями/серьезными инфекциями, была сбалансирована между пациентами с COVID-19, получавшими тоцилизумаб (30.3%/18.6%, n = 974) и плацебо (32.1%/22.8%, n = 483).

Профиль безопасности, наблюдаемый на исходном уровне в группе, получавшей лечение системными глюкокортикостероидами, соответствовал профилю безопасности применения тоцилизумаба в общей популяции, представленному в Таблице 2. В данной подгруппе инфекции и серьезные инфекции наблюдались у 27.8% и 18.1% пациентов, получавших тоцилизумаб в/в, и у 30.5% и 22.9% пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Изменения лабораторных показателей

Частота изменений, наблюдаемых в лабораторных показателях, была в целом сходной между пациентами с COVID-19, получившими в/в одну или две дозы препарата Актемра, по сравнению с теми, кто получал плацебо в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, за редким исключением. Снижение числа тромбоцитов и нейтрофилов, а также повышение активности АЛТ и АСТ чаще наблюдалось у пациентов, получавших препарат Актемра, по сравнению с плацебо (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети

В целом, нежелательные реакции у пациентов с пЮИА и сЮИА были схожи по типу с теми, которые наблюдались у пациентов с РА, см. раздел 4.8 выше.

Описание отдельных нежелательных реакций у пациентов с пЮИА

Профиль безопасности препарата Актемра в/в при пЮИА был изучен у 188 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. Общая продолжительность воздействия препарата на пациентов составила 184.4 пациенто-лет. Частота развития нежелательных реакций у пациентов с пЮИА представлена в Таблице 3. Типы нежелательных реакций, наблюдавшихся у пациентов с пЮИА, были аналогичны тем, которые наблюдались у пациентов с РА и сЮИА. По сравнению с популяцией взрослых пациентов с РА в популяции пациентов с пЮИА чаще регистрировались такие явления, как назофарингит, головная боль, тошнота и снижение числа нейтрофилов. Случаи повышения уровня холестерина в популяции пациентов с пЮИА отмечались реже, чем в популяции взрослых пациентов с РА.

Инфекции

Частота возникновения инфекций в популяции всех пациентов, получавших тоцилизумаб, составила 163.7 явления на 100 пациенто-лет. Наиболее часто регистрируемыми явлениями 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, которые привели к прерыванию терапии, также была численно выше среди пациентов с массой тела <30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг (21.4%), в сравнении с пациентами с массой тела ≥ 30 кг, получавшими тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (7.6%).

Инфузионные реакции

У пациентов с пЮИА инфузионные реакции определяют, как все явления, развившиеся во время инфузии или в течение 24 часов после инфузии. В популяции всех пациентов, получавших тоцилизумаб, у 11 пациентов (5.9%) развились инфузионные реакции во время инфузии, а у 38 пациентов (20.2%) данное явление развилось в течение 24 часов после инфузии. Наиболее частыми явлениями, развившимися во время инфузии, были головная боль, тошнота и гипотензия, а наиболее частыми явлениями, развившимися в течение 24 часов после инфузии, были головокружение и гипотензия. В целом, нежелательные реакции, наблюдавшиеся во время инфузии или в течение 24 часов после нее, были сходными по характеру с нежелательными реакциями, наблюдавшимися у пациентов с РА и сЮИА (см. раздел 4.8 выше).

О клинически значимых реакциях гиперчувствительности, связанных с тоцилизумабом и требующих прекращения лечения, не сообщалось.

Иммуногенность

У одного пациента из группы, получавшей тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг, с массой тела <30 кг, был получен положительный результат анализа на антитела к тоцилизумабу, без развития реакции гиперчувствительности; впоследствии этот пациент был исключен из исследования.

Нейтрофилы

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей в популяции всех пациентов, получавших тоцилизумаб, снижение числа нейтрофилов до уровня ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 3.7% пациентов.

Тромбоциты

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей в популяции всех пациентов, получавших тоцилизумаб, у 1% пациентов наблюдалось снижение числа тромбоцитов до уровня $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$, которое не сопровождалось развитием эпизодов кровотечений.

Повышение активности «печеночных» трансаминаз

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей в популяции всех пациентов, получавших тоцилизумаб, явления, связанные с повышением активности АЛТ или АСТ до

уровня $\geq 3 \times \text{ВГН}$, наблюдались у 3.7% и <1% пациентов, соответственно.

Показатели липидного обмена

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей, выполняемого в рамках проведения исследования препарата Актемра в/в (исследование WA19977), у 3.4% и 10.4% пациентов наблюдалось повышение ЛПНП до уровня ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до уровня ≥ 200 мг/дл в любой временной точке в ходе терапии, выполняемой в рамках исследования, соответственно, по сравнению с исходным уровнем.

Описание отдельных нежелательных реакций у пациентов с сЮИА

Профиль безопасности препарата Актемра в/в при сЮИА был изучен у 112 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. В 12-недельной двойной слепой контролируемой части исследования 75 пациентов получали терапию тоцилизумабом (8 мг/кг или 12 мг/кг в зависимости от массы тела). По прошествии 12 недель или в момент перехода на терапию препаратом Актемра из-за ухудшения течения заболевания пациенты получили лечение в рамках открытого расширенного периода исследования.

В целом, нежелательные реакции у пациентов с сЮИА были схожи по типу с теми, которые наблюдались у пациентов с РА. Частота развития нежелательных реакций у пациентов с сЮИА представлена в Таблице 3. По сравнению с популяцией взрослых пациентов с РА, у пациентов с сЮИА чаще наблюдались назофарингит, снижение числа нейтрофилов, повышение активности «печеночных» трансаминаз и диарея. Случаи повышения уровня холестерина в популяции пациентов с сЮИА отмечались реже, чем в популяции взрослых пациентов с РА

Инфекции

В 12-недельной контролируемой фазе исследования частота возникновения всех инфекций в группе пациентов, получавших препарат Актемра в/в, составила 344.7 случая на 100 пациенто-лет и 287.0 случая на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо.

В ходе открытого расширенного периода исследования (часть II) общая частота возникновения инфекций осталась сходной и составила 306.6 случая на 100 пациенто-лет.

В 12-недельной контролируемой фазе исследования частота возникновения серьезных инфекций в группе пациентов, получавших в/в препарат Актемра, составила 11.5 случая на 100 пациенто-лет. Через один год в ходе открытого расширенного периода исследования общая частота возникновения серьезных инфекций осталась стабильной и составила 11.3 случая на 100 пациенто-лет. Зарегистрированные серьезные инфекции были сходными с серьезными инфекциями, наблюдавшимися у пациентов с РА, дополнительно отмечались случаи ветряной оспы и отита среднего уха.

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции определяют, как все явления, развившиеся во время инфузии или в течение 24 часов после нее. В 12-недельной контролируемой фазе исследования у 4% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб, отмечались явления, произошедшие во время инфузии. Одно явление (ангионевротический отек) было оценено как серьезное и жизнеугрожающее, и пациент был исключен из исследования.

В 12-недельной контролируемой фазе исследования у 16% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб, и у 5.4% пациентов из группы, получавшей плацебо, инфузионная реакция развивалась в течение 24 часов после инфузии. В группе, получавшей тоцилизумаб, явления включали сыпь, крапивницу, диарею, дискомфорт в эпигастрии, артралгию и головную боль (но не ограничиваясь ими). Одно из этих явлений (крапивница) было оценено как серьезное. Клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с введением тоцилизумаба и потребовавшие прекращения терапии, отмечались у 1 из 112 пациентов (<1%), получавших тоцилизумаб в ходе контролируемого исследования, включая открытое клиническое исследование.

Иммуногенность

У всех 112 пациентов на исходном уровне был проведен анализ на антитела к тоцилизумабу. У двух пациентов были обнаружены антитела к тоцилизумабу, при этом у одного из этих пациентов развилась реакция гиперчувствительности, которая привела к прекращению терапии. Частота образования антител к тоцилизумабу может быть недооценена из-за влияния тоцилизумаба на результаты анализа и более высокой концентрации препарата, наблюдаемой у детей по сравнению со взрослыми.

Нейтрофилы

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей, выполняемого в рамках 12-недельной контролируемой фазы исследования, снижение числа нейтрофилов до уровня ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 7% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб; в группе, получавшей плацебо, снижения не наблюдалось.

В ходе открытого расширенного периода исследования уменьшение числа нейтрофилов до уровня ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 15% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб.

Тромбоциты

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей, выполняемого в рамках 12-недельной контролируемой фазы исследования, у 3% пациентов из группы, получавшей плацебо, и у 1% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб, наблюдалось снижение числа тромбоцитов до уровня $\leq 100 \times 10^3/\text{мкл}$.

В ходе открытого расширенного периода исследования у 3% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб, наблюдалось снижение числа тромбоцитов до уровня ниже

100×10^3 /мкл, которое не сопровождалось развитием эпизодов кровотечений.

Повышение активности «печеночных» трансаминаз

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей, выполняемого в рамках 12-недельной контролируемой фазы исследования, явления, связанные с повышением активности АЛТ или АСТ до уровня $\geq 3 \times \text{ВГН}$, наблюдались у 5% и 3% пациентов соответственно в группе, получавшей тоцилизумаб, и у 0% пациентов в группе, получавшей плацебо.

В ходе открытого расширенного периода исследования явления, связанные с повышением активности АЛТ или АСТ до уровня $\geq 3 \times \text{ВГН}$, наблюдались у 12% и 4% пациентов соответственно в группе, получавшей тоцилизумаб.

Иммуноглобулин G

Уровень IgG снижается во время терапии. Снижение до нижней границы нормы было отмечено у 15 пациентов в определенный момент исследования.

Показатели липидного обмена

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей, выполняемого в рамках 12-недельной контролируемой фазы исследования (исследование WA18221), у 13.4% и 33.3% пациентов наблюдалось повышение ЛПНП до уровня ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до уровня ≥ 200 мг/дл в любой временной точке в ходе терапии, выполняемой в рамках исследования, соответственно, по сравнению с исходным уровнем.

В ходе открытого расширенного периода исследования (исследование WA18221) у 13.2% и 27.7% пациентов наблюдалось повышение ЛПНП до уровня ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до уровня ≥ 200 мг/дл в любой временной точке в ходе терапии, выполняемой в рамках исследования, соответственно.

Пациенты с СВИ

Профиль безопасности тоцилизумаба при СВИ оценивали в ретроспективном анализе данных клинических исследований, в которых 51 пациент получал тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (12 мг/кг у пациентов с массой тела < 30 кг) в комбинации с высокой дозой глюкокортикостероидов или без нее для терапии тяжелого или жизнеугрожающего СВИ, индуцированного препаратами Т-клеток с CAR. Медиана введения составляла одну дозу тоцилизумаба (диапазон 1–4 дозы).

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@ampira.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 Байконур, 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 у пациента с множественной миеломой нежелательных реакций не отмечено. Не отмечалось также серьезных нежелательных реакций у здоровых добровольцев, которые получали однократно препарат Актемра в дозе до 28 мг/кг, хотя наблюдалась нейтропения, требующая снижения дозы.

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 тоцилизумаб, наблюдалось быстрое снижение уровней СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровней сывороточного амилоида А (SAA) и фибриногена. Терапия тоцилизумабом 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 тоцилизумаб снижал влияние ИЛ-6 на выработку гепсидина, что увеличивало доступность железа. У пациентов, получавших тоцилизумаб, снижение уровней СРБ до нормальных пределов наблюдалось уже на 2-й неделе, и это снижение сохранялось в течение всего периода

лечения.

У здоровых добровольцев, получавших тоцилизумаб в дозах от 2 до 28 мг/кг, 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 с РА наблюдалась сходная картина снижения АЧН после введения тоцилизумаба (см. раздел 4.8).

У пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19), получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг однократно, снижение показателя СРБ до нормальных значений наблюдалось уже на 7 день.

Клиническая эффективность и безопасность

РА

Оценка эффективности применения тоцилизумаба в отношении облегчения 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 Американской коллегии ревматологов (АКР), у которых имелось по меньшей мере 8 болезненных и 6 припухших суставов на исходном уровне.

В исследовании I тоцилизумаб вводили в/в каждые четыре недели в качестве монотерапии. В исследованиях II, III и V тоцилизумаб вводили в/в каждые четыре недели в комбинации с МТ по сравнению с плацебо и МТ. В исследовании IV тоцилизумаб 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 была 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 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг каждые четыре недели в качестве монотерапии. Группа, получавшая препарат сравнения, получала МТ один раз в неделю (дозу титровали с 7.5 мг до максимального значения 20 мг один раз в неделю 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. Тоцилизумаб 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 один раз в неделю). После 52-й недели все пациенты могли получать лечение тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в открытом режиме. Из пациентов, завершивших исследование, которые первоначально были рандомизированы для получения плацебо + МТ, 86% получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в течение 2-го года. Первичной конечной точкой на 24-й неделе была 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. Тоцилизумаб в дозах 4 мг/кг или 8 мг/кг либо плацебо вводили каждые четыре недели в комбинации со стабильной дозой МТ (10–25 мг один раз в неделю).

В исследовании IV оценка была выполнена в отношении 1220 пациентов с недостаточным ответом на текущую терапию ревматологического заболевания, включавшую один или несколько БМАРП. Тоцилизумаб 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. Тоцилизумаб в дозах 4 мг/кг или 8 мг/кг либо плацебо вводили каждые четыре недели в комбинации со стабильной дозой МТ (10–25 мг один раз в неделю).

Клинический ответ

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

Эффект терапии был сходным у пациентов независимо от статуса ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, количества предшествующих курсов терапии и 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 3 лет в ходе открытого расширенного периода исследований фаз I–V.

У пациентов, получавших терапию тоцилизумабом 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 во всех исследованиях.

У пациентов в исследованиях I–V среднее количество баллов, полученное при оценке активности заболевания (DAS28, 28-joint Disease Activity Score) на исходном уровне, составило 6.5–6.8 балла. У пациентов, получавших лечение тоцилизумабом, отмечали значимое снижение баллов 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 доля пациентов, достигших клинической ремиссии заболевания по шкале DAS28 ($\text{DAS28} < 2.6$), была значимо выше среди пациентов, получавших тоцилизумаб (28–34%), по сравнению с частотой 1–12% у пациентов контрольной группы. В исследовании II 65% пациентов достигли уровня < 2.6 балла (DAS28) на 104-й неделе по сравнению с 48% 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 шкале DAS28 ($\text{DAS28} < 2.6$), была значимо выше у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БМАРП (31%), чем у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг + БМАРП (16%, $p < 0.0001$).

Таблица 4. Ответ на терапию, оцениваемый 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	ТЦЗ 8 мг/кг	МТ	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	ПБО + МТ	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	ПБО + МТ	ТЦЗ 8 мг/кг + БМАРП	ПБО + БМАРП	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ	ПБО + 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%						

ТЦЗ — тоцилизумаб

ПБО — плацебо

** — $p < 0.01$, ТЦЗ по сравнению с плацебо ПБО + МТ/БМАРП

*** — $p < 0.0001$, ТЦЗ по сравнению с ПБО + МТ/БМАРП

Значительный клинический ответ

После 2 лет терапии с применением тоцилизумаба + 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. У пациентов, получавших тоцилизумаб, было продемонстрировано торможение структурного повреждения суставов наряду со значимо меньшим рентгенологическим прогрессированием в сравнении с контролем (Таблица 5).

В ходе открытого расширенного периода исследования II отсутствие прогрессирования структурного повреждения суставов у пациентов, получавших терапию тоцилизумабом + 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 тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг + МТ ($p < 0.0001$), по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо + МТ.

Таблица 5. Средние отклонения от исходных значений, согласно рентгенологическим данным, наблюдавшиеся в течение 52 недель в исследовании II.

	ПБО + МТ (+ТЦЗ с 24-й недели) N=393	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ N=398
Суммарный индекс Шарпа-Генанта	1.13	0.29*
Оценка эрозий	0.71	0.17*
Оценка ССЦ	0.42	0.12**

ПБО — плацебо

ССЦ — сужение суставной щели

* — $p \leq 0.0001$, ТЦЗ по сравнению с ПБО + МТ

** — $p < 0.005$, ТЦЗ по сравнению с ПБО + МТ

После 1 года терапии тоцилизумабом + МТ у 85% пациентов (n=348) отсутствовало прогрессирование структурного повреждения суставов (отсутствие прогрессирования 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 тоцилизумабом, отмечали улучшение всех показателей, оцениваемых пациентами (опросник по оценке состояния здоровья – индекс инвалидизации (HAQ-DI), краткая форма опросника (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 отклонение от исходных значений, наблюдавшееся в оценках (по опроснику HAQ-DI), составило –0.58 балла в группе, получавшей тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + МТ, в сравнении с –0.39 балла в группе, получавшей плацебо + МТ. Среднее отклонение от исходных значений, наблюдавшееся в оценках (по опроснику HAQ-DI), сохранялось на 104-й неделе в группе, получавшей тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + МТ (–0.61).

Уровни гемоглобина

Статистически значимое улучшение в уровнях гемоглобина наблюдалось на фоне применения тоцилизумаба по сравнению с БМАРП ($p < 0.0001$) на 24-й неделе. Средний уровень гемоглобина повысился к 2-й неделе и оставался в пределах нормы до 24-й недели.

Монотерапия тоцилизумабом по сравнению с монотерапией адалимумабом

Исследование VI (WA19924), 24-недельное двойное слепое исследование, в котором монотерапия тоцилизумабом сравнивалась с монотерапией адалимумабом (ADA), включало оценку 326 пациентов с РА, у которых была непереносимость МТ или тех, у кого продолжение лечения МТ считалось нецелесообразным (включая пациентов с недостаточным ответом на МТ). Пациенты в группе лечения тоцилизумабом получали тоцилизумаб (8 мг/кг) путем в/в инфузий каждые 4 недели (1 раз/4 нед.) и подкожные (п/к) инъекции плацебо каждые 2 недели (1 раз/2 нед.). Пациенты в группе лечения адалимумабом получали п/к инъекции адалимумаба (40 мг) 1 раз/2 нед. и в/в инфузии плацебо 1 раз/4 нед. В первичной конечной точке, в которой оценивали изменение по шкале DAS28, и по всем вторичным конечным точкам было отмечено статистически значимое превосходство терапевтического эффекта тоцилизумаба над терапией адалимумабом в отношении контроля активности заболевания от исходного уровня до 24-й недели (Таблица 6).

Таблица 6. Результаты эффективности, полученные в исследовании VI (WA19924).

	ADA + плацебо (в/в) N=162	ТЦЗ + плацебо (п/к) N=163	Значение p ^(a)
Первичная конечная точка – среднее отклонение от исходных значений на неделе 24			
DAS28 (скорректированное среднее)	-1.8	-3.3	
Различие скорректированных средних (95% ДИ)	-1.5 (−1.8; −1.1)		<0.0001
Вторичные конечные точки – % пациентов с ответом на неделе 24 ^(б)			
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 АКР20, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
Ответ АКР50, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
Ответ АКР70, 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.

^б Пациенты, не ответившие на терапию. В случае недостающих данных предполагали отсутствие ответа. Был проведен контроль множественности с использованием методики Бонферрони-Холма.

Общий профиль клинических нежелательных явлений был схож между тоцилизумабом и адалимумабом. Доля пациентов с серьезными нежелательными явлениями была сбалансирована между группами лечения (тоцилизумаб – 11.7% по сравнению с 9.9% в

группе адалимумаба). Типы нежелательных лекарственных реакций в группе, получавшей тоцилизумаб, соответствовали установленному профилю безопасности применения тоцилизумаба, и о нежелательных лекарственных реакциях сообщалось с одинаковой частотой по сравнению данными, представленными в Таблице 1. Более высокая частота инфекций и инвазий была зарегистрирована в группе, получавшей тоцилизумаб (48% по сравнению с 42%), при этом разницы в частоте возникновения серьезных инфекций выявлено не было (по 3.1%). Оба варианта исследуемой терапии приводили к одинаковой картине изменений лабораторных параметров, используемых для 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 тоцилизумаба в сравнении с применением адалимумаба. У четверых (2.5%) пациентов в группе, получавшей тоцилизумаб, и у двоих (1.2%) пациентов в группе, получавшей адалимумаб, произошло снижение числа нейтрофилов 3 или 4 степени согласно критериям СТС (Common Toxicity Criteria, общие критерии токсичности). У одиннадцати (6.8%) пациентов в группе, получавшей тоцилизумаб, и у пяти (3.1%) пациентов в группе, получавшей адалимумаб, произошло повышение активности АЛТ 2 степени или выше согласно критериям СТС. Среднее увеличение ЛПНП относительно исходного уровня составило 0.64 ммоль/л (25 мг/дл) у пациентов в группе, получавшей тоцилизумаб, и 0.19 ммоль/л (7 мг/дл) у пациентов в группе, получавшей адалимумаб. Данные по безопасности, полученные в группе, получавшей тоцилизумаб, соответствовали установленному профилю безопасности применения тоцилизумаба; не было выявлено новых или неожиданных нежелательных лекарственных реакций (см. таблицу 1).

Ранний ревматоидный артрит (рРА) у пациентов, ранее не получавших терапию МТ

Исследование VII (WA19926) представляло собой 2-годичное исследование с запланированным проведением первичного анализа на 52-й неделе, в котором была выполнена оценка 1162 взрослых пациентов, ранее не получавших МТ, с активным ранним РА умеренной или тяжелой степени (средняя продолжительность заболевания ≤ 6 месяцев). Примерно 20% пациентов ранее получали лечение другими БМАРП, помимо МТ. В этом исследовании была проведена оценка эффективности комбинированной терапии, включавшей в/в введение тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели в сочетании с МТ, монотерапии с в/в введением тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг и монотерапии МТ в отношении уменьшения симптомов заболевания, а также скорости прогрессирования повреждений суставов в течение 104 недель. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых была достигнута ремиссия заболевания по DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) на 24-й неделе. У значительно более высокой доли пациентов из групп, получавших тоцилизумаб в дозе

8 мг/кг + МТ или монотерапию тоцилизумабом, было отмечено достижение первичной конечной точки в сравнении с пациентами из группы, получавшей только МТ. В группе, получавшей тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + МТ, также было продемонстрировано достижение статистически значимых результатов по основным вторичным конечным точкам. Численно более высокие показатели ответа в сравнении с применением только МТ наблюдались в группе, получавшей монотерапию тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг, по всем вторичным конечным точкам, включая рентгенологические. В этом исследовании также была проведена (булева и индексная) оценка ремиссии по критериям АКР/EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская лига по борьбе с ревматизмом) в качестве заранее запланированных поисковых конечных точек, при этом более высокие показатели ответа на терапию были получены в группах лечения тоцилизумабом. Результаты, полученные в исследовании VII, представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в исследовании VII (WA19926) у пациентов с ранним РА, ранее не получавших МТ.

	ТЦЗ мг/кг МТ N=290	8 + мг/кг + плацебо МТ N=292	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ N=288	Плацебо + МТ N=287
Первичная конечная точка				
Ремиссия по DAS28				
Неделя 24 n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
Основные вторичные конечные точки				
Ремиссия по DAS28				
Неделя 52 n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
АКР				
Неделя 24 АКР20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
АКР50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
АКР70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
Неделя 52 АКР20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
АКР50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)
АКР70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)

	ТЦЗ мг/кг MT N=290	8 + мг/кг плацебо N=292	8 + ТЦЗ 4 мг/кг MT N=288	Плацебо + MT N=287
HAQ-DI (скорректированное среднее отклонение от исходных значений)				
Неделя 52	-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Конечные точки, оцениваемые с помощью рентгенологических данных (среднее отклонение от исходных значений)				
Неделя 52 mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
Оценка эрозий	0.05**	0.15	0.25	0.63
ССИЦ	0.03	0.11	0.17	0.51
Отсутствие рентгенологического прогрессирования, n (%) (изменение mTSS (≤ 0) относительно исходного уровня)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Поисковые конечные точки				
Неделя 24: Ремиссия по критериям АКР/EULAR (булево определение), n (%)	47 (18.4) ‡	38 (14.2)	43 (16.7) ‡	25 (10.0)
Ремиссия по критериям АКР/EULAR (индексное определение), n (%)	73 (28.5) ‡	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
Неделя 52: Ремиссия по критериям АКР/EULAR (булево определение), n (%)	59 (25.7) ‡	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
Ремиссия по критериям АКР/EULAR (индексное определение), n (%)	83 (36.1) ‡	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS — modified Total Sharp Score, модифицированный суммарный индекс Шарпа.

Все результаты сравнения эффективности по сравнению с плацебо + МТ. *** $p \leq 0.0001$; ** $p < 0.001$; * $p < 0.05$;

‡ Значение $p < 0.05$ в сравнении с плацебо + МТ, однако конечная точка была поисковой (не была включена в иерархию статистических испытаний, и, следовательно, показатель не имел поправки на множественные сопоставления).

COVID-19

Исследование совместной исследовательской группы RECOVERY (рандомизированная оценка терапии по поводу COVID-19) у госпитализированных взрослых пациентов с диагнозом COVID-19

Исследование RECOVERY представляло собой крупномасштабное, рандомизированное, контролируемое, открытое, многоцентровое платформенное исследование, проведенное в Великобритании для оценки эффективности и безопасности потенциальных вариантов терапии у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19. Все пациенты, подходящие для включения в исследование, получали стандартную терапию и прошли начальную (основную) рандомизацию. Пациенты, подходящие для включения в исследование, имели подозреваемую на основании клинических признаков или лабораторно подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2 и не имели медицинских противопоказаний к применению любого из рассматриваемых в исследовании видов терапии. Пациенты с клиническими подтверждениями прогрессирующей инфекции COVID-19 (определяемыми как уровень сатурации крови кислородом (SpO₂) <92% при дыхании атмосферным воздухом или получение терапии кислородом, а также уровень СРБ ≥ 75 мг/л) могли пройти вторую рандомизацию в группы, получавшие либо тоцилизумаб в/в, либо только стандартную терапию.

Анализы эффективности были проведены в популяции в соответствии с назначенным лечением (intent-to-treat, ITT), которая включала в себя 4116 рандомизированных пациентов: 2022 пациента были рандомизированы в группу, получавшую тоцилизумаб + стандартную терапию, 2094 пациента – в группу, получавшую только стандартную терапию. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания популяции ITT были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Средний возраст участников составлял 63.6 года (стандартное отклонение [CO]: 13.6 года). Большинство пациентов были мужского пола (67%) и относились к европеоидной расе (76%). Медиана (диапазон) значений уровня СРБ составляла 143 мг/л (75–982). На исходном уровне 0.2% (N=9) пациентов не получали дополнительный кислород, 45% пациентов требовалась низкпоточная кислородная терапия, 41% пациентов требовалась высокпоточная кислородная терапия и 14% пациентов требовалась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ); 82% пациентов получали системные глюкокортикостероиды. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были сахарный диабет (28.4%), заболевание сердца (22.6%) и хроническая болезнь легких (23.3%).

Первичным показателем исхода было время до момента смерти в период до дня 28. Отношение рисков, демонстрирующее сравнение группы, получавшей тоцилизумаб + стандартную терапию, с группой, получавшей только стандартную терапию, составило 0.85 (95% ДИ: от 0.76 до 0.94), статистически значимый результат ($p=0.0028$). Расчетные показатели вероятности смерти ко дню 28 составили 30.7% и 34.9% в группах, получавших тоцилизумаб и только стандартную терапию, соответственно. Расчетная разность рисков

составила -4.1% (95% ДИ: от -7.0 до -1.3%), что согласуется с результатами первичного анализа. Отношение рисков в заранее определенной подгруппе пациентов, получавших системные глюкокортикостероиды на исходном уровне, составляло 0.79 (95% ДИ: от 0.70 до 0.89), а в заранее определенной подгруппе пациентов, не получавших системные глюкокортикостероиды на исходном уровне, отношение рисков составило 1.16 (95% ДИ: от 0.91 до 1.48).

Медиана времени до выписки из стационара составляла 19 дней в группе, получавшей тоцилизумаб + стандартную терапию, и >28 дней в группе, получавшей стандартную терапию (отношение рисков [95% ДИ] = 1.22 [от 1.12 до 1.33]).

Среди пациентов, которым не требовалась инвазивная ИВЛ на исходном уровне, доля пациентов, у которых появилась потребность в ИВЛ или наступила смерть ко дню 28, составляла 35% (619/1754) в группе, получавшей тоцилизумаб + стандартную терапию, и 42% (754/1800) в группе, получавшей только стандартную терапию (отношение рисков [95% ДИ] = 0.84 [от 0.77 до 0.92] $p < 0.0001$).

Исследование ML42528 (EMPACTA)

Исследование ML42528 представляло собой глобальное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности применения тоцилизумаба для в/в введения в комбинации со стандартной терапией у госпитализированных взрослых пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, не находящихся на ИВЛ. Для включения в исследование подходили пациенты в возрасте, по меньшей мере, 18 лет, имевшие инфекцию SARS-CoV-2, подтвержденную положительным результатом теста методом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), имевшие пневмонию, подтвержденную результатами рентгенологического исследования, и уровень SpO₂ <94% при дыхании атмосферным воздухом. Стандартная терапия могла включать в себя противовирусную терапию, применение системных глюкокортикостероидов в низких дозах и поддерживающую терапию. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие одну инфузию тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, при максимальной дозе 800 мг, либо плацебо. Если клинические признаки или симптомы ухудшались или не улучшались, могла быть введена одна дополнительная инфузия тоцилизумаба или плацебо по слепой схеме через 8–24 часа после проведения первой инфузии.

Из 389 пациентов, которые были рандомизированы, анализы эффективности были проведены в модифицированной популяции в соответствии с назначенным лечением (modified intent-to-treat, mITT), которая включала в себя пациентов, получивших любое количество исследуемого лекарственного препарата (249 пациентов в группе тоцилизумаба;

128 пациентов в группе плацебо). Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были в целом сбалансированы между группами терапии. В популяции mITT (n=377) на момент рандомизации медиана возраста составляла 57 лет (диапазон: от 20 до 95); 59.2% пациентов были мужского пола, 56% пациентов имели испанское или латиноамериканское этническое происхождение, 52.8% пациентов принадлежали к европеоидной расе, 20.4% пациентов были американскими индейцами/представителями коренного населения Аляски, 15.1% пациентов были представителями негроидной расы/афроамериканцами и 1.6% пациентов были представителями монголоидной расы. На исходном уровне 35 (9.3%) пациентов не получали дополнительный кислород, 242 (64.2%) пациентам требовалась низкопоточная кислородная терапия и 100 (26.5%) пациентам требовалась высокопоточная кислородная терапия. Медиана времени с момента возникновения симптомов составляла 8.0 дня. На исходном уровне в обеих группах терапии в совокупности 72.7% пациентов получали системные глюкокортикостероиды и 47.7% пациентов получали ремдесивир. Значения медианы (диапазон) уровня СРБ и ферритина составляли, соответственно, 136.10 мг/л (2.5–3776.0) и 1.4 пмоль/мл (0.03–122.3). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (48.3%), сахарный диабет (40.6%), гиперлипидемия (27.6%) и ожирение (24.4%).

Первичной конечной точкой оценки эффективности была совокупная доля пациентов, у которых появилась потребность в ИВЛ или наступила смерть ко дню 28. Для пациентов, которые получали тоцилизумаб, наблюдалось статистически значимое улучшение в отношении времени до прогрессирования до ИВЛ или смерти в сравнении с пациентами, которые получали плацебо (значение p для логрангового критерия = 0.0360; ОР [95% ДИ] = 0.56 [от 0.33 до 0.97]). Совокупная доля пациентов, у которых появилась потребность в ИВЛ или наступила смерть ко дню 28 (оценка с использованием метода Каплана-Мейера), составила 12.0% (95% ДИ: от 8.52 до 16.86%) в группе, получавшей тоцилизумаб, и 19.3% (95% ДИ: от 13.34 до 27.36%) в группе, получавшей плацебо.

Медиана времени до выписки из стационара либо «готовности к выписке» за период до дня 28 составляла 6.0 дня в группе, получавшей тоцилизумаб, и 7.5 дня в группе, получавшей плацебо (отношение рисков = 1.16 [95% ДИ: от 0.91 до 1.48]).

Показатель смертности на день 28 составлял 10.4% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении с 8.6% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): 2.0% [95% ДИ: от -5.2 до 7.8%]). Показатель смертности на день 60 (ретроспективный анализ) составлял 11.2% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении

с 10.9% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): 0.5% [95% ДИ: от -6.9 до 6.8%]).

Исследование WA42380 (COVACTA)

Исследование WA42380 представляло собой глобальное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности применения тоцилизумаба для в/в введения в комбинации со стандартной терапией у взрослых пациентов, госпитализированных с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Для включения в исследование подходили пациенты в возрасте, по меньшей мере, 18 лет, имевшие инфекцию SARS-CoV-2, подтвержденную положительным результатом теста методом ОТ-ПЦР, имевшие пневмонию, подтвержденную результатами рентгенологического исследования, и показатель $SpO_2 \leq 93\%$ при дыхании атмосферным воздухом, либо отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе 300 мм рт. ст. или менее. Стандартная терапия могла включать в себя противовирусную терапию, применение глюкокортикостероидов в низких дозах, применение реконвалесцентной плазмы и другую поддерживающую терапию. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие одну инфузию тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, при максимальной дозе 800 мг, либо плацебо. Если клинические признаки или симптомы ухудшались или не улучшались, могла быть введена одна дополнительная инфузия тоцилизумаба или плацебо по слепой схеме, через 8–24 часа после проведения первой инфузии.

Из 452 пациентов, которые были рандомизированы, анализы эффективности были проведены в популяции mITT, которая включала в себя пациентов, получивших любое количество исследуемого лекарственного препарата (294 пациента в группе тоцилизумаба; 144 пациента в группе плацебо). Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были в целом сбалансированы между группами терапии. Для популяции mITT в целом (n=438) на момент рандомизации медиана возраста составляла 62 года (диапазон: 22–96, при этом 44.3% пациентов были в возрасте 65 лет или старше); 69.9% пациентов были мужского пола, 32.2% пациентов были испанского или латиноамериканского этнического происхождения, 57.5% пациентов принадлежали к европеоидной расе, 15.1% пациентов были представителями негроидной расы/афроамериканцами и 8.7% пациентов были представителями монголоидной расы. На исходном уровне 3.4% пациентов не получали дополнительный кислород, 27.9% пациентов получали низкопоточную кислородную терапию, 30.4% пациентов находились на неинвазивной ИВЛ или получали высокопоточную кислородную терапию и 38.4% пациентов находились на инвазивной ИВЛ. Медиана времени с момента возникновения

симптомов составляла 11.0 дней. На исходном уровне в обеих группах терапии в совокупности 22.4% пациентов получали системные глюкокортикостероиды и 5.7% пациентов получали ремдесивир. Значения медианы (диапазон) уровня ИЛ-6, СРБ и ферритина составляли, соответственно, 85.8 нг/л (3.1–4020), 155.15 мг/л (1.1–499.6) и 2.20 пмоль/мл (0.0–75.3). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (62.1%), сахарный диабет (38.1%), нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (28.1%) и ожирение (20.5%).

Первичной конечной точкой для оценки эффективности был клинический статус в день 28, оцениваемый с использованием порядковой шкалы со следующими 7 категориями:

1. выписан из стационара (либо «готов к выписке», что определяется как достижение нормальной температуры тела и частоты дыхания, а также стабильного уровня сатурации крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом или при использовании ≤ 2 л дополнительного кислорода);
2. в общей палате (или «готов к переводу в общую палату»), без потребности в дополнительном кислороде;
3. в общей палате (или «готов к переводу в общую палату»), требуется дополнительный кислород;
4. в отделении интенсивной терапии или в общей палате, требуется неинвазивная вентиляция легких или высокопоточная кислородная терапия;
5. в отделении интенсивной терапии, требуется интубация или ИВЛ;
6. в отделении интенсивной терапии, требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация или ИВЛ и дополнительная поддержка органов (например, применение вазопрессорных препаратов, заместительная почечная терапия);
7. смерть.

При сравнении группы, получавшей тоцилизумаб, с группой, получавшей плацебо, не было выявлено статистически значимого различия в распределении оценок клинического статуса по порядковой шкале с 7 категориями в день 28. Медиана категории клинического статуса в день 28 была 1.0 в группе, получавшей тоцилизумаб, и 2.0 в группе, получавшей плацебо (отношение шансов (ОШ) 1.19 [95% ДИ: 0.81, 1.76]).

Медиана времени до выписки из стационара либо «готовности к выписке» за период до дня 28 составляла 20 дней в группе, получавшей тоцилизумаб, и 28 дней в группе, получавшей плацебо (отношение рисков = 1.35 [95% ДИ: от 1.02 до 1.79]).

Показатель смертности на день 28 составлял 19.7% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении с 19.4% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): 0.3% [95% ДИ: от -7.6 до 8.2]). Показатель смертности на

день 60 составлял 24.5% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении с 25.0% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): -0.5% [95% ДИ: от -9.1 до 8.0]).

Исследование WA42511 (REMDACTA)

Исследование WA42511 представляло собой глобальное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование III фазы, проведенное с целью оценки эффективности и безопасности применения тоцилизумаба для в/в введения в комбинации с ремдесивиром в сравнении с соответствующим плацебо в комбинации с ремдесивиром, у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Для включения в исследование подходили пациенты в возрасте, по меньшей мере, 12 лет с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, включая положительный результат теста методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и пневмонией, подтвержденной результатами рентгенологического исследования, которым требовался дополнительный кислород в количестве >6 л/мин для поддержания уровня SpO₂ >93%. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие по слепой схеме либо тоцилизумаб + ремдесивир, либо соответствующее плацебо + ремдесивир. Исследуемую терапию применяли в комбинации со стандартной терапией в соответствии с локальными руководствами (например, глюкокортикостероиды, поддерживающая терапия). Пациенты, распределенные в группу лечения комбинацией тоцилизумаб + ремдесивир, получили одну инфузию тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, при максимальной дозе 800 мг, а пациенты, распределенные в группу лечения комбинацией плацебо + ремдесивир, получили одну инфузию плацебо. В обеих группах в случаях, если клинические признаки или симптомы ухудшались или не улучшались, могла быть введена одна дополнительная инфузия тоцилизумаба или плацебо по слепой схеме, через 8–24 часа после проведения первой инфузии.

Из 649 пациентов, которые были рандомизированы, анализы эффективности были проведены в популяции mITT, которая включала в себя пациентов, получивших любое количество тоцилизумаба/плацебо (430 пациентов в группе лечения комбинацией тоцилизумаб + ремдесивир; 210 пациентов в группе лечения комбинацией плацебо + ремдесивир). Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были в целом сбалансированными между группами терапии. Для популяции mITT в целом (n=640) на момент рандомизации медиана возраста составляла 60 лет (диапазон: от 20 до 93 лет, при этом 38.3% пациентов были в возрасте 65 лет или старше); 63.3% пациентов были мужского пола, 51.6% пациентов были испанского или латиноамериканского этнического происхождения, 67% пациентов принадлежали к европеоидной расе, 10.9% пациентов были

представителями негроидной расы/афроамериканцами и 3.4% пациентов были представителями монголоидной расы. На исходном уровне 6.6% пациентов получали низкопоточную кислородную терапию, 79.8% пациентов находились на неинвазивной ИВЛ или получали высокопоточную кислородную терапию и 13.6% пациентов находились на инвазивной ИВЛ. Медиана времени с момента возникновения симптомов составляла 8 дней. На исходном уровне большинство пациентов получали глюкокортикостероиды (84.2% во всех группах терапии в совокупности). Значения медианы (диапазон) уровня СРБ и ферритина составляли 98.20 мг/л (1.3–418.3) и 2.13 пмоль/мл (0.1–30.8), соответственно. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (61.7%), сахарный диабет (39.5%) и ожирение (27%).

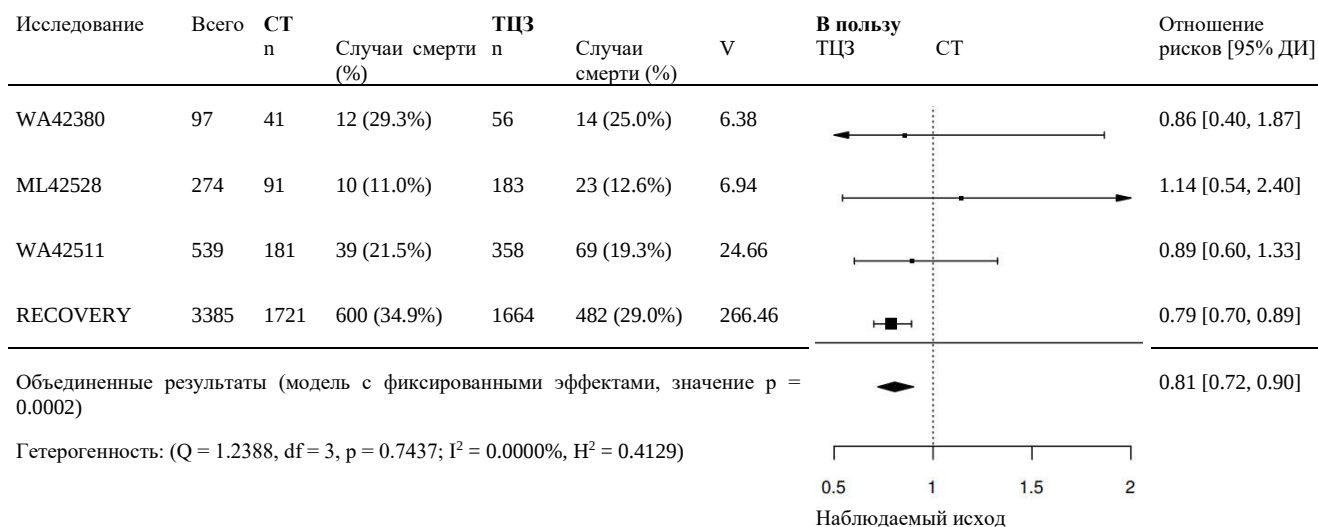
Первичной конечной точкой для оценки эффективности было время с момента рандомизации до выписки из стационара либо «готовности к выписке» за период до дня 28. Не было выявлено статистически значимой разницы между группами терапии в отношении времени до выписки из стационара либо «готовности к выписке» за период до дня 28 (отношение рисков: 0.965 [95% ДИ: от 0.78 до 1.19]) или времени до начала использования ИВЛ или смерти за период до дня 28 (отношение рисков: 0.980 [95% ДИ: от 0.72 до 1.34]).

Показатель смертности на день 28 составлял 18.1% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении с 19.5% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): -1.3% [95% ДИ: от -7.8 до 5.2%]). Показатель смертности на день 60 составлял 22.6% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении с 25.7% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): -3.0% [95% ДИ: от -10.1 до 4%]).

Метаанализ по результатам исследований RECOVERY, EMPACTA (исследование ML42528), COVACTA (исследование WA42380) и REMDACTA (исследование WA42511) для пациентов, получавших терапию системными глюкокортикостероидами на исходном уровне

Метаанализ на уровне исследований был проведен по результатам 3 исследований компании Рош и исследования RECOVERY. Для каждого исследования была введена оценка отношения рисков для времени до момента смерти за период до дня 28 в подгруппе пациентов, получавших системные кортикостероиды на исходном уровне (тоцилизумаб: 597 пациентов, и плацебо: 313 пациентов из исследований компании Рош; тоцилизумаб: 1664 пациента, и стандартная терапия: 1721 пациент из исследования RECOVERY). Комбинированный показатель отношения рисков указывал на то, что терапия тоцилизумабом (n=2261) приводила к относительному уменьшению на 19% риска смерти за период до дня 28 (отношение рисков = 0.81; 95% ДИ: 0.72, 0.90; p=0.0002) в сравнении со стандартной терапией (n=2034).

Рисунок 1. Метаанализ времени до момента смерти за период до дня 28 в субпопуляции пациентов, получавших кортикостероиды на исходном уровне.



Отношение рисков Кокса для исследований компании Рош. Логранговый показатель О-Е для исследования RECOVERY, в котором значение ОР было вычислено путем принятия $\ln(OP)$ равным $(O-E)/V$ при нормальной дисперсии $1/V$.

Модель с фиксированными эффектами, в которую $\ln(OP)$ был включен в качестве ответа и V – в качестве весов для оценки объединенного эффекта.

СТ = стандартная терапия

Источник данных компании Рош:

root/clinical_studies/R04877533/share/pool_COVID19/prod/outdata_vad

Дети

nЮИА

Клиническая эффективность

Эффективность применения тоцилизумаба была оценена в трехкомпонентном исследовании WA19977, включая открытый продленный период, у детей с активной формой пЮИА. Часть I включала 16-недельный период активного лечения тоцилизумабом ($n=188$), затем часть II, 24-недельный рандомизированный, двойной слепой, плацебо-контролируемый период отмены лечения ($n=163$), а затем часть III, 64-недельный открытый период. В части I соответствующие критериям включения пациенты с массой тела ≥ 30 кг получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в/в каждые 4 недели в количестве 4 доз. Пациенты с массой тела < 30 кг были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг или 10 мг/кг в/в каждые 4 недели в количестве 4 доз. Пациенты, завершившие I часть исследования и достигшие по меньшей мере ответа АКР 30 на терапию ЮИА на 16-й неделе по сравнению с исходным уровнем, были допущены к участию в замаскированном периоде исследования, в котором изучалась отмена терапии (II часть). В части II пациенты были рандомизированы для получения тоцилизумаба (та же доза, что и в части I) или плацебо в

соотношении 1:1, и были стратифицированы по одновременному применению МТ и глюкокортикостероидов. Каждый пациент продолжал участие в части II исследования до 40-й недели или до достижения критериев АКР 30 для обострения ЮИА (по сравнению с 16-й неделей) и не подходил для перехода на терапию тоцилизумабом (в той же дозе, что и в части I исследования).

Клинический ответ

Первичной конечной точкой была доля пациентов с обострением ЮИА (по критериям АКР 30) на 40-й неделе по сравнению с 16-й неделей. Обострение заболевания наблюдалось у 48.1% пациентов (39/81), получавших плацебо, в сравнении с 25.6% пациентов (21/82), получавших тоцилизумаб. Эти показатели в значимой степени отличались статистически ($p=0.0024$).

На момент завершения части I исследования частота ответов на терапию ЮИА по критериям АКР 30/50/70/90 составила 89.4%, 83.0%, 62.2% и 26.1%, соответственно.

В фазе отмены терапии (часть II) процент пациентов, достигших ответа на терапию ЮИА (по критериям АКР 30, 50 и 70) на 40-й неделе по сравнению с исходным уровнем, представлен в Таблице 8. В данном статистическом анализе пациенты, у которых наблюдалось обострение заболевания (и которые перешли на лечение тоцилизумабом) во время части II, или пациенты, которые прекратили лечение, были классифицированы как не ответившие на лечение. В дополнительных анализах частоты ответов на терапию ЮИА по критериям АКР, в которых учитывались данные, наблюдаемые на 40-й неделе, независимо от статуса обострения заболевания, было показано, что к 40-й неделе 95.1% пациентов, получавших непрерывную терапию тоцилизумабом, достигли ответа АКР 30 или выше на терапию ЮИА.

Таблица 8. Показатели частоты ответа на терапию ЮИА (по критериям АКР) на 40-й неделе по сравнению с исходным уровнем (процент пациентов).

Частота ответа	Тоцилизумаб N=82	Плацебо N=81
АКР 30	74.4%*	54.3%*
АКР 50	73.2%*	51.9%*
АКР 70	64.6%*	42.0%*

* $p<0.01$, тоцилизумаб в сравнении с плацебо

Количество суставов с активным процессом значительно уменьшилось по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с пациентами,

получавшими плацебо (скорректированные средние отклонения от исходных значений составили, соответственно, -14.3 и -11.4 , $p=0.0435$). При глобальной оценке активности заболевания, выполненной врачом с использованием шкалы 0–100 мм, было показано большее снижение активности заболевания при применении тоцилизумаба по сравнению с плацебо (скорректированные средние отклонения от исходных значений составили, соответственно, -45.2 мм и -35.2 мм, $p=0.0031$).

Скорректированное среднее снижение от исходных значений, наблюдавшееся по оценке боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) после 40 недель терапии тоцилизумабом составило 32.4 мм (по шкале от 0 до 100 мм) по сравнению со снижением на 22.3 мм у пациентов, получавших плацебо (высокая статистическая значимость; $p=0.0076$).

Частота ответа на терапию по критериям АКР была численно ниже у пациентов с предшествующей терапией биологическими препаратами, как это показано в Таблице 9 далее.

Таблица 9. Количество и доля пациентов с обострением ЮИА (по критериям АКР 30) и доля пациентов с ответом на терапию ЮИА (по критериям АКР 30/50/70/90) на 40-й неделе в зависимости от предшествующего применения биологических препаратов (ITT популяция — часть II исследования).

	Плацебо		Все пациенты, получавшие ТЦЗ	
	Да (N=23)	Нет (N=58)	Да (N=27)	Нет (N=55)
Применение биологического препарата				
Обострение ЮИА по АКР 30	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
Ответ АКР 30 на терапию ЮИА	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
Ответ АКР 50 на терапию ЮИА	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
Ответ АКР 70 на терапию ЮИА	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
Ответ АКР 90 на терапию ЮИА	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

У пациентов, рандомизированных для лечения тоцилизумабом, было отмечено меньшее количество обострений по критериям АКР 30 и большее количество общих ответов по критериям АКР, чем у пациентов, получавших плацебо, независимо от предшествующего применения биологических препаратов.

сЮИА

Клиническая эффективность

Эффективность тоцилизумаба для лечения активного сЮИА оценивали в 12-недельном,

рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в двух параллельных группах. У пациентов, включенных в исследование, были отмечены общая продолжительность заболевания не менее 6 месяцев и активное заболевание, но при этом отсутствовали признаки обострения острого заболевания, требующие применения глюкокортикостероидов в дозах более 0.5 мг/кг в эквиваленте преднизона. Эффективность препарата в лечении синдрома активации макрофагов не исследовалась.

Пациенты (получавшие или не получавшие МТ) были рандомизированы (тоцилизумаб:плацебо = 2:1) в одну из двух групп лечения; 75 пациентов получали инфузии тоцилизумаба каждые две недели, либо в дозе 8 мг/кг (пациенты с массой тела ≥ 30 кг), либо в дозе 12 мг/кг (пациенты с массой тела < 30 кг), а 37 пациентов были включены в группу, получавшую инфузии плацебо каждые две недели. Уменьшение дозы глюкокортикостероидов было разрешено с шестой недели для пациентов, которые достигли ответа АКР 70 на терапию ЮИА. По прошествии 12 недель или в момент выхода из этой части исследования из-за ухудшения течения заболевания пациенты получали лечение в рамках открытой фазы исследования в дозах, соответствующих массе тела.

Клинический ответ

Первичной конечной точкой была доля пациентов с улучшением на $\geq 30\%$ основных показателей ответа АКР на терапию ЮИА (ответ на терапию ЮИА по АКР 30), на 12-й неделе и отсутствием лихорадки (без температуры $\geq 37.5^\circ\text{C}$ в предшествующие 7 дней). Этой конечной точки достигли 85% (64/75) пациентов, получавших тоцилизумаб, и 24.3% (9/37) пациентов, получавших плацебо. Эти показатели весьма значимо отличались ($p < 0.0001$).

Процент пациентов, достигших ответа на терапию ЮИА по критериям АКР 30, 50, 70 и 90 представлен в Таблице 10.

Таблица 10. Показатели частоты ответа по критериям АКР на терапию ЮИА, оценка на 12-й неделе (% пациентов).

Частота ответа	Тоцилизумаб N=75	Плацебо N=37
Частота ответа АКР 30 на терапию ЮИА	90.7% ¹	24.3%
Частота ответа АКР 50 на терапию ЮИА	85.3% ¹	10.8%
Частота ответа АКР 70 на терапию ЮИА	70.7% ¹	8.1%
Частота ответа АКР 90 на терапию ЮИА	37.3% ¹	5.4%

¹ $p < 0.0001$, тоцилизумаб по сравнению с плацебо.

Системные эффекты

Среди пациентов, получавших тоцилизумаб, с наличием на исходном уровне лихорадки, вызванной сЮИА, лихорадка отсутствовала (не регистрировалась температура $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ в предшествующие 14 дней) у 85% пациентов на 12-й неделе по сравнению с 21% пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$).

Скорректированное среднее отклонение от исходных значений, наблюдавшееся при оценке боли по ВАШ после 12 недель терапии тоцилизумабом, показало снижение на 41 пункт (по шкале от 0 до 100 пунктов) по сравнению со снижением на 1 пункт у пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$).

Снижение дозы глюкокортикостероидов

У пациентов, достигших ответа АКР 70 на терапию ЮИА, было разрешено снизить дозу глюкокортикостероидов. У 17 (24%) пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с 1 (3%) пациентом, получавшим плацебо, доза глюкокортикостероидов была снижена на $\geq 20\%$ без последующего обострения течения ЮИА (по критериям АКР 30) или без появления системных симптомов до 12-й недели ($p = 0.028$). Снижение дозы глюкокортикостероидов продолжалось, в результате чего 44 пациента прекратили их применение внутрь на 44-й неделе с сохранением ответа по критериям АКР на терапию ЮИА.

Результаты оценки здоровья и качества жизни

На 12-й неделе доля пациентов в группе, получавшей тоцилизумаб, демонстрирующих минимальное клинически значимое улучшение в соответствии с опросником по оценке состояния здоровья у детей – индекс инвалидизации (определяемой как снижение индивидуального общего количества баллов на ≥ 0.13), была значимо выше, чем доля таких пациентов в группе, получавшей плацебо: 77% и 19%, соответственно ($p < 0.0001$).

Лабораторные показатели

У 50 из 75 (67%) пациентов, получавших тоцилизумаб, уровни гемоглобина были менее нижней границы нормы ($< \text{НГН}$) на исходном уровне. У 40 (80%) из этих пациентов уровни гемоглобина повысились до нормального уровня на 12-й неделе по сравнению с 2 из 29 (7%) пациентов, получавших плацебо, с уровнями гемоглобина $< \text{НГН}$ на исходном уровне ($p < 0.0001$).

СВЦ

Эффективность препарата Актемра в качестве терапии СВЦ оценивали в ретроспективном анализе данных клинических исследований препаратов Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR), а именно тисагенлеклейцела и аксикаптагена цилолейцела, которые применялись для лечения гематологических новообразований. Оцениваемые пациенты получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (12 мг/кг у пациентов с массой тела < 30 кг) в

комбинации с высокой дозой глюкокортикостероидов или без нее в качестве терапии тяжелого или жизнеугрожающего СВИ; в анализ был включен только первый эпизод СВИ. Популяция для оценки эффективности в группе тисагенлеклейцела включала 28 мужчин и 23 женщины (всего 51 пациент), медиана возраста составила 17 лет (диапазон: 3–68 лет). Медиана времени от начала СВИ до введения первой дозы тоцилизумаба составила 3 дня (диапазон: 0–18 дней). Разрешение СВИ определялось как отсутствие лихорадки и необходимости применения вазопрессоров, как минимум, в течение 24 часов. Пациентов считали ответившими на терапию, если СВИ разрешался в течение 14 дней после введения первой инфузии тоцилизумаба, если потребовалось не более, чем 2 инфузии препарата Актемра, и в случае, если не потребовалось применения каких-либо других препаратов, за исключением препарата Актемра и глюкокортикостероидов. У 39 пациентов (76.5%; 95% ДИ: 62.5%–87.2%) был достигнут ответ. В независимой группе аксикабтагена цилолейцела, включавшей 15 пациентов (диапазон: 9–75 лет) с СВИ, у 53% пациентов был достигнут ответ.

5.2. Фармакокинетические свойства

Пациенты с РА

Фармакокинетику (ФК) тоцилизумаба определяли с использованием популяционного ФК анализа базы данных, которая включала 3552 пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в виде в/в инфузии продолжительностью один час в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг один раз в 4 недели в течение 24 недель, либо тоцилизумаб п/к в дозе 162 мг один раз в неделю или один раз в две недели в течение 24 недель.

Для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, который вводили каждые 4 недели, были оценены следующие параметры (прогнозируемые средние значения $\pm$ СО): площадь под кривой (AUC) в равновесном состоянии $=38000 \pm 13000$ ч·мкг/мл, минимальная концентрация ($C_{\min}$) $=15.9 \pm 13.1$ мкг/мл и максимальная концентрация ($C_{\max}$) $=182 \pm 50.4$ мкг/мл, а кумулятивные AUC и $C_{\max}$ были низкими и составляли 1.32 и 1.09 соответственно. Коэффициент накопления был выше для $C_{\min}$ (2.49), как и ожидалось на основании вклада нелинейного клиренса при более низких концентрациях препарата. Равновесное состояние для $C_{\max}$ было достигнуто после первого введения препарата, а для AUC и $C_{\min}$ – через 8 и 20 недель соответственно. Значения AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ тоцилизумаба возрастали с увеличением массы тела. При массе тела ≥ 100 кг прогнозируемые средние значения ($\pm$ СО) AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ тоцилизумаба в равновесном состоянии составили 50000 ± 16800 мкг·ч/мл, 24.4 ± 17.5 мкг/мл и 226 ± 50.3 мкг/мл соответственно, что выше средних значений экспозиции, полученных для популяции пациентов (т.е. при всех значениях массы тела) и указанных выше. Кривая зависимости ответа от дозы тоцилизумаба уплощается при более высокой экспозиции, что приводит к меньшему приросту эффективности при каждом увеличении концентрации

тоцилизумаба, поэтому клинически значимое повышение терапевтической эффективности не было продемонстрировано у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозах >800 мг. Таким образом, не рекомендуется увеличение дозы тоцилизумаба выше 800 мг на одну инфузию (см. раздел 4.2).

Пациенты с COVID-19

ФК тоцилизумаба была охарактеризована с использованием популяционного ФК анализа базы данных, которая включала 380 взрослых пациентов с COVID-19 в исследованиях WA42380 (COVACTA) и CA42481 (MARIPOSA). Пациенты получали одну или две в/в инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, которые вводили с интервалом, как минимум, 8 часов. Для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг были оценены следующие параметры (прогнозируемые средние значения $\pm$ СО): площадь под кривой за 28 дней (AUC_{0-28}) = 18312 (5184) ч·мкг/мл, концентрация, полученная на 28-й день ($C_{\text{день}28}$) = 0.934 (1.93) мкг/мл, и максимальная концентрация (C_{max}) = 154 (34.9) мкг/мл. Также были оценены значения AUC_{0-28} , $C_{\text{день}28}$ и C_{max} , полученные после введения двух инфузий тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг с интервалом в 8 часов (прогнозируемые средние значения $\pm$ СО): 42240 (11520) ч·мкг /мл и 8.94 (8.5) мкг/мл и 296 (64.7) мкг/мл соответственно.

Распределение

У пациентов с РА объем распределения в центральной камере составил 3.72 л, в периферической камере – 3.35 л, в результате чего общий объем распределения в равновесном состоянии составил 7.07 л.

У взрослых пациентов с COVID-19 объем распределения в центральной камере составил 4.52 л, в периферической камере – 4.23 л, в результате чего общий объем распределения составил 8.75 л.

Элиминация

После в/в введения элиминация тоцилизумаба из системного кровотока носит двухфазный характер и представляет собой сумму линейного и нелинейного клиренса, зависящего от концентрации препарата. У пациентов с РА линейный клиренс составил 9.5 мл/ч. У взрослых пациентов с COVID-19 линейный клиренс составил 17.6 мл/ч у пациентов с категорией 3 порядковой шкалы (ПШ) (пациенты, которым требуется поддерживающая терапия кислородом) на исходном уровне, 22.5 мл/ч у пациентов с категорией 4 ПШ (пациенты, которым требуется высокопоточная кислородная терапия или неинвазивная вентиляция легких) на исходном уровне, 29 мл/ч у пациентов с категорией 5 ПШ (пациенты, которым требуется ИВЛ) на исходном уровне, 35 мл/ч у пациентов с категорией 6 ПШ (пациенты, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) или ИВЛ и дополнительная поддержка органов) на исходном уровне. 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.

У пациентов с РА период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба зависел от концентрации препарата. При достижении равновесного состояния после введения препарата в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели эффективный $t_{1/2}$ снижался по мере уменьшения концентрации препарата в пределах интервала дозирования от 18 до 6 дней.

У пациентов с COVID-19 сывороточные концентрации были ниже предела количественного определения по прошествии 35 дней (в среднем) после введения одной инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг.

Линейность

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба не изменялись с течением времени. Более чем пропорциональное дозе увеличение значений AUC и $C_{\min}$ наблюдалось при введении препарата в дозах 4 мг/кг и 8 мг/кг каждые 4 недели. Значение $C_{\max}$ увеличивалось пропорционально дозе. При достижении равновесного состояния прогнозируемые AUC и $C_{\min}$ были в 3.2 и 30 раз выше при введении препарата в дозе 8 мг/кг по сравнению с дозой 4 мг/кг соответственно.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Формальных исследований влияния нарушения функции почек на ФК тоцилизумаба не проводилось. У большинства пациентов в популяционном ФК анализе была нормальная функция почек или нарушение функции почек легкой степени тяжести. Нарушение функции почек легкой степени тяжести (расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта <80 мл/мин и ≥ 50 мл/мин) не влияло на ФК тоцилизумаба.

Печеночная недостаточность

Формальных исследований влияния нарушения функции печени на ФК тоцилизумаба не проводилось.

Возраст, пол и раса

В ходе анализов популяционной ФК у пациентов с РА и COVID-19 было показано, что возраст, пол и раса не влияют на ФК тоцилизумаба.

Результаты, полученные в анализе популяционной ФК у пациентов с COVID-19, подтвердили, что масса тела и тяжесть заболевания являются ковариатами, которые оказывают значительное влияние на линейный клиренс тоцилизумаба.

Дети

Пациенты с сЮИА

ФК тоцилизумаба у пациентов с сЮИА определяли с помощью популяционного ФК анализа базы данных, которая включала 140 пациентов, получавших лечение препаратом в дозе 8 мг/кг в/в каждые 2 недели (пациенты с массой тела ≥ 30 кг) или 12 мг/кг в/в каждые 2 недели (пациенты с массой тела < 30 кг), 162 мг п/к каждую неделю (пациенты с массой тела ≥ 30 кг) или 162 мг п/к каждые 10 дней или каждые 2 недели (пациенты с массой тела < 30 кг).

Таблица 11. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm CO$) после в/в введения тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с сЮИА.

Параметр тоцилизумаба	8 мг/кг 1 раз в две недели (масса тела ≥ 30 кг)	12 мг/кг 1 раз в две недели (масса тела < 30 кг)
C_{max} , МКГ/МЛ	256 ± 60.8	274 ± 63.8
C_{trough} , МКГ/МЛ	69.7 ± 29.1	68.4 ± 30.0
Средняя концентрация (C_{mean}), МКГ/МЛ	119 ± 36.0	123 ± 36.0
Кумулятивная C_{max}	1.42	1.37
Кумулятивная C_{trough}	3.20	3.41
Кумулятивная C_{mean} или AUC_{τ}^*	2.01	1.95

* τ -на протяжении 2 недель

После в/в введения приблизительно 90% равновесного состояния достигается к 8 неделе при обоих режимах дозирования: 12 мг/кг (пациенты с массой тела < 30 кг) и 8 мг/кг (пациенты с массой тела ≥ 30 кг) 1 раз в 2 недели.

У детей с сЮИА объем распределения в центральной камере составил 1.87 л, в периферической камере – 2.14 л, а общий объем распределения в равновесном состоянии составил 4.01 л. Линейный клиренс, оцениваемый как параметр в популяционном ФК анализе, составлял 5.7 мл/ч.

Период полувыведения тоцилизумаба у пациентов с сЮИА составляет до 16 дней для двух категорий массы тела (8 мг/кг для массы тела ≥ 30 кг или 12 мг/кг для массы тела < 30 кг) на 12 неделе.

Пациенты с пЮИА

ФК тоцилизумаба у пациентов с пЮИА была охарактеризована с помощью популяционного ФК анализа, который включал 237 пациентов, получавших лечение препаратом в дозе 8 мг/кг в/в каждые 4 недели (пациенты с массой тела ≥ 30 кг), 10 мг/кг в/в каждые 4 недели (пациенты с массой тела < 30 кг), 162 мг п/к каждые 2 недели (пациенты с массой тела ≥ 30 кг) или 162 мг п/к каждые 3 недели (пациенты с массой тела < 30 кг).

Таблица 12. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm CO$) после в/в введения

тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с пЮИА.

Параметр тоцилизумаба	8 мг/кг 1 раз в четыре недели (масса тела ≥ 30 кг)	10 мг/кг 1 раз в четыре недели (масса тела < 30 кг)
$C_{\max}$, МКГ/мл	183 ± 42.3	168 ± 24.8
C_{trough} , МКГ/мл	6.55 ± 7.93	1.47 ± 2.44
C_{mean} , МКГ/мл	42.2 ± 13.4	31.6 ± 7.84
Кумулятивная $C_{\max}$	1.04	1.01
Кумулятивная C_{trough}	2.22	1.43
Кумулятивная C_{mean} или AUC_{τ}^*	1.16	1.05

* τ -на протяжении 4 недель

После в/в введения приблизительно 90% равновесного состояния достигается к 12 неделе при введении препарата в дозе 10 мг/кг (масса тела < 30 кг) и к 16 неделе при введении препарата в дозе 8 мг/кг (масса тела ≥ 30 кг).

Период полувыведения тоцилизумаба у пациентов с пЮИА составляет до 16 дней для двух категорий массы тела (8 мг/кг для массы тела ≥ 30 кг или 10 мг/кг для массы тела < 30 кг) в пределах интервала дозирования при достижении равновесного состояния.

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. В исследованиях по изучению хронической токсичности у яванских макаков и у самок или самцов мышей с недостаточностью ИЛ-6 отрицательного влияния тоцилизумаба на эндокринные или репродуктивные органы не обнаружено.

Тератогенность

Не обнаружено прямого или опосредованного неблагоприятного влияния на беременность или внутриутробное развитие при в/в введении тоцилизумаба яванским макакам на ранних сроках гестационного периода.

Прочее

Отмечалось незначительное увеличение случаев спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели плода при высоком уровне системного кумулятивного воздействия (более чем в 100 раз превышающего таковое у человека) при введении дозы 50 мг/кг/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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат 80

Сахароза

Натрия гидрофосфата додекагидрат (для коррекции pH)

Натрия дигидрофосфата дигидрат (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Условия хранения после разведения

Приготовленный инфузионный раствор препарата Актемра физически и химически стабилен в 0.9% растворе натрия хлорида в течение 24 ч при температуре 30 °C.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно.

Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 ч при температуре от 2 °С до 8 °С (хранить в холодильнике) и только в том случае, если приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 мл (80 мг/4 мл), 10 мл (200 мг/10 мл) или 20 мл (400 мг/20 мл) препарата во флаконы, изготовленные из бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренные пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатые алюминиевыми колпачками и закрытые пластмассовыми крышками; цвет колпачка и крышки соответствует цвету, которым выделена дозировка препарата на этикетке флакона и пачке.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с перегородками внутри.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

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

Препарат Актемра должен вводиться медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

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

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

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

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

Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Актемра.

РА, СВИЦ (с массой тела ≥ 30) и COVID-19

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра.
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.
4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Применение у детей

Пациенты с пЮИА, сЮИА и СВЦ с массой тела ≥ 30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра.
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.
4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с пЮИА с массой тела < 30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.5 мл на 1 кг массы тела (0.5 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное количеству, рассчитанному для введения препарата Актемра.
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в

инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.

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

Пациенты с сЮИА и СВЦ с массой тела <30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.6 мл на 1 кг массы тела (0.6 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.

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

Инструкция по уничтожению неиспользованного препарата, а также по истечении срока годности

Препарат Актемра предназначен только для однократного применения.

Попадание лекарственных препаратов 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.

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 РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005225)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации: 17.04.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Актемра доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org>.