

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**АКТЕМРА® (АСТЕМРА®)**

**Регистрационный номер**

ЛСР-003012/09

**Торговое название препарата**

Актемра®

**Международное непатентованное название**

Тоцилизумаб

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

1 мл препарата содержит:

*активное вещество:*

тоцилизумаб            20 мг

*вспомогательные вещества:* полисорбат 80, сахароза, натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций.

**Описание**

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа**

Антитела моноклональные

Код АТХ [L04AC07]

**Фармакологическое действие**

***Фармакодинамика***

Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG<sub>1</sub>. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, участвующих в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуля-

ция 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. Не известна роль ингибирования рецептора ИЛ-6 в развитии опухолей.

#### *Клиническая эффективность при ревматоидном артрите (РА)*

Клинический эффект 20%, 50% и 70% по критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКР) через 6 месяцев отмечался чаще при терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг, чем при терапии препаратами сравнения, независимо от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию возникал быстро (уже на второй неделе), усиливался в течение всего курса лечения и сохранялся более 18 месяцев. У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, значительные улучшения отмечались в отношении всех критериев АКР (число болезненных и отекающих суставов, улучшение общей оценки эффективности лечения по мнению врача и пациента, степень функциональных нарушений по данным опросника HAQ, оценка выраженности болевого синдрома, показатели С-реактивного белка) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + метотрексат (МТ)/ базисные противовоспалительные препараты (БПВП). У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, существенно снижался индекс активности заболевания по шкале DAS28 (Disease activity scale) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + БПВП. Хороший или умеренный ответ по критериям EULAR отмечался у значительно большего числа пациентов, получавших тоцилизумаб, чем получавших плацебо + БПВП.

#### *Рентгенологическая оценка*

У пациентов с неадекватным ответом на лечение МТ проводилась рентгенологическая оценка торможения структурного поражения суставов, которая выражалась в изменении модифицированного индекса Sharp и его составляющих (индекс костной эрозии в суставах, индекс сужения суставной щели). В группе пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с контрольной группой отмечалось торможение структурного поражения суставов со значительно меньшими рентгенологическими признаками прогрессирования деструктивного процесса.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (монотерапия или сочетание с БПВП), по сравнению с теми, кто получал МТ/БПВП, наблюдались клинически значимые улучшения в отношении степени функциональных нарушений (HAQ-DI), усталости (FACIT-F, функциональная оценка усталости при хронических заболеваниях), а также улучшение как показателей физического, так и показателей психического здоровья по опроснику SF-36.

К 24 неделе доля пациентов, имевших клинически значимое улучшение в отношении HAQ-DI (определяемое как индивидуальное снижение общего балла на  $> 0.25$ ), на фоне терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг была существенно выше, чем при терапии плацебо + МТ/БПВП.

Тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг как в монотерапии, так и в комбинации с БПВП/МТ, статистически значимо ( $p < 0.0001$ ), приводит к увеличению показателя гемоглобина к 24 неделе. Наибольшее увеличение было отмечено у пациентов с хронической анемией, связанной с РА. Средний показатель гемоглобина увеличился ко 2 неделе и оставался в пределах нормы в течение всех 24 недель.

После введения тоцилизумаба происходило быстрое снижение средних значений острофазовых показателей, С-реактивного белка, СОЭ и сывороточного амилоида А, а также снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений.

#### **Фармакокинетика**

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

Для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, каждые 4 недели, характерны следующие показатели: расчетная средняя ( $\pm$  стандартное отклонение) AUC в равновесном состоянии –  $35000 \pm 15500$  мкг х ч /мл,  $C_{min}$  и  $C_{max}$  –  $9.74 \pm 10.5$  мкг/мл и  $183 \pm 85.6$  мкг/мл, соответственно. Коэффициенты кумуляции для AUC и  $C_{max}$  низки: 1.22 и 1.06, соответственно. Коэффициент кумуляции был выше для  $C_{min}$  (2.35), что ожидалось из-за нелинейного клиренса при низких концентрациях. Равновесное состояние было достигнуто после первого введения и через 8 и 20 недель для  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$ , соответственно.

Для тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг, каждые 4 недели, характерны следующие показатели: расчетная средняя ( $\pm$  стандартное отклонение) AUC в равновесном состоянии –  $13000 \pm 5800$  мкг х ч /мл,  $C_{min}$  и  $C_{max}$  –  $1.49 \pm 2.13$  мкг/мл и  $88.3 \pm 41.4$  мкг/мл, соответственно. Коэффициенты кумуляции для AUC и  $C_{max}$  низки: 1.11 и 1.02, соответственно. Коэффициент кумуляции был выше для  $C_{min}$  (1.96). Равновесное состояние для  $C_{max}$  и AUC было достигнуто после первого введения и через 16 недель для  $C_{min}$ .

#### *Распределение*

После внутривенного введения тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с РА центральный объем распределения составляет 3.5 л, периферический – 2.91 л, а объем распределения в равновесном состоянии составляет 6.41 л.

#### *Выведение*

Общий клиренс тоцилизумаба зависит от концентрации и представляет собой сумму линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс составляет 12.5 мл/ч. 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. Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) зависит от концентрации. Зависимый от концентрации кажущийся  $t_{1/2}$  для тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг, один раз в 4 недели, составляет 11 дней, а для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, один раз в 4 недели - 13 дней.

### **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Фармакокинетика тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Специальных исследований на больных с почечной недостаточностью не проводилось. У большинства пациентов, учтенных в популяционном фармакокинетическом анализе, была нормальная функция почек или нарушение функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта  $< 80$  мл/мин и  $\geq 50$  мл/мин), которое не влияло на фармакокинетику тоцилизумаба. Коррекции дозы тоцилизумаба пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести не требуется.

#### *Пол, раса, пожилой возраст*

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

### **Доклинические данные**

*Канцерогенность:* исследования по изучению канцерогенности тоцилизумаба не прово-

дились. Имеющиеся доклинические данные демонстрируют вклад плеiotропного ИЛ-6 на прогрессирование злокачественных новообразований и на устойчивость к апоптозу при различных формах рака. Эти данные не предполагают, что лечение тоцилизумабом приводит к существенному риску развития и прогрессирования рака. В соответствии с этим при проведении шестимесячных исследований по изучению хронической токсичности на яванских макаках и мышах с недостаточностью ИЛ-6 нарушения пролиферации не наблюдалось.

*Мутагенность:* стандартные генотоксические тесты как в прокариотических, так и в эукариотических клетках были отрицательными.

*Влияние на фертильность:* изучение влияния препарата на фертильность у соответствующего вида животных не проводилось. Однако, имеющиеся доклинические данные не предполагают влияния 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 эмбрио-фетальное развитие при внутривенном 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 исторического контроля для яванских макаков, содержащихся в неволе; отдельные случаи выкидыша/эмбрио-фетальной 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.

## **Показания**

Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата;  
активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез);  
беременность и период кормления грудью.

## **С осторожностью**

Рецидивирующие инфекции в анамнезе; сопутствующие заболевания, предрасполагающие к развитию инфекций (дивертикулит, сахарный диабет и др.); активное заболевание печени или печеночная недостаточность; нейтропения.

## **Беременность и период кормления грудью**

Безопасность и эффективность применения Актемры® при беременности изучены недостаточно. Исследования у обезьян не обнаружили дисморфогенетического потенциала препарата Актемра®. Однако, при введении препарата в высоких дозах обнаружен по-

вышенный риск спонтанного выкидыша/ эмбрио-фетальной гибели. Значение данной информации для людей не известно.

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

## Способ применения и дозы

### *Стандартное дозирование*

Внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг в течение, как минимум 1 ч, один раз в четыре недели.

Актемра® разводится до 100 мл стерильным 0.9 % раствором натрия хлорида в асептических условиях.

### *Приготовление раствора*

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).
2. Из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апирогенным), в асептических условиях отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для 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.
5. Перед введением необходимо осмотреть полученный раствор на предмет отсутствия посторонних частиц или изменения окраски.

Следует вводить только прозрачные или опалесцирующие бесцветные или светло-желтые растворы без видимых посторонних частиц.

### *Правила хранения раствора*

Приготовленный инфузионный раствор Актемры® 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°C до 8°C и только в том случае, если приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

### **Коррекция дозы при изменении лабораторных показателей (см. раздел «Побочное действие»)**

#### *Повышение активности печеночных ферментов*

| Значение показателя         | Коррекция лечения   |
|-----------------------------|---|
| Превышение ВГН* в >1-3 раза | При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого БПВП.<br>При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне снизить дозу Актемры® до 4 мг/кг или прервать лечение |

|  |  |
|--|--|
|  | препаратом до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ).<br>Возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.  |
| Превышение ВГН в >3-5 раз<br>(подтвержденное при повторном исследовании, см. раздел «Побочное действие») | Прервать лечение Актемрой® до снижения показателя до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в >1-3 раза (см. выше).<br>Прекратить лечение Актемрой® при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза. |
| Превышение ВГН в более чем 5 раз   | Прекратить лечение Актемрой®.  |

ВГН\* - верхняя граница нормы

#### *Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)*

| Значение показателя (число клеток x 10 <sup>9</sup> /л) | Коррекция лечения   |
|---|---|
| АЧН >1  | Дозу не изменять.   |
| АЧН 0.5-1   | Прервать лечение Актемрой®.<br>При увеличении показателя до >1 x 10 <sup>9</sup> /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 Актемрой®.   |

#### *Низкое число тромбоцитов*

| Значение показателя (число клеток x 10 <sup>3</sup> /мкл) | Коррекция лечения  |
|---|--|
| 50-100  | Прервать лечение Актемрой®.<br>При увеличении показателя >100 x 10 <sup>3</sup> /мкл, возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью. |
| <50   | Прекратить лечение Актемрой®.  |

#### **Дозирование в особых случаях**

*Дети:* безопасность и эффективность применения тоцилизумаба у детей не установлены.

*Пожилые пациенты:* коррекции дозы у пожилых пациентов (≥65 лет) не требуется.

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

*Пациенты с печеночной недостаточностью:* безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

#### **Побочное действие**

Следующие категории используются для описания частоты нежелательных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ).

*Инфекции:* очень часто - инфекции верхних дыхательных путей; часто – флегмона, инфекции, вызванные *Herpes simplex 1* и *Herpes zoster*; нечасто – дивертикулит.

*Со стороны системы пищеварения:* часто – язвы ротовой полости, гастрит; нечасто – стоматит.

*Со стороны кожи и ее придатков:* часто – сыпь, зуд; нечасто – крапивница.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль, головокружение.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – повышение АД.

*Со стороны организма в целом:* нечасто – реакции гиперчувствительности.

*Со стороны лабораторных показателей:* часто – лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз; нечасто – гипертриглицеридемия, повышение общего билирубина.

Ниже представлена дополнительная информация по отдельным нежелательным реакциям.

*Инфекции:* по данным контролируемых исследований частота инфекций при введении тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП составила 127 случаев на 100 пациенто-лет в сравнении с 112 случаев на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПВП. При проведении долгосрочных открытых исследований частота инфекций при терапии Актемрой® в комбинации с БПВП составила 116 на 100 пациенто-лет.

По данным контролируемых клинических исследований частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших Актемру® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, составила 5.3 случая на 100 пациенто-лет в сравнении с 3.9 случая на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПВП. При монотерапии Актемрой® частота серьезных инфекций составила 3.6 случаев на 100 пациенто-лет по сравнению с монотерапией метотрексатом (1.5 случаев на 100 пациенто-лет).

При проведении долгосрочных открытых исследований частота серьезных инфекций при терапии Актемрой® в комбинации с БПВП составила 3.9 на 100 пациенто-лет.

Регистрировались следующие серьезные инфекционные заболевания: пневмония, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes zoster*, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериальный артрит. Серьезные инфекции редко сопровождалась фатальным исходом. Сообщались случаи возникновения оппортунистических инфекций.

*Перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):* во время проведения контролируемых исследований продолжительностью 6 месяцев в группе пациентов, получавших Актемру®, нечасто (у 0.1% пациентов) отмечались случаи перфорации ЖКТ. Главным образом случаи перфорации ЖКТ сообщались как осложнения дивертикулита, и включали разлитой гнойный перитонит, перфорацию нижних отделов ЖКТ, свищ и абсцесс.

*Инфузионные реакции:* нежелательные реакции, связанные с введением препарата (определенные реакции, возникающие во время введения препарата или в течение 24 часов после введения), были выявлены у 6.9% пациентов, получавших 8 мг/кг Актемры® в комбинации с БПВП, и у 5.1% пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПВП. Нежелательными реакциями, которые отмечались во время введения препарата, главным образом были эпизоды повышения АД. Нежелательными реакциями, которые отмечались в течение 24 ч после окончания введения препарата, являлись головная боль и реакции со стороны кожных покровов (сыпь, крапивница). Эти реакции не приводили к ограничению терапии.

Частота анафилаксии (у 6 из 3778 пациентов) была в несколько раз выше у пациентов, получавших препарат в дозе 4 мг/кг, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 8

мг/кг. В контролируемых и открытых клинических исследованиях клинически значимые реакции гиперчувствительности, обусловленные введением Актемры® и потребовавшие прекращения лечения, отмечались у 13 из 3778 пациентов (0.3%). В основном, данные реакции наблюдались в период между второй и пятой инфузией Актемры®.

*Иммуногенность:* антитела к тоцилизумабу были выявлены у 46 из 2876 обследованных пациентов (1.6%). У 5 из них были отмечены медицински значимые реакции гиперчувствительности, что привело к полной отмене лечения. У 30 пациентов (1.1%), имевших нейтрализующие антитела, очевидной взаимосвязи между образованием этих антител и ответом на проводимое лечение не отмечалось.

### ***Изменения со стороны лабораторных показателей***

*Гематологические нарушения:* снижение числа нейтрофилов ниже  $1 \times 10^9$ /л было отмечено у 3.4% пациентов, которым Актемру® вводили в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, по сравнению с менее чем 0.1% пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПВП. Приблизительно в половине случаев снижение АЧН ниже  $1 \times 10^9$ /л возникало в пределах 8 недель после начала лечения. Снижение числа нейтрофилов ниже  $0.5 \times 10^9$ /л сообщалось у 0.3% пациентов, получавших Актемру® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП. Четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже  $1 \times 10^9$ /л и развитием серьезных инфекционных заболеваний не отмечалось.

Снижение числа тромбоцитов ниже  $100 \times 10^3$ /мкл было отмечено у 1.7% пациентов, получавших Актемру® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, по сравнению с менее чем 1% пациентов, получавшим плацебо в комбинации с БПВП. Данные изменения не сопровождались развитием эпизодов кровотечения.

*Повышение активности «печеночных» трансаминаз:* транзиторное повышение активности АЛТ/АСТ (более чем в 3 раза превышающее ВГН) наблюдалось у 2.1% пациентов, получавших Актемру® в дозе 8 мг/кг, и у 4.9% пациентов, получавших МТ. Данные изменения возникали у 6.5% пациентов, получавших Актемру® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, и у 1.5% пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПВП.

Присоединение к монотерапии тоцилизумабом препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием (например, МТ), приводило к увеличению частоты случаев повышения активности трансаминаз. Повышение активности АЛТ/АСТ более чем в 5 раз превышающее ВГН наблюдалось у 0.7% пациентов, получавших монотерапию Актемрой®, и у 1.4% пациентов, получавших Актемру® в комбинации с БПВП. При этом большинство пациентов прекратили терапию Актемрой®. Повышение активности печеночных трансаминаз не сопровождалось клинически значимым увеличением уровня прямого билирубина, а также клиническими проявлениями гепатита или печеночной недостаточности.

*Изменение показателей липидного обмена:* во время проведения контролируемых исследований продолжительностью 6 месяцев при терапии Актемрой® наблюдалось повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП). Стойкое повышение показателя общего холестерина  $>6.2$  ммоль/л (240 мг/дл) наблюдалось у 24% пациентов, а стойкое повышение показателя ЛПНП  $\geq 4.1$  ммоль/л – у 15% пациентов. У большинства пациентов индекс атерогенности не повышался, а повышение уровня общего холестерина эффективно корректировалось гиполипидемическими препаратами.

### **Передозировка**

Доступные данные о передозировке Актемры® 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 Актемру® в дозе до 28 мг/кг, хотя наблюдалась нейтропения, влияющая на снижение дозы.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Популяционный фармакокинетический анализ клинических исследований не выявил какого-либо воздействия МТ, нестероидных противовоспалительных препаратов или кортикостероидов на клиренс тоцилизумаба.

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. Исследования по изучению комбинированного применения тоцилизумаба с другими биологическими БПВП не проводились.

Поскольку образование печеночных изоферментов СYP450 подавляется под действием цитокинов (например ИЛ-6, который стимулирует хроническое воспаление), при проведении терапии средствами, ингибирующими действие цитокинов (например, тоцилизумаб), экспрессия изоферментов СYP450 может быть нарушена.

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

Влияние Актемры® на изоферменты СYP (кроме СYP2C19 и СYP2D6) имеет клиническое значение для препаратов, являющихся субстратами СYP450, с узким терапевтическим индексом и для которых дозы подбираются индивидуально.

Концентрация симвастатина (субстрат СYP3A4) через 1 неделю после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57% до аналогичной или немного повышенной концентрации симвастатина у здоровых добровольцев.

В начале или при завершении курса терапии Актемрой® следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства в индивидуально подобранных дозах, и которые метаболизируются посредством изоферментов СYP 450 3A4, 1A2 или 2C9 (например, аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензидиазепины). Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов возможно потребуется увеличение их дозы. Учитывая длительный  $t_{1/2}$  Актемры®, ее действие на активность СYP450 ферментов может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

### **Особые указания**

*Инфекции:* не следует начинать лечение Актемрой® пациентам с активными инфекционными заболеваниями. При развитии серьезных инфекций терапия Актемрой® должна быть прервана до устранения инфекции. Следует соблюдать осторожность при использовании Актемры® у пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (например, при дивертикулите, сахарном диабете).

Следует проявлять особую осторожность с целью раннего выявления серьезных инфекционных заболеваний у пациентов с РА, получающих биологические препараты, поскольку признаки или симптомы острого воспаления могут быть стерты, в связи с подавлением реакции острой фазы. Пациентов необходимо проинструктировать о немедленном обращении к врачу при любых симптомах, свидетельствующих о появлении инфекции, с целью своевременной диагностики и назначения необходимого лечения.

*Осложнения дивертикулита:* сообщались случаи перфорации дивертикула как осложнения дивертикулита. Следует соблюдать осторожность при применении Актемры® у пациентов с язвенным поражением органов ЖКТ или дивертикулитом в анамнезе. Пациен-

ты с признаками, потенциально указывающими на осложненный дивертикулит (боль в животе), должны быть немедленно обследованы с целью раннего выявления перфорации ЖКТ.

*Туберкулез:* до назначения Актемры<sup>®</sup>, как и при назначении других биологических препаратов для лечения РА, следует провести предварительное обследование пациентов на наличие латентного туберкулеза. При выявлении латентного туберкулеза следует провести стандартный курс антимикобактериальной терапии перед началом лечения Актемрой<sup>®</sup>.

*Иммунизация:* не следует проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией Актемрой<sup>®</sup>, поскольку безопасность подобного сочетания не установлена. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от пациентов, получающих живые вакцины, к пациентам, получающим тоцилизумаб.

*Реакции гиперчувствительности:* при инфузии Актемры<sup>®</sup> наблюдались серьезные реакции гиперчувствительности (у 0.3% пациентов). Необходимые для терапии анафилактических реакций препараты должны быть доступны для немедленного использования во время применения Актемры<sup>®</sup>.

*Активные заболевания печени и печеночная недостаточность:* терапия Актемрой<sup>®</sup>, особенно одновременно с метотрексатом (МТ), может быть ассоциирована с повышением активности «печеночных» трансаминаз. Следует проявлять осторожность у пациентов с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью, поскольку безопасность применения препарата у данных пациентов не изучалась в достаточном объеме.

*Нейтропения:* терапия Актемрой<sup>®</sup> ассоциировалась с более высокой частотой развития нейтропении. В клинических исследованиях нейтропения, связанная с лечением, не ассоциировалась с развитием серьезных инфекций. Следует проявлять осторожность при назначении Актемры<sup>®</sup> пациентам с нейтропенией, т.е. при АЧН  $<2.0 \times 10^9$  /л. При АЧН  $<0.5 \times 10^9$  /л лечение Актемрой<sup>®</sup> не рекомендуется. Следует мониторировать число нейтрофилов с 4 по 8 неделю после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от АЧН представлены в разделе «Способ применения и дозы».

*Тромбоцитопения:* терапия Актемрой<sup>®</sup> ассоциировалась со снижением числа тромбоцитов. В клинических исследованиях снижение числа тромбоцитов, связанное с лечением, не ассоциировалось с серьезными случаями кровотечений.

Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии Актемрой<sup>®</sup> при числе тромбоцитов ниже  $100 \times 10^3$  /мкл. Лечение не рекомендуется при числе тромбоцитов  $<50 \times 10^3$  /мкл.

Следует мониторировать число тромбоцитов с 4 по 8 неделю после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от числа тромбоцитов представлены в разделе «Способ применения и дозы».

*Повышение активности «печеночных» трансаминаз:* наблюдалось легкое или умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз без признаков печеночной недостаточности. Частота возникновения подобных изменений возрастала при использовании Актемры<sup>®</sup> совместно с препаратами, обладающими потенциальным гепатотоксическим действием (например, МТ). Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии Актемрой<sup>®</sup> у пациентов с показателем АЛТ/АСТ, превышающем ВГН более чем в 1.5 раза. Терапия Актемрой<sup>®</sup> не рекомендуется при показателе АЛТ/АСТ, превышающем ВГН более чем в 5 раз. Следует мониторировать АЛТ и АСТ с 4 по 8 неделю после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от активности «печеночных» трансаминаз представлены в разделе «Способ применения и дозы».

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

Следует оценивать показатели липидного обмена через 4-8 недель после начала терапии Актемрой®. При ведении пациентов следует руководствоваться национальными рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

#### ***Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами***

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Исходя из механизма действия и профиля безопасности, Актемра® не обладает таким действием.

#### **Форма выпуска и упаковка**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл

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 1 ЕФ), укупоренные крышкой из бутилкаучука, обжатые алюминиевыми колпачками и закрытые пластмассовыми крышками; цвет колпачка и крышки соответствует цвету, которым выделена дозировка препарата на этикетке флакона и на пачке. 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с картонными вкладышами (перегородками) внутри. На пачке имеется контроль вскрытия.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года 6 месяцев. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Производитель**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария, произведено Чугай Фарма Мануфактуринг Ко. Лтд., Япония

#### *Юридический адрес производителя:*

Чугай Фарма Мануфактуринг Ко. Лтд., 16-3 Кийохара Когуоданчи, Утсуномия-сити, То-чиги, 321-3231, Япония

Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd, 16-3 Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya-city, Tochigi, 321-3231, Japan

#### *Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:*

107031, Трубная площадь, д. 2

тел.: +7 (495) 229-29-99 , факс: +7 (495) 229-79-99