

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.09.2014 № 665
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13909/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 08.05.2019 № 1030

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АКТЕМРА®
(АСТЕМРА®)

Склад:

діюча речовина: tocilizumab;

1 мл концентрату містить 20 мг тоцилізумабу;

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

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

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

Фармакотерапевтична група.

Імуносупресанти. Інгібітори інтерлейкіну. Код АТХ L04A C07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тоцилізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів IgG₁, що одержують за допомогою ДНК-технології у клітинах яєчників китайського хом'ячка (СНО).

Тоцилізумаб селективно зв'язується та пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори ІЛ-6 (sIL-6R і mIL-6R). Продемонстровано, що тоцилізумаб інгібує sIL-6R і mIL-6R-опосередковані сигнали. ІЛ-6 є багатофункціональним прозапальним цитокіном, що продукується різними типами клітин, включаючи Т- і В-клітини, моноцити та фібробласти. ІЛ-6 залучений у різні фізіологічні процеси, такі як стимуляція секреції Іg, активація Т-клітин, стимуляція продукування білків гострої фази в печінці та стимуляція гемопоезу. ІЛ-6 залучений у патогенез різних захворювань, у тому числі запальних захворювань, остеопорозу та новоутворень.

Клінічна ефективність.

Ревматоїдний артрит (РА)

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

Клінічна відповідь

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

Значна клінічна відповідь

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

Рентгенологічна оцінка

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

Показники якості життя

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

Лабораторні показники

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

Тоцилізумаб порівняно з монотерапією адаліумабом.

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

У групі лікування тоцилізумабом була досягнута значно вища ефективність щодо зменшення активності захворювання протягом 24-х тижнів (зміни DAS28 і 20, 50, 70 за критеріями АКР) порівняно з групою лікування адаліумабом.

Пацієнти з раннім РА, які раніше не отримували лікування метотрексатом

В дворічному дослідженні за участю 1 162 пацієнтів з раннім РА від помірного до важкого ступеня (середня тривалість захворювання ≤ 6 місяців), які раніше не отримували лікування МТ, досліджувалась ефективність тоцилізумабу для внутрішньовенного введення в дозі 4 або 8 мг/кг кожні 4 тижні в комбінації з МТ або тоцилізумабу в якості монотерапії (8 мг/кг) і монотерапії МТ, щодо зменшення ознак, симптомів і швидкості прогресування ушкоджень

суглобів протягом 104-х тижнів. Первинна кінцева точка (частка пацієнтів у яких була досягнута ремісія по DAS28 (DAS28 < 2,6 на 24-му тижні) була досягнута у суттєво більшої частини пацієнтів у групі тоцилізумабу 8 мг/кг + МТ (44,8%, $p \leq 0,0001$) і у групі монотерапії тоцилізумабом (38,7%, $p \leq 0,0001$) в порівнянні з групою монотерапії МТ (15%). Група тоцилізумабу 8 мг/кг + МТ також продемонструвала статистично значимі результати щодо ключових вторинних кінцевих точок. Значно більша кількість відповідей на терапію була продемонстрована в групі монотерапії тоцилізумабом в дозі 8 мг/кг щодо всіх вторинних кінцевих точок, включаючи рентгенологічні кінцеві точки, в порівнянні з групою монотерапії МТ.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

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

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

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

Системні прояви

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

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

Зниження дози/відміна кортикостероїдів

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

Показники якості життя

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

Лабораторні показники

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

Активний поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Ефективність тоцилізумабу вивчалася у дослідженні WA19977 (яке складалося з трьох частин), включаючи відкриту розширену фазу у дітей з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом. Первинною кінцевою точкою була кількість пацієнтів з рецидивом за критеріями АКР30 через 40 тижнів відносно 16 тижня. У 48 % пацієнтів (48,1 %, 39/81), які отримували плацебо, розвинувся рецидив, порівняно з 25,6 % (21/82) пацієнтів, які отримували тоцилізумаб. При цьому різниця була статистично значущою ($p = 0,0024$).

Фармакокінетика.

Ревматоїдний артрит

Всмоктування

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу оцінювалися за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу даних 1793 хворих ревматоїдним артритом, які отримували інфузію тоцилізумабу (у дозі 4 мг/кг або 8 мг/кг) протягом 1 години кожні 4 тижні протягом 24 тижнів.

Для тоцилізумабу у дозі 8 мг/кг кожні 4 тижні характерні наступні показники: розрахункова середня (\pm стандартне відхилення) AUC у рівноважному стані – 35000 ± 15500 год \cdot мкг/мл, C_{\min} і C_{\max} – $9,74 \pm 10,5$ мкг/мл та $183 \pm 85,6$ мкг/мл відповідно. Коефіцієнти накопичення для AUC і C_{\max} низькі: 1,22 та 1,06 відповідно. Коефіцієнт накопичення був вище для C_{\min} (2,35), що очікувалося через нелінійний кліренс при низьких концентраціях. Було досягнуто рівноважного стану після першого введення і через 8 та 20 тижнів для C_{\max} , AUC і C_{\min} відповідно.

AUC, C_{\min} і C_{\max} тоцилізумабу зростали зі збільшенням маси тіла. При масі тіла ≥ 100 кг прогнозована середня (\pm стандартне відхилення) рівноважна AUC, C_{\min} і C_{\max} тоцилізумабу становили 55500 ± 14100 мкг \cdot год/мл, $19,0 \pm 12,0$ мкг/мл і 269 ± 57 мкг/мл відповідно. Оскільки дані показники перевищують середні значення експозиції у популяції пацієнтів, не рекомендується збільшення дози препарату вище 800 мг на 1 інфузію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

У пацієнтів з ревматоїдним артритом центральний об'єм розподілу становить 3,5 л, периферичний – 2,9 л, а об'єм розподілу у рівноважному стані становить 6,4 л.

Виведення

Після внутрішньовенного введення тоцилізумаб виводиться із системного кровотоку у два етапи. Загальний кліренс тоцилізумабу залежить від концентрації та є сумою лінійного та нелінійного кліренсу. Лінійний кліренс становить 12,5 мл/год. Нелінійний кліренс, що залежить від концентрації, має найбільше значення при низьких концентраціях тоцилізумабу. При більш високих концентраціях тоцилізумабу переважає лінійний кліренс у зв'язку з насиченням шляху нелінійного кліренсу. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) залежить від концентрації. При рівноважному стані, який був досягнутий після застосування дози препарату 8 мг/кг кожні 4 тижні, ефективний період напіввиведення $t_{1/2}$ знижувався паралельно до зниження концентрації в інтервалі доз з 14 до 8 днів.

Лінійність

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу не змінюються протягом часу. Найбільше дозозалежне збільшення AUC і C_{\min} відзначається для доз 4 і 8 мг/кг кожні чотири тижні. C_{\max} збільшується прямо пропорційно до збільшення дози. У рівноважному стані розрахункові AUC і C_{\min} були у 2,7 і 6,5 раз вищі при дозі 8 мг/кг порівняно з дозою 4 мг/кг відповідно.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

Фармакокінетика тоцилізумабу оцінювалася за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних 75 пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, які отримували терапію тоцилізумабом у дозі 8 мг/кг (пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг) чи у дозі 12 мг/кг (пацієнти з масою тіла < 30 кг) кожні 2 тижні.

Розрахункові середні (\pm стандартне відхилення) AUC_{2 тижні}, C_{\max} і C_{\min} тоцилізумабу становили 32200 ± 9960 мкг \cdot год/мл, $245 \pm 57,2$ мкг/мл і $57,5 \pm 23,3$ мкг/мл відповідно. Коефіцієнт накопичення для C_{\min} (12 тижнів/тиждень 2) становив $3,2 \pm 1,3$. C_{\min} тоцилізумабу стабілізувалася після 12-го тижня. Середні розрахункові параметри експозиції тоцилізумабу були порівнюваними між двома групами пацієнтів з різною масою тіла.

У пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом центральний об'єм розподілу становив 35 мл/кг, периферичний об'єм розподілу – 60 мл/кг, що призводило до об'єму розподілу у рівноважному стані – 95 мл/кг.

Лінійний кліренс оцінювався як параметр популяційного фармакокінетичного аналізу та становив 0,142 мл/год/кг. Період напіввиведення тоцилізумабу у пацієнтів із системним

ювенільним ідіопатичним артритом через 12 тижнів становить близько 23 днів для обох вагових категорій пацієнтів (8 мг/кг для пацієнтів з масою тіла ≥ 30 кг та 12 мг/кг для пацієнтів з масою тіла < 30 кг).

Активний поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Фармакокінетика тоцилізумабу оцінювалася за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних 188 пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом.

Для тоцилізумабу у дозі 8 мг/кг (пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг) кожні 4 тижні характерні наступні показники: розрахункова середня (\pm стандартне відхилення) $AUC_{4 \text{ тижні}}$, C_{\max} і C_{\min} тоцилізумабу становили 29500 ± 8660 мкг•год/мл, 182 ± 37 мкг/мл та $7,49 \pm 8,20$ мкг/мл відповідно.

Для тоцилізумабу у дозі 10 мг/кг (пацієнти з масою тіла < 30 кг) кожні 4 тижні характерні наступні показники: розрахункова середня (\pm стандартне відхилення) $AUC_{4 \text{ тижні}}$, C_{\max} і C_{\min} тоцилізумабу становили 23200 ± 6100 мкг•год/мл, 175 ± 32 мкг/мл та $2,35 \pm 3,59$ мкг/мл, відповідно.

Коефіцієнт накопичення для $AUC_{4 \text{ тижні}}$ становив 1,05 і 1,16, а для C_{\min} становив 1,43 і 2,22 для дозування 10 мг/кг (пацієнти з масою тіла < 30 кг) та 8 мг/кг (пацієнти з масою тіла ≥ 30 кг) відповідно. Накопичення для C_{\max} не спостерігалось.

У пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом центральний об'єм розподілу становив 50 мл/кг, периферичний об'єм розподілу – 53 мл/кг, що призводило до об'єму розподілу в рівноважному стані – 103 мл/кг.

Лінійний кліренс оцінювався як параметр популяційного фармакокінетичного аналізу та становив 0,146 мл/год/кг. Період напіввиведення тоцилізумабу у пацієнтів з активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом протягом інтервалу дозування у рівноважному стані становить близько 16 днів для обох вагових категорій пацієнтів (8 мг/кг для пацієнтів з масою тіла ≥ 30 кг та 10 мг/кг для пацієнтів з масою тіла < 30 кг).

Фармакокінетика в особливих клінічних групах

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Ревматоїдний артрит

Актемра® у комбінації з метотрексатом показана для:

- лікування важкого, активного і прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували лікування метотрексатом;
- лікування ревматоїдного артриту із середнім чи високим ступенем активності у дорослих, у яких спостерігалася неналежна відповідь або непереносимість попередньої терапії одним або більше захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом або антагоністом фактора некрозу пухлини.

У таких пацієнтів препарат Актемра® можна призначати у вигляді монотерапії у випадку непереносимості метотрексату або якщо продовження лікування метотрексатом є недоречним. При призначенні в комбінації з метотрексатом препарат Актемра® гальмує прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну функцію.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

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

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

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

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих пацієнтів.

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

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

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

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

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

На початку чи при завершенні курсу терапії препаратом Актемра® необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують лікарські засоби в індивідуально підібраних дозах, і які метаболізуються за допомогою ізоферментів CYP450 3A4, 1A2 чи 2C9 (наприклад, аторвастатин, блокатори кальцієвих каналів, теофілін, варфарин, фенпрокоумон, фенітоїн, циклоспорин чи бензодіазепіни). Для забезпечення терапевтичної дії цих препаратів може виникнути потреба у підвищенні їх дози. Враховуючи тривалий $t_{1/2}$ препарату Актемра®, її вплив на активність CYP450 ферментів може зберігатись протягом декількох тижнів після припинення терапії.

Особливості застосування.

Інфекції: у пацієнтів, які отримують імуносупресивні засоби, у тому числі тоцилізумаб, спостерігалися випадки серйозних інфекцій (іноді з летальним наслідком) (див. розділ «Побічні реакції»). Не можна розпочинати лікування препаратом Актемра® пацієнтам з активними інфекційними захворюваннями. При розвитку серйозних інфекцій терапію препаратом Актемра® слід припинити до усунення інфекції. Слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату Актемра® у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями в анамнезі, а також при супутніх захворюваннях, що сприяють розвитку інфекцій (дивертикуліт, цукровий діабет та інтерстиціальне захворювання легень).

Слід бути особливо обережним з метою раннього виявлення серйозних інфекційних захворювань у пацієнтів з помірним або тяжким ревматоїдним артритом або пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом, або поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, які отримують біологічні препарати, оскільки ознаки чи симптоми гострого запалення можуть бути стертими через пригнічення реакції гострої фази. Слід враховувати ефекти тоцилізумабу на С-реактивний білок, нейтрофіли, симптоми та ознаки інфекцій при оцінці можливості розвитку інфекції у пацієнта. Пацієнтів і батьків/опікунів дітей із системним ювенільним ідіопатичним артритом або поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом необхідно проінформувати про необхідність негайного звернення до лікаря при виникненні будь-яких симптомів, які свідчать про появу інфекції, з метою своєчасної діагностики та призначення необхідного лікування.

Туберкульоз: перед призначенням препарату Актемра[®], як і при призначенні інших біологічних препаратів для лікування ревматоїдного артриту та системного ювенільного ідіопатичного артриту і поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, необхідно провести попереднє обстеження пацієнтів на наявність латентного туберкульозу. При виявленні латентного туберкульозу необхідно провести стандартний курс антимікобактеріальної терапії перед початком лікування препаратом Актемра[®]. Лікарям слід пам'ятати про ризик хибнонегативних результатів туберкулінового шкірного тесту і результатів інтерферон гамма туберкулінового аналізу крові, особливо у тяжкохворих пацієнтів і пацієнтів з імунодефіцитом.

Пацієнтів слід проінструктувати, що у разі появи ознак/симптомів (зокрема персистуючого кашлю, виснаження/втрати маси тіла, субфебрильної температури тіла), які можуть свідчити про розвиток туберкульозної інфекції під час або після терапії препаратом Актемра[®], слід звернутися до лікаря.

Реактивація вірусних інфекцій: при застосуванні біологічних препаратів спостерігалася реактивація вірусних інфекцій (наприклад, гепатиту В). Пацієнти, які мали позитивний результат при скринінговому обстеженні на гепатит, не включалися в клінічні дослідження препарату Актемра[®].

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

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

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

Підвищення активності печінкових трансаміназ: у клінічних дослідженнях застосування тоцилізумабу часто спостерігалася транзиторне або періодичне, легке чи помірне підвищення активності печінкових трансаміназ без ознак печінкової недостатності.

Додавання потенційно гепатотоксичних препаратів (метотрексату) до тоцилізумабу призводило до збільшення частоти подібного підвищення ферментів. При наявності клінічних показань необхідно розглянути питання щодо проведення інших досліджень функцій печінки, включаючи визначення рівня білірубину.

Слід дотримуватися обережності при вирішенні питання про початок лікування препаратом Актемра® у пацієнтів з показником АЛТ/АСТ, який перевищує верхню межу норми (ВМН) більше ніж у 1,5 рази. Терапія не рекомендується при показнику АЛТ/АСТ, який перевищує ВМН більш ніж у 5 разів.

У хворих на ревматоїдний артрит необхідно моніторувати рівні АЛТ і АСТ кожні 4-8 тижнів протягом перших 6 місяців лікування, з наступним проведенням контролю кожні 12 тижнів. Рекомендації щодо дозування препарату залежно від активності печінкових трансамініз представлені у розділі «Спосіб застосування та дози». При підвищенні рівнів АЛТ або АСТ у 3-5 разів вище ВМН, підтверженому повторними тестами, лікування препаратом слід перервати.

У пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом та поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом рівні АЛТ і АСТ слід моніторувати під час другої інфузії, а в подальшому відповідно до клінічної практики (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Відхилення з боку крові: після лікування тоцилізумабом у дозі 8 мг/кг в комбінації з метотрексатом відзначалося зменшення кількості нейтрофілів та тромбоцитів. У пацієнтів, які раніше отримували лікування антагоністами фактору некрозу пухлини, може бути підвищений ризик розвитку нейтропенії.

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

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

У пацієнтів з ревматоїдним артритом кількість нейтрофілів та тромбоцитів слід перевіряти кожні 4-8 тижнів з моменту початку лікування препаратом Актемра® і надалі – відповідно до стандартної клінічної практики. Рекомендації щодо корекції дози, виходячи з рівня АЧН та кількості тромбоцитів, наведені в розділі «Спосіб застосування та дози».

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

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

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

Неврологічні розлади: слід проявляти особливу обережність з метою раннього виявлення симптомів, які, можливо, вказують на розвиток демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи. На даний час здатність тоцилізумабу спричинити демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи невідома.

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

Вакцинація: не слід проводити імунізацію живими та живими ослабленими вакцинами одночасно з лікуванням препаратом Актемра[®], оскільки безпека подібного поєднання не встановлена. Рекомендується до початку лікування препаратом Актемра[®] усім пацієнтам, особливо пацієнтам із системним ювенільним ідіопатичним артритом та поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом у разі можливості була проведена вакцинація згідно з діючим національним календарем щеплень. Слід дотримуватися інтервалу (згідно з діючими рекомендаціями щодо імунізації пацієнтів, які отримують лікування імуносупресивними засобами) між імунізацією живими вакцинами і початком терапії препаратом Актемра[®].

Ризик виникнення розладів з боку серцево-судинної системи: пацієнти з ревматоїдним артритом при наявності факторів ризику (наприклад, артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії), мають підвищений ризик виникнення розладів з боку серцево-судинної системи, що піддаються лікуванню у рамках звичайного стандартного лікування.

Комбіноване застосування з антагоністами фактору некрозу пухлини: досвід одночасного застосування препарату Актемра[®] та антагоністів фактору некрозу пухлини або будь-яких інших біологічних препаратів для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом або системним ювенільним ідіопатичним артритом або поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом відсутній. Не рекомендується одночасно застосовувати препарат Актемра[®] з іншими біологічними препаратами.

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

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

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

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Годування груддю

Невідомо, чи проникає препарат Актемра[®] у грудне молоко людини. Проникнення тоцилізумабу у грудне молоко тварин не досліджувалося. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення лікування препаратом Актемра[®] слід приймати, виходячи з оцінки користі грудного годування для дитини та користі проведення лікування препаратом Актемра[®] для жінки.

Фертильність

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Ревматоїдний артрит

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

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

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

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

Підвищення активності печінкових ферментів

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

*ВМН – верхня межа норми

Низьке абсолютне число нейтрофілів (АЧН)

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

Низьке число тромбоцитів

Значення показника (число клітин x 10 ³ /мкл)	Корекція лікування
50-100	Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника >100 x 10 ³ /мкл відновити лікування препаратом у дозі 4 мг/кг і підвищити дозу до 8 мг/кг відповідно до клінічної необхідності.
<50	Припинити лікування препаратом Актемра®.

Системний ювенільний ідіопатичний артрит

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

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

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

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

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

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

У разі необхідності рекомендується провести корекцію дози чи припинити застосування одночасно призначених метотрексату та/або інших лікарських засобів та перервати застосування тоцилізумабу до оцінки клінічної ситуації. Оскільки існує багато супутніх захворювань, що можуть вплинути на лабораторні показники при системному ювенільному ідіопатичному артриті, рішення про припинення прийому тоцилізумабу у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на основі медичної оцінки кожного пацієнта.

Підвищення активності печінкових ферментів

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

*ВМН – верхня межа норми

Низьке абсолютне число нейтрофілів (АЧН)

Значення показника (число клітин $\times 10^9/\text{л}$)	Корекція лікування
АЧН >1	Дозу не змінювати.
АЧН 0,5-1	Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника до $>1 \times 10^9/\text{л}$ відновити лікування препаратом Актемра®.
АЧН $<0,5$	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення лікування препаратом Актемра® пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на основі медичної оцінки кожного пацієнта.

Низьке число тромбоцитів

Значення показника (число клітин $\times 10^3/\text{мкл}$)	Корекція лікування
50-100	У разі необхідності слід провести корекцію дози одночасно призначеного метотрексату. Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника $>100 \times 10^3/\text{мкл}$ відновити лікування препаратом Актемра®.
<50	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення лікування препаратом Актемра® у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на основі медичної оцінки кожного пацієнта.

Зменшення дози тоцилізумабу не вивчалось у хворих на системний ювенільний ідіопатичний артрит.

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

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

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

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

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

Підвищення активності печінкових ферментів

Значення показника	Корекція лікування
Перевищення ВМН у >1-3 рази	У разі необхідності слід провести корекцію одночасно призначеного метотрексату. При стійкому підвищенні активності трансаміназ у цьому діапазоні слід перервати лікування препаратом Актемра® до нормалізації показників АЛТ/АСТ.
Перевищення ВМН у >3-5 разів	У разі необхідності слід провести корекцію одночасно призначеного метотрексату. Перервати лікування препаратом Актемра® до зниження показника до рівня, що перевищує ВМН в <3 рази; далі дотримуватися рекомендацій для перевищення ВМН в >1-3 рази.
Перевищення ВМН у >5 разів	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення прийому препарату Актемра® для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на основі медичної оцінки кожного пацієнта.

Низьке абсолютне число нейтрофілів (АЧН)

Значення показника (число клітин $\times 10^9/\text{л}$)	Корекція лікування
АЧН >1	Дозу не змінювати.
АЧН 0,5-1	Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника до $>1 \times 10^9/\text{л}$, відновити лікування препаратом Актемра®.
АЧН <0,5	Припинити лікування препаратом Актемра®. Рішення про припинення прийому препарату Актемра® для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом у результаті відхилення лабораторних показників від норми має базуватися на основі медичної оцінки кожного пацієнта.

Низьке число тромбоцитів

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

Зниження дози тоцилізумабу в результаті відхилення лабораторних показників від норми не вивчалось у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом.

Існуючі дані підтверджують, що покращення клінічних показників спостерігається протягом 12 тижнів від початку лікування препаратом Актемра®. Необхідно ретельно переглянути

питання щодо подовження лікування у пацієнтів, у яких відсутні ознаки покращення стану здоров'я у діапазоні проведеного лікування.

Дозування в особливих випадках.

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

Пацієнти літнього віку: корегування дози не потребується пацієнтам літнього віку (≥ 65 років).

Пацієнти з нирковою недостатністю: корегування дози не потребується пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня. Застосування тоцилізумабу для пацієнтів з нирковою недостатністю помірного та тяжкого ступеня не вивчалось. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок у таких пацієнтів.

Пацієнти з печінковою недостатністю: ефективність та безпека застосування тоцилізумабу не встановлені, тому рекомендації з дозування надати не можна.

Приготування розчину

Тільки розчини, що представляють собою прозору або опалесціючу безбарвну або блідо-жовтого кольору рідину без видимих сторонніх домішок, можуть бути використані для розведення.

Для пацієнтів із ревматоїдним артритом та пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом з масою тіла ≥ 30 кг

1. Розрахувати кількість препарату, необхідну для введення пацієнту (з розрахунку 0,4 мл на 1 кг маси тіла (0,4 мл/кг)).
2. З інфузійного флакона (пакета), який містить 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду (розчин повинен бути стерильним та апірогенним), в асептичних умовах відібрати одноразовим стерильним шприцом кількість 0,9 % розчину натрію хлориду, рівну розрахунковій для введення кількості препарату Актемра®.
3. Другим одноразовим стерильним шприцом в асептичних умовах з флакона з препаратом Актемра® відібрати розраховану кількість препарату і ввести його в інфузійний флакон (пакет) з 0,9 % розчином натрію хлориду; в результаті об'єм приготованого розчину повинен бути рівним 100 мл.
4. Для перемішування обережно перевертати флакон (пакет) для запобігання піноутворення.
5. Перед введенням необхідно оглянути отриманий розчин на предмет відсутності сторонніх часток чи зміни забарвлення.

Приготування розчину для пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом з масою тіла < 30 кг

1. Розрахувати кількість препарату, необхідну для введення пацієнту (з розрахунку 0,6 мл на 1 кг маси тіла (0,6 мл/кг)).
2. З інфузійного флакона (пакета), який містить 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду (розчин повинен бути стерильним та апірогенним), в асептичних умовах відібрати одноразовим стерильним шприцом кількість 0,9 % розчину натрію хлориду, рівну розрахунковій для введення кількості препарату Актемра®.
3. Другим одноразовим стерильним шприцом в асептичних умовах з флакона з препаратом Актемра® відібрати розраховану кількість препарату і ввести його в інфузійний флакон (пакет) з 0,9 % розчином натрію хлориду; в результаті об'єм приготованого розчину повинен бути рівним 50 мл.
4. Для перемішування обережно перевертати флакон (пакет) для запобігання піноутворення.
5. Перед введенням необхідно оглянути отриманий розчин на предмет відсутності сторонніх часток чи зміни забарвлення.

Необхідно вводити лише прозорі чи опалесціючі безбарвні або блідо-жовтого кольору розчини без видимих сторонніх домішок.

Приготування розчину для пацієнтів із поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом з масою тіла < 30 кг

1. Розрахувати кількість препарату, необхідну для введення пацієнту (з розрахунку 0,5 мл на 1 кг маси тіла (0,5 мл/кг)).

2. З інфузійного флакона (пакета), який містить 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду (розчин повинен бути стерильним та апірогенним), в асептичних умовах відібрати одноразовим стерильним шприцом кількість 0,9 % розчину натрію хлориду, рівну розрахунковій для введення кількості препарату Актемра®.

3. Другим одноразовим стерильним шприцом в асептичних умовах з флакона з препаратом Актемра® відібрати розраховану кількість препарату і ввести його в інфузійний флакон (пакет) з 0,9 % розчином натрію хлориду; в результаті об'єм приготованого розчину повинен бути рівним 50 мл.

4. Для перемішування обережно перевертати флакон (пакет) для запобігання піноутворення.

5. Перед введенням необхідно оглянути отриманий розчин на предмет відсутності сторонніх часток чи зміни забарвлення.

Необхідно вводити лише прозорі чи опалесціючі безбарвні або блідо-жовтого кольору розчини без видимих сторонніх домішок.

Правила зберігання розчину

Препарат Актемра® у формі стерильного концентрату для розчину для інфузій не містить консервантів.

Приготований (розведений) інфузійний розчин препарату Актемра® фізично та хімічно стабільний в 0,9 % розчині натрію хлориду протягом 24 годин при температурі 30 °С.

З мікробіологічної точки зору приготований розчин потрібно використати негайно.

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

Діти.

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

Передозування.

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

Діти

Випадків передозування у дітей не спостерігалось.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження

Ревматоїдний артрит (РА)

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

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

Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко поширені ($> 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$). У кожній групі частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

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

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

З боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені – висипання, свербіж, кропив'янка.

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

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

З боку судин: поширені – артеріальна гіпертензія.

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

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

Загальні розлади: поширені – периферичні набряки, реакції гіперчутливості.

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

З боку органів зору: поширені – кон'юнктивіт.

З боку нирок: непоширені – нефролітіаз.

З боку ендокринної системи: непоширені – гіпотиреоз.

Нижче наведена додаткова інформація щодо окремих небажаних реакцій.

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

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

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

Інтерстиціальна хвороба легень: порушення функції легень може підвищувати ризик розвитку інфекцій. Існують постмаркетингові повідомлення про інтерстиціальну хворобу легень (включаючи пневмоніт та легенеvий фіброз), деякі захворювання мали летальні наслідки.

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

Інфузійні реакції: під час проведення 6-місячних контрольованих досліджень небажані реакції, пов'язані з введенням препарату (окремі реакції, які виникають під час введення препарату чи протягом 24 годин після введення), були виявлені у 6,9 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра® у дозі 8 мг/кг в комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом, та 5,1 % пацієнтів, які отримували плацебо + захворювання-модифікуючий протизапальний препарат. Небажаними реакціями, які відзначалися під час

введення препарату, в основному були епізоди підвищення артеріального тиску. Небажаними реакціями, які спостерігалися протягом 24 годин після завершення введення препарату, були головний біль і реакції з боку шкіри (висипання, кропив'янка). Ці реакції не призводили до обмеження терапії.

Частота анафілаксії (у 8 з 4009 пацієнтів, 0,2 %) була в декілька разів вищою у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 4 мг/кг, ніж у пацієнтів, які отримували препарат у дозі 8 мг/кг. У контрольованих і відкритих клінічних дослідженнях клінічно значущі реакції гіперчутливості, зумовлені введенням препарату Актемра[®], та які вимагали припинення лікування, спостерігалися у 56 з 4009 пацієнтів (1,4 %). В основному вказані реакції спостерігалися в період між другою та п'ятою інфузією препарату Актемра[®] (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Зміна з боку лабораторних показників

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

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

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

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

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

Підвищення активності печінкових трансаміназ: у ході проведення 6-місячних контрольованих клінічних досліджень транзиторне підвищення активності АЛТ/АСТ (перевищення ВМН більш ніж у 3 рази) спостерігалось у 2,1 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра[®] в дозі 8 мг/кг, і у 4,9 % пацієнтів, які отримували метотрексат. Ці зміни виникли у 6,5 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра[®] в дозі 8 мг/кг у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом, та у 1,5 % пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом. Додавання до монотерапії тоцилізумабом препаратів, що мають потенційно гепатотоксичну дію (наприклад, метотрексату), призводило до збільшення частоти випадків підвищення активності трансаміназ. Підвищення активності АЛТ/АСТ, яке перевищує ВМН більш ніж у 5 разів, спостерігалось у 0,7 % пацієнтів, які отримували монотерапію препаратом Актемра[®], і у 1,4 % пацієнтів, які отримували препарат Актемра[®] у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом. При цьому у більшості пацієнтів терапію препаратом Актемра[®] припинили. Підвищення активності печінкових трансаміназ не супроводжувалося клінічно значущим підвищенням рівня прямого білірубину, а також

клінічними проявами гепатиту або печінкової недостатності. Протягом подвійного сліпого контрольованого періоду при рутинному лабораторному моніторингу частота підвищення рівня непрямого білірубіну вище верхньої межі норми у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом становила 6,2 %. Загалом у 5,8 % пацієнтів спостерігалось підвищення рівня непрямого білірубіну від 1 до 2 разів вище верхньої межі норми та у 0,4 % – більше ніж у 2 рази вище ВМН.

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

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

Підвищення рівня показників ліпідного обміну ефективно коригувалося гіполіпідемічними препаратами.

В усій контрольованій і усій досліджуваній популяції характер і частота підвищення рівня показників ліпідного обміну відповідала результатам, зареєстрованим у 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Злоякісні новоутворення

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

Реакції з боку шкіри

Про випадки синдрому Стівенса-Джонсона в постмаркетинговий період повідомлялося дуже рідко.

Діти

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

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

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

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

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто: інфузійні реакції¹.

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

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

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

Пацієнти з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом

Безпека тоцилізумабу у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом вивчалася у 188 пацієнтів віком від 2 до 17 років. Загальна експозиція становила 184,4 пацієнто-років. Частота виникнення побічних реакцій у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом вказана вище. Типи побічних реакцій у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом були подібними до побічних реакцій у пацієнтів з РА і системним ювенільним ідіопатичним артритом. Порівняно з дорослими пацієнтами з РА, назофарингіт, головний біль, нудота і зменшення числа нейтрофілів реєструвалися частіше у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом. Підвищення рівня холестерину реєструвалося рідше у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, ніж у дорослих пацієнтів з РА.

Інфекції

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

Інфузійні реакції

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

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

Імуногенність

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

Нейтрофіли

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

Тромбоцити

Протягом стандартного лабораторного моніторингу у всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, зменшення числа тромбоцитів $\leq 50 \times 10^3$ /мкл спостерігалось у 1 % пацієнтів без асоційованої кровотечі.

Підвищення активності печінкових трансаміназ

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

Зміна показників ліпідного обміну

Протягом стандартного лабораторного моніторингу у всіх пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, підвищення показника загального холестерину в >1,5-2 рази від ВМН спостерігалось у одного пацієнта (0,5 %) і підвищення рівня ЛПНЩ в >1,5-2 рази від ВМН – у одного пацієнта (0,5 %).

Пацієнти з системним ювенільним ідіопатичним артритом

Безпека тоцилізумабу у пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом вивчалася у 112 дітей віком від 2 до 17 років. У 12-тижневому подвійному сліпому контрольованому періоді клінічного дослідження 75 пацієнтів отримували лікування тоцилізумабом (8 мг/кг чи 12 мг/кг залежно від маси тіла). Через 12 тижнів чи під час переходу на тоцилізумаб внаслідок погіршення перебігу захворювання пацієнти отримували лікування у відкритому розширеному періоді, що продовжується.

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

Інфекції: у 12-тижневому контрольованому дослідженні частота всіх інфекцій в групі тоцилізумабу становила 344,7 на 100 пацієнто-років і 287 на 100 пацієнто-років в групі плацебо. У відкритому розширеному періоді, що продовжується (частина II), загальна частота інфекцій залишалася подібною – 306,6 на 100 пацієнто-років.

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

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

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

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

Імуногенність: дослідження на наявність антитіл до тоцилізумабу проводилося в усіх 112 пацієнтів. Антитіла до тоцилізумабу були виявлені у двох пацієнтів. У одного з цих пацієнтів спостерігалися реакції гіперчутливості, що призвели до повної відміни тоцилізумабу. Випадки виявлення антитіл до тоцилізумабу можуть бути недооцінені через вищу концентрацію тоцилізумабу в організмі дитини порівняно з дорослим.

Нейтрофіли: протягом рутинного лабораторного моніторингу у 12-тижневому контрольованому дослідженні зменшення числа нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалось у 7 % пацієнтів у групі тоцилізумабу і не спостерігалось в групі плацебо.

У відкритому розширеному періоді, що продовжується, зменшення числа нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалось у 15 % пацієнтів в групі тоцилізумабу.

Тромбоцити: протягом рутинного лабораторного моніторингу у 12-тижневому контрольованому дослідженні зменшення числа тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$ спостерігалось у 1 % пацієнтів у групі тоцилізумабу і у 3 % в групі плацебо.

У відкритому розширеному періоді, що продовжується, зменшення числа тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$ спостерігалось у 3 % пацієнтів у групі тоцилізумабу. Ці зміни не супроводжувалися розвитком епізодів кровотеч.

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

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

Імуноглобулін G: протягом терапії знижуються рівні IgG. В різні точки дослідження зниження нижче нормальної межі спостерігалось у 15 пацієнтів.

Зміна показників ліпідного обміну: протягом рутинного лабораторного моніторингу у 12-тижневому контрольованому дослідженні підвищення показника загального холестерину від $>1,5 \times \text{ВМН}$ до $2 \times \text{ВМН}$ спостерігалось у 1,5 % пацієнтів у групі тоцилізумабу і у 0 % в групі плацебо. Підвищення рівня ЛПНЩ від $>1,5 \times \text{ВМН}$ до $2 \times \text{ВМН}$ спостерігалось у 1,9 % пацієнтів у групі тоцилізумабу і у 0 % у групі плацебо.

У відкритому розширеному періоді, що продовжується, характер і частота підвищення рівня показників ліпідного обміну відповідала результатам, зареєстрованим у 12-місячному контрольованому клінічному дослідженні.

Термін придатності.

2 роки і 6 місяців.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. 4303, Кайсераугст, Швейцарія

Дата останнього перегляду.

08.05.2019