

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.01.2015 № 32
Ресстраційне посвідчення
№ UA/13909/02/01

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

ІНСТРУКЦІЯ
для застосування медичного імунобіологічного препарату

АКТЕМРА®
(АСТЕМРА®)

Склад:

діюча речовина: tocilizumab;

1 попередньо наповнений шприц містить тоцилізумабу 162 мг/0,9 мл;

допоміжні речовини: полісорбат 80, L-аргінін, L-аргініну гідрохлорид, L-метіонін, L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина від прозорої безбарвної до злегка жовтуватої, сильно опалесціючої, з величиною опалесцентності не більше 30,0 турбідиметричних одиниць за формазином, забарвлена не інтенсивніше ніж еталон Y4.

Фармакотерапевтична група.

Імуносупресанти, інгібітори інтерлейкіну.

Код АТХ L04A C07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тоцилізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, дія якого спрямована до людських розчинних та мембранних рецепторів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів G1 (IgG1).

Механізм дії

Тоцилізумаб специфічно зв'язується як з розчинними, так і з мембранними рецепторами 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 виробляється різними типами клітин, включаючи Т- і В-клітини, моноцити та фібробласти. ІЛ-6 залучений у різноманітні фізіологічні процеси, такі як стимуляція секреції імуноглобулінів, активація Т-клітин, стимуляція продукування білків гострої фази в печінці та стимуляція гемопоезу. ІЛ-6 залучений в патогенез різних захворювань, у тому числі запальних захворювань, остеопорозу та новоутворень.

Фармакодинамічні ефекти

У клінічних дослідженнях тоцилізумабу спостерігалось різке зменшення рівнів С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і амілоїду А в сироватці крові (САА). Відповідно до впливу на реакенти гострої фази лікування тоцилізумабом було пов'язано зі зменшенням кількості тромбоцитів в межах нормального діапазону. Спостерігалось підвищення рівня гемоглобіну завдяки дії тоцилізумабу, яке призводило до зменшення ефекту ІЛ-6 на продукування гепсидину, і, в свою чергу, до збільшення наявності заліза. У пацієнтів, яких лікували тоцилізумабом, вже на другий тиждень спостерігалось зменшення рівнів СРБ до меж норми, яке підтримувалося протягом лікування.

У здорових добровольців, яким призначався тоцилізумаб у дозах від 2 до 28 мг/кг внутрішньовенно і від 81 до 162 мг підшкірно, абсолютне число нейтрофілів знизилося до найнижчого рівня на 2-5-й день після призначення. Згодом число нейтрофілів поверталось до вихідного рівня, що залежало від дози. Пацієнти з ревматоїдним артритом (РА) після призначення тоцилізумабу демонструють, порівняно із здоровими людьми, зниження абсолютного числа нейтрофілів.

Ефективність тоцилізумабу при введенні підшкірно у послабленні симптомів РА та рентгенологічну відповідь оцінювали у двох рандомізованих, подвійних сліпих, контрольованих, багатоцентрових дослідженнях. У дослідження I (ПШ-I) були включені пацієнти віком > 18 років з помірним або тяжким активним РА, діагностованим відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів (АКР), які мали на початку дослідження принаймні 4 суглоби з болем і 4 суглоби з набряком. Всі пацієнти отримували базову небіологічну терапію захворювання-модифікувальними протизапальними препаратами (ЗМПП). Для дослідження II (ПШ-II) були залучені пацієнти віком > 18 років з помірним або тяжким активним РА, діагностованим відповідно до критеріїв АКР, які мали на початку дослідження принаймні 8 суглобів з болем і 6 суглобів із набряком.

Переведення з внутрішньовенного введення 8 мг/кг один раз на 4 тижні на підшкірне застосування 162 мг один раз на тиждень впливає на експозицію в пацієнта. Ступінь зміни залежить від маси тіла пацієнта (збільшена у пацієнтів з малою масою тіла та зменшена у пацієнтів з великою масою тіла), але клінічний результат відповідає такому, що спостерігався у пацієнтів при внутрішньовенному введенні.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу оцінювалися за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу бази даних 1759 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували підшкірну ін'єкцію тоцилізумабу у дозі 162 мг 1 раз на тиждень, 162 мг 1 раз на 2 тижні або 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні протягом 24 тижнів.

Фармакокінетичні параметри тоцилізумабу не змінювалися залежно від часу. Для тоцилізумабу у дозі 162 мг 1 раз на тиждень прогнозована середня (\pm стандартне відхилення) $AUC_{1\text{тиждень}}$ в рівноважному стані становила 8200 ± 3600 мкг•год/мл, C_{\min} і C_{\max} – $44,6 \pm 20,6$ мкг/мл та $50,9 \pm 21,8$ мкг/мл відповідно. Коефіцієнти накопичення для AUC – 6,83, C_{\max} і C_{\min} – 6,37 та 5,47 відповідно. Було досягнуто рівноважного стану для C_{\max} , AUC і C_{\min} після 12 тижнів.

Для тоцилізумабу у дозі 162 мг 1 раз на 2 тижні прогнозована середня (\pm стандартне відхилення) $AUC_{2\text{тижні}}$ в рівноважному стані становила 3200 ± 2700 мкг•год /мл, C_{\min} і C_{\max} – $5,6 \pm 7,0$ мкг/мл та $12,3 \pm 8,7$ мкг/мл відповідно. Коефіцієнти накопичення для AUC – 2,67, C_{\min} і C_{\max} – 5,6 та 2,12 відповідно. Було досягнуто рівноважного стану для AUC і C_{\min} після 12 тижнів та для C_{\max} після 10 тижнів.

Абсорбція

У пацієнтів з ревматоїдним артритом після підшкірного введення час до досягнення піка максимальної концентрації в сироватці крові (t_{\max}) становив 2,8 дня, а біодоступність – 80 %.

Виведення

При застосуванні препарату у вигляді підшкірної ін'єкції період напіввиведення ($t_{1/2}$) залежить від концентрації і при дозуванні 162 мг 1 раз на тиждень у пацієнтів з РА в рівноважному стані становить до 13 днів, а при застосуванні 162 мг 1 раз на 2 тижні – 5 днів.

Особливі популяції

Пацієнти з порушенням функції нирок: офіційні дослідження фармакокінетики тоцилізумабу у пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилися. Більшість пацієнтів у популяційному фармакокінетичному аналізі мали нормальну функцію 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.

Пацієнти з порушенням функції печінки: офіційні дослідження фармакокінетики тоцилізумабу у пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилися.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Застосування препарату Актемра® в комбінації з метотрексатом (МТ) показано для лікування активного ревматоїдного артриту (РА) помірного або тяжкого ступеня у дорослих пацієнтів, у яких спостерігалася неналежна відповідь або непереносимість попередньої терапії одним або більше захворювання-модифікувальним протизапальним препаратом (ЗМПІ) або антагоністом фактора некрозу (ФНП) пухлини. Таким пацієнтам препарат Актемра® можна призначати у вигляді монотерапії у випадку непереносимості метотрексату або якщо продовжувати лікування метотрексатом недоцільно.

При застосуванні в комбінації з метотрексатом препарат Актемра® гальмує прогресування деструктивних змін у суглобах, за рентгенологічними даними, та покращує фізичну функцію.

Противопоказання.

Гіперчутливість до тоцилізумабу або будь-якого іншого компонента препарату.

Активні, тяжкі інфекції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилося лише у дорослих пацієнтів.

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.

Популяційний фармакокінетичний аналіз не виявив будь-якого впливу метотрексату, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або кортикостероїдів на кліренс тоцилізумабу.

Утворення печінкових СYP450 ізоферментів пригнічується під впливом цитокінів, таких як ІЛ-6, що стимулюють хронічне запалення. Таким чином, при проведенні терапії засобами, які інгібують дію цитокінів (наприклад тоцилізумаб), експресія ізоферментів СYP450 може бути порушена.

У дослідженні *in vitro*, проведеному на культурі гепатоцитів людини, було показано, що ІЛ-6 спричиняв зниження експресії ферментів СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19 і СYP3A4. Застосування тоцилізумабу нормалізує експресію цих ізоферментів.

Концентрація симвастатину (субстрат СYP3A4) 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 закінченні курсу терапії тоцилізумабом необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою ізоферментів СYP450 3A4, 1A2 чи 2C9 в індивідуально підібраних дозах (наприклад аторвастатин, блокатори кальцієвих каналів, теофілін, варфарин, фенпрокоумон, фенітоїн, циклоспорин чи бензодіазепіни). Для забезпечення терапевтичної дії цих препаратів може виникнути потреба у підвищенні їхньої дози. Через тривалий період напіввиведення ($t_{1/2}$) тоцилізумабу його вплив на активність СYP450 ферментів може зберігатись протягом декількох тижнів після припинення терапії.

Особливості застосування.

Інфекції

У пацієнтів, які отримують імуносупресивні засоби, у тому числі препарат Актемра®, спостерігалися випадки серйозних інфекцій (іноді з летальним наслідком) (див. розділ «Побічні реакції»). Не слід починати лікування препаратом Актемра® пацієнтам з активними інфекційними захворюваннями (див. розділ «Противопоказання»). При розвитку серйозних інфекцій терапію препаратом Актемра® слід припинити до усунення інфекції (див. розділ «Побічні реакції»). Медичним працівникам слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату Актемра® пацієнтам із рецидивними або хронічними інфекціями в

анамнезі, а також при супутніх захворюваннях, що сприяють розвитку інфекцій (наприклад дивертикуліт, цукровий діабет та інтерстиціальне захворювання легень).

Слід бути особливо пильним з метою своєчасного виявлення серйозних інфекційних захворювань у пацієнтів з помірним або тяжким ревматоїдним артритом, які отримують біологічні препарати, оскільки симптоми гострого запалення можуть бути стертими через пригнічення реакцій гострої фази. Слід враховувати ефекти тоцилізумабу на С-реактивний білок, нейтрофіли, симптоми інфекцій при оцінці можливості розвитку інфекції у пацієнта. Пацієнтів необхідно проінформувати про необхідність негайного звернення до лікаря при виникненні будь-яких симптомів, що 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, 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 хибно негативних результатів туберкулінового шкірного тесту і результатів гамма-інтерферон-туберкулінового аналізу крові, особливо у тяжкохворих пацієнтів і пацієнтів з імунодефіцитом.

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

Реактивація вірусних інфекцій

При застосуванні біологічних препаратів для лікування РА спостерігалася реактивація вірусних інфекцій (наприклад, гепатиту В). Пацієнти, які мали позитивний результат при скринінговому обстеженні на гепатит, були виключені із клінічних досліджень тоцилізумабу.

Ускладнення дивертикуліту

У пацієнтів з ревматоїдним артритом, які одержували лікування препаратом Актемра[®], були нечасті випадки перфорації дивертикулу як ускладнення дивертикуліту (див. розділ «Побічні реакції»). Препарат Актемра[®] слід застосовувати з обережністю пацієнтам із виразковим ураженням органів кишечника чи дивертикулітом в анамнезі. Пацієнтів з ознаками, що вказують на можливий ускладнений дивертикуліт (біль у животі, кровотеча та/або незрозумілі зміни ритму дефекації, що супроводжуються підвищенням температури), слід негайно обстежити з метою раннього виявлення дивертикуліту, що може бути асоційований з перфорацією шлунково-кишкового тракту.

Реакції гіперчутливості

При застосуванні препарату Актемра[®] спостерігалися серйозні реакції гіперчутливості, включно з анафілаксією (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції можуть бути більш тяжкими або летальними у пацієнтів, у яких вже відзначалися реакції гіперчутливості під час попереднього лікування тоцилізумабом, навіть якщо вони отримували премедикацію стероїдами та антигістамінними засобами. При виникненні анафілактичної реакції або іншої серйозної реакції гіперчутливості введення препарату Актемра[®] слід негайно припинити, розпочати належну терапію і відмінити лікування тоцилізумабом назавжди.

Активні захворювання та порушення функції печінки

Терапія препаратом Актемра[®], особливо одночасно з метотрексатом, може бути пов'язана з підвищенням активності печінкових трансаміназ, тому слід бути обережним щодо пацієнтів з активними захворюваннями або порушенням функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Підвищення активності печінкових трансаміназ

У клінічних дослідженнях під час застосування препарату Актемра[®] часто спостерігалася транзиторне або періодичне, легке чи помірне підвищення активності печінкових трансаміназ без прогресування до ураження печінки (див. розділ «Побічні реакції»). Додавання потенційно гепатотоксичних препаратів (наприклад, метотрексату) до тоцилізумабу призводило до збільшення частоти подібного підвищення ферментів. За

наявності клінічних показань необхідно розглянути питання щодо проведення інших досліджень функцій печінки, включаючи визначення рівня білірубіну.

Слід обережно підходити до вирішення питання про початок лікування препаратом Актемра® пацієнтів із показником АЛТ або АСТ, який перевищує верхню границю норми (ВГН) більш ніж у 1,5 разу. Терапія не рекомендується при показнику АЛТ або АСТ, що перевищує ВГН більш ніж у 5 разів.

У хворих ревматоїдним артритом необхідно перевіряти 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 трансаміназ, наведені у розділі «Спосіб застосування та дози». При підвищенні рівнів АЛТ або АСТ у 3-5 разів вище ВГН лікування препаратом слід перервати.

Відхилення з боку крові

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

Для 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 виявляти обережність при розгляді питання щодо початку лікування препаратом Актемра® пацієнтів із низьким рівнем тромбоцитів (тобто при кількості тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$). Не рекомендується продовжувати лікування пацієнтів з АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ чи 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®, не було встановлено чіткого зв'язку між зниженням 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, див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Зміна показників ліпідного обміну

Спостерігалось підвищення показників ліпідного обміну (включаючи загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди) (див. розділ «Побічні реакції») у пацієнтів, які одержували тоцилізумаб. У більшості пацієнтів не відзначалося підвищення індексу атерогенності, а підвищені рівні загального холестерину відповідали на застосування гіполіпідемічних препаратів.

У хворих ревматоїдним артритом необхідно оцінювати показники ліпідного обміну через 4-8 тижнів після початку терапії препаратом Актемра®. При веденні пацієнтів необхідно керуватися національними рекомендаціями з лікування гіперліпідемії.

Неврологічні розлади

Лікарям слід виявляти особливу пильність з метою раннього виявлення симптомів, які, можливо, вказують на розвиток демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи. На цей час здатність препарату Актемра® спричиняти демієлінізуючі захворювання центральної нервової системи не відома.

Злоякісні новоутворення

У пацієнтів з ревматоїдним артритом ризик виникнення злоякісних новоутворень підвищується. Застосування імуномодулюючих лікарських засобів підвищує 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, щоб до початку лікування препаратом Актемра® усім пацієнтам була проведена вакцинація згідно з діючим національним календарем щеплень. Слід дотримуватися інтервалу (згідно з діючими рекомендаціями з 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 в рамках звичайного стандартного лікування.

Комбіноване застосування з антагоністами фактора некрозу пухлини

Досвід одночасного застосування препарату Актемра® й антагоністів фактора некрозу пухлини або будь-яких інших біологічних препаратів для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом відсутній. Не рекомендується одночасно застосовувати препарат Актемра® з іншими біологічними препаратами.

Відстеження застосування

Для відстеження застосування біологічних препаратів торгової назви препарату, що застосовують, слід чітко зазначити у медичній картці пацієнта.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку необхідно дотримуватись ефективних методів контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після його закінчення.

Вагітність

Відсутні відповідні дані щодо застосування тоцилізумабу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах виявили підвищений ризик спонтанних викиднів/ загибелі ембріона/плода при введенні препарату у високих дозах. Потенційний ризик для людей невідомий.

Не слід застосовувати препарат Актемра® протягом вагітності, за винятком крайньої необхідності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає тоцилізумаб у грудне молоко людини. Проникнення тоцилізумабу у грудне молоко тварин не досліджувалося. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю чи продовження/припинення лікування препаратом Актемра® слід приймати, виходячи з оцінки користі грудного вигодовування 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.

Препарат Актемра® має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати лікарям, які мають досвід діагностики та лікування ревматоїдного артриту. Необхідно оцінити можливість застосування препарату пацієнтом шляхом підшкірного введення в домашніх умовах та проінструктувати його щодо інформування медичних працівників у разі виникнення симптомів алергічної реакції до введення наступної дози. У разі появи симптомів серйозних алергічних реакцій пацієнту слід негайно звернутися до медичного закладу (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендована доза – 162 мг 1 раз на тиждень у вигляді ін'єкції під шкіру.

Наявні дані щодо переведення пацієнта із застосування препарату Актемра® у лікарській формі для внутрішньовенного введення на лікарську форму для підшкірного введення у фіксованій дозі обмежені. Дозовий інтервал становить 1 тиждень.

При переведенні із застосування препарату у вигляді внутрішньовенної ін'єкції на підшкірну першу дозу при підшкірному застосуванні слід вводити замість наступної внутрішньовенної дози під наглядом кваліфікованих медичних працівників.

Корекція дози при зміні лабораторних показників (див. розділ «Особливості застосування»).

- Підвищення активності печінкових ферментів

Значення показника	Корекція лікування
Перевищення верхньої границі норми (ВГН) у > 1-3 рази	За необхідності провести корекцію дози одночасно призначеного захворювання-модифікувального протизапального препарату. При стійкому підвищенні активності трансаміназ у цьому діапазоні зменшити дозу препарату Актемра® до 1 разу на 2 тижні чи перервати лікування препаратом до нормалізації показників аланінамінотрансферази (АЛТ) чи аспартатамінотрансферази (АСТ). Відновити лікування препаратом у дозі 1 раз на тиждень чи 1 раз на 2 тижні відповідно до клінічної необхідності.
Перевищення ВГН у > 3-5 разів	Перервати лікування препаратом Актемра® до зниження показника до рівня менше < 3 × ВГН; далі дотримуватися рекомендацій для перевищення ВГН у > 1-3 рази. Припинити лікування препаратом Актемра® при стійкому підвищенні показника, який перевищує ВГН більше ніж у 3 рази (підтвержене при повторному дослідженні, див. розділ «Особливості застосування»).
Перевищення ВГН більш ніж у 5 разів	Припинити лікування препаратом Актемра®.

- Низьке абсолютне число нейтрофілів (АЧН)

Розпочинати лікування препаратом Актемра® пацієнтам, які раніше не проходили лікування цим препаратом, при АЧН менше $2 \times 10^9/\text{л}$ не рекомендується.

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 $> 1 \times 10^9/\text{л}$ відновити лікування препаратом у дозі 1 раз на 2 тижні і підвищити дозу до 1 разу на тиждень відповідно до клінічної необхідності.
АЧН < 0,5	Припинити лікування препаратом Актемра®.

- Низьке число тромбоцитів

Значення показника (число клітин $\times 10^3/\text{мкл}$)	Корекція лікування
50-100	Перервати лікування препаратом Актемра®. При підвищенні показника $> 100 \times 10^3/\text{мкл}$ відновити лікування препаратом Актемра® у дозі 1 раз на 2 тижні і підвищити дозу до 1 раз на тиждень відповідно до клінічної необхідності.
< 50	Припинити лікування препаратом Актемра®.

Пропущений прийом дози

Якщо пацієнт пропустив прийом дози препарату Актемра® (у вигляді підшкірної ін'єкції у дозуванні 1 раз на тиждень протягом 7 днів планового прийому), йому слід прийняти пропущену дозу на наступний запланований день. Якщо пацієнт пропустив прийом дози препарату Актемра® (у вигляді підшкірної ін'єкції у дозуванні 1 раз на 2 тижні протягом 7 днів планового прийому), йому слід прийняти пропущену дозу негайно, а чергову дозу – на наступний запланований день.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку

Корекція дозування не потрібна пацієнтам літнього віку (≥ 65 років).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Корекція дозування не потрібна пацієнтам з порушенням функції нирок легкого ступеня. Застосування препарату Актемра® пацієнтам з порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня не вивчалось. Необхідно ретельно контролювати функцію нирок у таких пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Застосування препарату Актемра® пацієнтам з порушенням функції печінки не досліджувалося, тому неможливо надати рекомендації з дозування.

Метод застосування

Препарат Актемра® вводять шляхом ін'єкції під шкіру (підшкірно).

Після належного тренування щодо техніки ін'єкційного введення пацієнти можуть самостійно вводити препарат Актемра®, у разі якщо їхній лікар вирішив, що це доцільно. Повний вміст попередньо наповненого шприца (0,9 мл) слід вводити шляхом ін'єкції під шкіру. Рекомендовані місця для ін'єкцій (передня частина живота, передня частина стегна або плеча) слід змінювати і ніколи не вводити препарат в бородавки, шрами або болючу, з синцями, почервонінням, затвердінням чи пошкодженнями ділянку шкіри.

Препарат Актемра® постачають в попередньо наповненому шприці для одноразового використання зі встановленим пристроєм безпеки голки. Діставши з холодильника препарат слід застосувати протягом 8 годин. Після першого розкриття упаковки зберігати при температурі не вище 30 °C.

Діставши попередньо наповнений шприц з холодильника, його слід довести до кімнатної температури (від 18 °C до 28 °C), очікуючи від 25 до 30 хвилин, перед ін'єкцією препарату Актемра®. Не слід струшувати шприц. Після зняття ковпачка лікарський засіб слід застосувати негайно. Якщо лікарський засіб не застосували протягом 5 хвилин, попередньо наповнений шприц слід утилізувати в контейнер, стійкий до проколювання, та застосувати новий попередньо наповнений шприц.

Не можна застосовувати препарат, якщо розчин непрозорий, містить часточки чи змінив колір або виявлені ознаки ушкодження будь-якої частини попередньо наповненого шприца. Невикористаний лікарський засіб або відходи після його застосування слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату Актемра® у лікарській формі для підшкірного введення дітям від народження до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Дані про передозування препаратом Актемра® обмежені. При одному випадковому передозуванні при внутрішньовенному введенні препарату у дозі 40 мг/кг одноразово у пацієнта з множинною мієломою не було відзначено небажаних реакцій.

Не відзначалося також серйозних небажаних реакцій у здорових добровольців, які отримували одноразово препарат Актемра® у дозі до 28 мг/кг, хоча спостерігалася дозолімітувальна нейтропенія.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки

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

Найбільш серйозними небажаними побічними реакціями були ускладнення дивертикуліту та реакції гіперчутливості.

Зведені дані побічних реакцій

Побічні реакції наведені нижче за класами систем органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$) або дуже рідко ($< 1/10000$). У кожній групі за частотою побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: часто – лейкопенія, нейтропенія.

Розлади з боку ендокринної системи: нечасто – гіпотиреоз.

Розлади з боку органів зору: часто – кон'юнктивіт.

Розлади з боку травної системи: часто – виразки ротової порожнини, гастрит, біль у животі; нечасто – стоматит, виразка шлунка.

Загальні розлади та стан місця введення: часто – периферичні набряки, реакції гіперчутливості, реакції у місці ін'єкції.

Інфекції та інвазії: дуже часто – інфекції верхніх дихальних шляхів; часто – флегмони, пневмонія, інфекції, спричинені *Herpes simplex* та *Herpes zoster*; нечасто – дивертикуліт.

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

Розлади обміну речовин, метаболізму: дуже часто – гіперхолестеринемія; нечасто – гіпертригліцеридемія.

Розлади з боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення.

Розлади з боку нирок: нечасто – нефролітіаз.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель, задишка.

Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – висипання, свербіж, кропив'янка.

Розлади з боку судин: часто – артеріальна гіпертензія.

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції

За даними 6-місячних контрольованих досліджень частота інфекцій при введенні тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПП становила 127 випадків на 100 пацієнто-років порівняно з 112 випадками на 100 пацієнто-років в групі пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з ЗМПП. В усій популяції з довготривалою експозицією загальна частота інфекцій при застосуванні препарату Актемра[®] становила 108 на 100 пацієнто-років експозиції.

За даними 6-місячних контрольованих клінічних досліджень частота серйозних інфекцій в групі пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг у комбінації з ЗМПП, становила 5,3 випадки на 100 пацієнто-років експозиції порівняно з 3,9 випадками на 100 пацієнто-років експозиції в групі пацієнтів, які отримували плацебо у комбінації з ЗМПП. При дослідженні монотерапії частота серйозних інфекцій становила 3,6 випадків на 100 пацієнто-років експозиції у групі тоцилізумабу порівняно з групою метотрексату (1,5 випадків на 100 пацієнто-років експозиції).

У популяції довготривалої експозиції 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, що проявлявся легeneвими або позалегенеvими формами, інвазивні легенеvі інфекції,

включаючи кандидоз, аспергілез, кокцидіоїдомікоз та пневмоцистну пневмонію, пневмонію, флегмону, оперізуючий 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 легеневий фіброз), деякі з таких повідомлень мали летальні наслідки.

Перфорації шлунково-кишкового тракту

Під час проведення 6-місячних контрольованих досліджень у групі пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, загальна частота перфорації шлунково-кишкового тракту становила 0,26 подій на 100 пацієнто-років. У популяції довготривалої експозиції загальна частота перфорації шлунково-кишкового тракту становила 0,28 подій на 100 пацієнто-років. В основному, випадки перфорації шлунково-кишкового тракту повідомлялися як ускладнення дивертикуліту, і включали розлитий гнійний перитоніт, перфорацію нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, фістулу та абсцес.

Інфузійні реакції

Під час проведення 6-місячних контрольованих досліджень, побічні реакції, пов'язані з введенням препарату (окремі реакції, що виникають під час введення препарату чи протягом 24 годин після введення), були виявлені у 6,9 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПП, та у 5,1 % пацієнтів, які отримували плацебо разом з ЗМПП. Небажаними реакціями, які відзначалися під час введення препарату, в основному були епізоди підвищення артеріального тиску. Побічними реакціями, що спостерігалися протягом 24 годин після закінчення введення препарату, були біль голови 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 значимі реакції гіперчутливості, зумовлені введенням тоцилізумабу, та які вимагали припинення лікування, спостерігалися у 56 з 4009 пацієнтів (1,4 %). Зазвичай, вказані реакції спостерігалися в період між другою та п'ятою інфузією тоцилізумабу (див. розділ «Особливості застосування»). Анафілаксія з летальним наслідком зафіксована після затвердження препарату під час лікування тоцилізумабом у вигляді внутрішньовенної ін'єкції (див. розділ «Особливості застосування»).

Імуногенність

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

Зміни з боку лабораторних показників:

Нейтрофіли

У 6-місячних контрольованих дослідженнях зменшення числа нейтрофілів нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ було відзначено у 3,4 % пацієнтів, яким тоцилізумаб вводили у дозі 8 мг/кг у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом, у порівнянні з менш ніж 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо в комбінації з ЗМПП. 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 $0,5 \times 10^9/\text{л}$ відзначалося у 0,3 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг в комбінації з ЗМПП. Повідомлялося про розвиток інфекцій з нейтропенією.

Протягом подвійного сліпого контрольованого періоду досліджень з довготривалою експозицією картина і частота зниження числа нейтрофілів відповідала результатам, зареєстрованим у 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Тромбоцити

У 6-місячних контрольованих дослідженнях зниження числа тромбоцитів нижче $100 \times 10^3/\text{мкл}$ спостерігалося у 1,7 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг в

комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом, у порівнянні з менш ніж 1 % пацієнтів, які отримували плацебо у комбінації з захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом. Ці зміни не супроводжувалися розвитком епізодів кровотеч.

Протягом подвійного сліпого контрольованого періоду досліджень з довготривалою експозицією картина і частота зниження числа тромбоцитів відповідала результатам, зареєстрованим у 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Дуже рідко повідомлялося про панцитопенію, що відзначалася в постмаркетинговий період.

Підвищення активності печінкових трансаміназ

У ході 6-місячних контрольованих клінічних досліджень транзиторне підвищення активності АЛТ/АСТ (перевищення ВГН більш ніж у 3 рази) спостерігалось у 2,1 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг, і у 4,9 % пацієнтів, які отримували метотрексат. Ці зміни виникли у 6,5 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг у комбінації з ЗМПП, і у 1,5 % пацієнтів, які отримували плацебо у комбінації з ЗМПП.

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 ВГН більш ніж у 5 разів, спостерігалось у 0,7 % пацієнтів, які отримували монотерапію тоцилізумабом, і у 1,4 % пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у комбінації з ЗМПП. При цьому у більшості пацієнтів терапію тоцилізумабом припинили. Підвищення активності печінкових трансаміназ не супроводжувалося клінічно значимим підвищенням рівня прямого білірубину, а також клінічними проявами гепатиту чи печінкової недостатності. Протягом подвійного сліпого контрольованого періоду, при рутинному лабораторному моніторингу, частота підвищення рівня непрямого білірубину вище верхньої границі норми у пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозі 8 мг/кг у комбінації з ЗМПП становила 6,2 %. Загалом, у 5,8 % пацієнтів спостерігалось підвищення рівня непрямого білірубину від 1 до 2 разів вище верхньої границі норми та у 0,4 % – більш ніж у 2 рази вище ВГН.

Протягом подвійного сліпого контрольованого періоду досліджень з довготривалою експозицією характер і частота підвищення рівня АЛТ/АСТ відповідала результатам, зареєстрованим у 6-місячних контрольованих клінічних дослідженнях.

Зміна показників ліпідного обміну

Протягом рутинного лабораторного моніторингу у 6-місячних контрольованих дослідженнях 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, які отримували препарат Актемра[®]. Підвищення рівня показників ліпідного обміну ефективно коригувалося гіполіпідемічними препаратами.

Протягом подвійного сліпого контрольованого періоду досліджень з довготривалою експозицією 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. Довгострокова оцінка безпеки застосування препарату триває.

Реакції з боку шкіри

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

Підшкірне введення

Безпека застосування тоцилізумабу у вигляді підшкірної ін'єкції пацієнтам з ревматоїдним артритом вивчалась у подвійному сліпому, контрольованому, багатоцентровому дослідженні ПШ-І. ПШ-І – це дослідження відсутності меншої ефективності, у якому порівнювались ефективність та безпека тоцилізумабу у дозі 162 мг 1 раз на тиждень у порівнянні з внутрішньовенним введенням у дозі 8 мг/кг, проведене у 1262 пацієнтів з ревматоїдним артритом. Усі пацієнти отримували базову терапію у вигляді небіологічних захворювання-модифікувальних протизапальних препаратів. Безпека й імуногенність тоцилізумабу при

підшкірному введенні відповідала відомому профілю безпеки тоцилізумабу при внутрішньовенному введенні, і ніяких нових або неочікуваних небажаних реакцій не спостерігалось. Більш висока частота реакцій у місці ін'єкції спостерігалася у групі з підшкірним застосуванням, ніж у групі з внутрішньовенним застосуванням, в якій вводилося підшкірно плацебо.

Реакції у місці ін'єкції

У ході 6-місячного контрольованого періоду дослідження ПШ-I частота реакцій у місці ін'єкції становила 10,1 % (64/631) і 2,4 % (15/631) для тоцилізумабу у вигляді підшкірної ін'єкції з дозуванням 1 раз у тиждень та плацебо у вигляді підшкірної ін'єкції (група з внутрішньовенним введенням) відповідно. Ці реакції у місці ін'єкції (включаючи еритему, свербіж, біль та гематому) були від легкого до помірного ступеня тяжкості. Більшість з них була оборотною без будь-якого лікування і не потребувала відміни препарату.

Імуногенність

У клінічному дослідженні ПШ-I загалом 625 пацієнтів, які отримували тоцилізумаб у дозуванні 162 мг 1 раз на тиждень, перевірялися протягом 6-місячного контрольованого періоду на наявність антитіл до тоцилізумабу. У п'яťох пацієнтів (0,8 %) були виявлені антитіла до тоцилізумабу; у всіх них продукувалися нейтралізуючі антитіла до тоцилізумабу. У одного з пацієнтів було виявлено позитивний результат на ізотип IgE (0,2 %).

У клінічному дослідженні ПШ-I загалом 434 пацієнти, які отримували тоцилізумаб у дозуванні 162 мг 1 раз на 2 тижні, перевірялися протягом 6-місячного контрольованого періоду на наявність антитіл до тоцилізумабу. У сімох пацієнтів (1,6 %) було виявлено антитіла до тоцилізумабу, у шістьох з них (1,4 %) продукувалися нейтралізуючі антитіла до тоцилізумабу. У чотирьох з пацієнтів був виявлений позитивний результат на ізотип IgE (0,9 %).

Не спостерігалось кореляції між продукуванням антитіл та клінічною відповіддю або небажаними реакціями.

Гематологічні порушення

Нейтрофіли

Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячних контрольованих дослідженнях тоцилізумабу ПШ-I зменшення числа нейтрофілів нижче 1×10^9 /л було відзначено у 2,9 % пацієнтів, яким препарат вводили підшкірно 1 раз на тиждень.

Не спостерігалось чіткого взаємозв'язку між зменшенням нейтрофілів нижче 1×10^9 /л і виникненням серйозних інфекцій.

Тромбоцити

Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячних контрольованих дослідженнях тоцилізумабу ПШ-I у жодного з пацієнтів, яким препарат вводили підшкірно 1 раз на тиждень, не відзначалося зменшення кількості тромбоцитів $\leq 50 \times 10^3$ /мкл.

Підвищення активності печінкових трансамін

Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячних контрольованих дослідженнях тоцилізумабу ПШ-I підвищення активності АЛТ або АСТ $\geq 3 \times$ ВГН спостерігалось у 6,5 % та 1,4 % пацієнтів відповідно, з введенням препарату підшкірно 1 раз на тиждень.

Зміни показників ліпідного обміну

Протягом рутинного лабораторного моніторингу в 6-місячних контрольованих дослідженнях тоцилізумабу ПШ-I у 19 % пацієнтів відзначалося стійке підвищення загального холестерину $> 6,2$ ммоль/л (240 мг/дл), а стійке підвищення показника ЛПНЩ до $\geq 4,1$ ммоль/л (160 мг/дл) – у 9 % пацієнтів, яким препарат вводили підшкірно 1 раз на тиждень.

Термін придатності.

24 місяці.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Попередньо наповнений шприц об'ємом 1 мл, циліндр якого виготовлений з безбарвного скла (клас 1), змащеного силіконовою олією, з прикріпленою адгезивом голкою з нержавіючої сталі (27G 1/2), закритою ковпачком з поліізопрену, та з пробкою поршня з бутилкаучуку, ламінованого фторполімером зі встановленим пристроєм безпеки голки. По 4 попередньо наповнених шприци у картонній коробці.

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