

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

Актемра, 162 мг, раствор для подкожного введения

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ
Тоцилизумаб (Tocilizumab)

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

В каждом шприц-тюбике содержится 162 мг/0,9мл тоцилизумаба.

Тоцилизумаб – это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело подкласса иммуноглобулинов G1 (IgG1) к растворимым и мембранным рецепторам интерлейкина 6. Полный перечень вспомогательных веществ см. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

От бесцветного до слегка желтоватого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Актемра в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для:

- лечения тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита (РА) у взрослых пациентов, не получавших ранее метотрексат;
- лечения РА средней или высокой степени активности у взрослых пациентов с неадекватным ответом на предшествующую терапию одним или более болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) или антагонистами фактора некроза опухолей (ФНО), либо при непереносимости таковых.

В случае непереносимости МТ или нецелесообразности продолжения лечения МТ у пациентов можно использовать препарат Актемра в виде монотерапии.

Согласно рентгенологическим данным было показано, что в комбинации с МТ Актемра тормозит прогрессирование деструкции суставов и улучшает их функцию.

Препарат Актемра показан для лечения пациентов в возрасте 1 года и старше с активным системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) с неадекватным ответом на предшествующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и системными кортикостероидами. Препарат Актемра можно принимать как в виде монотерапии (в случае непереносимости МТ или нецелесообразности лечения МТ), так и в комбинации с МТ.

Актемра в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для лечения ювенильного идиопатического полиартрита (пЮИА) (с положительным или отрицательным ревматоидным фактором и распространенным олигоартритом) у пациентов в возрасте 2 лет и старше, с неадекватным ответом на предыдущую терапию МТ. Актемра может использоваться в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ, либо когда лечение МТ нецелесообразно.

Препарат Актемра показан для лечения гигантоклеточного артериита (ГКА) у взрослых пациентов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Тоцилизумаб в лекарственной форме для подкожного введения вводится при помощи одноразового предварительно заполненного шприца с защитным колпачком для иглы (PFS+NSD). Лечение должен начинать медицинский работник, имеющий опыт в диагностике и лечении РА, сЮИА, пЮИА и /или ГКА. Первую инъекцию необходимо делать под контролем квалифицированного медицинского работника. Пациент или родитель/опекун может самостоятельно вводить препарат Актемра, только если врач устанавливает, что это допустимо, и пациент или родитель/опекун соглашаются на последующее медицинское наблюдение по мере необходимости, а также проходит инструктаж по правильной технике введения.

Пациенты, переведенные с внутривенной (в/в) терапии тоцилизумабом на подкожное (п/к) введение должны получать первую п/к дозу в момент следующей в/в дозы по схеме лечения под контролем квалифицированного медицинского работника.

Пациенты, получающие лечение Актемра, должны быть снабжены памяткой для пациента.

Возможность самостоятельного подкожного введения пациентом или родителем/опекуном на дому должна быть проанализирована, и пациенты или родитель/опекун должны быть уведомлены о необходимости сообщать медицинскому работнику о появлении симптомов аллергической реакции до введения следующей дозы. Пациенты должны немедленно обратиться за медицинской помощью при развитии симптомов серьезной аллергической реакции (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

РА

Рекомендуемый режим дозирования – 162 мг подкожно один раз в неделю.

Имеющиеся данные, относительно перевода пациентов с лекарственной формы для внутривенных инфузий препарата Актемра на лекарственную форму для подкожных инъекций в виде готовых к использованию фиксированных доз, ограничены. Между введением доз следует соблюдать интервал – 1 неделю.

При переходе пациента с внутривенного на подкожный способ введения Актемра первую подкожную инъекцию следует произвести вместо следующей плановой внутривенной инфузии под руководством квалифицированного медицинского работника.

ГКА

Рекомендуемая доза составляет 162 мг раз в неделю подкожно в комбинации с курсом глюкокортикоидов с постепенным снижением дозы. Препарат Актемра может использоваться отдельно после отмены глюкокортикоидов. Монотерапию препаратом Актемра не следует использовать для лечения острых рецидивов (см. раздел 4.4).

Основываясь на хроническом характере ГКА, лечение по истечении 52 недель необходимо проводить с учетом активности заболевания, указаний врача и выбора пациента.

РА и ГКА

Коррекция дозы при отклонении лабораторных показателей от нормы (см. раздел 4.4).

• Повышение активности печеночных ферментов

Лабораторный показатель	Действие
Превышение верхней границы нормы (ВГН) в 1-3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого БМАРП (РА) или иммуномодулирующего агента (ГКА), если применимо. При устойчивом повышении в этом диапазоне – снизить частоту инъекций до одного раза в две недели или прервать лечение препаратом Актемра до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ).

8942 - 2020

	Исходя из клинической ситуации – возобновить введение препарата еженедельно или один раз в две недели.
Превышение ВГН в 3-5 раз	Прервать лечение препаратом Актемра до снижения показателя до уровня, менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в 1-3 раза, как указано выше. Прекратить лечение препаратом Актемра при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН, более чем в 3 раза (подтвержденное при повторном исследовании, см. раздел 4.4).
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра.

• Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Не рекомендуется начинать лечение у пациентов, ранее не получавших Актемра, с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) ниже $2 \times 10^9/\text{л}$.

Лабораторный показатель (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Действие
АЧН выше 1	Дозу не изменять.
АЧН 0,5-1	Прервать лечение Актемра. При увеличении показателя АЧН выше $1 \times 10^9/\text{л}$ – возобновить лечение Актемра один раз в две недели и увеличить частоту инъекций до еженедельного введения в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН ниже 0,5	Прекратить введение Актемра.

• Низкое число тромбоцитов

Лабораторный показатель (число клеток $\times 10^3/\text{мкл}$)	Действие
50-100	Прервать лечение Актемра. При увеличении числа тромбоцитов выше $100 \times 10^3/\text{мкл}$ – возобновить введение препарата один раз в две недели и увеличить частоту инъекций до еженедельного введения в соответствии с клинической необходимостью.
менее 50	Прекратить введение Актемра.

РА и ГКА

Пропущенная доза

Если пациент пропускает подкожную инъекцию препарата Актемра при частоте введения препарата один раз в неделю в течение 7 дней от запланированной даты приема, его следует проинформировать о необходимости принять пропущенную дозу в следующую запланированную дату приема. При пропуске подкожной инъекции Актемра при частоте введения препарата один раз в две недели в течение 7 дней от запланированной даты приема, пациента необходимо проинформировать о необходимости принять пропущенную дозу немедленно, а следующую дозу – в следующую запланированную дату приема.

8942 - 2020

Особые группы*Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

Почечная недостаточность

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести не требуется. Применение Актемра у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучалось (см. раздел 5.2). У таких пациентов следует тщательно наблюдать за функцией почек.

Печеночная недостаточность

Применение Актемра у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось. Поэтому невозможно дать рекомендаций по дозированию препарата.

Дети

Безопасность и эффективность применения Актемра для подкожных инъекций у новорожденных и детей младше 1 года не установлены. Данные отсутствуют.

Изменение дозы должно основываться только в случае стойкого изменения массы тела пациента с течением времени. Актемра можно принимать как в виде монотерапии или в комбинации с МТ.

Пациенты с сЮИА

Рекомендуемая доза Актемра для подкожного введения для лечения пациентов в возрасте старше 1 года с массой тела ≥ 30 кг составляет 162 мг 1 раз в неделю и 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела < 30 кг.

Пациенты должны иметь массу тела минимум 10 кг при получении Актемра в лекарственной форме для подкожного введения.

Пациенты с пЮИА

Рекомендуемые дозы для пациентов старше 2 лет с массой тела ≥ 30 кг составляют 162 мг подкожно один раз в 2 недели либо 162 мг подкожно один раз в 3 недели для пациентов с массой тела менее 30 кг.

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей от нормы (сЮИА и пЮИА)

При необходимости, доза одновременно получаемого МТ и/или других препаратов должна быть изменена, либо их дозирование следует прекратить, и прервать прием тоцилизумаба до оценки клинической ситуации. Так как существует много сопутствующих состояний, которые могут повлиять на лабораторные показатели при сЮИА или пЮИА, решение об отмене тоцилизумаба по причине аномальных лабораторных данных должно основываться на медицинской оценке каждого отдельного пациента.

- Повышение активности печеночных ферментов

Лабораторный показатель	Действие
Превышение верхней границы нормы (ВГН) в 1-3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. При устойчивом повышении в этом диапазоне прервать лечение Актемра до нормализации показателей АЛТ/АСТ.

Превышение ВГН в 3-5 раз	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение Актемра до снижения показателя до уровня, менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в 1-3 раза, как указано выше.
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение Актемра. Решение о прекращении лечения лекарственным препаратом Актемра при сЮИА или пЮИА по причине аномальных лабораторных показателей должно быть основано на медицинской оценке каждого отдельного пациента.

• Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Лабораторный показатель (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Действие
АЧН выше 1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5-1	Прервать лечение Актемра. При увеличении показателя АЧН выше $1 \times 10^9/\text{л}$ – возобновить лечение Актемра.
АЧН ниже 0.5	Прекратить лечение Актемра. Решение о прекращении лечения Актемра при сЮИА или пЮИА по причине аномальных лабораторных показателей должно быть основано на медицинской оценке каждого отдельного пациента.

• Низкое число тромбоцитов

Лабораторный показатель (число клеток $\times 10^3/\text{мкл}$)	Действие
50-100	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение Актемра. При увеличении числа тромбоцитов выше $100 \times 10^3/\text{мкл}$ – возобновить введение препарата Актемра.
менее 50	Прекратить лечение препаратом Актемра. Решение о прекращении лечения Актемра при сЮИА или пЮИА по причине аномальных лабораторных показателей должно быть основано на медицинской оценке каждого отдельного пациента.

8942 - 2020

Сокращение частоты дозирования вследствие аномальных лабораторных параметров не исследовалось на пациентах с сЮИА или пЮИА.

Безопасность и эффективность Актемра в лекарственной форме для подкожного введения у детей с другими состояниями, помимо сЮИА или пЮИА, не установлены.

Имеющиеся данные по внутривенной лекарственной форме предполагают, что клиническое улучшение наблюдается в течение 12 недель с начала лечения препаратом Актемра. Длительная терапия должна быть тщательно пересмотрена для пациента, не демонстрирующего улучшений в течение указанных сроков.

Пропуск дозы

Если пациент с сЮИА пропускает прием дозы Актемра в виде подкожной инъекции 1 раз в неделю в течение 7 дней планового приема, он/она должен(-на) принять пропущенную дозу на следующий запланированный день. Если пациент пропускает прием дозы Актемра в виде подкожной инъекции 1 раз в 2 недели в течение 7 дней планового приема, он/она должен(-на) принять пропущенную дозу немедленно, а очередную дозу — в следующий запланированный день.

Если пациент с пЮИА пропускает подкожную инъекцию препарата Актемра в течение 7 дней запланированного приема, он/она должен(-на) получить пропущенную дозу сразу же, как только о ней вспомнил(-а), а следующую инъекцию необходимо сделать в обычное время по схеме. Если пациент пропускает подкожную инъекцию Актемра более чем на 7 дней запланированного приема, либо не уверен во времени, когда следует вводить Актемра, ему/ей следует обратиться к врачу или фармацевту.

Способ применения

Актемра предназначена для подкожного введения.

После надлежащего обучения технике инъекционного введения лекарственного препарата пациенты могут делать себе инъекции Актемра самостоятельно, если врач посчитает это целесообразным. Все содержимое (0,9 мл) шприц-тюбика должно быть введено подкожно. Рекомендуются места для введения препарата (живот, бедро и плечо) следует чередовать, также противопоказано делать инъекции в места родинок, шрамов или в участки, где кожа чувствительная, ушибленная, красная, плотная или поврежденная.

Не следует встряхивать шприц-тюбик.

Подробные инструкции по введению Актемра в шприц-тюбике приведены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1.

Тяжелые инфекционные заболевания, находящиеся в активной стадии (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Актемра в лекарственной форме подкожного введения не предназначен для внутривенного введения.

Актемра в лекарственной форме для подкожного введения не предназначен для лечения детей с сЮИА массой тела менее 10 кг.

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует четко регистрировать наименование и серию введенного препарата.

Инфекции

У пациентов, получавших иммуносупрессанты, в том числе Актемра, сообщалось о развитии серьезных инфекционных заболеваний, иногда с летальным исходом (см. раздел 4.8). Не следует начинать терапию Актемра в случае активных инфекционных заболеваний (см. раздел

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021

8942 - 2020

4.3). При развитии серьезных инфекций введение препарата Актемра должно быть прервано до устранения инфекции (см. раздел 4.8). Работникам здравоохранения следует соблюдать осторожность при использовании препарата Актемра у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также с сопутствующими заболеваниями (например, при дивертикулите, сахарном диабете и интерстициальном заболевании легких), предрасполагающих к развитию инфекций.

Рекомендуется проявлять осторожность с целью раннего выявления серьезных инфекционных заболеваний у пациентов, получающих лечение иммуносупрессивными препаратами, такими как Актемра, поскольку признаки или симптомы острого воспаления могут быть менее выраженными в связи с подавлением реакции острой фазы. При оценке риска развития инфекционного заболевания следует учитывать действие тоцилизумаба на С-реактивный белок (СРБ), нейтрофилы, а также признаки и симптомы инфекционного заболевания. Пациентов (включая детей раннего возраста, которые не всегда способны описать симптомы заболевания) и родителей/опекунов детей с пЮИА или сЮИА необходимо проинструктировать о немедленном обращении к врачу при любых симптомах, свидетельствующих о появлении инфекции, с целью своевременной диагностики и назначения необходимого лечения.

Туберкулез

До начала терапии Актемра, как и при назначении других биологических препаратов, рекомендуется провести обследование всех пациентов на наличие латентного туберкулеза (ТБ). Пациентам с латентным ТБ следует назначить стандартный курс антимикобактериальной терапии перед началом лечения препаратом Актемра. Лечащие врачи должны помнить о существовании риска ложноотрицательных результатов туберкулиновых кожных проб и определении гамма-интерферона в крови для диагностики ТБ, особенно у тяжелобольных пациентов или пациентов с иммунодефицитом.

Пациентов следует инструктировать о необходимости обратиться за медицинской помощью в случае, если во время или после завершения терапии препаратом Актемра развиваются характерные для туберкулеза признаки/симптомы (например, непрекращающийся кашель, истощение/потеря веса, субфебрильная температура тела).

Реактивация вирусных инфекций

У пациентов с РА, получавших терапию биологическими препаратами, сообщалось о случаях реактивации вирусной инфекции (например, вирусного гепатита В). Пациентов, имевших положительный результат при скрининговом обследовании на гепатит, исключали из клинических исследований тоцилизумаба.

Осложнения дивертикулита

У пациентов, получавших Актемра, нечасто сообщалось о случаях перфорации дивертикула, как осложнения дивертикулита (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении Актемра у пациентов с язвенным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или дивертикулитом в анамнезе. Пациенты с подозрением на осложненный дивертикулит (например, с болями в области живота, кровотечениями и/или необъяснимым изменением ритма опорожнения кишечника с лихорадкой), должны быть немедленно обследованы с целью раннего выявления дивертикулита с перфорацией ЖКТ.

Реакции гиперчувствительности

В связи с применением Актемра сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию (см. раздел 4.8). Такие реакции могут быть более тяжелыми и иметь большую вероятность фатального исхода, если реакции гиперчувствительности имели место во время предшествующего лечения препаратом Актемра, даже в случае премедикации кортикостероидами и антигистаминными лекарственными средствами. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности, следует

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021



8942 - 2020

немедленно остановить и не возобновлять введение Актемра в дальнейшем, а также назначить соответствующую терапию.

Активное заболевание печени и печеночная недостаточность

Лечение Актемра, особенно одновременно с МТ, может быть сопряжено с повышением активности печеночных трансаминаз, поэтому при назначении лечения следует проявлять осторожность у пациентов с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью (см. разделы 4.2 и 4.8).

Гепатотоксичность

При лечении Актемра часто сообщалось о транзиторном или интермиттирующем легком и умеренном повышении активности печеночных трансаминаз без развития повреждения печени (см. раздел 4.8). Повышение частоты возникновения подобных изменений наблюдалась при использовании Актемра совместно с потенциально гепатотоксическими препаратами (например, МТ). При наличии клинических показаний следует определить другие биохимические показатели функции печени, в том числе билирубин.

При применении тоцилизумаба наблюдалось серьезное лекарственное поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит и желтуху (см. раздел 4.8). Серьезные поражения печени отмечались в интервале от 2 недель до ≥ 5 лет после начала терапии препаратом Актемра. Сообщалось о случаях развития печеночной недостаточности, которые привели к трансплантации печени. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если они испытывают признаки и симптомы поражения печени.

Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале лечения препаратом Актемра у пациентов с показателем АЛТ или АСТ, превышающем ВГН более чем в 1,5 раза. Не рекомендуется проводить лечение Актемра, если показатели АЛТ или АСТ исходно превышают ВГН более чем в 5 раз.

У пациентов с РА, ГА, пЮИА и сЮИА следует мониторировать показатели АЛТ/АСТ каждые 4-8 недель на протяжении первых 6 месяцев лечения, а в дальнейшем – каждые 12 недель. Рекомендации по коррекции доз, включая отмену препарата в зависимости от активности «печеночных» трансаминаз, см. раздел 4.2. При превышении ВГН АЛТ или АСТ в 3-5 раз – следует прервать лечение Актемра.

Изменения со стороны лабораторных показателей

На фоне лечения тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ было отмечено снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов (см. раздел 4.8). У пациентов, ранее получавших лечение антагонистами ФНО, возможен повышенный риск развития нейтропении.

У пациентов, ранее не получавших лечение препаратом Актемра, не рекомендуется начинать лечение при АЧН ниже $2 \times 10^9/\text{л}$. Следует соблюдать осторожность при назначении лечения препаратом Актемра у пациентов с низким числом тромбоцитов (т.е. число тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$). Не рекомендуется продолжать лечение у пациентов с АЧН ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или числом тромбоцитов менее $50 \times 10^3/\text{мкл}$.

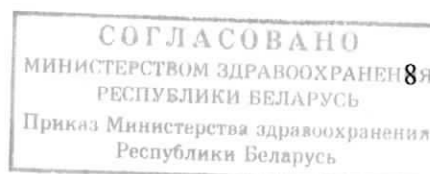
Тяжелая нейтропения может быть связана с повышенным риском развития серьезных инфекций, хотя на сегодняшний день в клинических исследованиях Актемра явной связи между снижением числа нейтрофилов и развитием серьезных инфекций показано не было.

У пациентов с РА и ГКА следует контролировать число нейтрофилов и тромбоцитов через 4-8 недель от начала терапии, а в дальнейшем в соответствии со стандартной клинической практикой. Информацию по коррекции доз в зависимости от АЧН и числа тромбоцитов см. раздел 4.2.

У пациентов с сЮИА и пЮИА следует контролировать число нейтрофилов и тромбоцитов в момент второго введения и впоследствии согласно требованиям надлежащей клинической практики (см. раздел 4.2).

Показатели липидного обмена

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021



Наблюдалось повышение показателей липидного обмена, в том числе общего холестерина, липопротеина низкой плотности (ЛПНП), липопротеина высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, у пациентов, получавших лечение препаратом Актемра (см. раздел 4.8). Большинство пациентов не имели увеличения индекса атерогенности, а у пациентов, которые получали гиполипидемические средства, повышения индекса атерогенности и показателей общего холестерина не было.

У всех пациентов показатели липидного обмена следует оценивать через 4-8 недель после начала терапии препаратом Актемра. При ведении пациентов следует руководствоваться национальными клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Неврологические нарушения

Врачам следует быть внимательными в отношении возможных симптомов, впервые развивающихся демиелинизирующих заболеваний ЦНС. В настоящее время способность Актемра вызывать демиелинизирующие заболевания ЦНС не известна.

Злокачественные новообразования

Пациенты с РА находятся в группе риска развития злокачественных новообразований. Иммуномодулирующие препараты могут увеличивать риск развития злокачественных образований.

Иммунизация

Не следует проводить иммунизацию живыми и ослабленными вакцинами одновременно с терапией препаратом Актемра, поскольку клиническая безопасность подобного сочетания не установлена. В рандомизированном открытом исследовании взрослые пациенты с РА, получавшие лечение препаратом Актемра совместно с МТ, достигали эффективного ответа как на 23-валентный пневмококковый полисахарид, так и на противостолбнячные вакцины, который был аналогичен таковому при монотерапии МТ. Рекомендуется, чтобы до начала лечения препаратом Актемра все пациенты, особенно дети и пожилые пациенты, прошли вакцинацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Следует соблюдать интервал между иммунизацией живыми вакцинами и началом терапии Актемра в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации при терапии иммуносупрессивными препаратами.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с РА находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний; факторы риска (такие как гипертензия, гиперлипидемия) следует контролировать согласно установленным стандартам.

Комбинация с антагонистами ФНО

У пациентов с РА Актемра не применялся одновременно с антагонистами ФНО или другими биологическими препаратами. Не рекомендуется применять Актемра одновременно с другими биологическими препаратами.

ГКА

Монотерапия препаратом Актемра не должна использоваться для лечения острых рецидивов, поскольку эффективность в этой ситуации установлена не была. Глюкокортикоиды следует назначать в соответствии с медицинской оценкой и практическим руководством.

сЮИА

Синдром активации макрофагов (САМ) является серьезным жизнеугрожающим состоянием, которое может развиваться у пациентов с сЮИА. Эффективность и безопасность Актемра в период возникновения синдрома активации макрофагов не изучались.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Исследования по лекарственному взаимодействию проводились только у взрослых пациентов. Одновременное однократное введение Актемра в дозе 10 мг/кг и МТ в дозе 10-25 мг 1 раз в неделю не оказывало клинически значимого влияния на концентрацию МТ.

Популяционные фармакокинетические анализы не выявили какого-либо воздействия МТ, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или кортикостероидов на клиренс Актемра у пациентов с РА. У пациентов с ГКА не наблюдалось влияния общей дозы кортикостероидов на воздействие лекарственного препарата Актемра.

Экспрессия печеночных изоферментов CYP450 подавляется действием цитокинов, например, ИЛ-6, которые стимулируют хроническое воспаление. Поэтому при проведении терапии средствами, ингибирующими действие цитокинов, например, препаратом Актемра, экспрессия изоферментов CYP450 может быть изменена.

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

В одном из исследований через одну неделю после однократного введения тоцилизумаба у пациентов с РА концентрация симвастатина (субстрат CYP3A4) снижалась на 57 %, т.е. до концентрации, которая была такой же или незначительно выше, как у здоровых добровольцев. В начале или при прекращении терапии Актемра следует тщательно наблюдать за пациентами, которые принимают индивидуально подобранные лекарственные препараты, метаболизируемые посредством CYP450 3A4, 1A2 или 2C9 (например, метилпреднизолон, дексаметазон, (с возможным развитием синдрома отмены перорально применяемых глюкокортикоидов), аторвастатин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины), поскольку для обеспечения терапевтического действия этих препаратов может потребоваться увеличение их дозы. Учитывая длительный период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба, его действие на активность изоферментов CYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста следует использовать надежные средства контрацепции во время терапии и в течение 3 месяцев после завершения лечения.

Беременность

Достаточных данных по применению Актемра у беременных женщин нет. В исследовании на животных было показано, что при приеме препарата в высоких дозах повышается риск спонтанного выкидыша/смерти эмбриона или плода (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Не следует применять Актемра во время беременности при отсутствии очевидной необходимости.

Кормление грудью

Неизвестно, выводится ли тоцилизумаб с грудным молоком у человека. Выведение Актемра с грудным молоком у животных не изучалось. При принятии решения о продолжении/прерывании грудного вскармливания и продолжении/прерывании терапии Актемра следует принимать во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Фертильность

8942 - 2020

Имеющиеся доклинические данные свидетельствуют о том, что во время лечения препаратом Актемра влияния на фертильность не происходит.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Актемра незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8, головокружение).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности базируется на 4510 пациентов, подвергавшихся воздействию лекарственного препарата Актемра в рамках клинических испытаний; большинство этих пациентов принимали участие в исследованиях у взрослых пациентов с РА (n=4009), при этом остальной опыт был получен при исследовании ГКА (n=149), пЮИА (n=240) и сЮИА (n=112). Профиль безопасности лекарственного препарата Актемра по данным показателям остается схожим и не дифференцированным.

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями (НР) были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, гипертензия и повышенная активность АЛТ.

Самыми серьезными НР были серьезные инфекции, осложнения диверкулита и реакции гиперчувствительности.

Перечень нежелательных реакций в форме таблицы

Нежелательные лекарственные реакции, информация о которых была получена из клинических исследований и / или данных пострегистрационного опыта применения Актемра по результатам спонтанных сообщений, данных медицинской литературы и неинтервенционных исследований, перечислены в Таблице 1 в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA. Категория частоты, присваиваемая каждой нежелательной реакции, представлена в соответствии со следующим правилом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). В пределах каждой категории нежелательные реакции представлены в порядке начиная с серьезных.

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций, которые встречались у пациентов, получавших Актемра.

MedDRA Системно-органный класс	Категории частот с терминами предпочтительного употребления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей	Флегмона, пневмония, оральная простоя герпес, опоясывающий герпес	Дивертикулит	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Лейкопения, нейтропения, гипофибриногенемия		

MedDRA Системно- органный класс	Категории частот с терминами предпочтительного употребления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилаксия (смертельный исход) ^{1, 2, 3}
Эндокринные нарушения			Гипотиреоз	
Нарушения метаболизма и питания	Гиперхолестеринемия *		Гипертриглицеридемия	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение		
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит		
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, одышка		
Желудочно-кишечные нарушения		Боли в животе, изъязвления ротовой полости, гастрит	Стоматит, язва желудка	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Лекарственное поражение печени, гепатит, желтуха Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, зуд, крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона ³
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Почечнокаменная болезнь	

8942 - 2020

MedDRA Системно- органный класс	Категории частот с терминами предпочтительного употребления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения		Периферические отеки, реакции гиперчувствительности		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина*		

* Включает повышения, полученные при рутинном мониторинге лабораторных показателей (смотрите текст ниже).

¹ См. Раздел 4.3.

² См. Раздел 4.4.

³ Эта побочная реакция была выявлена в ходе постмаркетингового наблюдения, но не наблюдалась в контролируемых клинических исследованиях. Категория частоты была определена как верхний предел 95% доверительного интервала, исходя из общего числа пациентов, подвергшихся воздействию TCZ (тоцилизумаб) в клинических испытаниях.

Подкожное введение

РА

Безопасность подкожного введения Актемра при РА изучали в двойном слепом контролируемом, мультицентровом исследовании SC-I. SC-I было исследованием по доказательству отсутствия превосходства препарата активного контроля над исследуемым препаратом, в рамках которого сравнивали эффективность и безопасность введения препарата Актемра в дозе 162 мг один раз в неделю с внутривенным введением препарата в дозе 8 мг/кг, с участием 1262 пациентов с РА. Все пациенты получали фоновую терапию небиологическим(-ими) БМАРП. Безопасность и иммуногенность, наблюдавшиеся при подкожном введении Актемра, соответствовали таковым, указанным в имеющемся профиле безопасности Актемра для внутривенного введения, и новых или неожиданных нежелательных реакций на препарат не наблюдалось (смотрите Таблицу 1). Более высокая частота реакций в месте инъекции наблюдалась в группе подкожного введения препарата по сравнению с таковой при подкожных инъекциях плацебо в группах внутривенного введения.

Реакции в месте инъекции

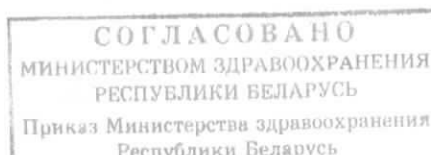
Во время 6-месячного контролируемого периода исследования SC-I частота развития реакций в месте инъекции составляла 10,1 % (64/631) и 2,4 % (15/631) при подкожном введении Актемра и плацебо (группа, получавшая препарат внутривенно) один раз в неделю, соответственно. Эти реакции в месте инъекции (включая покраснение кожи, зуд, боли и гематомы) были легкой и умеренной степени тяжести. Большинство реакций разрешились без терапевтического вмешательства и не требовало отмены препарата.

Иммуногенность

В 6-месячный контролируемый период исследования SC-I в целом 625 пациентов, получавших препарат Актемра в дозе 162 мг один раз в неделю, были обследованы на формирование антител к препарату Актемра. У пяти пациентов (0,8 %) зарегистрированы положительные

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021

13



8942 - 2020

результаты на антитела; у всех из них имели место нейтрализующие антитела к Актемра. У одного пациента зафиксирован положительный результат на изотип IgE (0,2 %).

В 6-месячный контролируемый период исследования SC-II в целом 434 пациента, получавших Актемра в дозе 162 мг один раз в две недели, были обследованы на наличие антител к Актемра. У семи пациентов (1,6 %) были положительные результаты на антитела к Актемра из них у шести пациентов (1,4 %) образовались нейтрализующие антитела к препарату Актемра. У четырех пациентов зарегистрирован положительный результат на изотип IgE (0,9 %).

Взаимосвязи между образованием антител и клиническим ответом или нежелательными явлениями не наблюдалось.

Изменения со стороны лабораторных показателей

Нейтрофилы

Рутинный мониторинг лабораторных показателей во время 6 месячного контролируемого клинического исследования препарата Актемра SC-I выявил снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ у 2,9 % пациентов, получавших препарат подкожно один раз в неделю.

Четкой связи между снижением уровня нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ и развитием серьезных инфекций выявлено не было.

Тромбоциты

Рутинный мониторинг лабораторных показателей во время 6 месячного контролируемого клинического исследования препарата Актемра SC-I не выявил снижения числа тромбоцитов до уровня $50 \times 10^3/\text{мкл}$ и ниже ни у одного из пациентов, получавших препарат подкожно один раз в неделю.

Повышение активности печеночных трансаминаз

Рутинный мониторинг лабораторных показателей во время 6 месячного контролируемого клинического исследования препарата Актемра SC-I выявил превышение ВГН уровня АЛТ или АСТ более чем в 3 раза у 6,5 % и 1,4 % пациента, получавших препарат подкожно один раз в неделю, соответственно.

Показатели липидного обмена

Рутинный мониторинг лабораторных показателей в 6 месячном контролируемом клиническом исследовании SC-I с подкожным введением Актемра один раз в неделю выявил устойчивое повышение показателя общего холестерина выше 6,2 ммоль/л (240 мг/дл) у 19 % пациентов, при этом у 9 % пациентов происходило устойчивое повышение ЛПНП, равное либо превышающее значение в 4,1 ммоль/л (160 мг/дл).

сЮИА (подкожное введение)

Безопасность Актемра изучалась у 51 ребенка с сЮИА в возрасте от 1 до 17 лет. В основном типы НР у пациентов с сЮИА были аналогичны таковым, наблюдавшимся у пациентов с РА (см. раздел 4.8).

Инфекции

Частота инфекций у пациентов с сЮИА, получавших терапию Актемра п/к, была сопоставима с таковой у пациентов с сЮИА, получающих терапию Актемра в/в.

Реакции в месте инъекции

Во время исследования (WA28118) частота развития реакций в месте инъекции при подкожном введении препарата Актемра составляла 41,2 % (21/51). Наиболее часто встречающимися реакциями в месте введения были эритема, зуд, боль и отек в месте введения.

Большинство реакций в месте введения имели первую степень тяжести, все реакции были не серьезные и не потребовали прерывания терапии или изменения дозы тоцилизумаба.

Иммуногенность

Во время исследования (WA28118) 46 из 51 пациента (90,2%) были протестированы на наличие антител к тоцилизумабу перед началом терапии и, по крайней мере, один раз в ходе терапии тоцилизумабом. Ни у одного пациента антитела к тоцилизумабу в ходе терапии выявлены не были.

Изменения со стороны лабораторных показателей

В 52-недельном открытом исследовании подкожной (п/к) формы (WA28118) наблюдалось снижение уровня нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ у 23,5 % пациентов, получавших п/к форму препарата Актемра. Снижение числа тромбоцитов $<100 \times 10^3/\text{мкл}$ наблюдалось у 2 % пациентов, получавших п/к форму препарата Актемра. Повышение активности АЛТ или АСТ, в ≥ 3 раза превышающее ВГН, зарегистрировано у 9,8 % и 4,0 % пациентов, соответственно.

Показатели липидного обмена

В 52-недельном открытом исследовании подкожной формы WA28118 отмечалось повышение показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ≥ 130 мг/дл по сравнению с базовым уровнем и общего холестерина ≥ 200 мг/дл у 23,4 % и 35,4 % пациентов в любое время исследуемого лечения, соответственно.

пЮИА (подкожное введение)

Профиль безопасности Актемра также оценивался у 52 пациентов детского возраста с пЮИА. Общая подверженность пациентов воздействию Актемра во всей популяции с пЮИА, подвергавшейся воздействию, составляла 184,4 дня в/в формы и 50,4 пациенто-лет для п/к формы тоцилизумаба. В целом, профиль безопасности, описанный для пациентов пЮИА, соответствовал известному профилю безопасности Актемра, за исключением ИР (см. Таблицу 1). С большей частотой реакций в месте инъекции (ИР) после п/к введения Актемра отмечались у пациентов пЮИА в сравнении с взрослыми пациентами с РА.

Инфекции

В исследовании п/к формы лекарственного препарата Актемра показатель инфекции у пациентов с пЮИА, получавших лечение п/к Актемра, был сопоставим с показателем у пациентов с пЮИА, получавших лечение в/в Актемра.

Реакции в месте инъекции

У 28,8 % (15/52) пациентов с пЮИА отмечались реакции в месте инъекции. ИР чаще отмечались у пациентов с массой тела ≥ 30 кг по сравнению с пациентами с массой тела <30 кг (44 % и 14,8 %, соответственно). Наиболее часто встречающимися реакциями в месте инъекции были эритема, отек, гематома, боль и зуд. Все реакции в месте инъекции имели первую степень тяжести, были не серьезные и не потребовали прерывания терапии или изменения дозы тоцилизумаба.

Иммуногенность

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

Изменения со стороны лабораторных показателей

При рутинном мониторинге лабораторных показателей во всей популяции, подвергавшейся воздействию Актемра, отмечалось снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ у 15,4 % пациентов, получавших подкожную (п/к) форму препарата Актемра. Повышение активности АЛТ или АСТ, в ≥ 3 раза превышающее ВГН, зарегистрировано у 9,6 % и 3,8 % пациентов, соответственно, получавших лечение п/к формой Актемра. Ни у одного из пациентов, получавших лечение п/к формой Актемра, не отмечалось снижения уровня тромбоцитов до $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$.

Показатели липидного обмена

В исследовании п/к формы повышение показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ≥ 130 мг/дл отмечалось у 14,3 % пациентов по сравнению с базовым уровнем и общего холестерина ≥ 200 мг/дл у 12,8 % пациентов в любое время исследуемого лечения, соответственно.

ГКА (подкожное введение)

Безопасность подкожного введения лекарственного препарата Актемра исследовалась в одном исследовании фазы III (WA28119) при участии 251 пациентов с ГКА. Общая продолжительность воздействия на пациентов Актемра составила 138,5 пациенто-лет в течение 12-месячной двойной слепой плацебо-контролируемой фазы исследования. Общий профиль безопасности, наблюдавшийся для групп приема Актемра, согласовывался с известным профилем безопасности Актемра (см. Таблицу 1).

Инфекции

Показатель явлений инфекций/серьезных явлений инфекций был пропорционален между группой получения Актемра раз в неделю (200,2/9,7 явлений на 100 пациенто-лет) и группами приема плацебо плюс 26 недель получения постепенно снижаемой дозы преднизона (156,0/4,2 явлений на 100 пациенто-лет) и плацебо плюс 52 недели получения постепенно снижаемой дозы (210,2/12,5 явлений на 100 пациенто-лет).

Реакции в месте инъекции

В группе подкожного введения Актемра раз в неделю всего 6 % (6/100) пациентов сообщали о неблагоприятной реакции, развившейся в месте введения подкожной инъекции. Ни одна из реакций в месте введения препарата не описывалась как серьезное неблагоприятное явление и не требовала отмены лечения.

Иммуногенность

У одного пациента из группы подкожного введения Актемра раз в неделю (1,1 %, 1/95) появились положительные нейтрализующие антитела против препарата Актемра, хотя они не принадлежали к изотипу иммуноглобулина Е (IgE). У этого пациента ни реакция гиперчувствительности, ни реакция в месте введения не развивались.

Отклонение от нормы гематологических показателей

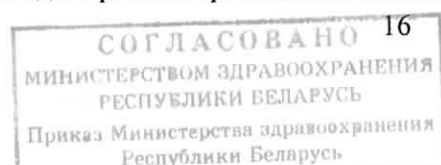
Нейтрофилы

В процессе рутинного лабораторного мониторинга в рамках 12-месячного контролируемого клинического испытания препарата Актемра у 4 % пациентов из группы подкожного введения Актемра раз в неделю наблюдалось снижение уровня нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$. Такое явление не наблюдалось в ни в одной из групп получения плацебо плюс постепенно снижаемой дозы преднизона.

Тромбоциты

В процессе рутинного лабораторного мониторинга в рамках 12-месячного контролируемого клинического испытания препарата Актемра у одного пациента (1 %, 1/100) из группы подкожного введения Актемра раз в неделю наблюдалось однократное преходящее снижение

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021



уровня тромбоцитов до $<100 \times 10^3$ / мкл без ассоциируемых явлений кровотечения. Снижение уровня тромбоцитов ниже 100×10^3 / мкл не наблюдалось ни в одной из групп получения плацебо плюс постепенно снижаемой дозы преднизона.

Повышение активности печеночных трансаминаз

В процессе рутинного лабораторного мониторинга в рамках 12-месячного контролируемого клинического испытания лекарственного препарата Актемра увеличение уровня АЛТ ≥ 3 х верхняя граница нормы (ВГН) наблюдалось у 3 % пациентов из группы подкожного введения Актемра раз в неделю в сравнении с 2 % пациентов из группы получения плацебо плюс 52 недели получения постепенно снижаемой дозы преднизона и отсутствием пациентов из группы плацебо плюс 26 недель получения постепенно снижаемой дозы преднизона. Увеличение уровня АСТ > 3 ВГН наблюдалось у 1 % пациентов из группы подкожного введения Актемра раз в неделю в сравнении с отсутствием пациентов из групп приема плацебо плюс постепенно снижаемая доза преднизона.

Показатели липидного обмена

В процессе рутинного лабораторного мониторинга в рамках 12-месячного контролируемого клинического испытания лекарственного препарата Актемра у 34 % пациентов из группы подкожного введения Актемра раз в неделю отмечалось устойчивое повышение общего холестерина $> 6,2$ ммоль/л (240 мг/дл), при этом у 15 % из них наблюдалось устойчивое увеличение липопротеина низкой плотности (ЛПНП) до $\geq 4,1$ ммоль/л (160 мг/дл).

Внутривенное введение (в/в)

РА

Безопасность Актемра изучалась в рамках 5 двойных слепых контролируемых исследований фазы III, а также в течение периодов их продления.

Вся контрольная популяция включает в себя всех пациентов из двойных слепых фаз каждого базового исследования от момента рандомизации до первого изменения терапевтической схемы, либо до истечения двух лет. Контрольный период в 4 исследованиях составлял 6 месяцев и в одном исследовании – до 2 лет. В двойных слепых контролируемых исследованиях 774 пациента получали Актемра в дозе 4 мг/кг в комбинации с МТ, 1870 пациентов получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ/прочими базисными противовоспалительными препаратами для лечения ревматоидного артрита (БМАРП), и 288 пациентов получали монотерапию тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг.

Вся популяция, подвергавшаяся воздействию, включает в себя всех пациентов, получивших, как минимум, одну дозу Актемра в рамках двойного слепого контрольного периода, либо в течение открытой фазы продления исследований. Из 4009 пациентов в этой популяции 3577 получали лечение в течение не менее 6 месяцев, 3296 – в течение не менее одного года; 2806 пациентов получали лечение не менее 2 лет, и 1222 – в течение 3 лет.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

По данным 6-месячных контролируемых исследований частота всех инфекций, о которых сообщалось при введении Актемра в дозе 8 мг/кг в комбинации с БМАРП, составила 127 случаев на 100 пациенто-лет в сравнении с 112 случаями на 100 пациенто-лет в группе, получавшей плацебо в комбинации с БМАРП. В популяции долгосрочного применения общая частота инфекций на фоне применения Актемра составила 108 случаев на 100 пациенто-лет.

По данным 6-месячных контролируемых клинических исследований частота серьезных инфекций в группе, принимавшей Актемра в дозе 8 мг/кг в комбинации с БМАРП, составила 5,3 случая на 100 пациенто-лет в сравнении с 3,9 случаями на 100 пациенто-лет в группе, получавшей плацебо в комбинации с БМАРП. В исследовании монотерапии препаратом в группе, принимавшей Актемра, частота серьезных инфекций составила 3,6 случая на 100 пациенто-лет по сравнению с 1,5 случаями на 100 пациенто-лет в группе, получавшей МТ.

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021

8942 - 2020

В популяции долгосрочного применения общая частота серьезных инфекций составила 4,7 случаев на 100 пациенто-лет. Сообщаемые серьезные инфекционные заболевания, в том числе с летальным исходом, включали: пневмонию, флегмону, герпес зостер, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериальный артрит. Также сообщалось о случаях оппортунистических инфекций.

Интерстициальное заболевание легких

Нарушение функции легких может повышать риск развития инфекций. В период постмаркетинговых наблюдений поступали сообщения о развитии интерстициального заболевания легких (включая пневмонит и фиброз легких), в том числе с летальным исходом.

Перфорации ЖКТ

Во время проведения 6-месячных контролируемых клинических исследований в группе пациентов, получавших терапию Актемра, общая частота перфораций ЖКТ составила 0,26 случаев на 100 пациенто-лет. В популяции длительного применения общая частота перфораций ЖКТ составила 0,28 случаев на 100 пациенто-лет. Главным образом, о случаях перфорации ЖКТ сообщалось в виде осложнения дивертикулита, включая разлитой гнойный перитонит, перфорацию нижних отделов ЖКТ, свищ и абсцесс.

Инфузионные реакции

В 6-месячных контролируемых исследованиях сообщалось о нежелательных реакциях, связанных с введением препарата (определенные реакции, возникающие во время введения препарата или в течение 24 часов после инфузии) у 6,9 % пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БМАРП, и у 5,1 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с БМАРП. Нежелательными реакциями, которые отмечались во время введения препарата, главным образом, были эпизоды повышения артериального давления; нежелательными реакциями, о которых сообщалось в течение 24 часов после окончания введения препарата, являлись головная боль и реакции со стороны кожных покровов (сыпь, крапивница). Эти реакции не приводили к ограничению терапии.

Частота возникновения анафилактических реакций (в целом встречалась у 6 из 3778 пациентов – 0,2 %) была в несколько раз выше при использовании препарата в дозе 4 мг/кг, чем в дозе 8 мг/кг. В контролируемых и открытых клинических исследованиях клинически значимые реакции гиперчувствительности, обусловленные введением Актемра и потребовавшие прекращения лечения, отмечены в целом у 13 из 3778 пациентов (0,3 %). В основном данные реакции наблюдались в период между второй и пятой инфузией Актемра (см. раздел 4.4). В пострегистрационном периоде наблюдения сообщали о развитии анафилаксии с летальным исходом на фоне терапии препаратом Актемра для внутривенных инфузий (см. раздел 4.4).

Иммуногенность

В 6-месячных контролируемых клинических исследованиях в целом 2876 пациентов было обследовано на антитела к Актемра. У 46 пациентов (1,6 %) образовались антитела к тоцилизумабу; из них у 6 пациентов были клинически значимые реакции гиперчувствительности, у 5 пациентов это привело к полной отмене лечения. У тридцати пациентов (1,1 %) образовались нейтрализующие антитела.

Отклонение от нормы гематологических показателей

Нейтрофилы

В 6-месячных контролируемых исследованиях снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ происходило у 3,4 % пациентов, которым Актемра вводили в дозе 8 мг/кг в комбинации с БМАРП, по сравнению с менее 0,1 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с БМАРП. Приблизительно у половины пациентов с АЧН менее $1 \times 10^9/\text{л}$ такое снижение возникало в течение 8 недель после начала терапии. Снижение числа нейтрофилов ниже $0,5 \times$

10⁹/л сообщалось у 0,3 % пациентов, получавших Актемра в дозе 8 мг/кг в комбинации с БМАРП. Сообщалось о случаях инфекций с нейтропенией.

В двойной слепой контролируемый период при долгосрочном применении характер и частота снижения числа нейтрофилов были аналогичны таковым, наблюдавшимся в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

Тромбоциты

В 6-месячных контролируемых исследованиях снижение числа тромбоцитов ниже 100×10^3 /мкл происходило у 1,7 % пациентов, получавших Актемра в дозе 8 мг/кг в комбинации с БМАРП, по сравнению с менее 1 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с БМАРП. Данные изменения не сопровождалось развитием эпизодов кровотечения.

Во время двойного слепого контролируемого периода и долгосрочного применения характер и частота снижения числа тромбоцитов соответствовали таковым, наблюдавшимся в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

В период пострегистрационных наблюдений очень редко поступали сообщения о панцитопении.

Повышение активности печеночных трансаминаз

В ходе проведения 6-месячных клинических исследований транзиторное повышение активности АЛТ/АСТ более, чем в 3 раза превышающее ВГН, наблюдалось у 2,1 % пациентов, получавших Актемра в дозе 8 мг/кг, по сравнению с 4,9 % пациентов, получавшими МТ, и у 6,5 % пациентов, получавших Актемра в дозе 8 мг/кг в комбинации с БМАРП, по сравнению с 1,5 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с БМАРП.

Присоединение к монотерапии препаратом Актемра препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием (например, МТ), приводило к увеличению частоты случаев повышения активности трансаминаз. Повышение активности АЛТ/АСТ, более чем в 5 раз превышающее ВГН, наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Актемра и у 1,4 % пациентов, получавших Актемра в комбинации с БМАРП. При этом большинство пациентов навсегда прекратили терапию тоцилизумабом. Во время двойного слепого, контролируемого периода у пациентов, получавших лечение тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в комбинации с БМАРП, частота превышения ВГН непрямого билирубина составила 6,2 %. В целом, у 5,8 % пациентов происходило увеличение уровня непрямого билирубина, в 1-2 раза превышающее ВГН, и у 0,4 % – более чем в 2 раза превышающее ВГН.

Во время двойного слепого контролируемого периода при долгосрочном применении характер и частота повышения активности АЛТ/АСТ соответствовали таковым, наблюдавшимся в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

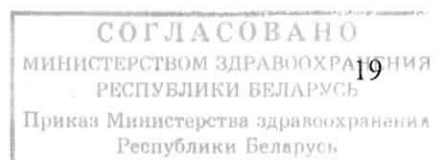
Показатели липидного обмена

Во время контролируемых исследований продолжительностью 6 месяцев часто сообщалось о повышении таких показателей липидного обмена, как общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и/или холестерина ЛПВП. Вместе с тем в ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей было установлено, что приблизительно у 24 % пациентов, получавших Актемра во время клинических исследований, происходило устойчивое повышение общего холестерина в целом до уровня выше 6,2 ммоль/л, при этом у 15 % пациентов происходило устойчивое повышение показателя ЛПНП выше 4,1 ммоль/л. Показатели липидного обмена нормализовались при лечении гиполипидемическими препаратами.

Во время двойного слепого контролируемого периода при долгосрочном применении характер и частота повышения показателей липидного обмена соответствовали таковым, наблюдавшимся в 6-месячных контролируемых исследованиях.

Злокачественные новообразования

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021



8942 - 2020

Клинических данных недостаточно, чтобы оценить возможную частоту развития злокачественных новообразований после использования Актемра. В настоящее время долгосрочная оценка безопасности продолжается.

Реакции со стороны кожи

В период пострегистрационного использования сообщалось о редких случаях синдрома Стивенса-Джонсона.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Имеются ограниченные данные о передозировке Актемра. Сообщалось об одном случае непреднамеренной передозировки препаратом, при этом пациент с множественной миеломой получил однократную дозу 40 мг/кг препарата внутривенно. Нежелательных реакций не наблюдалось.

У здоровых добровольцев, получавших препарат однократно в дозе до 28 мг/кг, серьезных нежелательных реакций также не наблюдалось, хотя имела место нейтропения, которая требовала ограничения дозы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкина, код АТС: L04AC07

Механизм действия

Тоцилизумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). Было показано, что тоцилизумаб обладает способностью подавлять сигналы медиаторов sIL-6R и mIL-6R. ИЛ-6 является плеiotропным провоспалительным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, в том числе Т- и В-клетками, моноцитами и фибробластами. ИЛ-6 участвует в различных физиологических процессах, таких как Т-клеточная активация, индукция секреции иммуноглобулина, начало печеночного синтеза белков острой фазы и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез таких заболеваний, как воспалительные заболевания, остеопороз и новообразования.

Фармакодинамическое действие

В клинических исследованиях с препаратом Актемра у пациентов наблюдалось быстрое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания сывороточного амилоида А (САА) и фибриногена. Как следствие воздействия на острофазовые показатели, применение Актемра ассоциировалось со снижением числа тромбоцитов в пределах нормальных значений. Наблюдалось повышение уровня гемоглобина за счет ослабления препаратом Актемра отрицательных эффектов ИЛ-6 на образование гепсидина, способствующего повышению уровня железа. Применение Актемра приводило к

снижению уровня СРБ до нормальных значений уже на 2 неделе терапии, при этом данное снижение сохранялось во время всего лечения.

В клиническом исследовании ГКА WA28119 наблюдалось аналогичное быстрое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) наряду с небольшим увеличением среднего содержания гемоглобина в эритроцитах. У здоровых добровольцев введение Актемра в дозах от 2 до 28 мг/кг внутривенно и от 81 до 162 мг подкожно приводило к снижению абсолютного количества нейтрофилов до самого низкого уровня на 2-5 дни применения. В дальнейшем уровень нейтрофилов возвращался к исходному значению дозозависимым образом.

У пациентов было продемонстрировано аналогичное (в сравнении со здоровыми добровольцами) снижение абсолютного числа нейтрофилов после введения Актемра (см. раздел 4.8).

Подкожное введение

РА

Клиническая эффективность

Эффективность подкожного введения Актемра по уменьшению признаков и симптомов РА и рентгенологическому ответу оценивалась в 2 рандомизированных, двойных слепых, контролируемых, многоцентровых исследованиях. Исследование I (SC-I) включало пациентов в возрасте старше 18 лет, с активным РА умеренной или тяжелой степени по критериям АКР, у которых до лечения было не менее 4 болезненных и 4 опухших сустава. Все пациенты получали фоновую терапию небиологическим(-ими) БМАРП. Исследование II (SC-II) включало пациентов старше 18 лет с активным РА умеренной или тяжелой степени по критериям АКР, у которых до лечения было не менее 8 болезненных и 6 опухших суставов.

Переход с лекарственной формы для внутривенных инфузий в дозе 8 мг/кг один раз в 4 недели на лекарственную форму для подкожных инъекций в дозе 162 мг один раз в неделю будет способствовать изменению концентрации препарата. Уровень концентрации изменяется в зависимости от массы тела пациента (выше у пациентов с небольшой массой тела и ниже у пациентов с большой массой тела), но клинический результат сопоставим с таковым, полученным при лечении препаратом внутривенно.

Клинический ответ

В исследовании SC-I оценивали состояние пациентов с активным РА умеренной или тяжелой степени, с неадекватным ответом на текущую терапию ревматологического заболевания, в том числе на лечение одним или более БМАРП, при этом приблизительно у 20 % пациентов в анамнезе был неадекватный ответ как минимум на один ингибитор ФНО. В исследовании SC-I 1262 пациента было рандомизировано в соотношении 1:1 на группы, которые в комбинации с небиологическим(-ими) БМАРП получали Актемра в дозе 162 мг подкожно один раз в неделю или 8 мг/кг внутривенно один раз в 4 недели. Первичной конечной точкой данного исследования являлась доля пациентов с ответом АКР20 к 24 неделе исследования. Результаты исследования SC-I представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Ответы АКР к 24 неделе исследования SC-I (% пациентов).

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 мг один раз в неделю + DMARD N=558	TCZ IV 8 мг/кг + DMARD N=537
АКР20 к 24 неделе	69,4 %	73,4 %
Взвешенная разность (95 % доверительный интервал (ДИ))	-4,0 (-9,2, 1,2)	
АКР50 к 24 неделе	47,0 %	48,6 %

8942 - 2020

Взвешенная разность (95 % доверительный интервал (ДИ))	-1,8 (-7,5, 4,0)	
АКР70 на 24 неделе	24,0 %	27,9 %
Взвешенная разность (95 % доверительный интервал (ДИ))	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ – тоцилизумаб

a = популяция по протоколу

В начале лечения в исследовании SC-I DAS28 составлял 6,6 в группе подкожного введения препарата и 6,7 в группе внутривенного введения препарата. К 24 неделе терапии в обеих группах наблюдалось значительное снижение DAS28 (среднее улучшение) на 3,5 по сравнению с исходными показателями; сопоставимая доля пациентов достигла клинической ремиссии DAS28 (DAS28 <2,6) в группе подкожного введения препарата (38,4 %) и в группе внутривенного введения препарата (36,9 %).

Рентгенологический ответ

Рентгенологический ответ при подкожном введении Актемра оценивали в двойном слепом, контролируемом, мультицентровом исследовании у пациентов с активным РА (SC-II). В исследовании SC-II оценивали состояние пациентов с активным РА умеренной или тяжелой степени, у которых был неадекватный ответ на текущую терапию ревматологического заболевания, в том числе на лечение одним или более БМАРП, при этом приблизительно у 20 % пациентов в анамнезе был неадекватный ответ как минимум на один ингибитор ФНО. Исследование включало пациентов в возрасте старше 18 лет с активным РА умеренной или тяжелой степени по критериям АКР, у которых до лечения было не менее 8 болезненных и 6 опухших суставов. В исследовании SC-II 656 пациентов было рандомизировано в соотношении 2:1 на группы Актемра 162 мг подкожно один раз в две недели или плацебо, в комбинации с небиологическими БМАРП.

В исследовании SC-II проводилась рентгенологическая оценка задержки структурного повреждения суставов, выраженная как изменение по сравнению с исходными показателями модифицированного ван дер Хайде среднего суммарного индекса Шарпа (мСИШ). К 24 неделе было показано торможение структурного повреждения суставов со значительно меньшим рентгенологическим прогрессированием у пациентов, получавших Актемра подкожно, по сравнению с пациентами группы плацебо (средний мСИШ – 0,62 по сравнению с 1,23, $p=0,0149$ (ван Эльтерен)). Эти результаты соответствуют тем, что наблюдались у пациентов при введении Актемра внутривенно.

В исследовании SC-II у пациентов, получавших лечение препаратом Актемра подкожно один раз в две недели, на 24 неделе АКР20 составлял 60,9 %, АКР50 – 39,8 % и АКР70 – 19,7 %, по сравнению с АКР20 – 31,5 %, АКР50 – 12,3 % и АКР70 – 5,0 % у пациентов группы плацебо. У пациентов в начале лечения среднее значение DAS28 составляло 6,7 в группе подкожного введения препарата и 6,6 в группе плацебо. К 24 неделе терапии наблюдалось значительное снижение DAS28 по сравнению с исходными показателями: на 3,1 в группе подкожного введения препарата и на 1,7 в группе плацебо; DAS28 <2,6 наблюдался у 32,0 % пациентов в группе подкожного введения препарата и у 4,0 % пациентов в группе плацебо.

Показатели качества жизни, связанного со здоровьем

В исследовании SC-I к 24 неделе снижение по HAQ-DI в среднем составляло 0.6 от исходного как в группе подкожного, так и в группе внутривенного применения препарата. Доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения по HAQ-DI на 24 неделе (изменение относительно исходного значения 0,3 единицы и больше), была сопоставима в группе подкожного применения препарата (65,2 %) и в группе внутривенного применения (67,4 %), при этом взвешенная разность между долями пациентов составляла -2,3 % (95 % ДИ -8,1, 3,4). Согласно опроснику SF-36 на 24 неделе среднее изменение индекса психического здоровья составило 6,22 в группе подкожного применения препарата и 6,54 в группе внутривенного

8942 - 2020

применения препарата; и по индексу физического здоровья показатели были сходны – 9,49 в группе подкожного применения препарата и 9,65 в группе внутривенного применения препарата.

В исследовании SC-II к 24 неделе среднее снижение по HAQ-DI было значительно больше у пациентов, получавших лечение Актемра подкожно один раз в две недели (0,4), чем у получавших плацебо (0,3). Доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения по HAQ-DI на 24 неделе (изменение относительно исходного значения 0,3 единицы и выше), была больше при подкожном применении препарата Актемра один раз в две недели (58 %), чем при применении плацебо (46,8 %). По данным опросника SF-36 (среднее изменение индексов психического и физического здоровья) показатели были значительно выше в группе подкожного применения Актемра (6,5 и 5,3), чем в группе плацебо (3,8 и 2,9).

сЮИА (подкожное введение)

Клиническая эффективность

52-недельное открытое многоцентровое исследование фармакокинетики (PK), фармакодинамики (PD) и безопасности (WA28118) было проведено при участии пациентов детского возраста с сЮИА в возрасте от 1 до 17 лет с целью определить подходящую дозу лекарственного препарата Актемра для подкожного введения, которая достигала сопоставимых профилей PK/PD и профилей безопасности при внутривенной схеме введения. Подходящие пациенты получали дозы тоцилизумаба в зависимости от массы тела (BW), при этом пациенты с массой тела ≥ 30 кг (n=26) получали дозу в 162 мг Актемра каждую неделю (QW), а пациенты с массой тела менее 30 кг (n=25) получали дозу в 162 мг Актемра каждые 10 дней (Q10D; n=8) или каждые 2 недели (Q2W; n=17) в течение 52 недель. Из этих 51 пациента 26 (51 %) впервые получали лечение Актемра, и 25 (49 %) получали в/в форму препарата Актемра и были переведены на п/к форму препарата Актемра на базовом уровне. Результаты по поисковым показателям эффективности показали, что п/к форма препарата Актемра улучшала шкалу оценки активности ювенильного артрита (JADAS)-71 у пациентов, впервые получавших Актемра, и поддерживала медиану индекса JADAS-71 у пациентов, переведенных с в/в формы на п/к форму препарата Актемра, в течение всего периода исследования с участием пациентов из обеих групп, составленных по массе тела (менее 30 кг и ≥ 30 кг).

пЮИА (подкожное введение)

52-недельное открытое многоцентровое исследование фармакокинетики (PK), фармакодинамики (PD) и безопасности было проведено при участии пациентов детского возраста с пЮИА в возрасте от 1 до 17 лет с целью определить подходящую дозу лекарственного препарата Актемра для подкожного введения, которая достигала сопоставимых профилей PK/PD и профилей безопасности при внутривенной схеме введения. Подходящие пациенты получали дозы тоцилизумаба в зависимости от массы тела (BW), при этом пациенты с массой тела ≥ 30 кг (n=25) получали дозу в 162 мг Актемра каждые 2 недели (Q2W), а пациенты с массой тела менее 30 кг (n=27) получали дозу в 162 мг Актемра каждые 3 недели (Q3W) в течение 52 недель. Из этих 52 пациентов 37 (71 %) впервые получали лечение препаратом Актемра, и 15 (29 %) получали в/в форму препарата Актемра и были переведены на п/к форму препарата Актемра на базовом уровне.

Схемы лечения п/к формой Актемра в дозе 162 мг Q3W для пациентов с массой тела менее 30 кг и в дозе 162 мг Q2W для пациентов с массой тела ≥ 30 кг соответственно обеспечивают фармакокинетическое воздействие и фармакодинамический ответ для поддержания достигаемых в результате эффективности и безопасности, которые схожи с показателями, наблюдаемыми при использовании утвержденных схем в/в лечения Актемра при пЮИА.

Результаты по поисковым показателям эффективности показали, что п/к форма препарата Актемра улучшала шкалу оценки активности ювенильного артрита (JADAS)-71 у пациентов, впервые получавших Актемра, и поддерживала шкалу оценки активности ювенильного

артрита JADAS-71 у пациентов, переведенных с в/в формы на п/к форму препарата Актемра, в течение всего периода исследования с участием пациентов из обеих групп, составленных по массе тела (<30 кг и ≥30 кг).

ГКА (подкожное введение)

Клиническая эффективность

Исследование WA28119 было многоцентровым, рандомизированным, плацебо-контролируемым, двойным слепым, с параллельными группами, исследованием III фазы, которое проводилось с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата Актемра у пациентов с ГКА.

Двести пятьдесят один (251) пациент с впервые развившимся или рецидивирующим ГКА был набран в исследование и отнесен к одной из четырех терапевтических групп. Исследование состояло из 52-недельного слепого периода (Часть 1), за которым следовала открытая фаза длительностью в 104 недели. (Часть 2). Цель Части 2 заключалась в описании долгосрочной безопасности и эффективности после 52 недель лечения Актемра, изучении частоты рецидивов и необходимости терапии лекарственным препаратом Актемра по истечении 52 недель, а также установлении потенциального длительного стероид-сберегающего эффекта Актемра.

Две подкожные дозы препарата Актемра (162 мг каждую неделю и 162 мг один раз в две недели) сравнивались с двумя разными группами с контролем плацебо с рандомизацией 2:1:1:1.

Все пациенты получали фоновую терапию глюкокортикоидом (преднизоном). В каждой группе терапии Актемра и в одной из групп плацебо использовался предварительно заданный режим приема преднизона в постепенно снижаемой дозе в течение 26 недель, а во второй группе плацебо использовался предварительно заданный режим приема преднизона в постепенно снижаемой дозе в течение 52 недель, что было запланировано с целью большего соответствия стандартной практике.

Длительность терапии глюкокортикоидом в ходе скрининга и до начала получения препарата Актемра (или плацебо) была аналогична во всех 4 терапевтических группах (см. Таблицу 3).

Таблица 3. Длительность терапии кортикостероидами во время скрининга в исследовании WA28119

	Плацебо + 26 недель преднизона в постепенно снижаемой дозе N=50	Плацебо + 52 недели преднизона в постепенно снижаемой дозе N=51	Актемра 162 мг раз в неделю подкожно + 26 недель преднизона в постепенно снижаемой дозе N=100	Актемра 162 мг раз в две недели подкожно + 26 недель преднизона в постепенно снижаемой дозе N=49
Длительность (дни)				
Среднее (стандартное отклонение (SD))	35,7 (11.5)	36,3 (12.5)	35,6 (13.2)	37,4 (14.4)
Медиана	42,0	41,0	41,0	42,0
Мин - Макс	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Первичная конечная точка эффективности, проанализированная на основании части пациентов, достигающих устойчивой ремиссии без стероидов на 52 неделе при получении лекарственного препарата Актемра плюс 26 недель приема преднизона в постепенно

снижаемой дозе, в сравнении с плацебо плюс 26 недель приема преднизона в постепенно снижаемой дозе была достигнута (Таблица 4).

Ключевая вторичная точка эффективности, также основанная на части пациентов, достигающих устойчивой ремиссии на 52 неделе, в сравнении с тоцилизумабом плюс 26 недель приема преднизона и с плацебо плюс 52 недели приема преднизона в постепенно снижаемой дозе также была достигнута (Таблица 4).

Статистически значимый существенно превосходящий терапевтический эффект наблюдался у препарата Актемра по сравнению с плацебо в отношении достижения устойчивой ремиссии без стероидов на 52 неделе при получении препарата Актемра плюс 26 недель приема преднизона в постепенно снижаемой дозе в сравнении с плацебо плюс 26 недель приема преднизона в постепенно снижаемой дозе и с плацебо плюс 52 недели приема преднизона в постепенно снижаемой дозе.

Процентное количество пациентов, достигающих устойчивой ремиссии на 52 неделе, показано в Таблице 4.

Вторичные конечные точки

Оценка времени до первого обострения ГКА показала значительно более низкий риск обострения в группе подкожного введения Актемра раз в неделю в сравнении с группой плацебо плюс 26 недель приема преднизона и группой плацебо плюс 52 недели приема преднизона в постепенно снижаемой дозе, а также в группе подкожного введения Актемра раз в две недели в сравнении с группой приема плацебо плюс 26 недель приема преднизона (если сравнивать при уровне значимости в 0,01). Использование подкожной дозы Актемра раз в неделю также продемонстрировало клинически значимое снижение риска обострения в сравнении с группой приема плацебо плюс 26 недель приема преднизона среди пациентов, включенных в исследование с рецидивирующим ГКА, а также пациентов с впервые развившимся заболеванием (Таблица 4).

Общая доза глюкокортикоидов

Общая доза преднизона на 52 неделе была значительно ниже в двух группах терапии Актемра в сравнении с двумя группами плацебо (Таблица 4). В отдельном анализе пациентов, получавших преднизон для лечения обострения ГКА в течение первых 52 недель, общая доза преднизона различалась значительно. Средние дозы преднизона для пациентов в группе терапии Актемра раз в неделю и раз в две недели, составляли 3129,75 мг и 3847 мг соответственно. Обе были значительно ниже, чем в группах плацебо плюс 26 недель и плацебо плюс 52 недели приема преднизона в постепенно снижаемой дозе, т.е. 4023,5 мг и 5389,5 мг соответственно.

Таблица 4. Результаты по эффективности из исследования WA28119

	Плацебо + 26 недель преднизона в постепенно снижаемой дозе N=50	Плацебо + 52 недели преднизона в постепенно снижаемой дозе N=51	Актемра 162 мг раз в неделю подкожно + 26 недель преднизона в постепенно снижаемой дозе N=100	Актемра 162 мг раз в две недели подкожно + 26 недель преднизона в постепенно снижаемой дозе N=49
Первичная конечная точка				
****Устойчивая ремиссия (группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+26)				
Пациенты с ответом на 52 неделе, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Не скорректированное различие в пропорциях (99.5 % CI)	N/A	N/A	42 % * (18,00, 66,00)	39,06 % * (12,46, 65,66)
Ключевая вторичная конечная точка				
Устойчивая ремиссия (группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+52)				
Пациенты с ответом на 52 неделе, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Не скорректированное различие в пропорциях (99.5 % CI)	N/A	N/A	38,35 % * (17,89, 58,81)	35,41 % ** (10,41, 60,41)

	Плацебо + 26 недель преднизона постепенно снижаемой дозе N=50	Плацебо + 52 недели преднизона постепенно снижаемой дозе N=51	Актемра 162 мг раз в неделю подкожно + 26 недель преднизона постепенно снижаемой дозе N=100	Актемра 162 мг раз в две недели подкожно + 26 недель преднизона постепенно снижаемой дозе N=49
Другие вторичные конечные точки				
Время до первого обострения ГКА ¹ (группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Время до первого обострения ГКА ¹ (группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+52)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Время до первого обострения ГКА ¹ (пациенты с рецидивом; группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+26) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Время до первого обострения ГКА ¹ (пациенты с рецидивом; группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+52) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
Время до первого обострения ГКА ¹ (пациенты с впервые развившимся заболеванием; группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+26) HR (99 % CI)	N/A	N/A		
Время до первого обострения ГКА ¹ (пациенты с впервые развившимся заболеванием; группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+52) HR (99 % CI)	N/A	N/A		
<i>Общая доза глюкокортикоидов (мг)</i>				
Средняя на 52 неделе (группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+26)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Средняя на 52 неделе (группы приема тоцилизумаба в сравнении с плацебо+52)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Эксплоративные конечные точки				
Среднегодовая частота рецидивов, неделя 52 [§]	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)
Среднее (SD)				

* p<0,0001

** p<0,005 (пороговое значение для значимости первичного и ключевого вторичного испытания превосходства)

***Описательное значение p <0,005

****Обострение: повторное появление признаков или симптомов ГКА и/или СОЭ ≥ 30 мм/ч – необходимо увеличение дозы преднизона

Ремиссия: отсутствие обострения и нормализация уровня СРБ**Устойчивая ремиссия: ремиссия с 12 недели до 52 недели** – пациенты обязаны соблюдать указанную в протоколе дозу преднизона с постепенным снижением¹ анализ времени (в днях) от клинической ремиссии до первого обострения заболевания² p-значения определяются с использованием анализа ван Элтерена для непараметрических данных[§] статистический анализ не проводился

N/A= не применимо

HR = отношение рисков

CI = доверительный интервал

Показатели качества жизни

В исследовании WA28119 результаты из опросника SF-36 были разделены на сводные результаты по физическому и психологическому компонентам (PCS и MCS соответственно). Среднее изменение PCS от базового уровня к 52 неделе было выше (демонстрируя большее улучшение) в группах получения Актемра раз в неделю и раз в две недели [4,10, 2,76 соответственно], чем в двух группах плацебо [плацебо плюс 26 недель; -0,28, плацебо плюс 52 недели; -1,49], хотя только сравнение группы получения Актемра раз в неделю плюс 26 недель

приема преднизона в постепенно снижаемой дозе и группы плацебо плюс 52 недели приема преднизона в постепенно снижаемой дозе (5,59, 99 % ДИ: 8,6, 10.32) показало статистически значимое различие ($p=0,0024$). Для MCS среднее изменение от базового уровня к 52 неделе в группах получения лекарственного препарата Актемра раз в неделю и раз в две недели [7,28, 6,12 соответственно] было больше, чем в группе плацебо плюс 52 недели приема преднизона в постепенно снижаемой дозе [2,84] (хотя различия не были статистически существенными [раз в неделю $p=0,0252$ для раза в неделю, $p=0,1468$ для раза в две недели]), и аналогично группе плацебо плюс 26 недель приема преднизона в постепенно снижаемой дозе [6,67].

Общая оценка пациентом активности заболевания проводилась по визуальной аналоговой шкале (VAS) 0-100 мм. Среднее изменение значения общей оценки пациентом по шкале VAS от базового уровня к 52 неделе было меньше (демонстрируя большее улучшение) в группах приема лекарственного препарата Актемра раз в неделю и раз в две недели [-19,0, -25,3 соответственно], чем в обеих группах плацебо [плацебо плюс 26 недель -3,4, плацебо плюс 52 недели -7,2], хотя только в группе получения Актемра раз в две недели плюс 26 недель приема преднизона в постепенно снижаемой дозе было показано статистически значимое различие по сравнению с плацебо [плацебо плюс 26 недель в постепенно снижаемой дозе $p=0,0059$, и плацебо плюс 52 недели в постепенно снижаемой дозе $p=0,0081$].

Изменения в показателе слабости по Опроснику для функциональной оценки лечения хронического заболевания (FACIT) от базового уровня к 52 неделе были рассчитаны для всех групп. Средние [SD] значения изменений были следующими: Актемра раз в неделю плюс 26 недель - 5,61 [10,115], Актемра раз в две недели плюс 26 недель - 1,81 [8,836], плацебо плюс 26 недель - 0,26 [10,702] и плацебо плюс 52 недели - -1,63 [6,753].

Изменение показателей по Европейскому опроснику качества жизни (EQ5D) от базового уровня к 52 неделе были следующими: Актемра раз в неделю плюс 26 недель - 0,10 [0,198], Актемра раз в две недели плюс 26 недель - 0,05 [0,215], плацебо плюс 26 недель - 0,07 [0,293] и плацебо плюс 52 недели - -0,02 [0,159].

Более высокие показатели улучшения сигнала как по слабости в FACIT, так и по EQ5D.

Внутривенное введение

РА

Клиническая эффективность

Эффективность Актемра по уменьшению признаков и симптомов РА оценивалась в 5 рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых исследованиях. Исследования I-V включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленным активным РА по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР), у которых до лечения было не менее 8 болезненных и 6 опухших суставов.

В исследовании I препарат Актемра вводили внутривенно каждые четыре недели в качестве монотерапии. В исследованиях II, III и V препарат Актемра вводили внутривенно каждые четыре недели в комбинации с МТ в сравнении с комбинацией плацебо и МТ. В исследовании IV препарат Актемра вводили внутривенно каждые 4 недели в комбинации с другими БМАРП в сравнении с комбинацией плацебо и других БМАРП. Первичной конечной точкой для каждого из 5 исследований являлась доля пациентов с ответом АКР20 к 24 неделе исследования.

В исследовании I оценивали состояние 673 пациентов, которые не получали МТ в течение шести месяцев до рандомизации и которые не прекращали предшествующее лечение МТ в связи с клинически значимыми токсическими эффектами или отсутствием ответа. Большинство пациентов (67 %) ранее не получало МТ. Актемра назначали в виде монотерапии в дозе 8 мг/кг каждые четыре недели. Группа сравнения получала МТ еженедельно (на протяжении 8-недельного периода дозу еженедельно титровали с 7,5 мг до максимальной в 20 мг).

В исследовании II, двухгодичном с плановыми анализами на 24, 52 и 104 неделе, оценивали состояние 1196 пациентов с неадекватным клиническим ответом на применение МТ. Актемра в дозе 4 или 8 мг/кг или плацебо давали каждые четыре недели в качестве «слепой терапии»

на протяжении 52 недель в комбинации с неизменными дозами МТ (10-25 мг еженедельно). После 52 недели все пациенты могли получать открытое лечение препаратом Актемра в дозе 8 мг/кг. Из числа тех пациентов, которые завершили исследование и изначально были рандомизированы в группу плацебо и МТ, 86 % получало открытое лечение препаратом Актемра в дозе 8 мг/кг в течение 2 лет. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с ответом АCR20 на 24 неделе исследования. На 52 и 104 неделе исследования сопоставимыми конечными точками были предотвращение деструкции суставов и улучшение их функции. В исследовании III оценивали состояние 623 пациентов с неадекватным клиническим ответом на МТ. Актемра в дозе 4 или 8 мг/кг или плацебо вводились каждые четыре недели в комбинации с неизменными дозами МТ (10-25 мг еженедельно). В исследовании IV оценивали состояние 1220 пациентов с неадекватным ответом на текущую терапию ревматологического заболевания, в том числе на лечение одним или более БМАРП. Актемра в дозе 8 мг/кг или плацебо вводились каждые четыре недели в комбинации с неизменными дозами БМАРП. В исследовании V оценивали состояние 499 пациентов с неадекватным клиническим ответом на терапию одним или более антагонистами ФНО либо с непереносимостью таковых. Перед рандомизацией терапию антагонистом ФНО отменяли. Актемра в дозе 4 или 8 мг/кг или плацебо применяли каждые четыре недели в комбинации с неизменными дозами МТ (10-25 мг еженедельно).

Клинический ответ

Во всех исследованиях на 6 месяце лечения у пациентов, получавших лечение Актемра в дозе 8 мг/кг, была статистически значимая более высокая частота ответов АCR 20, 50 и 70, чем в контрольной группе (Таблица 5). В исследовании I было показано преимущество Актемра в дозе 8 мг/кг над активным препаратом сравнения МТ.

Эффективность лечения была схожей и не зависела от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию возникал быстро (уже на 2 неделе) и выраженность его продолжала расти с продлением лечения. Стойкий ответ наблюдался в дальнейшем на протяжении более 3 лет в открытых расширенных исследованиях I-V.

При лечении Актемра в дозе 8 мг/кг существенные улучшения отмечались по всем компонентам ответа АCR, в том числе: число болезненных и опухших суставов; общая оценка пациентом и врачом; индекс нетрудоспособности; оценка боли и уровень СРБ в сравнении с таковыми у пациентов, получавших плацебо и МТ или другие БМАРП во всех исследованиях. У пациентов, принимавших участие в исследованиях I-V, в начале лечения индекс активности заболевания (DAS28) составлял 6,5-6,8. У пациентов, получавших лечение Актемра, в сравнении с исходным показателем наблюдалось значительное снижение DAS28 (среднее улучшение) на 3,1-3,4, по сравнению с пациентами контрольной группы (1,3-2,1). На 24 неделе терапии доля пациентов, достигших клинической ремиссии по DAS28 (DAS28 <2,6), была значительно больше в группе Актемра (28-34 %), чем в контрольной группе (1-12 %). В исследовании II 65 % пациентов достигло DAS28 <2,6 на 104 неделе терапии по сравнению с 48 % пациентов, достигших этого показателя на 52 неделе, и 33 % пациентов – на 24 неделе. В сводном анализе результатов исследований II, III и IV доля пациентов, достигших ответа АCR 20, 50 и 70 была значительно больше (59 % по сравнению с 50 %, 37 % по сравнению с 27 %, 18 % по сравнению с 11 %, соответственно) в группе, получавшей тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг и БМАРП, по сравнению с группой, получавшей тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг и БМАРП ($p < 0,03$).

Аналогично этому доля пациентов, достигших ремиссии DAS28 (DAS28 <2,6) была значительно больше (31 % по сравнению с 16 %, соответственно) среди пациентов, получавших Актемра в дозе 8 мг/кг и БМАРП, чем среди пациентов, получавших Актемра в дозе 4 мг/кг и БМАРП ($p < 0,0001$).

8942 - 2020

Таблица 5. Ответы АКР в плацебо-, МТ- или БМАРП-контролируемых исследованиях (% пациентов)

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

TCZ – тоцилизумаб

MT – метотрексат

PBO – плацебо

DMARD – болезнь-модифицирующий антиревматический препарат

** $p < 0,01$, TCZ по сравнению с PBO+MT/DMARD*** $p < 0,0001$, TCZ по сравнению с PBO+MT/DMARD**Хороший клинический ответ**

Через 2 года лечения препаратом Актемра в комбинации с МТ 14 % пациентов достигло хорошего клинического ответа (ответ АКР 70 сохранялся на протяжении 24 недель или более).

Рентгенологический ответ

В исследовании II у пациентов с неадекватным ответом на лечение МТ проводилась рентгенологическая оценка торможения деструкции суставов, которая была выражена как изменение модифицированного индекса Шарпа и его компонентов, индекса эрозирования и индекса сужения суставной щели. По сравнению с контрольной группой у пациентов, получавших Актемра, было показано торможение деструкции суставов со значительно меньшим рентгенологическим прогрессированием (Таблица 6).

В открытом расширенном периоде исследования II у пациентов, получавших лечение Актемра в комбинации с МТ, торможение прогрессирования деструкции суставов сохранялось на втором году лечения. На 104 неделе терапии среднее значение суммарного индекса Шарпа-Генанта по сравнению с исходным было значительно ниже у пациентов, рандомизированных в группу тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ ($p < 0,0001$), по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу плацебо в комбинации с МТ.

Таблица 6. Средние показатели рентгенологических изменений за 52 недели исследования II

	PBO+MT (+TCZ с 24 недели) N=393	TCZ 8 мг/кг+MT N=398
Суммарный индекс Шарпа-Генанта	1,13	0,29*
Индекс эрозии	0,71	0,17*
Индекс сужения суставной щели	0,42	0,12**

PBO – плацебо

MT – метотрексат

TCZ – тоцилизумаб

JSN – сужение суставной щели

* $p < 0,0001$, TCZ по сравнению с PBO+MT

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения 29
Республики Беларусь

8942 - 2020

** $p < 0,005$, TCZ по сравнению с РВО+МТ

После одного года лечения Актемра в комбинации с МТ у 85 % пациентов ($n=348$) не было прогрессирования структурного повреждения суставов согласно изменению суммарного индекса Шарпа, равного 0 или менее, по сравнению с 67 % пациентов, получавших лечение плацебо и МТ ($n=290$) ($p \leq 0,001$). Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет лечения (83 %; $n=353$).

У девятина трех процентов пациентов (93 %; $n=271$) отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии.

Показатели качества жизни, связанного со здоровьем

Пациенты, получавшие Актемра, сообщали об улучшениях всех показателей, используемых для оценки качества жизни и состояния здоровья (Опросник оценки состояния здоровья – индекс инвалидизации HAQ-DI, SF-36, Опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания). Статистически значимые улучшения индекса HAQ-DI наблюдались у пациентов, получавших лечение Актемра, по сравнению с пациентами, получавшими лечение БМАРП. Во время открытого периода исследования II улучшение физического состояния сохранялось в течение 2 лет. На 52 неделе среднее изменение индекса HAQ-DI составляло -0,58 в группе Актемра 8 мг/кг и МТ, по сравнению с -0,39 в группе плацебо и МТ. На 104 неделе среднее изменение индекса HAQ-DI сохранялось в группе Актемра 8 мг/кг и МТ (-0,61).

Уровень гемоглобина

Наблюдались статистически значимые улучшения уровня гемоглобина на 24 неделе терапии при применении Актемра по сравнению с БМАРП ($p < 0,0001$). Средний уровень гемоглобина повышался ко 2 неделе и оставался в пределах нормы в течение всех 24 недель.

Монотерапия препаратом Актемра по сравнению с монотерапией адалимумабом

В исследовании VI (WA19924), 24-недельном двойном слепом исследовании, сравнивали монотерапию препаратом Актемра с монотерапией адалимумабом, и оценивали состояние 326 пациентов с РА с непереносимостью МТ, или когда продолжение лечения МТ считалось нецелесообразным (включая пациентов с неадекватным ответом на лечение МТ). Пациентам группы Актемра внутривенно (IV) вводили Актемра (8 мг/кг) каждые 4 недели и делали инъекции плацебо подкожно (SC) каждые 2 недели. Пациентам группы адалимумаба делали инъекции адалимумаба подкожно (40 мг) каждые 2 недели и вводили плацебо внутривенно каждые 4 недели.

Наблюдалось статистически значимое превосходство в эффективности Актемра над адалимумабом по контролю активности заболевания к 24 неделе терапии по сравнению с исходными показателями, выраженное в изменении показателя первичной точки DAS28 и всех вторичных точек (Таблица 7).

Таблица 7. Результаты эффективности в исследовании VI (WA19924)

	ADA + плацебо (IV) N=162	TCZ + плацебо (SC) N=163	p-значение ^(a)
Первичная конечная точка – среднее изменение показателя к 24 неделе в сравнении с исходным			
DAS28 (скорректированная средняя величина)	-1,8	-3,3	
Разница в скорректированной средней величине (95 % доверительный интервал (ДИ))	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Вторичные конечные точки – доля пациентов, ответивших на лечение к 24 неделе^(b)			
DAS28 <2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021

ДОГЛАСОВА
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 30
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Ответ АКР20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Ответ АКР50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Ответ АКР70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^(a) р-значение скорректировано по локализации и длительности РА для всех конечных точек и по дополнительной исходной оценке для всех постоянных конечных точек.

^(b) Для отсутствующих данных использовался условный учет пациентов, не ответивших на лечение. Критерий множественных сравнений с поправкой Бонферрони-Хольма.

В целом, у Актемра и адалимумаба были схожие профили нежелательных явлений. Доли пациентов с серьезными нежелательными явлениями в группах лечения были сопоставимы (Актемра 11,7 % по сравнению с адалимумабом 9,9 %). Типы нежелательных реакций на препарат в группе Актемра были аналогичны имеющимся в профиле безопасности Актемра; о нежелательных реакциях на препарат сообщалось со схожей частотой, указанной в Таблице 1. О повышенной частоте возникновения инфекций и инвазий сообщалось в группе Актемра (48 % по сравнению с 42 %), при этом разницы в частоте возникновения серьезных инфекций (3,1 %) не было. Оба исследуемые препарата приводили к одинаковой картине изменений лабораторных показателей (снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов, повышение активности АЛТ, АСТ и уровня липидов); однако значимость изменений и частота отмеченных отклонений была выше в группе Актемра. У четверых пациентов (2,5 %) группы Актемра и двоих (1,2 %) группы адалимумаба имело место снижение числа нейтрофилов 3 или 4 степени по шкале критериев общей токсичности (СТС). У одиннадцати пациентов (6,8 %) группы Актемра и пяти (3,1 %) из группы адалимумаба отмечено повышение активности АЛТ 2 степени или выше по шкале СТС. Повышение показателя ЛПНП по сравнению с исходным, в среднем, составило 0,64 ммоль/л (25 мг/дл) у пациентов из группы Актемра и 0,19 ммоль/л (7 мг/дл) у пациентов группы адалимумаба. Данные по безопасности в группе Актемра соответствовали таковым, указанным в имеющемся профиле по безопасности Актемра, и новых или неожиданных нежелательных реакций на препарат не наблюдалось (смотрите Таблицу 1).

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика Актемра характеризуется нелинейным выведением, которое представлено комбинацией линейного клиренса и выведения по уравнению Михаэлиса – Ментен. Нелинейная часть выведения препарата Актемра приводит к увеличению воздействия, которое больше, чем предполагается на основании дозы. Фармакокинетические параметры Актемра не меняются с течением времени. В связи с зависимостью общего клиренса от сыровоточных концентраций Актемра период полувыведения Актемра также зависит и варьирует от уровня концентрации в сыворотке крови. Популяционный фармакокинетический анализ в любой протестированной группе пациентов на данный момент не указывает на наличие взаимосвязи между кажущимся клиренсом и присутствием антител к препарату.

РА

Внутривенное введение

Фармакокинетику препарата Актемра оценивали с использованием популяционного фармакокинетического анализа базы данных 3552 пациентов с РА, получавших Актемра в виде однократной инфузии в дозе 4 и 8 мг/кг каждые 4 недели на протяжении 24 недель или в виде 162 мг тоцилизумаба, вводимого подкожно один раз в неделю или раз в две недели в течение 24 недель.

Нижеследующие параметры (прогнозируемое среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD)) оценивались при введении Актемра в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели: площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в равновесном состоянии = 38000 ± 13000 ч мкг/мл, минимальная остаточная концентрация (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ мкг/мл и максимальная концентрация (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ мкг/мл; коэффициент кумуляции для AUC и C_{max} был малым – 1,32 и 1,09, соответственно. Коэффициент кумуляции для C_{min} был больше (2,49), как и ожидалось из-за нелинейного клиренса при более низких концентрациях. Равновесное состояние было достигнуто к концу 24 недели. Актемра_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021

достигнуто после первого введения для $C_{\max}$ и через 8 и 20 недель – для AUC и $C_{\min}$, соответственно. Показатели AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ для Актемра возрастали при увеличении массы тела. При массе тела ≥ 100 кг расчетная средняя ($\pm$ SD) AUC в равновесном состоянии, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ тоцилизумаба составила 50000 ± 16800 мкг·ч/мл, $24,4 \pm 17,5$ мкг/мл и $226 \pm 50,3$ мкг/мл, соответственно, что превышало средние значения концентрации в популяции пациентов, т.е. для всех категорий массы тела, указанных выше. Дозозависимая кривая тоцилизумаба уплощается при более высоких концентрациях, что приводит к меньшему приросту эффективности Актемра при каждом постепенном увеличении его концентрации, в результате чего у пациентов, получавших лечение тоцилизумабом в дозе >800 мг, клинически значимого увеличения эффективности продемонстрировано не было. Таким образом, не рекомендуется введение доз Актемра, превышающих 800 мг на одну инфузию (см. раздел 4.2).

Распределение

У пациентов с РА центральный объем распределения составлял 3,72 л, а периферический объем распределения – 3,35 л, что приводило к объему распределения в равновесном состоянии – 7,07 л.

Выведение

После внутривенного введения Актемра претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. Общий клиренс Актемра зависит от концентрации и представляет собой сумму линейного и нелинейного клиренса. В популяционном фармакокинетическом анализе линейный клиренс оценивался как параметр и составлял 9,5 мл/ч. Дозозависимый нелинейный клиренс имеет наибольшее значение при низких концентрациях Актемра. При более высоких концентрациях тоцилизумаба преобладает линейный клиренс в связи с насыщением пути нелинейного клиренса.

$t_{1/2}$ Актемра зависит от концентрации. После введения препарата в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели эффективный $t_{1/2}$ уменьшался по мере снижения концентраций в промежутке между введениями препарата в состоянии равновесия от 18 до 6 дней.

Линейность

С течением времени фармакокинетические параметры Актемра не изменялись. Более чем пропорциональное дозе увеличение значений AUC и $C_{\min}$ наблюдалось при применении доз 4 и 8 мг/кг каждые 4 недели. Значение $C_{\max}$ повышалось прямо пропорционально увеличению дозы. В равновесном состоянии расчетные AUC и $C_{\min}$ были в 3,2 и 30 раз больше при дозе 8 мг/кг, по сравнению с дозой 4 мг/кг, соответственно.

Подкожное введение

Фармакокинетику Актемра оценивали с использованием популяционного фармакокинетического анализа базы данных 3552 пациентов с РА, получавших Актемра в дозе 162 мг подкожно один раз в неделю, в дозе 162 мг подкожно один раз в две недели и в дозах 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели на протяжении 24 недель.

С течением времени фармакокинетические параметры препарата Актемра не изменялись. При применении препарата в дозе 162 мг один раз в неделю расчетная средняя ($\pm$ SD) AUC_{1 неделя} в равновесном состоянии, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ составляла 7970 ± 3432 мкг·ч/мл, $43,0 \pm 19,8$ мкг/мл и $49,8 \pm 21,0$ мкг/мл, соответственно. Коэффициент кумуляции для AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ был 6,32, 6,30, и 5,27, соответственно. Равновесное состояние для AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ было достигнуто после 12 недель.

При применении препарата в дозе 162 мг один раз в две недели расчетная средняя ($\pm$ SD) AUC_{2 недели} в равновесном состоянии, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ Актемра составляла 3430 ± 2660 мкг·ч/мл, $5,7 \pm 6,8$ мкг/мл и $13,2 \pm 8,8$ мкг/мл, соответственно. Коэффициент кумуляции для AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ был 2,67, 5,6 и 2,12, соответственно. Равновесное состояние для AUC, $C_{\min}$ было достигнуто после 12 недель, а для $C_{\max}$ – после 10 недель.

Всасывание

После подкожного введения препарата пациентам с РА время до максимальной концентрации Актемра в сыворотке T_{max} составило 2,8 дня. Биодоступность лекарственной формы для подкожных инъекций составляла 79 %.

Выведение

При подкожном введении пациентам с РА в равновесном состоянии эффективный период $t_{1/2}$ равен не более чем 13 дням для дозы 162 мг каждую неделю и 5 дням для дозы 162 мг раз в две недели.

сЮИАПодкожное введение

Фармакокинетику Актемра оценивали с использованием популяционного фармакокинетического анализа базы данных 140 пациентов с сЮИА, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг внутривенно (пациенты с массой тела ≥ 30 кг), 12 мг/кг внутривенно (пациенты с массой тела < 30 кг) каждые 2 недели, 162 мг подкожно каждую неделю (пациенты с массой тела ≥ 30 кг), 162 мг подкожно каждые 10 дней или каждые 2 недели (пациенты с массой тела < 30 кг).

Имеются ограниченные данные о последующем влиянии у пациентов с сЮИА в возрасте до 2 лет с массой тела менее 10 кг после подкожного введения Актемра.

Пациенты должны иметь массу тела не менее 10 кг при получении Актемра в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» (см. раздел 4.2).

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

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

* t - 1 неделя или 2 недели для двух режимов подкожного введения

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

Всасывание

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

Распределение

У детей с сЮИА центральный объем распределения составил 1,87 л, периферический объем распределения – 2,14 л, в результате чего объем распределения в равновесном состоянии составил 4,01 л.

8942 - 2020

Выведение

Общий клиренс тоцилизумаба зависел от концентрации и является суммой линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс рассчитывался как параметр популяционного фармакокинетического анализа и составил 5,7 мл/ч в педиатрической популяции пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. После подкожного введения эффективный $t_{1/2}$ для препарата у пациентов с сЮИА наблюдалось до 14 дней в равновесном состоянии, при применении в дозе 162 мг при интервале дозирования 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели.

пЮИАПодкожное введение

Фармакокинетику Актемра оценивали с использованием популяционного фармакокинетического анализа базы данных 237 пациентов с пЮИА, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели (пациенты с массой тела ≥ 30 кг), 10 мг/кг внутривенно (пациенты с массой тела < 30 кг) каждые 4 недели, 162 мг подкожно каждые 2 недели (пациенты с массой тела ≥ 30 кг), 162 мг подкожно каждые 3 недели (пациенты с массой тела < 30 кг).

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

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

* t - 2 недели или 3 недели для двух режимов подкожного введения

После в/в применения приблизительно 90 % равновесное состояние достигается к 12-ой неделе для дозы 10 мг/кг (масса тела < 30 кг) и к 16-ой неделе для дозы 8 мг/кг (масса тела ≥ 30 кг). После подкожного применения приблизительно 90 % равновесное состояние достигается к 12-ой неделе при введении тоцилизумаба 1 раз в 2 недели и 1 раз в 3 недели.

Всасывание

После п/к дозирования у пациентов с пЮИА период полуабсорбции составлял примерно 2 дня, а биодоступность для п/к лекарственной формы у пациентов с пЮИА составляла 96 %.

Распределение

У пациентов детского возраста с пЮИА центральный объем распределения составлял 1,97 л, периферический объем распределения составлял 2,03 л, что приводит к объему распределения в равновесном состоянии, равному 4,0 л.

8942 - 2020

Выведение

Популяционный фармакокинетический анализ для пациентов с пЮИА показал наличие влияния объемов тела на линейный клиренс, поэтому следует рассматривать дозирование на основании массы тела (см. Таблицу 9).

После подкожного введения эффективный период $t_{1/2}$ Актемра у пациентов с пЮИА составляет до 10 дней при массе тела <30 кг (162 мг п/к один раз в три недели (Q3W)) и до 7 дней при массе тела ≥ 30 кг (162 мг п/к один раз в две недели (Q2W)) в течение интервала дозирования в равновесном состоянии. После внутривенного введения тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из кровотока. Общий клиренс тоцилизумаба зависел от концентрации и является суммой линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс оценивался как параметр популяционного фармакокинетического анализа и составлял 6,25 мл/ч. Нелинейный клиренс, зависимый от концентрации, играет основную роль при низких концентрациях тоцилизумаба. Как только путь нелинейного клиренса насыщается, при больших концентрациях тоцилизумаба клиренс преимущественно определяется линейным клиренсом.

ГКАПодкожное введение

Фармакокинетика лекарственного препарата Актемра у пациентов с ГКА была определена с использованием популяционной фармакокинетической модели из анализа набора данных, включающих в себя 149 пациентов с ГКА, получавших лечение дозой в 162 мг подкожно раз в неделю или 162 мг подкожно раз в две недели. Разработанная модель имела такую же структуру, как и популяционная фармакокинетическая модель, разработанная ранее на основании данных о пациентах с РА (см. Таблицу 10).

Таблица 10. Прогнозируемое среднее $\pm$ стандартное отклонение по фармакокинетическим параметрам в равновесном состоянии после введения подкожной дозы при ГКА

Фармакокинетический параметр тоцилизумаба	Подкожно	
	162 мг раз в две недели	162 мг раз в неделю
$C_{\text{макс}}$ (мкг/мл)	$19,3 \pm 12,8$	$73 \pm 30,4$
$C_{\text{мин}}$ (мкг/мл)	$11,1 \pm 10,3$	$68,1 \pm 29,5$
$C_{\text{сред}}$ (мкг/мл)	$16,2 \pm 11,8$	$71,3 \pm 30,1$
Аккумуляция, $C_{\text{макс}}$	2,18	8,88
Аккумуляция, $C_{\text{мин}}$	5,61	9,59
Аккумуляция, $C_{\text{сред}}$ или AUC_{τ}	2,81	10,91

* τ - 2 недели или 1 неделя для двух режимов подкожного введения

Профиль равновесного состояния после введения дозы Актемра раз в неделю был почти плоским с очень малыми колебаниями от минимальных к максимальным значениям при наличии значительных колебаний для дозы Актемра, вводимой раз в две недели. Приблизительно 90 % показателя в равновесном состоянии (AUC_{τ}) было достигнуто к неделе 14 в группе получения препарата раз в две недели и к неделе 17 в группе получения препарата раз в неделю.

На основании текущей характеристики фармакокинетики препарата Актемра минимальная концентрация в равновесном состоянии на 50 % выше в данной группе пациентов в сравнении со средними концентрациями в обширном наборе данных о пациентах с РА. Такие различия появляются по неизвестным причинам. Фармакокинетические различия не сопровождаются выраженными различиями в фармакодинамических параметрах, и потому клиническая значимость неизвестна.

8942 - 2020

Среди пациентов с ГКА большее воздействие наблюдалось у субъектов с меньшей массой тела. При режиме дозирования 162 мг раз в неделю показатель $C_{\text{сред}}$ в равновесном состоянии был на 51 % больше у пациентов с массой тела менее чем 60 кг, в сравнении с пациентами с весом от 60 до 100 кг. При режиме дозирования 162 мг раз в две недели показатель $C_{\text{сред}}$ был на 129 % больше у пациентов с массой тела менее чем 60 кг, в сравнении с пациентами с весом от 60 до 100 кг. Данные для пациентов с весом более 100 кг ограничены ($n=7$).

Всасывание

После подкожной инъекции пациентам с ГКА показатель всасывания $t_{1/2}$ составлял примерно 4 дня. Биодоступность подкожной лекарственной формы была 0,8. Средние значения $T_{\text{макс}}$ – 3 дня после получения дозы Актемра раз в неделю и 4,5 дня – после получения тоцилизумаба раз в две недели.

Распределение

У пациентов с ГКА центральный объем распределения составлял 4,09 л, периферический объем распределения – 3,37 л, что приводит к объему распределения в равновесном состоянии, равному 7,46 л.

Выведение

Общий клиренс тоцилизумаба зависел от концентрации и является суммой линейного клиренса и нелинейного клиренса. Линейный клиренс рассчитывался как параметр популяционного фармакокинетического анализа и составил у пациентов с ГКА 6,7 мл/ч.

У пациентов с ГКА в равновесном состоянии эффективный период полувыведения ($t_{1/2}$) лекарственного препарата Актемра различался от 18,3 до 18,9 дней для режимов с дозой 162 мг в неделю и от 4,2 до 7,9 для режимов с дозой 162 мг раз в две недели. При высоких концентрациях в сыворотке крови, когда в общем клиренсе Актемра преобладает линейный клиренс, из примерной оценки популяционного параметра был выведен эффективный $t_{1/2}$, равный приблизительно 32 дням.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность: Специального исследования влияния почечной недостаточности на фармакокинетику Актемра не проводилось. В популяционном фармакокинетическом анализе у большинства пациентов РА и ГКА имела место нормальная функция почек или почечная недостаточность легкой степени тяжести. Почечная недостаточность легкой степени тяжести (клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта) не влияла на фармакокинетику Актемра.

Приблизительно одна треть пациентов в исследовании ГКА на базовом уровне страдала от почечной недостаточности умеренной степени (примерный клиренс креатинина – 30-59 мл/мин). У данных пациентов не наблюдалось влияния на воздействие препарата Актемра. Коррекция дозы не требуется для пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени.

Печеночная недостаточность: Специального исследования влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику Актемра не проводилось.

Возраст, пол и расовая принадлежность: Результаты популяционного фармакокинетического анализа для пациентов с сЮИА и пЮИА подтвердили, что объемы тела являются единственной независимой переменной, которая оказывает ощутимое влияние на фармакокинетику лекарственного препарата Актемра, включая выведение и всасывание, таким образом, следует рассматривать дозирование на основании массы тела (см. Таблицы 8 и 9).

8942 - 2020

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные из стандартных исследований по изучению фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности и токсичности в отношении репродуктивности и развития не показали особой опасности для человека.

Исследований по изучению канцерогенности тоцилизумаба не проводилось, поскольку признано, что моноклональные антитела IgG1 не обладают истинной способностью вызывать рак.

Имеющиеся доклинические данные продемонстрировали влияние ИЛ-6 на прогрессирование злокачественных новообразований и устойчивость к апоптозу при различных формах рака. Эти данные свидетельствуют о том, что лечение препаратом Актемра не приводит к существенному риску развития и прогрессирования рака. Кроме того, при проведении 6-месячных исследований по изучению хронической токсичности на яванских макаках и мышах с недостаточностью ИЛ-6 пролиферативных поражений не наблюдалось.

Имеющиеся доклинические данные не предполагают влияния Актемра на фертильность. В исследованиях по изучению хронической токсичности у яванских макак: самок или самцов, мышей с недостаточностью ИЛ-6 влияния тоцилизумаба на эндокринную или репродуктивную систему не наблюдалось. При введении Актемра яванским макакам во время ранней стадии беременности прямого или непрямого неблагоприятного влияния на беременность или развитие эмбриона либо плода не наблюдалось. Однако наблюдалось незначительное увеличение случаев спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели плода при высоком уровне системной концентрации (более чем в 100 раз превышающего таковую для человека) в группе, получавшей препарат в высоких дозах, равных 50 мг/кг/сут, в сравнении с группой плацебо или группой, получавшей препарат в низких дозах. Несмотря на то, что ИЛ-6, по-видимому, не является цитокином, играющим решающую роль в развитии плода или иммунологической регуляции системы мать-плод, взаимосвязь этих явлений с введением препарата Актемра не может быть исключена.

Лечение мышинным аналогом тоцилизумаба не оказывало токсичного действия на ювенильных мышей. В частности, не было нарушений развития скелета, иммунной системы и полового созревания.

Доклинический профиль безопасности применения Актемра у яванских макак свидетельствует об отсутствии различий между внутривенным и подкожным способами введения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

L-аргинина гидрохлорид

L-метионин

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Ввиду отсутствия исследований по изучению совместимости препаратов запрещается смешивать данный лекарственный препарат с другими препаратами.

6.3 Срок годности

24 месяца.

После того, как препарат Актемра достали из холодильника, его следует ввести в течение 8 часов и не хранить при температуре выше 30 °C.

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 37
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8942 - 2020

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2°C – 8 °C). Не замораживать.

Хранить шприц-тюбик в оригинальной упаковке для защиты от света и влаги.

6.5 Тип и содержимое упаковки

Раствор для подкожного введения

162 мг/0.9 мл

По 162 мг/0.9 мл препарата в шприц-тюбик (из стекла класса I) с несъемной иглой. Шприц закрыт при помощи твердого защитного колпачка (уплотнение из эластомера с полипропиленовой оболочкой) и уплотнителя (из бутилкаучука с фторкаучуковым покрытием). 4 шприц-тюбика помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

6.6 Особые меры предосторожности при обращении с препаратом и его утилизации

Актемра поставляется в одноразовых шприц-тюбиках, оснащенных защитной крышечкой для иглы. После того, как шприц-тюбик взят из холодильника, перед инъекцией препарата Актемра необходимо дать ему нагреться до комнатной температуры (18 °C – 28 °C) в течение 25-30 минут. Шприц нельзя встряхивать. После снятия колпачка необходимо сделать инъекцию в течение 5 минут, чтобы предотвратить высыхание препарата и забивания иглы. Если шприц-тюбик не используется в течение 5 минут после снятия колпачка, необходимо убрать его в контейнер, защищающий от колющих предметов, и использовать новый шприц-тюбик.

Если после ввода иглы уплотнитель не поддается нажиму, уберите шприц-тюбик в контейнер, защищающий от колющих предметов, и используйте новый шприц-тюбик.

Не используйте препарат, если он мутный или содержит твердые частицы, его цвет отличен от бесцветного или желтоватого цвета, любая часть шприц-тюбика кажется поврежденной.

Подробные инструкции по введению Актемра в шприц-тюбике представлены в инструкции по применению (листке-вкладыше).

Неиспользованный лекарственный препарат или его отходы должны быть уничтожены в соответствии с национальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцарская Конфедерация

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе, 124, CH-4070 Базель, Швейцария

тел. +41 61 688 11 11

www.roche.com

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

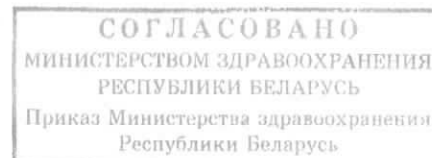
Претензии потребителей направлять по адресу:

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

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

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

E-mail: belarus.safety@roche.com

**8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Actemra_SPC (CDS 19.0)_approved EMA_12.2021

8942 - 2020

10327/15/17/20

9. ДАТА ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ

13.04.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**Условия отпуска.**

По рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Актемра доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства - УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь