

Actemra_BY_SPC_v.5.0

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

НД РБ

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

7693 - 2019

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Тоцилизумаб (Tocilizumab).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

В одном миллилитре концентрата содержится 20 мг тоцилизумаба*.

В каждом флаконе в 4 мл содержится 80 мг тоцилизумаба* (20 мг/мл).

В каждом флаконе в 10 мл содержится 200 мг тоцилизумаба* (20 мг/мл).

В каждом флаконе в 20 мл содержится 400 мг тоцилизумаба* (20 мг/мл).

* гуманизированное моноклональное антитело IgG1κ рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) человека, получаемое с использованием клеток яичника китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК.

Вспомогательные вещества, обладающие известным действием:

В каждом 80 мг флаконе содержится 0.10 ммоль (2.21) натрия.

В каждом 200 мг флаконе содержится 0.20 ммоль (4.43) натрия.

В каждом 400 мг флаконе содержится 0.39 ммоль (8.85) натрия.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий (стерильный концентрат).

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Актемра в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для:

– лечения тяжелого активного прогрессирующего ревматоидного артрита (РА) у взрослых, не получавших ранее терапию МТ,

– 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 с непереносимостью таковых.

В случае непереносимости МТ или нецелесообразности продолжения лечения МТ, таким пациентам можно назначать Актемра в виде монотерапии. Было показано, что в комбинации

с метотрексатом Актемра тормозит прогрессирование рентгенологически доказанной деструкции суставов и улучшает их функцию.

Препарат Актемра показан для лечения коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) у взрослых, получающих системные кортикостероиды и нуждающихся в дополнительной кислородной поддержке или искусственной вентиляции легких.

Препарат Актемра показан для лечения активного системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше 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.

Препарат 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 предшествующую терапию метотрексатом. В случае непереносимости МТ или нецелесообразности продолжения лечения МТ, препарат Актемра можно использовать в виде монотерапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение должен начинать медицинский работник с опытом в выявлении и лечении РА, COVID-19, сЮИА, пЮИА.

Все пациенты, получающие лечение препаратом Актемра, должны быть снабжены памяткой для пациента.

Режим дозирования

Пациенты с РА

Рекомендуемый режим дозирования – 8 мг/кг массы тела один раз каждые четыре недели.

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

В клинических исследованиях дозы более 1.2 г не оценивались (см. раздел 5.1).

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

- Повышение активности печеночных ферментов

Значение показателя	Действие
Превышение верхней границы нормы (ВГН) в 1–3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. При устойчивом повышении в этом диапазоне – снизить дозу препарата Актемра до 4 мг/кг или прервать лечение до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ). Исходя из клинической ситуации – возобновить введение препарата в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг.
Превышение ВГН в 3–5 раз (подтвержденное при повторном исследовании, см. раздел 4.4)	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.

Значение показателя	Действие
	Прекратить лечение препаратом Актемра при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН в >3 раза.
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 лечение препаратом Актемра, с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) ниже $2 \times 10^9/\text{л}$.

Значение показателя (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Действие
АЧН более 1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5–1	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя АЧН выше $1 \times 10^9/\text{л}$ – возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН менее 0.5	Прекратить введение препарата Актемра.

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток $\times 10^3/\text{мкл}$)	Действие
50–100	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении числа тромбоцитов выше $100 \times 10^3/\text{мкл}$ – возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
менее 50	Прекратить введение препарата Актемра.

Пациенты с COVID-19

Рекомендуемая дозировка для лечения COVID-19 – однократная 60-минутная внутривенная инфузия 8 мг/кг пациентам, получающим системные кортикостероиды и нуждающимся в дополнительной кислородной поддержке или искусственной вентиляции легких, см. раздел 5.1. Если клинические признаки или симптомы ухудшаются или не улучшаются после первой дозы, можно провести одну дополнительную инфузию препарата Актемра 8 мг/кг. Интервал между двумя инфузиями должен составлять не менее 8 часов.

Для лиц с массой тела более 100 кг не рекомендуются дозы, превышающие 800 мг на инфузию (см. раздел 5.2).

Применение препарата Актемра не рекомендуется пациентам с COVID-19, у которых наблюдаются следующие отклонения лабораторных показателей от нормы:

Тип лабораторного исследования	Значение лабораторного показателя	Действие
Анализ ферментов печени	>10x ВГН	Применение препарата Актемра не рекомендуется
Абсолютное число нейтрофилов	< $1 \times 10^9/\text{л}$	
Количество тромбоцитов	< $50 \times 10^3/\text{мкл}$	

7693 - 2019

Особые группы пациентов*Дети**Пациенты с сЮИА*

Рекомендуемый режим дозирования у пациентов в возрасте старше 2 лет: 8 мг/кг один раз каждые 2 недели при массе тела 30 кг и более, или 12 мг/кг один раз каждые 2 недели при массе тела менее 30 кг. Дозу следует рассчитывать при каждом введении с учетом массы тела пациента. Изменение дозы должно быть обосновано только длительным стойким изменением массы тела пациента.

Безопасность и эффективность применения препарата Актемра в лекарственной форме для внутривенного применения у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

У пациентов с сЮИА рекомендуется временное прекращение терапии тоцилизумабом при отклонениях лабораторных показателей от нормы, указанных в нижеследующей таблице. В случае необходимости следует откорректировать дозы совместно принимаемого МТ и/или других препаратов или отменить их, а терапию тоцилизумабом – прекратить до оценки клинической картины. Поскольку имеется много сопутствующих патологических состояний, которые при сЮИА могут влиять на лабораторные показатели, решение о прерывании приема тоцилизумаба из-за отклонений лабораторных показателей от нормы должно основываться на медицинском заключении для каждого отдельного пациента.

• Повышение активности печеночных ферментов

Значение показателя	Действие
Превышение ВГН в 1–3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. При устойчивом повышении в этом диапазоне – прервать прием препарата Актемра до нормализации показателей АЛТ/АСТ.
Превышение ВГН в 3–5 раз	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Актемра до снижения показателя 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 препаратом Актемра. При сЮИА решение о прерывании приема препарата Актемра из-за отклонений лабораторных показателей от нормы должно основываться на медицинском заключении для каждого отдельного пациента.

• Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Действие
АЧН более 1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5–1	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя АЧН выше $1 \times 10^9/\text{л}$ – возобновить лечение препаратом Актемра.
АЧН менее 0.5	Прекратить лечение препаратом Актемра. При сЮИА решение о прерывании приема препарата Актемра из-за отклонений лабораторных показателей от нормы должно основываться на медицинском заключении для каждого отдельного пациента.

7693 - 2019

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток $\times 10^3/\text{мкл}$)	Действие
50–100	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении числа тромбоцитов выше $100 \times 10^3/\text{мкл}$ – возобновить лечение препаратом Актемра.
менее 50	Прекратить лечение препаратом Актемра. При сЮИА решение о прерывании приема препарата Актемра из-за отклонений лабораторных показателей от нормы должно основываться на медицинском заключении для каждого отдельного пациента.

У пациентов с сЮИА снижение дозы тоцилизумаба при отклонениях лабораторных показателей от нормы не изучалось.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение наблюдается в течение 6 недель после начала лечения препаратом Актемра. В случае отсутствия улучшения за данный период – следует тщательно пересмотреть вопрос о целесообразности продолжения терапии.

Пациенты с пЮИА

Рекомендуемый режим дозирования у пациентов в возрасте старше 2 лет: 8 мг/кг один раз каждые 4 недели при массе тела 30 кг и более, или 10 мг/кг один раз каждые 4 недели при массе тела менее 30 кг. Дозу следует рассчитывать при каждом введении с учетом массы тела пациента. Изменение дозы должно быть обосновано только длительным стойким изменением массы тела пациента.

Безопасность и эффективность применения препарата Актемра в лекарственной форме для внутривенного введения у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

У пациентов с пЮИА рекомендуется временное прекращение терапии тоцилизумабом при отклонениях лабораторных показателей от нормы, указанных в нижеследующей таблице. В случае необходимости следует откорректировать дозы совместно принимаемого МТ и/или других препаратов или отменить их, а терапию тоцилизумабом – прекратить, пока не будет оценена клиническая картина. Поскольку имеется много сопутствующих патологических состояний, которые при пЮИА могут сказываться на лабораторных показателях, решение о прерывании приема тоцилизумаба из-за отклонений лабораторных показателей от нормы должно основываться на медицинском заключении для каждого отдельного пациента.

- Повышение активности печеночных ферментов

Значение показателя	Действие
Превышение ВГН в 1–3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. При устойчивом повышении в этом диапазоне – прервать прием препарата Актемра до нормализации показателей АЛТ/АСТ.

Превышение ВГН в 3–5 раз	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Актемра до снижения показателя 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 препаратом Актемра. При пЮИА решение о прерывании приема препарата Актемра из-за отклонений лабораторных показателей от нормы должно основываться на медицинском заключении для каждого отдельного пациента.

- Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Действие
АЧН выше 1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5–1	Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении показателя АЧН выше $1 \times 10^9/\text{л}$ – возобновить лечение препаратом Актемра.
АЧН менее 0.5	Прекратить лечение препаратом Актемра. При пЮИА решение о прерывании приема препарата Актемра из-за отклонений лабораторных показателей от нормы должно основываться на медицинском заключении для каждого отдельного пациента.

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток $\times 10^3/\text{мкл}$)	Действие
50–100	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Актемра. При увеличении числа тромбоцитов выше $100 \times 10^3/\text{мкл}$ – возобновить лечение препаратом Актемра.
менее 50	Прекратить лечение препаратом Актемра. При пЮИА решение о прерывании приема препарата Актемра из-за отклонений лабораторных показателей от нормы должно основываться на медицинском заключении для каждого отдельного пациента

У пациентов с пЮИА снижение дозы тоцилизумаба при отклонениях лабораторных показателей от нормы не изучалось.

Согласно имеющимся данным предполагается, что клиническое улучшение наблюдается в течение 12 недель после начала лечения препаратом Актемра. В случае отсутствия улучшения за данный период – следует тщательно пересмотреть вопрос о целесообразности продолжения терапии.

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 степени тяжести не требуется. Применение препарата Актемра у пациентов с почечной недостаточностью

умеренной и тяжелой степени не изучалось (см. раздел 5.2). У таких пациентов следует тщательно наблюдать за функцией почек.

Печеночная недостаточность

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

Способ введения

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

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

В асептических условиях препарат Актемра следует развести до конечного объема, равного 100 мл, стерильным, апиrogenным 9 мг/мл (0.9 %) раствором натрия хлорида для инъекций.

Пациенты с сЮИА, пЮИА с массой тела < 30 кг

В асептических условиях препарат Актемра следует развести до конечного объема, равного 50 мл, стерильным, апиrogenным 9 мг/мл (0.9 %) раствором натрия хлорида для инъекций.

Инструкции по разведению лекарственного средства перед его введением см. в разделе 6.6.

При появлении признаков и симптомов реакции, связанной с инфузией, замедлите или прекратите инфузию и немедленно примите соответствующий лекарственный препарат/проведите поддерживающую терапию, см. раздел 4.4.

4.3 Противопоказания

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

Активные тяжелые инфекционные заболевания, за исключением COVID-19 (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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 заболеваниях, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8 «Нежелательные эффекты»). Не следует начинать лечение препаратом Актемра пациентам в случае активных инфекционных заболеваний (см. раздел 4.3). При развитии у пациентов 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 биологическими препаратами, с РА, сЮИА или пЮИА средней и тяжелой степени, 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 (в том числе новорожденных с сЮИА или пЮИА, которые в меньшей степени способны сообщить о симптомах) и родителей/опекунов пациентов с сЮИА следует проинформировать о необходимости сразу обратиться к работнику здравоохранения при любых симптомах, свидетельствующих о появлении инфекции, с целью своевременной диагностики и назначения необходимого лечения.

Туберкулез

До начала терапии препаратом Актемра, как рекомендуется и при назначении других биологических препаратов, следует провести обследование пациентов с РА, сЮИА и пЮИА 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 с РА, получавших Актемра, о случаях перфорации дивертикула как осложнения дивертикулита сообщались нечасто (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Актемра у пациентов с язвенным поражением органов ЖКТ или дивертикулитом в анамнезе. Пациенты с подозрением на осложненный дивертикулит (например, с болями в области живота, кровотечениями и/или необъяснимым изменением ритма опорожнения кишечника), должны быть немедленно обследованы с целью раннего выявления дивертикулита с перфорацией ЖКТ.

Реакции гиперчувствительности

В связи с применением препарата Актемра сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности (см. раздел 4.8). Такие реакции могут быть более тяжелыми и потенциально с фатальным исходом у пациентов, у которых развивались реакции гиперчувствительности во время предшествующих инфузий, даже в случае премедикации кортикостероидами и антигистаминными лекарственными средствами. Во время лечения препаратом Актемра должен быть предусмотрен комплекс необходимых мероприятий для лечения возможной анафилактической реакции. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности/серьезной инфузионной реакции следует немедленно остановить и не возобновлять терапию препаратом Актемра в дальнейшем.

Активное заболевание печени и печеночная недостаточность

Лечение препаратом Актемра, особенно одновременно с МТ, может быть ассоциировано 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 терапии препаратом Актемра часто сообщалось о транзитном или интермиттирующем легком и умеренном повышении активности печеночных трансаминаз (см. раздел 4.8). При использовании препарата Актемра совместно с препаратами, обладающими потенциальным гепатотоксическим действием (например, МТ) наблюдалась повышенная частота возникновения подобных изменений. При наличии клинических показаний следует определить другие биохимические показатели, в том числе билирубин.

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

У пациентов с РА, сЮИА и пЮИА 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 Актемра, в зависимости от активности трансаминаз см. в разделе 4.2. При показателе повышения активности АЛТ или АСТ, превышающем ВГН в 3–5 раз, подтвержденном повторным исследованием, следует прервать лечение препаратом Актемра.

Отклонения гематологических показателей от нормы

После лечения тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ было отмечено снижение уровня 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 препаратом при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) ниже $2 \times 10^9/\text{л}$. Следует соблюдать осторожность при назначении лечения препаратом Актемра у пациентов с низким уровнем тромбоцитов (т.е. ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$). Не рекомендуется продолжать лечение у пациентов с АЧН менее $0.5 \times 10^9/\text{л}$ 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 препарата Актемра явной связи между снижением числа нейтрофилов и развитием серьезных инфекций показано не было.

У пациентов с РА следует контролировать число нейтрофилов и тромбоцитов через 4–8 недель после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии со стандартной клинической практикой. Информацию по коррекции доз в зависимости от АЧН и числа тромбоцитов см. в разделе 4.2. У пациентов с сЮИА и пЮИА число нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать во время второй инфузии, а в дальнейшем в соответствии с надлежащей клинической практикой, см. раздел 4.2.

Показатели липидного обмена

Наблюдалось повышение показателей липидного обмена, в том числе общего холестерина, липопротеина низкой плотности (ЛПНП), липопротеина высокой плотности (ЛПВП),

триглицеридов, у пациентов, получавших лечение тоцилизумабом (см. раздел 4.8). У большинства пациентов, отвечавших на лечение гиполипидемическими средствами, повышения индекса атерогенности и показателей общего холестерина не было.

У пациентов с сЮИА, пЮИА и РА 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 расстройства

Врачам следует быть осведомленными о возможных симптомах, впервые развивающихся демиелинизирующих заболеваний ЦНС. В настоящее время способность препарата 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 с сЮИА и пЮИА, прошли вакцинацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Следует соблюдать интервал между иммунизацией живыми вакцинами и началом терапии препаратом 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, и факторы риска (например, гипертензия, гиперлипидемия) следует контролировать согласно установленным стандартам.

Комбинация с антагонистами ФНО

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

Натрий

Данное лекарственное средство содержит 1.17 моль (или 26.55 мг) натрия в максимальной дозе 1200 мг. Пациентам следует контролировать содержание натрия в пище.

Дозы данного лекарственного средства менее 1025 мг содержат менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. практически не содержат натрия.

Пациенты с COVID-19

- Эффективность препарата Актемра при лечении пациентов с COVID-19, у которых не наблюдаются повышенные уровни СРБ, не установлена, см. раздел 5.1.
- Препарат Актемра не следует назначать пациентам с COVID-19, которые не получают системные кортикостероиды, поскольку нельзя исключить увеличение смертности в этой подгруппе, см. раздел 5.1.

Инфекции

Пациентам с COVID-19 не следует назначать препарат Актемра, если у них имеется какая-либо другая сопутствующая тяжелая активная инфекция. Медицинские специалисты должны проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Актемра у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или с сопутствующими заболеваниями (например, дивертикулитом, диабетом и интерстициальным заболеванием легких), которые могут предрасполагать пациентов к инфекциям.

Гепатотоксичность

Пациенты, госпитализированные с COVID-19, могут иметь повышенный уровень АЛТ или АСТ. Полиорганная недостаточность с поражением печени признана осложнением тяжелого течения COVID-19. Решение о назначении тоцилизумаба должно сбалансировать потенциальную пользу от лечения COVID-19 с потенциальными рисками неотложного лечения тоцилизумабом. Пациентам с COVID-19 с повышенным уровнем АЛТ или АСТ более 10 x ВГН не рекомендуется принимать препарат Актемра. У пациентов с COVID-19 следует контролировать АЛТ/АСТ в соответствии с действующими стандартными клиническими практиками.

Гематологические нарушения

У пациентов с COVID-19, у которых АЧН $< 1 \times 10^9/\text{л}$ или количество тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$, назначение лечения не рекомендуется. Количество нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать в соответствии с текущей стандартной клинической практикой, см. раздел 4.2.

Дети

Пациенты с сЮИА

Синдром активации макрофагов (САМ) является серьезным жизнеугрожающим состоянием, которое может развиваться у пациентов с сЮИА. В клинических исследованиях тоцилизумаб не изучался у пациентов в период возникновения САМ.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Популяционные фармакокинетические анализы не выявили какого-либо воздействия МТ, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или кортикостероидов на клиренс тоцилизумаба.

Экспрессия печеночных изоферментов CYP450 подавляется под действием цитокинов, например, ИЛ-6, которые стимулируют хроническое воспаление. Поэтому при проведении терапии средствами, ингибирующими действие цитокинов, например, тоцилизумабом, 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. Тоцилизумаб 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 завершении курса терапии тоцилизумабом следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства в индивидуально подобранных дозах, и

которые метаболизируются посредством изоферментов CYP450 3A4, 1A2 или 2C9 (например, метилпреднизолон, дексаметазон (с возможным развитием синдрома отмены на перорально применяемые глюкокортикоиды), 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 с детородным потенциалом

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

Беременность

Достаточных данных по применению тоцилизумаба 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 принимать препарат Актемра во время беременности при отсутствии очевидной необходимости.

Лактация

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

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

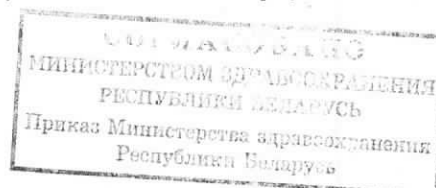
Актемра незначительно влияет на способность к вождению транспортных средств и управление механизмами (см. раздел 4.8, головокружение).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями (НР) (которые встречались у $\geq 5\%$ пациентов, получавших лечение тоцилизумабом в виде монотерапии или в комбинации с БМАРП) были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, гипертензия и повышенная активность АЛТ.

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



Наиболее частыми нежелательными реакциями (возникавшими у $\geq 5\%$ пациентов, получавших тоцилизумаб для лечения COVID-19) были повышение активности печеночных трансаминаз, запор и инфекция мочевыводящих путей.

НР, информация о которых была получена из клинических исследований и/или данных пострегистрационного опыта применения препарата Актемра по результатам спонтанных сообщений, данных медицинской литературы и неинтервенционных исследований, перечислены в Таблице 1 и Таблице 2 в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA. Категория частоты, присваиваемая каждой НР, 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.

Пациенты с РА

Профиль безопасности тоцилизумаба изучали в 4 плацебо контролируемых исследованиях (в исследованиях II, III, IV и V фазы) и в 1 МТ-контролируемом исследовании (исследовании I), и в их открытых расширенных периодах (см. раздел 5.1).

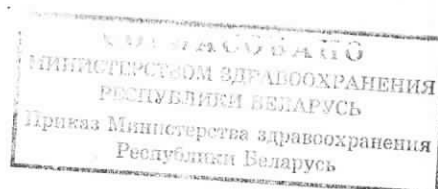
Двойной слепой контролируемый период длился 6 месяцев в четырех исследованиях (в исследованиях I, III, IV и V) и 2 года – в одном исследовании (в исследовании II). В двойных слепых контролируемых исследованиях 774 пациента получало тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг в комбинации с МТ, 1870 пациентов – тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ или другими БМАРП и 288 пациентов – тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в монотерапии.

Популяция, подвергавшаяся длительной экспозиции, включает всех пациентов, получавших как минимум одну дозу тоцилизумаба или в двойной слепой контролируемый период исследований, или в открытый расширенный период этих исследований. Из 4009 пациентов данной популяции 3577 пациентов получало терапию не менее 6 месяцев, 3296 пациентов – не менее 1 года, 2806 пациентов – не менее 2 лет и 1222 пациентов – в течение 3 лет.

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций, которые встречались у пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в монотерапии или в комбинации с МТ или другими БМАРП в двойной слепой контролируемый период или в течение пострегистрационного периода

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		
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилаксия (смертельный исход) ^{1, 2, 3}

MedDRA Системно- органный класс	Категории частот с терминами предпочтительного употребления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
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	
Общие нарушения и реакции в		Периферические отеки, реакции гиперчувствительности		



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

¹ См. Раздел 4.3.

² См. Раздел 4.4.

³ Эта нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного 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 (тоцилизумаба) в клинических испытаниях

Инфекции

По данным 6-месячных контролируемых исследований частота всех инфекций, о которых сообщалось при введении тоцилизумаба 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 препарата Актемра составила 108 случаев на 100 пациенто-лет.

По данным 6-месячных контролируемых клинических исследований частота серьезных инфекций в группе, принимавшей тоцилизумаб 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 тоцилизумаб, 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.

В популяции долгосрочного применения общая частота серьезных инфекций (бактериальных, вирусных и грибковых) составила 4.7 случаев на 100 пациенто-лет. Сообщаемые серьезные инфекционные заболевания, в том числе с летальным исходом, включали: активный туберкулез, который мог быть внутрилегочным или внелегочным, инвазивные инфекции легких, включая кандидоз, аспергиллез, кокцидиоидомикоз, пневмоцистную пневмонию Йировеца, флегмону, простой герпес, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис и бактериальный артрит. Сообщалось о случаях возникновения оппортунистических инфекций.

Интерстициальное заболевание легких

Нарушение функции легких может повышать риск развития инфекций. В период пострегистрационных 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 тоцилизумабом, 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 и включали 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 анафилаксии (в целом встречалась у 8 из 4009 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 тоцилизумаба и потребовавшие прекращения лечения, отмечены в целом у 56 из 4009 пациентов (1.4 %). В основном данные реакции наблюдались в период между второй и пятой инфузией тоцилизумаба (см. раздел 4.4). Об анафилаксии с летальным исходом во время внутривенного применения тоцилизумаба сообщалось после выхода препарата на рынок (см. раздел 4.4).

Иммуногенность

В 6-месячных контролируемых клинических исследованиях в целом 2876 пациентов было обследовано на антитела к тоцилизумабу. У 46 пациентов (1.6 %) образовались антитела к тоцилизумабу; у 6 пациентов были клинически значимые реакции гиперчувствительности, из них у 5 пациентов это привело к полной отмене лечения. У тридцати пациентов (1.1 %) образовались нейтрализующие антитела.

Отклонения гематологических показателей от нормы

Нейтрофилы

В 6-месячных контролируемых исследованиях снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ происходило у 3.4 % пациентов, которым тоцилизумаб 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 $0.5 \times 10^9/\text{л}$ сообщалось у 0.3 % пациентов, получавших тоцилизумаб 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 $100 \times 10^3/\text{мкл}$ происходило у 1.7 % пациентов, получавших тоцилизумаб 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 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, по сравнению с 4.9 % пациентов, получавшими МТ, и у 6.5 % пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БМАРП, по сравнению с 1.5 % пациентов, получавших плацебо в комбинации с БМАРП.

Присоединение к монотерапии тоцилизумабом препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием (например, МТ), приводило к увеличению частоты случаев повышения активности трансаминаз. Повышение активности АЛТ/АСТ, более чем в 5 раз превышающее ВГН, наблюдалось у 0.7 % пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом, и у 1.4 % пациентов, получавших тоцилизумаб 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 показано, что приблизительно у 24 % пациентов, получавших препарат Актемра во время клинических исследований, происходило устойчивое повышение общего холестерина в целом до уровня 6.2 ммоль/л и выше, при этом у 15 % пациентов происходило устойчивое повышение показателя ЛПНП до 4.1 ммоль/л и выше. 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

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

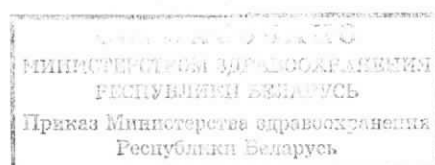
Реакции со стороны кожи

В пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях синдрома Стивенса–Джонсона.

Пациенты с COVID-19

Оценка безопасности препарата Актемра при COVID-19 была основана на 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (исследования

SPC (CDS 21.0)_approved EMA_10.2022



ML42528, WA42380 и WA42511). В общей сложности 974 пациента получали препарат Актемра в рамках этих исследований. Сбор данных о безопасности из RECOVERY был ограничен; данные не представлены в настоящем документе.

Следующие нежелательные реакции, перечисленные в соответствии с системно-органный классификацией MedDRA в Таблице 2, были вызваны событиями, которые произошли по меньшей мере у 3% пациентов, получавших препарат Актемра, и чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, в объединенной популяции, оцениваемой по безопасности, из клинических исследований ML42528, WA42380 и WA42511.

Таблица 2: Перечень нежелательных реакций¹, выявленных в объединенной популяции, оцениваемой по безопасности, в клинических исследованиях применения препарата Актемра у пациентов с COVID-19²

Системно-органный классификация MedDRA	Очень часто	Часто
Инфекционные и паразитарные заболевания		Инфекция мочевыводящих путей
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипокалиемия
Нарушения психики		Беспокойство, бессонница
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Запор, диарея, тошнота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышенный уровень печеночных трансаминаз

¹ Пациенты учитываются один раз для каждой категории независимо от количества реакций

² Включает подтвержденные реакции, описанные в исследованиях WA42511, WA42380 и ML42528

Описание отдельных нежелательных реакций на лекарственный препарат

Инфекции

В объединенной популяции, подлежащей оценке с точки зрения безопасности, из исследований ML42528, WA42380 и WA42511 частота инфекций/тяжелых инфекций была сбалансирована между пациентами с COVID-19, получавшими тоцилизумаб (30,3%/18,6%, n=974) и плацебо (32,1%/22,8%, n=483).

Профиль безопасности, наблюдаемый в группе исходного лечения системными кортикостероидами, соответствовал профилю безопасности тоцилизумаба в общей популяции, представленному в Таблице 2. В этой подгруппе инфекции и серьезные инфекции возникали у 27,8% и 18,1% пациентов, получавших тоцилизумаб внутривенно, и у 30,5% и 22,9% пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Отклонения лабораторных показателей от нормы

Частота отклонений лабораторных показателей от нормы в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в целом была сходной между пациентами с COVID-19, которые получали одну или две дозы препарата Актемра внутривенно, и пациентами, которые получали плацебо, за некоторыми исключениями. Снижение уровня SPC (CDS 21.0)_approved EMA_10.2022

тромбоцитов и нейтрофилов, а также повышение уровня АЛТ и АСТ чаще встречались среди пациентов, получавших препарат Актемра внутривенно, по сравнению с пациентами, которые получали плацебо (см. раздел 4.2 и 4.4).

Пациенты с сЮИА и пЮИА

Профиль безопасности тоцилизумаба в группе пациентов детского возраста указан ниже в разделах о пЮИА и сЮИА. В целом НР у пациентов с пЮИА и сЮИА аналогичны таковым, наблюдавшимся у пациентов с РА, см. раздел 4.8.

НР у пациентов с пЮИА и сЮИА, получавших лечение тоцилизумабом, описаны ниже и представлены в Таблице 3 в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и категориями частоты, представленными в соответствии со следующим правилом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$) или нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$).

Таблица 3. Перечень нежелательных реакций, полученных из клинических исследований у пациентов с сЮИА или пЮИА, получавших тоцилизумаб в виде монотерапии или в комбинации с МТ

MedDRA Системно- органный класс	Термин предпочтительно го употребления	Частота		
		Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии				
	Инфекции верхних дыхательных путей	пЮИА, сЮИА		
	Назофарингит	пЮИА, сЮИА		
Нарушения со стороны нервной системы				
	Головная боль	пЮИА	сЮИА	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
	Тошнота		пЮИА	
	Диарея		пЮИА, сЮИА	
Общие нарушения и реакции в месте введения				
	Инфузионные реакции		пЮИА ¹ , сЮИА ²	
Изменения лабораторных показателей				
	Повышение активности печеночных трансаминаз		пЮИА	
	Снижение числа нейтрофилов	сЮИА	пЮИА	
	Снижение числа тромбоцитов		сЮИА	пЮИА
	Повышение уровня холестерина		сЮИА	пЮИА

¹ Инфузионные реакции у пациентов с пЮИА, включавшие, но не ограниченные ими, головную боль, тошноту, гипотензию.

² Инфузионные реакции у пациентов с сЮИА реакции, включавшие, но не ограниченные ими, сыпь, крапивницу, диарею, дискомфорт в эпигастриальной области, боли в суставах, головную боль.

Пациенты с пЮИА

Профиль безопасности препарата Актемра в лекарственной форме для внутривенного применения изучалась у 188 детей в возрасте от 2 до 17 лет с пЮИА. Общая экспозиция у пациентов составила 184.4 пациенто-лет. Частоту НР у пациентов с пЮИА можно найти в Таблице 3. Типы НР у пациентов с пЮИА были аналогичны таковым, наблюдавшимся у пациентов с РА и сЮИА, см. раздел 4.8. По сравнению с группой взрослых пациентов с РА о случаях назофарингита, головной боли, тошноты и повышения числа нейтрофилов чаще сообщалось в группе пациентов с пЮИА. О случаях повышения показателя холестерина реже сообщалось в группе пациентов с пЮИА, по сравнению с группой взрослых пациентов с РА.

Инфекции

Частота инфекций во всей группе тоцилизумаба составила 163.7 случаев на 100 пациенто-лет. Наиболее часто встречающимися инфекциями были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Частота серьезных инфекций была значительно выше у пациентов с массой тела менее 30 кг, получавших лечение тоцилизумабом в дозе 10 мг/кг (12.2 случая на 100 пациенто-лет), по сравнению с пациентами, масса тела которых была 30 кг и выше, получавших лечение тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг (4.0 случая на 100 пациенто-лет). Частота инфекций, приводивших к временному прекращению применения тоцилизумаба, также была значительно выше у пациентов с массой тела менее 30 кг, получавших лечение тоцилизумабом в дозе 10 мг/кг (21.4 %), по сравнению с пациентами, масса тела которых была 30 кг и выше, получавших лечение тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг (7.6 %).

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции у пациентов с пЮИА определялись как любое явление, возникающее во время или в течение 24 часов после инфузии. Из всей группы пациентов, получавших тоцилизумаб, у 11 пациентов (5.9 %) отмечены инфузионные реакции во время инфузии, у 38 пациентов (20.2 %) инфузионные реакции возникали в течение 24 часов после инфузии. Самыми частыми реакциями, происходившими во время инфузии, были головная боль, тошнота и гипотензия, а в течение 24 часов после инфузии – головокружение и гипотензия. В целом нежелательные реакции на препарат, наблюдавшиеся во время инфузии или в течение 24 часов после инфузии, по своему характеру не отличались от таковых, наблюдавшихся у пациентов с РА и сЮИА, см. раздел 4.8.

О клинически значимых реакциях гиперчувствительности, связанных с применением тоцилизумаба и требующих отмены лечения, не сообщалось.

Иммуногенность

Антитела к тоцилизумабу без реакции гиперчувствительности образовались у одного пациента с массой тела менее 30 кг, получавшего тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг, который впоследствии выбыл из исследования.

Нейтрофилы

Рутинный мониторинг лабораторных показателей всех пациентов, принимавших тоцилизумаб, выявил снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ у 3.7 % пациентов.

7693 - 2019

Тромбоциты

Рутинный мониторинг лабораторных показателей всех пациентов, принимавших тоцилизумаб, выявил снижение числа тромбоцитов до $50 \times 10^3/\text{мкл}$ и ниже у 1 % пациентов, что не сопровождалось развитием эпизодов кровотечения.

Повышение активности печеночных трансаминаз

Рутинный мониторинг лабораторных показателей всех пациентов, принимавших тоцилизумаб, определил повышение активности АЛТ или АСТ, в 3 раза и выше превышающее ВГН, у 3.7 % пациентов и у менее чем 1 % пациента, соответственно.

Показатели липидного обмена

Во время рутинного мониторинга лабораторных показателей в клиническом исследовании WA19977 препарата Актемра для внутривенного применения у 3.4 % и 10.4 % пациентов отмечалось повышение уровня ЛПНП-холестерина до ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до ≥ 200 мг/дл по сравнению с базовым уровнем на всем протяжении лечения, соответственно.

Пациенты с сЮИА

Профиль безопасности препарата Актемра в лекарственной форме для внутривенного применения изучался у 112 детей с сЮИА в возрасте от 2 до 17 лет. В течение 12-недельного двойного слепого контролируемого периода 75 пациентов получало лечение тоцилизумабом (в дозе 8 мг/кг или 12 мг/кг в зависимости от массы тела). После 12 недель или при переходе на препарат Актемра в связи с ухудшением течения заболевания пациенты продолжали лечение в открытом расширенном периоде исследования.

В основном типы НР у пациентов с сЮИА были аналогичны таковым, наблюдавшимся у пациентов с РА, см. раздел 4.8. Частоту НР у пациентов с сЮИА можно найти в Таблице 2. По сравнению с группой взрослых пациентов с РА у пациентов с сЮИА чаще происходили случаи назофарингита, снижения числа нейтрофилов, повышения активности печеночных трансаминаз и диарея. О случаях повышения показателя холестерина сообщалось реже в группе пациентов с сЮИА, по сравнению с группой взрослых пациентов с РА.

Инфекции

За 12-недельный контролируемый период частота всех инфекций в группе препарата Актемра в лекарственной форме для внутривенного применения составила 344.7 случаев на 100 пациенто-лет и 287 случаев на 100 пациенто-лет в группе плацебо. В открытом расширенном периоде исследования (часть II) общая частота инфекций оставалась на уровне 306.6 случаев на 100 пациенто-лет.

За 12-недельный контролируемый период частота серьезных инфекций в группе препарата Актемра в лекарственной форме для внутривенного применения составила 11.5 случаев на 100 пациенто-лет. В первый год открытого расширенного периода исследования общая частота серьезных инфекций в группе тоцилизумаба оставалась стабильной на уровне 11.3 случаев на 100 пациенто-лет. Сообщаемые серьезные инфекции не отличались от таковых у пациентов с РА, за исключением ветряной оспы и среднего отита.

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции (ИР) определялись как любые явления, возникающие во время или в течение 24 часов после инфузии. В 12-недельном контролируемом периоде исследования нежелательные явления, возникавшие во время инфузии, зафиксированы у 4 % пациентов группы тоцилизумаба. В рамках исследования у одного пациента терапия была отменена в

связи с развитием серьезного и жизнеугрожающего нежелательного явления (ангионевротического отека).

В 12-недельный контролируемый период у 16 % пациентов группы тоцилизумаба и у 5.4 % пациентов группы плацебо возникло нежелательное явление в течение 24 часов после проведения инфузии. У пациентов группы тоцилизумаба нежелательными явлениями, которые считались серьезными, были: сыпь, крапивница, диарея, дискомфорт в эпигастральной области, боли в суставах, головная боль, но не ограничивались ими.

У 1 из 112 пациентов (менее 1 %), получавших лечение тоцилизумабом в контролируемый и открытый периоды клинического исследования, сообщалась клинически значимая реакция гиперчувствительности, связанная с применением тоцилизумаба и потребовавшая отмены лечения.

Иммуногенность

До лечения все 112 пациентов были обследованы на антитела к тоцилизумабу. У двоих пациентов образовались антитела к тоцилизумабу, при этом у одного из них развилась реакция гиперчувствительности, что привело к отмене лечения. Частота образования антител к тоцилизумабу может быть недооценена в связи с интерференцией тоцилизумаба в анализе и более высокой концентрацией у детей по сравнению с взрослыми пациентами.

Нейтрофилы

Рутинный мониторинг лабораторных показателей в 12-недельном контролируемом периоде выявил снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ у 7 % пациентов группы тоцилизумаба, а у пациентов группы плацебо такового не происходило.

В открытом расширенном периоде снижение числа нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ отмечено у 15 % пациентов группы тоцилизумаба.

Тромбоциты

Рутинный мониторинг лабораторных показателей в 12-недельном контролируемом периоде выявил снижение числа тромбоцитов до уровня менее $100 \times 10^3/\text{мкл}$ у 3 % пациентов группы плацебо и у 1 % пациентов группы тоцилизумаба.

В открытом расширенном периоде исследования снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$ произошло у 3 % пациентов группы тоцилизумаба, при этом оно не сопровождалось развитием эпизодов кровотечения.

Повышение активности печеночных трансаминаз

По данным рутинного мониторинга лабораторных показателей в 12-недельном контролируемом периоде повышение активности АЛТ или АСТ, в 3 и более раза превышающее ВГН, возникло у 5 % и 3 % пациентов группы тоцилизумаба, соответственно, в группе плацебо – у 0% пациентов.

В открытом расширенном периоде исследования повышение активности АЛТ или АСТ, в 3 и более раза превышающее ВГН, возникло у 12 % и 4 % пациентов группы тоцилизумаба, соответственно.

Иммуноглобулин G

Во время терапии уровень иммуноглобулина класса G (IgG) снижается. В какой-то момент в ходе исследования снижение ниже нижней границы нормы произошло у 15 пациентов.

Показатели липидного обмена

Согласно данным рутинного мониторинга лабораторных показателей в 12-недельном контролируемом периоде (исследование WA18221) у 13.4% и 33.3% пациентов отмечалось

повышение уровня ЛПНП-холестерина до ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до ≥ 200 мг/дл по сравнению с базовым уровнем на всем протяжении лечения, соответственно.

В расширенной фазе (исследование WA18221) у 13.2% и 27.7% пациентов отмечалось повышение уровня ЛПНП-холестерина до ≥ 130 мг/дл и общего уровня холестерина до ≥ 200 мг/дл по сравнению с базовым уровнем на всем протяжении лечения, соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск»; лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, 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 препаратом Актемра. Сообщалось об одном случае непреднамеренной передозировки препаратом, при этом пациент с множественной миеломой получил препарат однократно в дозе 40 мг/кг. 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 потребовала ограничения дозы.

Дети

О случаях передозировки у детей не сообщалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкина.

Код АТХ: 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 белка острой фазы и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез таких заболеваний как воспалительные заболевания, остеопороз и новообразования.

Фармакодинамическое действие

В клинических исследованиях тоцилизумаба у пациентов с РА наблюдалось быстрое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ),

содержания сывороточного амилоида А (САА) и фибриногена. Применение тоцилизумаба было сопряжено со снижением числа тромбоцитов в пределах нормы, что указывает на действие на белок острой фазы воспаления. Наблюдалось повышение уровня гемоглобина за счет ослабления тоцилизумабом отрицательных эффектов ИЛ-6 на образование гепсидина, способствующего повышению уровня железа. Применение тоцилизумаба приводило к снижению уровня СРБ до нормальных значений уже на 2 неделе терапии, при этом это снижение сохранялось во время всего лечения.

У здоровых добровольцев введение тоцилизумаба в дозах от 2 до 28 мг/кг приводило к снижению абсолютного числа нейтрофилов до самого низкого уровня через 3-5 дней после применения. В дальнейшем уровень нейтрофилов возвращался до исходного значения в зависимости от дозы. У пациентов с ревматоидным артритом был продемонстрирован аналогичный характер снижения абсолютного числа нейтрофилов после введения тоцилизумаба (см. раздел 4.8).

У пациентов с COVID-19 при внутривенном введении одной дозы тоцилизумаба 8 мг/кг снижение уровня СРБ до нормальных значений наблюдалось уже на 7-й день.

Пациенты с РА

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность тоцилизумаба 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 восьми болезненных и шести опухших суставов.

В исследовании I тоцилизумаб вводили внутривенно каждые четыре недели в качестве монотерапии. В исследованиях II, III и V тоцилизумаб вводили внутривенно каждые четыре недели в комбинации с МТ в сравнении с комбинацией плацебо и МТ. В исследовании IV тоцилизумаб 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 на 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. Тоцилизумаб давали 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, двухгодичное с плановыми анализами на 24, 52 и 104 неделе, оценивали состояние 1196 пациентов с неадекватным клиническим ответом на лечение МТ. Тоцилизумаб 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 тоцилизумабом 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 тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг через 2 года. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с ответом АКР20 на 24 неделе исследования. На 52 и 104 неделе исследования составными первичными точками были предотвращение деструкции суставов и улучшение их функции.

В исследовании III оценивали состояние 623 пациентов с неадекватным клиническим ответом на МТ. Тоцилизумаб 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. Тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг или плацебо вводили 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. Тоцилизумаб 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 тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг, была статистически значимая более высокая частота ответов АКР 20, 50 и 70, чем в контрольной группе (Таблица 4). В исследовании I было показано преимущество тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг над активным компаратором 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 ответа продолжала расти с продлением лечения. Стойкий ответ наблюдался в дальнейшем на протяжении более 3 лет в открытых расширенных исследованиях I–V.

При лечении тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг существенные улучшения отмечались по всем компонентам ответа АКР, в том числе: число болезненных и опухших суставов; общая оценка пациентом и врачом; индекс нетрудоспособности; оценка боли и уровень СРБ в сравнение 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 тоцилизумабом, в сравнении с исходным показателем наблюдалось значительное снижение DAS28 (среднее улучшение) на 3.1–3.4, по сравнению с пациентами из 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 тоцилизумаба (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 АКР20, 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 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг и БМАРП, чем среди пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг и БМАРП ($p < 0.0001$).

Таблица 4. Ответы АКР в плацебо-/МТ- или БМАРП-контролируемых исследованиях (% пациентов)

Неделя	Исследование I «AMBITION»		Исследование II «LITHE»		Исследование III «OPTION»		Исследование IV «TOWARD»		Исследование V «RADIATE»	
	TCZ 8 мг/кг	MTX	TCZ 8 мг/кг + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 мг/кг + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 мг/кг + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 мг/кг + MTX	PBO + MTX

	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
AKP20										
24	70 %***	52%	56%***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56%***	25 %						
AKP50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
AKP70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ – тоцилизумаб

MTX – метотрексат

PBO – плацебо

DMARD – базисный противовоспалительный препарат

** – $p \leq 0.001$, TCZ по сравнению с PBO + MTX/DMARD

*** – $p < 0.0001$, TCZ по сравнению с PBO + MTX/DMARD

Хороший клинический ответ

Через 2 года лечения тоцилизумабом в комбинации с МТ 14 % пациентов достигало хорошего клинического ответа (ответ АКР70 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 тоцилизумаб, было показано торможение деструкции суставов со значительно меньшим рентгенологическим прогрессированием (Таблица 5).

В открытый расширенный период исследования II у пациентов, получавших лечение тоцилизумабом 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 5. Средние показатели рентгенологических изменений за 52 недели исследования II

	PBO + MTX (+TCZ с 24 недели) N=393	TCZ 8 мг/кг + MTX N=398
Суммарный индекс Шарпа-Генанта	1.13	0.29*
Индекс эрозирования	0.71	0.17*
Индекс сужения суставной щели	0.42	0.12**

PBO – плацебо

MTX – метотрексат

TCZ – тоцилизумаб

JSN – сужение суставной щели

* – $p \leq 0.0001$, TCZ по сравнению с PBO + MTX

** – $p < 0.005$, TCZ по сравнению с PBO + MTX

После одного года лечения тоцилизумабом 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 SPC (CDS 21.0)_approved EMA_10.2022

плацебо и МТ (n=290) ($p \leq 0.001$). Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет лечения (83 %; n=353). У девятиста трех процентов пациентов (93 %; n=271) отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии.

Показатели качества жизни, связанного со здоровьем

Согласно анкетированию пациентов, применение тоцилизумаба привело к улучшению всех показателей по опроснику оценки состояния здоровья (Опросник оценки состояния здоровья – индекс инвалидизации HAQ-DI, Форма SF-36, Опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания). Статистически значимые улучшения по индексу HAQ-DI наблюдались у пациентов, получавших лечение препаратом 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 по индексу HAQ-DI было -0.58 в группе тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг и МТ, по сравнению с -0.39 в группе плацебо и МТ. На 104 неделе среднее изменение по индексу HAQ-DI сохранялось в группе тоцилизумаба 8 мг/кг и МТ (-0.61).

Уровень гемоглобина

Наблюдались статистически значимые улучшения уровня гемоглобина на 24 неделе терапии при применении тоцилизумаба, 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 тоцилизумабом по сравнению с монотерапией адалимумабом

В исследовании VI (WA19924), 24-недельное двойное слепое исследование, в котором сравнивали монотерапию тоцилизумабом с монотерапией адалимумабом, 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 из группы тоцилизумаба внутривенно (IV) вводили тоцилизумаб (8 мг/кг) каждые 4 недели и делали инъекции плацебо подкожно (SC) каждые 2 недели. Пациентам группы адалимумаба делали инъекции адалимумаба SC (40 мг) каждые 2 недели и вводили плацебо IV каждые 4 недели. Наблюдалось статистически значимое превосходство в эффективности тоцилизумаба над адалимумабом по контролю активности заболевания к 24 неделе терапии по сравнению с исходными показателями, выраженное в изменении показателя первичной точки DAS 28 и всех вторичных точек (Таблица 6).

Таблица 6. 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	-1.8	-3.3	
(скорректированная средняя величина)			
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
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 p-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 тоцилизумаба и адалимумаба были схожие профили нежелательных явлений. Доли пациентов с серьезными нежелательными явлениями в группах лечения были сопоставимы (тоцилизумаб 11.7 % по сравнению с адалимумабом 9.9 %). Типы нежелательных реакций на препарат в группе тоцилизумаба были аналогичны имеющемуся профилю безопасности тоцилизумаба; о нежелательных реакциях на препарат сообщалось со схожей частотой, указанной в Таблице 1. О повышенной частоте возникновения инфекций и инвазий сообщалось в группе тоцилизумаба (48 % в сравнении 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 тоцилизумаба. У четверых пациентов (2.5 %) группы тоцилизумаба 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 тоцилизумаба и пяти (3.1 %) группы адалимумаба отмечено повышение активности АЛТ 2й 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 группы тоцилизумаба и 0.19 ммоль/л (7 мг/дл) у пациентов группы адалимумаба. Данные по безопасности в группе тоцилизумаба соответствовали таковым, указанным в имеющемся профиле безопасности тоцилизумаба, и новых или неожиданных нежелательных реакций на препарат не наблюдалось (см. Таблицу 1)

Ранний РА без предшествовавшего лечения МТ

В двухгодичном исследовании VII (WA19926) с запланированным первичным анализом на 52-ой неделе приняло участие 1162 взрослых пациента без предшествовавшей терапии МТ с умеренным/тяжелым активным ранним РА (средняя продолжительность болезни ≤ 6 месяцев). Около 20% пациентов ранее получало БМАРП, за исключением МТ. Данное исследование оценивало эффективность внутривенного введения тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели в комбинации с МТ, монотерапию парентеральным тоцилизумабом 8 мг/кг и монотерапию МТ в уменьшении признаков и симптомов, и степени прогрессирования суставного поражения на протяжении 104 недель. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших ремиссии по DAS28 (DAS28 < 2.6) к 24-й неделе. В группе комбинации тоцилизумаба 8 мг/кг и МТ, а также в группе монотерапии тоцилизумабом достоверно большая часть пациентов достигла первичной конечной точки по сравнению с группой монотерапии МТ. Группа тоцилизумаба 8 мг/кг + МТ также продемонстрировала статистически значимые результаты по ключевым вторичным конечным точкам. В количественном отношении ответы в группе монотерапии тоцилизумабом 8мг/кг превосходили ответы в группе монотерапии МТ по всем вторичным конечным точкам, включая рентгенографические показатели. В данном исследовании также на основании анализа булевского значения и индекса ремиссии по АКР/EULAR, как заданных поисковых конечных точек, выявлено преимущество групп тоцилизумаба по уровню ответов. Результаты исследования VII отражены в Таблице 7.

Таблица 7: Результаты исследования VII (WA19926) у пациентов с ранним РА без предшествовавшего лечения МТ

	ТЦЗ 8 мг/кг + МТ N=290	ТЦЗ 8 мг/кг + плацебо N=292	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ N=288	Плацебо + МТ N=287
Первичная конечная точка				
Ремиссия по DAS28 24-я неделя n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)

Ключевые вторичные конечные точки				
Ремиссия по DAS 28				
52-я неделя n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
АКР				
24-я неделя АКР20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
АКР50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
АКР70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
52-я неделя АКР20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
АКР50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)
АКР70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)
HAQ-DI (скорректированное среднее изменение от исходного)				
52-я неделя	-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Рентгенографические конечные точки (средние изменения от исходных данных)				
52-я неделя МОСШ	0.08***	0.26	0.42	1.14
Индекс эрозирования	0.05**	0.15	0.25	0.63
ССЩ	0.03	0.11	0.17	0.51
Рентгенологически без прогрессирования n (%) (изменения от исходного в МОСШ ≤ 0)	226 (83)†	226 (82)†	211 (79)	194 (73)
Поисковые конечные точки				
24-я неделя: булевская ремиссия по АКР/EULAR, n (%)	47 (18.4)†	38 (14.2)	43 (16.7)†	25 (10.0)
индекс ремиссии по АКР/EULAR, n (%)	73 (28.5)†	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
52-я неделя: булевская ремиссия по АКР/EULAR, n (%)	59 (25.7)†	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
индекс ремиссии по АКР/EULAR, n (%)	83 (36.1)†	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

МОСШ - модифицированный общий счет Шарпа

ССЩ - сужение суставной щели

Все сравнения эффективности по отношению к плацебо + МТ. *** $p \leq 0.0001$; ** $p < 0.001$; * $p < 0.05$;

† p -величина < 0.05 в сравнении с плацебо + МТ, но конечная точка являлась поисковой (не включалась в иерархию статистического тестирования и поэтому не контролировалось множественностью)

COVID-19

Клиническая эффективность

Совместное групповое исследование RECOVERY (рандомизированная оценка терапии COVID-19) с участием госпитализированных взрослых с диагнозом COVID-19

RECOVERY – крупное рандомизированное контролируемое открытое многоцентровое платформенное исследование, проведенное в Соединенном Королевстве для оценки эффективности и безопасности потенциальных методов лечения госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19. Все подходящие пациенты получали обычное лечение и прошли начальную (основную) рандомизацию. Пациенты, соответствовавшие критериям участия, имели клинически подозреваемую или лабораторно подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2 и не имели медицинских противопоказаний к какому-либо из методов лечения. Пациенты с клиническими признаками прогрессирующего COVID-19 (определяемые как насыщение кислородом $< 92\%$ воздуха в помещении или получающие кислородную терапию, и СРБ ≥ 75 мг/л) прошли вторую рандомизацию для получения либо внутривенного введения тоцилизумаба, либо обычной медицинской помощи.

Анализ эффективности проводился в популяции пациентов, первоначально отобранных для исследования (ITT), включающей 4116 пациентов, которые были рандомизированы с 2022 пациентами в группе тоцилизумаба + обычной терапии и 2094 пациентами в группе только обычной терапии. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания популяции ITT были должным образом сбалансированы по группам лечения. Средний возраст SPC (CDS 21.0)_approved EMA_10.2022

участников составил 63,6 года (стандартное отклонение [CO] 13,6 года). Большинство пациентов были мужчинами (67%) и принадлежали к европеоидной расе (76%). Медиана (диапазон) уровня СРБ составила 143 мг/л (75-982).

На начальном этапе 0,2% (n=9) пациентов не получали дополнительный кислород, 45% пациентов нуждались в кислороде с низким потоком, 41% пациентов нуждались в неинвазивной вентиляции или кислороде с высоким потоком и 14% пациентов нуждались в инвазивной механической вентиляции; сообщалось, что 82% пациентов получали системные кортикостероиды (определялись как пациенты, начавшие лечение системными кортикостероидами либо до, либо во время рандомизации). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были диабет (28,4%), болезни сердца (22,6%) и хронические заболевания легких (23,3%).

Первичным результатом было время до наступления смерти до 28-го дня. Отношение рисков при сравнении группы тоцилизумаба + обычной терапии с группой, проходившей только обычную терапию, составило 0,85 (95% ДИ: от 0,76 до 0,94), статистически значимый результат (p=0,0028). Вероятность смерти к 28-му дню оценивалась в 30,7% и 34,9% в группах тоцилизумаба и обычной терапии соответственно. Разница в риске оценивалась в -4,1% (95% ДИ: от -7,0% до -1,3%), что согласуется с первичным анализом. Отношение рисков среди заранее определенной подгруппы пациентов, получавших системные кортикостероиды в начале исследования, составило 0,79 (95% ДИ: от 0,70 до 0,89), а для предварительно определенной подгруппы, не получавшей системные кортикостероиды в начале исследования, составило 1,16 (95% ДИ: от 0,91 до 1,48).

Среднее время до выписки из больницы составило 19 дней в группе тоцилизумаба + обычной терапии и >28 дней в группе обычной терапии (отношение рисков [95% ДИ] = 1,22 [от 1,12 до 1,33]).

Среди пациентов, которым не требовалась инвазивная искусственная вентиляция легких на исходном уровне, доля пациентов, которым потребовалась искусственная вентиляция легких или которые умерли к 28-му дню, составила 35% (619/1754) в группе тоцилизумаба + обычной терапии и 42% (754/1800) в группе обычной терапии (отношение рисков [95% ДИ] = 0,84, [от 0,77 до 0,92] p<0,0001).

Дети

сЮИА

Клиническая эффективность

Эффективность тоцилизумаба для лечения активного сЮИА оценивалась в 12-недельном рандомизированном, двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с 2 параллельными группами. У пациентов, включенных в исследование, общая продолжительность активного заболевания составляла не менее 6 месяцев без острого внезапного обострения болезни, требовавшего применения кортикостероидов в дозе, эквивалентной выше 0,5 мг/кг преднизолона. Эффективность лечения тоцилизумабом синдрома активации макрофагов не изучали.

Пациенты (получавшие лечение в комбинации с МТ или без него) были рандомизированы (тоцилизумаб: плацебо = 2:1) на две группы: 75 пациентов получало инфузии тоцилизумаба каждые две недели, 8 мг/кг с массой тела 30 кг и выше или 12 мг/кг с массой тела менее 30 кг, 37 пациентам были назначены инфузии плацебо каждые две недели. Пациентам с ЮИА, достигшим ответа АКР70, разрешалось постепенное снижение дозы кортикостероидов с шестой недели лечения. После 12 недель или с момента «ускользания» ответа на лечение из-

за ухудшения течения заболевания пациенты получали лечение в открытом периоде исследования в дозе из расчета на массу тела.

Клинический ответ

Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших по крайней мере 30 % улучшения по АКР при ЮИА (ответ АКР30 при ЮИА) при отсутствии лихорадки (за предшествующие 7 дней не зарегистрировано температуры 37.5 °C и выше) к 12 неделе. Восемьдесят пять процентов пациентов (64/75), получавших тоцилизумаб, и 24.3 % пациентов (9/37), получавших плацебо, достигли этой конечной точки. Удельный вес этих пациентов различался значительно ($p < 0.0001$).

Доля пациентов с ЮИА, достигших ответа на лечение АКР30, 50, 70 и 90 представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Частота ответов АКР при ЮИА на 12 неделе терапии (% пациентов)

Частота ответов	Тоцилизумаб N=75	Плацебо N=37
АКР30 при ЮИА	90.7 % ¹	24.3 %
АКР50 при ЮИА	85.3 % ¹	10.8 %
АКР70 при ЮИА	70.7 % ¹	8.1 %
АКР90 при ЮИА	37.3 % ¹	5.4 %

¹ $p < 0.0001$, тоцилизумаб при сравнении с плацебо

Системные эффекты

Из пациентов, получавших лечение тоцилизумабом, на 12 неделе терапии у 85 % пациентов, имевших исходно лихорадку из-за сЮИА, лихорадка отсутствовала (за предшествующие 14 дней не зарегистрировано температуры 37.5 °C и выше) по сравнению с 21 % пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$).

Скорректированное среднее изменение оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) после 12 недель терапии тоцилизумабом показало снижение на 41 пункт по шкале от 0 до 100 пунктов по сравнению со снижением на 1 пункт у пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$).

Снижение дозы кортикостероидов

Пациентам с ЮИА, достигшим ответа АКР70, разрешалось постепенное снижение дозы кортикостероидов. К 12 неделе семнадцати пациентам (24 %), получавшим лечение тоцилизумабом, по сравнению с 1 пациентом (3 %), получавшим плацебо, можно было снизить дозу кортикостероидов как минимум на 20 % без последующего ухудшения АКР30 при ЮИА или возникновения системных симптомов ($p = 0.028$). Снижение дозы кортикостероидов продолжалось, при этом 44 пациента не принимало кортикостероиды перорально на 44 неделе, и ответы АКР при ЮИА не изменялись.

Показатели качества жизни, связанного со здоровьем

На 12 неделе доля пациентов, получавших лечение тоцилизумабом, демонстрирующих минимальное клинически значимое улучшение по опроснику оценки здоровья детей – индексу нетрудоспособности (определенному как снижение индивидуального общего балла на 0.13 и больше), была значительно больше, чем доля пациентов, получавших плацебо, 77 % по сравнению с 19 % ($p < 0.0001$).

Лабораторные показатели

У пятидесяти из семидесяти пяти пациентов (67 %), получавших тоцилизумаб, исходный уровень гемоглобина был ниже НГН. Из них у сорока пациентов (80 %) отмечалось повышение уровня гемоглобина до нормального уровня к 12 неделе терапии по сравнению с

2 из 29 пациентов (7 %), получавших плацебо, относительно исходного значения гемоглобина ($p < 0.0001$).

Пациенты с пЮИА

Клиническая эффективность

Эффективность тоцилизумаба оценивалась у детей с активным пЮИА в состоящем из трех частей исследовании WA19977, включая открытый расширенный период. Часть I состояла из 16-недельного вводного периода активного лечения ($n=188$), за которой следовала часть II – 24-недельный рандомизированный, двойной слепой, плацебо контролируемый период ожидания ($n=163$), после него была часть III – 64-недельный открытый период. В ходе части I пациенты, включенные в исследование, с массой тела 30 кг и выше получили 4 дозы тоцилизумаба IV по 8 мг/кг каждые 4 недели. Пациенты с массой тела менее 30 кг были рандомизированы в соотношении 1:1 и получили 4 дозы тоцилизумаба или по 8 мг/кг, или по 10 IV, по одной каждые 4 недели. Пациенты, завершившие часть I исследования и достигшие ответа, по меньшей мере, АКР30 при ЮИА на 16 неделе по сравнению с исходными показателями, были включены в слепой период ожидания исследования (часть II). В части II пациенты были рандомизированы в группы тоцилизумаба (получали ту же дозу, что и в части I) или плацебо в соотношении 1:1, которые распределялись по одновременному применению МТ и одновременному применению кортикостероидов. Каждый пациент продолжал участие в части II исследования до 40 недели или до достижения критериев ухудшения АКР30 при ЮИА (по сравнению с 16 недель) и был исключен из курса терапии тоцилизумабом (получали ту же дозу, что и в части I).

Клинический ответ

Первичной конечной точкой была доля пациентов с ЮИА с ухудшением АКР30 на 40 неделе терапии относительно показателя, достигнутого на 16 неделе. Ухудшение было отмечено у сорока восьми процентов пациентов (48.1 %, 39/81), получавших плацебо, по сравнению с 25.6 % пациентов (21/82), получавших тоцилизумаб. Расхождение между этими показателями было статистически значимым ($p=0.0024$).

По завершении части I исследования ответы АКР30/50/70/90 были достигнуты у 89.4 %, 83.0 %, 62.2 % и 26.1 % пациентов, соответственно.

Во время периода ожидания доля пациентов с ответом АКР30, 50, 70 на 40 неделе исследования относительно исходных показателей представлена в Таблице 8. При проведении статистического анализа пациенты, у которых имело место ухудшение течения заболевания («ускользание» от TCZ) во время части II или которые исключались из исследования, были классифицированы как пациенты, не ответившие на лечение. Дополнительные анализы ответов АКР при ЮИА, полученных на 40 неделе исследования, показали, что независимо от наличия ухудшения течения

заболевания к 40 неделе, 95.1 % пациентов, непрерывно получавших тоцилизумаб, достигали ответа АКР 30 и более выраженного улучшения.

Таблица 9. Частота ответов АКР при ЮИА на 40 неделе относительно исходных показателей (% пациентов)

Частота ответов	Тоцилизумаб N=82	Плацебо N=81
АКР30	74.4 %*	54.3 %*
АКР50	73.2 %*	51.9 %*
АКР70	64.6%*	42.0 %*

* $p < 0.01$, тоцилизумаб по сравнению с плацебо

Число пораженных суставов было значительно меньше относительно такового до начала лечения у пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с пациентами, получавшими

пациенты (скорректированное среднее изменение -14.3 против -11.4, $p=0.0435$). Общая врачебная оценка активности заболевания, измеряемая по шкале от 0 до 100 мм, показала большее снижение активности заболевания при применении тоцилизумаба, чем при использовании плацебо (скорректированное среднее изменение -45.2 мм против -35.2 мм, $p=0.0031$).

Скорректированное среднее изменение оценки боли по ВАШ после 40 недель лечения тоцилизумабом составило 32.4 мм по шкале от 0 до 100 мм по сравнению со снижением на 22.3 мм у пациентов, получавших плацебо (статистически высоко значимое; $p=0.0076$).

Частота ответов АКР была численно ниже у пациентов, ранее получавших лечение биологическими препаратами, см. ниже Таблицу 10.

Таблица 10. Число и доля пациентов с ЮИА с ухудшением по АКР30 и доля пациентов с ЮИА с ответом АКР30/50/70/90 на 40 неделе при предшествующем применении биологических препаратов (группа пациентов, включенных в исследование и начавших проходить лечение часть II исследования)

Применение биологических препаратов	Плацебо		Тоцилизумаб	
	Да (N=23)	Нет (N=58)	Да (N=27)	Нет (N=55)
Ухудшение АКР30 при ЮИА	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
Ответ АКР30 при ЮИА	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
Ответ АКР50 при ЮИА	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
Ответ АКР70 при ЮИА	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
Ответ АКР90 при ЮИА	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

Вне зависимости от предшествующего применения биологических препаратов у пациентов, рандомизированных в группу тоцилизумаба, ухудшение АКР30 отмечалось реже, а общая частота ответов АКР была выше, чем у пациентов, получавших плацебо.

ЮИА

Эффективность Актемра для лечения ЮИА оценивалась в ретроспективном анализе данных клинических испытаний CAR Т-клеточной терапии (тизагенлеклеусел и аксикаптаген цилолеуцел) для гематологических злокачественных новообразований. Подлежащие оценке пациенты получали тоцилизумаб 8 мг / кг (12 мг / кг для пациентов <30 кг) с дополнительными высокими дозами кортикостероидов или без них для лечения тяжелого или опасного для жизни СВК; только первый эпизод СВК был включен в анализ. Популяция по эффективности для когорты тизагенлеклеусела включала 28 мужчин и 23 женщины (всего 51 пациент) со средним возрастом 17 лет (диапазон от 3 до 68 лет). Среднее время от начала СВК до первой дозы тоцилизумаба составляло 3 дня (диапазон 0–18 дней). Разрешение СВК определялось как отсутствие лихорадки и отсутствия вазопрессоров в течение как минимум 24 часов. Пациенты считались ответившими на лечение, если СВК разрешился в течение 14 дней после приема первой дозы тоцилизумаба, если требовалось не более 2 доз Актемра и для лечения не использовались никакие другие препараты, кроме Актемра и кортикостероидов. Тридцать девять пациентов (76,5%; 95% ДИ: 62,5–87,2%) достигли ответа. В независимой когорте из 15 пациентов (диапазон: 9–75 лет) с СВК, вызванным аксикаптагеном цилолеуцел, ответили 53%. Европейское агентство лекарственных средств отозвало обязательство представлять результаты исследований применения препарата Актемра во всех подгруппах детей с ревматоидным артритом и отложило исполнение обязательства представлять результаты исследований применения препарата Актемра в одной или более подгруппах детей с ювенильным идиопатическим артритом.

COVID-19

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство по представлению результатов исследований препарата Актемра с участием одной или нескольких подгрупп педиатрической популяции при лечении COVID-19.

5.2 Фармакокинетические свойства

Внутривенное введение

Пациенты с РА

Фармакокинетику тоцилизумаба оценивали с использованием популяционного фармакокинетического анализа базы данных 3552 пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в виде однократной инфузии в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели на протяжении 24 недель, или 162 мг тоцилизумаба п/к 1 раз в неделю или 162 мг 1 раз в 2 недели на протяжении 24 недель.

Нижеследующие параметры (расчетная средняя $\pm$ стандартное отклонение (SD) оценивались при введении тоцилизумаба 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 ± 13.1 мкг/мл и максимальная концентрация ($C_{\max}$) = 182 ± 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 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 тоцилизумаба 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 ± 17.5 мкг/мл и 226 ± 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 тоцилизумаба 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. Поэтому не рекомендуется увеличивать дозу препарата выше 800 мг в одну инфузию (см. раздел 4.2).

Пациенты с COVID-19

Фармакокинетика тоцилизумаба была охарактеризована с помощью популяционного фармакокинетического анализа базы данных, состоящей из данных по 380 взрослым пациентам с COVID-19 из исследования WA42380 (COVACTA) и исследования CA42481 (MARIPOSA), которые получали однократную инфузию 8 мг/кг тоцилизумаба или две инфузии с интервалом не менее 8 часов. Следующие параметры (прогнозируемое среднее значение+CO) оценивались в отношении дозы тоцилизумаба 8 мг/кг: площадь под кривой за 28 дней (AUC₀₋₂₈) = 18312 (5184) час·мкг/мл, концентрация на 28-й день (C_{day28}) = 0,934 (1,93) мкг/мл и максимальная концентрация ($C_{\max}$) = 154 (34,9) мкг/мл. Также были оценены значения AUC₀₋₂₈, C_{day28} и $C_{\max}$ после введения двух доз тоцилизумаба 8 мг/кг с интервалом 8 часов (прогнозируемое среднее значение+CO): 42240 (11520) час·мкг/мл, 8,94 (8,5) мкг/мл и 296 (64,7) мкг/мл соответственно.

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.

Пациенты с сЮИА

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

Таблица 11. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm$ стандартное отклонение, CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с сЮИА после внутривенного введения.

ФК параметры препарата Актемра	8 мг/кг каждые 2 недели масса тела ≥ 30 кг	12 мг/кг каждые 2 недели масса тела < 30 кг
Максимальная концентрация (C_{max}), мкг/мл	256 ± 60.8	274 ± 63.8
Минимальная концентрация (C_{trough}), мкг/мл	69.7 ± 29.1	68.4 ± 30.0
Средняя концентрация (C_{mean}), мкг/мл	119 ± 36.0	123 ± 36.0
Кумулятивная C_{max}	1.42	1.37
Кумулятивная C_{trough}	3.20	3.41
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_t)*	2.01	1.95

* t - на протяжении 2 недель для внутривенного введения.

После для внутривенного введения $\sim 90\%$ равновесное состояние достигается к 8-ой неделе в обеих дозах: 8 мг/кг каждые 2 недели (масса тела ≥ 30 кг) или 12 мг/кг каждые 2 недели (масса тела < 30 кг).

У пациентов с сЮИА центральный объем распределения составлял 1.87 л, а периферический объем распределения – 2.14 л, что приводило к объему распределения в равновесном состоянии 4.01 л. В популяционном фармакокинетическом анализе линейный клиренс оценивался как параметр и составлял 5.7 мл/ч.

У обеих весовых категорий пациентов с сЮИА период полувыведения тоцилизумаба составлял до 16 дней (8 мг/кг при массе тела ≥ 30 кг или 12 мг/кг при массе тела < 30 кг) на 12 неделе.

Пациенты с пЮИА

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

Таблица 12. Прогнозируемые средние ФК параметры ($\pm$ стандартное отклонение, CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с пЮИА после внутривенного введения.

ФК параметры препарата Актемра	8 мг/кг каждые 2 недели масса тела ≥ 30 кг	10 мг/кг каждые 2 недели масса тела < 30 кг
--------------------------------	---	---

У взрослых пациентов с COVID-19 центральный объем распределения составил 4,52 л, периферический объем распределения – 4,23 л, а результирующий объем – 8,75 л.

Выведение

После внутривенного введения тоцилизумаб подвергается двойному выведению из кровотока: один после линейного клиренса, а другой после нелинейного клиренса, зависящего от концентрации. У пациентов с РА линейный клиренс составил 9,5 мл/ч. Среди взрослых пациентов с COVID-19 линейный клиренс составил 17,6 мл/ч у пациентов с исходной порядковой категорией 3 (общая выживаемость 3, пациенты, нуждающиеся в дополнительном кислороде), 22,5 мл/ч у пациентов с исходной общей выживаемостью 4 (пациенты, нуждающиеся в высокопоточной кислородной терапии или неинвазивной вентиляции), 29 мл/ч у пациентов с исходной ОВ 5 (пациенты, нуждающиеся в искусственной вентиляции легких) и 35,4 мл/ч у пациентов с исходной ОВ 6 (пациенты, нуждающиеся в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или механической вентиляции и дополнительной поддержке органов). Нелинейный клиренс, зависящий от концентрации, играет важную роль при низких концентрациях тоцилизумаба.

После насыщения пути нелинейного клиренса при более высоких концентрациях тоцилизумаба клиренс в основном определяется линейным клиренсом.

У пациентов с РА $t_{1/2}$ тоцилизумаба зависело от концентрации. В равновесном состоянии после приема дозы 8 мг/кг каждые 4 недели эффективное $t_{1/2}$ снижалось с уменьшением концентрации в интервале дозирования от 18 до 6 дней.

У пациентов с COVID-19 концентрации в сыворотке были ниже предела количественного определения в среднем через 35 дней после одной инфузии тоцилизумаба внутривенно в дозе 8 мг/кг.

Линейность

С течением времени фармакокинетические параметры тоцилизумаба не изменялись. Более чем пропорциональное дозе увеличение AUC и C_{min} наблюдалось при дозах 4 и 8 мг/кг каждые 4 недели. C_{max} повышалась 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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность. Формального исследования влияния почечной недостаточности на фармакокинетику тоцилизумаба не проводилось. В популяционном фармакокинетическом анализе у большинства пациентов имела место нормальная функция почек или почечная недостаточность легкой степени тяжести. Почечная недостаточность легкой степени тяжести (клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта <80 мл/мин и ≥ 50 мл/мин) не влияла на фармакокинетику тоцилизумаба.

Печеночная недостаточность. Формального исследования влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику тоцилизумаба не проводилось.

Возраст, пол и расовая принадлежность. Популяционные фармакокинетические анализы у пациентов с РА и COVID-19 показали, что возраст, пол и расовая принадлежность не влияют на фармакокинетику тоцилизумаба.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа пациентов с COVID-19 подтвердили, что масса тела и тяжесть заболевания являются ковариантами, оказывающими заметное влияние на линейный клиренс тоцилизумаба.

Максимальная концентрация (C_{max}), мкг/мл	183 ± 42.3	168 ± 24.8
Минимальная концентрация (C_{trough}), мкг/мл	6.55 ± 7.93	1.47 ± 2.44
Средняя концентрация (C_{mean}), мкг/мл	42.2 ± 13.4	31.6 ± 7.84
Кумулятивная C_{max}	1.04	1.01
Кумулятивная C_{trough}	2.22	1.43
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_t)*	1.16	1.05

* t – на протяжении 4 недель для внутривенного введения.

После для внутривенного введения ~ 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).

У обеих весовых категорий пациентов с пЮИА период полувыведения тоцилизумаба составлял до 16 дней (8 мг/кг с массой тела ≥ 30 кг или 10 мг/кг с массой тела <30 кг) в промежутке между введениями препарата в состоянии равновесия.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные из стандартных исследований по изучению фармакологической безопасности, токсичности многократных доз и генотоксичности, 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 тоцилизумабом 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.

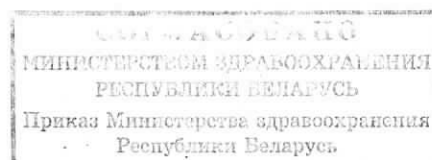
Имеющиеся доклинические данные не предполагают влияния тоцилизумаба на фертильность. В исследованиях по изучению хронической токсичности у яванских макаков и у самок или самцов мышей с недостаточностью ИЛ-6 влияния тоцилизумаба на эндокринную или репродуктивную систему не наблюдалось. При введении тоцилизумаба 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 (>100 раз превышающего таковую у 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 тоцилизумаба 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.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

SPC (CDS 21.0)_approved EMA_10.2022



Сахароза
Полисорбат 80
Натрия гидрофосфата додекагидрат
Натрия дигидрофосфата дигидрат
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме тех, которые указаны в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

Невскрытый флакон: 30 месяцев.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Разведенный препарат: после разведения приготовленный раствор для инфузии физически и химически стабилен в 9 мг/мл (0.9 %) раствора натрия хлорида для инъекций при 30 °C на протяжении 24 часов.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор для инъекций следует использовать сразу. Если раствор не используется сразу, пользователь несет ответственность за соблюдение сроков и условий хранения приготовленного препарата, обычно не более 24 часов при 2–8 °C, за исключением тех случаев, когда препарат разводится в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить флакон(ы) в картонной пачке для защиты от света.

Информацию по условиям хранения разведенного лекарственного средства см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл

По 4 мл (80 мг/4 мл), 10 мл (200 мг/10 мл) или 20 мл (400 мг/20 мл) препарата во флаконы, изготовленные из бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренные крышкой из бутылкаучука, обжатые алюминиевыми колпачками и закрытые пластмассовыми крышками; цвет колпачка и крышки соответствует цвету, которым выделена дозировка препарата на этикетке флакона и на пачке. 1 флакон вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку с картонными вкладышами (перегородками) внутри. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

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

Инструкции по разведению препарата перед его инфузией

Перед применением парентеральные лекарственные средства необходимо визуально проверять на наличие твердых частиц или изменение цвета. Разводить следует только прозрачный или опалесцирующий бесцветный, или светло-желтый раствор без видимых посторонних частиц. Необходимо использовать стерильную иглу и шприц для приготовления препарата Актемра.

7693 - 2019

Пациенты с РА (≥ 30 кг) и COVID-19

В асептических условиях из 100 мл инфузионного пакета отобрать 9 мг/мл (0.9 %) стерильного, апирогенного раствора натрия хлорида для инъекций, эквивалентно объему концентрата Актемра, необходимому для введения пациенту. Необходимое количество концентрата Актемра (0.4 мл/кг) следует отобрать из флакона и ввести его в 100 мл инфузионный пакет. Объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл. Для перемешивания аккуратно перевернуть инфузионный пакет во избежание пенообразования.

Применение у детейПациенты с сЮИА, пЮИА с массой тела 30 кг и более

В асептических условиях из 100 мл инфузионного пакета отобрать 9 мг/мл (0.9 %) стерильного, апирогенного раствора натрия хлорида для инъекций, эквивалентно объему концентрата Актемра, необходимому для введения пациенту. Необходимое количество концентрата Актемра (0.4 мл/кг) следует отобрать из флакона и ввести его в 100 мл инфузионный пакет. Объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл. Для перемешивания аккуратно перевернуть инфузионный пакет во избежание пенообразования.

Пациенты с сЮИА с массой тела менее 30 кг

В асептических условиях из 50 мл инфузионного пакета отобрать 9 мг/мл (0.9 %) стерильного, апирогенного раствора натрия хлорида для инъекций, эквивалентно объему концентрата Актемра, необходимому для введения пациенту. Необходимое количество концентрата Актемра (0.6 мл/кг) следует отобрать из флакона и ввести его в 50 мл инфузионный пакет. Объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл. Для перемешивания аккуратно перевернуть инфузионный пакет во избежание пенообразования.

Пациенты с пЮИА с массой тела менее 30 кг

В асептических условиях из 50 мл инфузионного пакета отобрать 9 мг/мл (0.9 %) стерильного, апирогенного раствора натрия хлорида для инъекций, эквивалентно объему концентрата Актемра, необходимому для введения пациенту. Необходимое количество концентрата Актемра (0.5 мл/кг) следует отобрать из флакона и ввести его в 50 мл инфузионный пакет. Объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл. Для перемешивания аккуратно перевернуть инфузионный пакет во избежание пенообразования.

Препарат Актемра предназначен только для однократового применения.

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн–Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann–La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель:

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

Чугай Фарма Мануфактуринг Ко Лтд., 16-3 Кийохара Когуюданчи Утсуномия-сити Точиги, 321-3231, Япония

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять в адрес

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 РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9212/10/15/16/19/20

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

02.12.2019

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

