

Состав и форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной или опалесцирующей бесцветной или светло-желтого цвета жидкости.

Активное вещество: тоцилизумаб 20 мг в 1 мл (80 мг в 1 флаконе).

Вспомогательные вещества: полисорбат 80, сахароза, натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода д/и.

Фармакологическое действие

Иммунодепрессант. Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁. Селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований.

Нельзя исключить вероятность отрицательного воздействия тоцилизумаба на противоопухолевую и противoinфекционную защиту организма. Не известна роль ингибирования рецептора ИЛ-6 в развитии опухолей.

В клинических исследованиях показана эффективность тоцилизумаба в отношении уменьшения субъективных и объективных признаков ревматоидного артрита. Ответ на терапию возникал быстро (уже на 2-й неделе), в дальнейшем усиливался и сохранялся более 3 лет.

Через 2 года терапии тоцилизумабом/метотрексатом у 14% пациентов наблюдался значительный клинический ответ.

Фармакокинетика

У пациентов с ревматоидным артритом при инфузии тоцилизумаба каждые 4 недели в дозе 8 мг/кг характерны следующие показатели: AUC в равновесном состоянии – $35\,000 \pm 15\,500$ мкг×ч/мл, C_{\min} и C_{\max} – 9.74 ± 10.5 мкг/мл и 183 ± 85.6 мкг/мл соответственно. Коэффициенты кумуляции для AUC и C_{\max} низкие – 1.22 и 1.06 соответственно. Показатели AUC, C_{\min} и C_{\max} возрастают при увеличении массы тела.

У пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) при инфузии тоцилизумаба каждые 2 недели в дозе 8 мг/кг при массе тела ≥ 30 кг или 12 мг/кг при массе тела < 30 кг характерны следующие показатели: $AUC_{2 \text{ нед.}}$ – $32\,200 \pm 9960$ мкг×ч/мл, C_{\max} и C_{\min} – 245 ± 57.2 мкг/мл и 57.2 ± 23.3 мкг/мл соответственно. Коэффициент кумуляции для C_{\min} (12 нед./2 нед.) – 3.2 ± 1.3 . C_{\min} тоцилизумаба стабилизировалась после 12 недели. Расчетные средние показатели экспозиции тоцилизумаба не отличались в группе пациентов с массой тела ≥ 30 кг и в группе пациентов с массой тела < 30 кг.

У пациентов с ревматоидным артритом V_d в центральной камере составляет 3.5 л, в периферической камере – 2.9 л, а V_d в равновесном состоянии составляет 6.4 л.

У детей с сЮИА V_d в центральной камере составляет 0.94 л, в периферической камере – 1.6 л, а V_d в равновесном состоянии составляет 2.54 л.

После в/в инфузии тоцилизумаба выведение из системного кровотока носит двухфазный характер.

Общий клиренс тоцилизумаба зависит от концентрации и представляет собой сумму линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс составляет 12.5 мл/ч у пациентов с ревматоидным артритом и 7.1 мл/ч – у детей с сЮИА.

При ревматоидном артрите при дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 недели $T_{1/2}$ составляет до 13 дней.

При сЮИА при дозе тоцилизумаба 8 мг/кг для детей с массой тела ≥ 30 кг и 12 мг/кг для детей с массой тела < 30 кг $T_{1/2}$ на 12 неделе составляет до 23 дней.

Показания препарата Актемра

Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в т.ч. для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом.

Режим дозирования

Вводят в/в капельно в дозе 8 мг/кг в течение, как минимум, 1 ч, 1 раз в 4 недели. Не рекомендуется увеличение дозы более 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела более 100 кг.

Побочное действие

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

Со стороны пищеварительной системы: часто - боли в животе, язвы ротовой полости, повышение активности печеночных трансаминаз, гастрит; нечасто - стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение.

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

Со стороны системы кроветворения: часто - лейкопения, нейтропения.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперхолестеринемия, увеличение массы тела; нечасто - гипертриглицеридемия.

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель, одышка.

Со стороны органа зрения: часто - конъюнктивит.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - нефролитиаз.

Со стороны эндокринной системы: нечасто - гипотиреоз.

Со стороны организма в целом: часто - периферические отеки, реакции гиперчувствительности.

Противопоказания к применению

Активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом; возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом; комбинация с ингибиторами ФНО α или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами; повышенная чувствительность к тоцилизумабу.

Применение при беременности и кормлении грудью

Не следует применять тоцилизумаб при беременности, за исключением тех случаев, когда имеется доказанная клиническая необходимость.

Неизвестно, выделяется ли тоцилизумаб с грудным молоком у человека. Несмотря на

выделение эндогенных IgG с грудным молоком, системная абсорбция тоцилизумаба при грудном вскармливании маловероятна в связи с быстрой протеолитической деградацией таких белков в системе пищеварения. При принятии решения о продолжении/прерывании грудного вскармливания или продолжении/отмене терапии тоцилизумабом следует учитывать ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для грудного ребенка.

Особые указания

Не следует начинать лечение тоцилизумабом у пациентов с активными инфекционными заболеваниями. При развитии серьезных инфекций терапию тоцилизумабом следует прервать до устранения инфекции. С осторожностью применять у пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (например, при дивертикулите, сахарном диабете).

Следует проявлять особую осторожность с целью раннего выявления серьезных инфекционных заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом средней и высокой активности или у пациентов с сЮИА, получающих биологические препараты, поскольку признаки или симптомы острого воспаления могут быть стерты в связи с подавлением реакции острой фазы.

С осторожностью применять у пациентов с язвенным поражением органов ЖКТ или дивертикулитом в анамнезе. Пациенты с признаками, возможно указывающими на осложненный дивертикулит (боль в животе), должны быть немедленно обследованы с целью раннего выявления перфорации ЖКТ.

До начала лечения тоцилизумабом, как и при назначении других биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита или сЮИА, следует провести предварительное обследование пациентов на наличие латентного туберкулеза. При выявлении латентного туберкулеза следует провести стандартный курс антимикобактериальной терапии перед началом лечения тоцилизумабом.

Не следует проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией тоцилизумабом, поскольку безопасность подобного сочетания не установлена. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от пациентов, получающих живые вакцины, к пациентам, получающим тоцилизумаб.

При постмаркетинговом применении серьезные явления гиперчувствительности и анафилаксии, в т.ч. в некоторых случаях с фатальным исходом, возникали у пациентов, получавших различные дозы тоцилизумаба, независимо от наличия сопутствующей терапии для лечения ревматоидного артрита, премедикации и/или реакций гиперчувствительности в анамнезе. Данные явления возникали уже во время первой инфузии препарата.

При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности введение тоцилизумаба следует немедленно остановить и не возобновлять терапию тоцилизумабом в дальнейшем.

Терапия тоцилизумабом, особенно одновременно с метотрексатом, может быть ассоциирована с повышением активности печеночных трансаминаз, поэтому следует проявлять осторожность у пациентов с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью.

У пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию биологическими препаратами, наблюдались случаи реактивации вирусной инфекции (например, вирусного гепатита В).

Синдром активации макрофагов является серьезным жизнеугрожающим состоянием, которое может развиваться у пациентов с сЮИА. В клинических исследованиях эффективность и безопасность тоцилизумаба не изучались в период возникновения синдрома активации макрофагов.

В период лечения следует регулярно контролировать количество нейтрофилов, тромбоцитов в периферической крови, активность печеночных трансаминаз и проводить соответствующую коррекцию режима дозирования.

Терапия тоцилизумабом не рекомендуется при значениях АЛТ или АСТ в 5 раз выше ВГН.

При повышении показателей липидного обмена (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов) при ведении пациентов следует руководствоваться национальными рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Учитывая тот факт, что при терапии тоцилизумабом, часто наблюдалось головокружение, пациентам, испытывающим данную нежелательную реакцию, следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

Лекарственное взаимодействие

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

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

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

У пациентов с ревматоидным артритом концентрация симвастатина (субстрат СYP3A4) через 1 неделю после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57%, т.е. была немного повышенной или аналогичной таковой 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, аторвастатин, блокаторы медленных кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины). Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов возможно потребуется увеличение их дозы. Учитывая длительный $T_{1/2}$ тоцилизумаба, его действие на активность изоферментов CYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

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

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре 2-8 °C (не замораживать).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2,5 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия продажи

По рецепту.