

Актемра — Actemra (Тоцилизумаб)

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

Владелец регистрационного удостоверения: F.Hoffmann-La Roche, Ltd. (Швейцария)

Произведено: CHUGAI PHARMA MANUFACTURING, Co.Ltd. (Япония)

Упаковано: ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА, ОАО (Россия) или F.Hoffmann-La Roche, Ltd. (Швейцария)

Контакты для обращений: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)

Код АТХ: L04AC07 (Tocilizumab)

Активное вещество: тоцилизумаб (tocilizumab) Res.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата

Актемра®

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

	1 мл	1 фл.
тоцилизумаб	20 мг	80 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 — 0.5 мг, сахароза — 50 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат — q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат — q.s., вода д/и — q.s.

4 мл — флаконы бесцветного стекла (1) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

4 мл — флаконы бесцветного стекла (4) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

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

	1 мл	1 фл.
тоцилизумаб	20 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 — 0.5 мг, сахароза — 50 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат — q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат — q.s., вода д/и — q.s.

10 мл — флаконы бесцветного стекла (1) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

10 мл — флаконы бесцветного стекла (4) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

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

	1 мл	1 фл.
--	-------------	--------------

тоцилизумаб	20 мг	400 мг
-------------	-------	--------

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 — 0.5 мг, сахароза — 50 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат — q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат — q.s., вода д/и — q.s.

20 мл — флаконы бесцветного стекла (1) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

20 мл — флаконы бесцветного стекла (4) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Клинико-фармакологическая группа: Специфический иммунодепрессивный препарат. Антагонист рецепторов интерлейкина-6

Фармако-терапевтическая группа: МИБП-антитела моноклональные

Фармакологическое действие

Механизм действия

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁. Тоцилизумаб 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 противоинфекционную защиту организма. Не известна роль ингибирования рецептора ИЛ-6 в развитии опухолей.

Клиническая эффективность при ревматоидном артрите (РА)

Эффективность препарата у пациентов, получавших тоцилизумаб как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) или базисными

противовоспалительными препаратами (БПВП), не зависела от наличия и отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию возникал быстро (уже на второй неделе), в дальнейшем усиливался и сохранялся более 3 лет в продолжающихся открытых расширенных исследованиях.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, существенно снижался индекс активности заболевания по шкале DAS28 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо+БПВП. Число пациентов, достигших клинической ремиссии ($DAS28 < 2.6$) на 24 неделе, было значительно больше в группе терапии тоцилизумабом (28-34%) по сравнению с контрольной группой (1-12%). К 52 неделе терапии число пациентов, достигших $DAS28 < 2.6$, увеличивается до 47% по сравнению с 33% на 24 неделе терапии.

Хороший или удовлетворительный ответ по критериям EULAR отмечался чаще у пациентов, получавших тоцилизумаб, чем получавших плацебо+БПВП.

Через 2 года терапии тоцилизумабом/МТ у 14% пациентов наблюдался значительный клинический ответ (АКР 70 сохранялся на протяжении 24 недель и более).

Рентгенологическая оценка

У 83% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом/МТ в течение года, не зарегистрировано прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) по сравнению с 67% пациентов, получавших плацебо/МТ. Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет терапии. У 93% пациентов отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии.

Показатели качества жизни

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (монотерапия или в сочетании с БПВП), по сравнению с теми, кто получал МТ/БПВП, наблюдалось клинически значимое улучшение функциональной активности (по индексу HAQ-DI), снижение утомляемости (по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости FACIT-

Fatigue), а также улучшение как показателей физического, так и показателей психического здоровья по опроснику SF-36.

Лабораторные показатели

После введения тоцилизумаба происходит быстрое снижение средних значений острофазовых показателей, С-реактивного белка, СОЭ и сывороточного амилоида А, снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений, а также увеличение гемоглобина (Hb), которое в наибольшей степени наблюдалось у пациентов с хронической анемией, связанной с РА.

Клиническая эффективность у пациентов с ранним ревматоидным артритом (рРА), ранее не получавших терапию МТ

При применении тоцилизумаба в монотерапии в дозе 8 мг/кг и тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели в комбинации с МТ индекс активности заболевания по шкале DAS28 существенно снижается в группах, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ. Число пациентов, достигших клинической ремиссии (DAS28 <2.6) на 24 неделе, значительно больше в группах, получавших тоцилизумаб (38.7-44.8%), по сравнению с группой монотерапии МТ (15%). К 52 неделе число пациентов, достигших DAS28 <2.6 в группах терапии тоцилизумабом, увеличивается до 39.4-49% по сравнению с 19.5% в группе монотерапии МТ. Число пациентов, достигших ответа АКР 20, 50, 70, также существенно выше в группах терапии тоцилизумабом (70.2-74.5%; 47.6-56.9%; 30.1-38.6% на 24 неделе и 63-67.2%; 49.3-55.9%; 36-43.1% на 52 неделе, соответственно) по сравнению с группой монотерапии МТ (65.2%; 43.2%; 25.4% на 24 неделе и 57.1%; 40.8%; 28.9% на 52 неделе, соответственно).

Рентгенологическая оценка

Отсутствие прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) наблюдается у 82-83% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии или в комбинации с МТ, по сравнению с 73% пациентов в группе монотерапии МТ.

Показатели качества жизни

Клинически значимое улучшение функциональной активности по индексу HAQ-DI наблюдается у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии или комбинации с МТ, по сравнению с теми, кто получал монотерапию МТ. При монотерапии тоцилизумабом (в дозе 8 мг/кг в/в каждые 4 недели у пациентов с РА, с непереносимостью МТ или при нецелесообразности продолжения терапии МТ (в т.ч. при неадекватном ответе на терапию МТ)) наблюдалось более выраженное статистически значимое снижение активности заболевания по шкале DAS28 по сравнению с монотерапией адалимумабом (в дозе 40 мг п/к каждые 2 недели). Количество пациентов, ответивших на терапию с показателями DAS28 <2.6 и DAS28 ≤3.2, было больше при терапии тоцилизумабом, чем при терапии адалимумабом (39.9% против 10.5% и 51.5% против 19.8%, соответственно). Ответы АКР 20, 50, 70 наблюдались у 65%, 47.2%, 32.5% пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с 49.4%, 27.8%, 17.9% пациентов, получавших адалимумаб.

Клиническая эффективность при полиартикулярном ювенильном идиопатическом артрите (пЮИА)

Ответы АКР 30, 50, 70, 90 были получены у 89.4%, 83.0%, 62.2% и 26.1% пациентов, соответственно. Доля пациентов с ответом АКР 30, 50, 70 на 40 неделе терапии относительно показателей на начало терапии составила 74.4%, 73.2% и 64.6% соответственно.

Клиническая эффективность при системном ювенильном идиопатическом артрите (сЮИА)

Эффективность тоцилизумаба для лечения активного сЮИА изучалась в 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом периоде исследования с 2 параллельными группами. На 12 неделе доля пациентов, достигших ответа АКР 30, 50, 70, 90 при ЮИА, также была больше в группе терапии тоцилизумабом, чем в группе плацебо: 90.7% против 24.3%, 85.3% против 10.8%, 70.7% против 8.1%, 37.3% против 5.4%, соответственно ($p < 0.0001$). Ответ на терапию сохранялся и в открытом расширенном периоде исследования.

Системные эффекты

У 85% пациентов, имевших исходно лихорадку, через 12 недель терапии

тоцилизумабом лихорадка отсутствовала по сравнению с 21% пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$). Кроме того, у 64% пациентов, имевших сыпь исходно, через 12 недель терапии тоцилизумабом сыпь отсутствовала по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо ($p = 0.0008$). Наблюдалось значимое снижение интенсивности болевого синдрома в группе терапии тоцилизумабом по сравнению с плацебо на 12 неделе. Скорректированное среднее изменение оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) после 12 недель терапии тоцилизумабом соответствовало 41 пункту (от 0 до 100 пунктов) по сравнению с 1 пунктом у пациентов, получавших плацебо ($p < 0.0001$). Системные эффекты сохранялись и в продолжающемся открытом расширенном периоде исследования.

Снижение дозы ГКС

У 8 из 31 пациента в группе плацебо и у 48 из 70 пациентов в группе тоцилизумаба, получавших ГКС исходно, наблюдался ответ АКР 70 при ЮИА на 6 или 8 неделе, что позволило снизить дозу ГКС. При этом 24% пациентов в группе тоцилизумаба и 3% пациентов в группе плацебо смогли снизить дозу ГКС как минимум на 20% без последующего снижения частоты ответа по критериям АКР 30 при ЮИА (по критериям Американской Коллегии Ревматологов, АКР) или возникновения системных проявлений к 12 неделе ($p = 0.028$). Снижение дозы ГКС продолжилось, при этом 44 пациента не получали ГКС на 44 неделе, и ответы АКР не изменялись.

Показатели качества жизни

На 12 неделе доля пациентов в группе тоцилизумаба, демонстрирующих минимальное клинически значимое улучшение показателя по опроснику SNAQ-DI (определенного как снижение индивидуального общего балла на ≥ 0.13), была значительно выше, чем доля пациентов в группе плацебо — 77% против 19%, соответственно ($p < 0.0001$). Ответы сохранялись и в продолжающемся открытом расширенном периоде исследования.

Лабораторные показатели

Исходно у 67% пациентов из группы тоцилизумаба содержание Hb было ниже нормального диапазона. У 80% из этих пациентов на 12 неделе наблюдалось увеличение Hb в пределах нормального диапазона по сравнению с 7% пациентов в группе плацебо ($p < 0.0001$). У 88% пациентов из

группы тоцилизумаба, имевших исходно сниженное содержание Hb, его уровень увеличился на ≥ 10 г/л к 6 неделе, в группе плацебо частота повышения составила 3% ($p < 0.0001$).

Доля пациентов, имевших исходно тромбоцитоз и у которых на 12 неделе наблюдалось нормальное число тромбоцитов, была выше в группе тоцилизумаба по сравнению с группой плацебо — 90% против 4% ($p < 0.0001$).

После введения тоцилизумаба происходило быстрое снижение средних значений острофазовых показателей: С-реактивного белка, СОЭ и сывороточного амилоида А.

Доклинические данные безопасности

Канцерогенность: исследования по изучению канцерогенности тоцилизумаба не проводились. Имеющиеся доклинические данные демонстрируют вклад плеiotропного ИЛ-6 в прогрессирование злокачественных новообразований и устойчивость к апоптозу при различных формах рака. Эти данные не предполагают, что лечение тоцилизумабом приводит к существенному риску развития и прогрессирования рака.

Мутагенность: стандартные генотоксические тесты как в прокариотических, так и в эукариотических клетках были отрицательными.

Влияние на фертильность: имеющиеся доклинические данные не предполагают влияния аналогов тоцилизумаба на фертильность. В исследованиях по изучению хронической токсичности у яванских макаков и у самок или самцов мышей с недостаточностью ИЛ-6 отрицательного влияния тоцилизумаба на эндокринные или репродуктивные органы не обнаружено.

Тератогенность: не обнаружено прямого или опосредованного неблагоприятного влияния на беременность или внутриутробное развитие при в/в введении тоцилизумаба яванским макакам на ранних сроках гестационного периода.

Прочее: отмечалось незначительное увеличение случаев спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели плода при высоком уровне системного кумулятивного воздействия (более чем в 100 раз превышающего таковое у человека) при введении дозы 50 мг/кг/сут в сравнении с плацебо или

меньшим уровнем вводимых доз. Частота выкидыша была в пределах исторического контроля для яванских макаков, содержащихся в неволе; отдельные случаи выкидыша/внутриутробной гибели не демонстрировали какой-либо взаимосвязи между данными явлениями и дозой или продолжительностью введения тоцилизумаба. Несмотря на то, что ИЛ-6, по видимому, не играет решающей роли в развитии плода или иммунологической регуляции системы мать-плод, взаимосвязь этих явлений с введением тоцилизумаба не может быть исключена.

Наблюдалась экскреция мышинового аналога тоцилизумаба в молоко лактирующих мышей. Применение мышинового аналога тоцилизумаба не оказывало токсичного действия на ювенильных мышей. В частности, не наблюдалось нарушения роста скелета, иммунной функции и полового развития.

Фармакокинетика

Ревматоидный артрит

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба не меняются с течением времени. Более чем дозозависимое увеличение AUC и C_{\min} отмечается для доз 4 и 8 мг/кг каждые четыре недели. C_{\max} увеличивается прямо пропорционально увеличению дозы. В равновесном состоянии расчетные AUC и C_{\min} были в 2.7 и 6.5 раз выше при дозе 8 мг/кг по сравнению с дозой 4 мг/кг, соответственно.

Показатели AUC, C_{\min} и C_{\max} возрастают при увеличении массы тела. При массе тела ≥ 100 кг расчетная средняя (\pm стандартное отклонение) AUC в равновесном состоянии составила $55\ 500 \pm 14\ 100$ мкг \times ч/мл, C_{\min} и C_{\max} 19.0 ± 12.0 мкг/мл и 269 ± 57 мкг/мл, соответственно. Поскольку данные показатели превышают средние значения экспозиции в популяции пациентов, не рекомендуется увеличение дозы препарата выше 800 мг на одну инфузию у пациентов с массой тела ≥ 100 кг.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Для пациентов с массой тела ≥ 30 кг, получающих тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели, характерны следующие показатели: расчетная средняя (\pm

стандартное отклонение)

$AUC_{4\text{нед}}$, C_{max} и C_{min} тоцилизумаба составила $29\,500 \pm 8\,660$ мкг·ч/мл, 182 ± 37 мкг/мл и 7.49 ± 8.2 мкг/мл, соответственно.

Для пациентов с массой тела <30 кг, получающих тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 4 недели, характерны следующие показатели: расчетная средняя (\pm стандартное отклонение) $AUC_{4\text{нед}}$, C_{max} и C_{min} тоцилизумаба составила $23\,200 \pm 6\,100$ мкг·ч/мл, 175 ± 32 мкг/мл и 2.35 ± 3.59 мкг/мл, соответственно.

Коэффициент кумуляции составил 1.05 и 1.16 для $AUC_{4\text{нед}}$ и 1.43 и 2.22 для C_{min} в дозе 10 мг/кг (для пациентов с массой тела <30 кг) и 8 мг/кг (для пациентов с массой ≥ 30 кг), соответственно. Кумуляции для C_{max} не наблюдалось.

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА)

Характерны следующие показатели: расчетная средняя (\pm стандартное отклонение) $AUC_{2\text{нед}}$ - $32\,200 \pm 9\,960$ 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.

Распределение

После в/в введения тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с РА 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 пЮИА V_d в центральной камере составляет 1.98 л, в периферической камере — 2.1 л, а V_d в равновесном состоянии составляет 4.08 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.

Выведение

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, 5.8 мл/ч у детей с пЮИА и 7.1 мл/ч — у детей с сЮИА. Нелинейный клиренс, зависящий от концентрации, имеет наибольшее значение при низких концентрациях тоцилизумаба. При более высоких концентрациях тоцилизумаба преобладает линейный клиренс в связи с насыщением пути нелинейного клиренса.

$T_{1/2}$ зависит от концентрации при ревматоидном артрите. При ревматоидном артрите зависимый от концентрации кажущийся $T_{1/2}$ для тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 недели составляет до 11 дней, а для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 недели – до 13 дней.

При пЮИА $T_{1/2}$ для тоцилизумаба (в дозе 8 мг/кг для детей с массой тела ≥ 30 кг и в дозе 10 мг/кг для детей с массой тела < 30 кг в равновесном состоянии) составляет до 16 дней.

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Специальных исследований по изучению фармакокинетики тоцилизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. У большинства пациентов с ревматоидным артритом, учтенных в популяционном фармакокинетическом анализе, была нормальная функция почек или нарушение функции почек легкой степени тяжести (КК по формуле Кокрофта-Голта < 80 мл/мин и ≥ 50 мл/мин), которое не влияло на фармакокинетику тоцилизумаба. Коррекции дозы тоцилизумаба пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести не требуется.

Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых пациентов с ревматоидным артритом показал, что возраст, пол и раса не влияют на фармакокинетику тоцилизумаба. Соответствующей коррекции дозы тоцилизумаба не требуется.

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