**Листок-вкладыш - информация для пациента****Актемра[®], 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий**

Действующее вещество: тоцилизумаб

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинской сестре.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Актемра[®], и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Актемра[®].
3. Применение препарата Актемра[®].
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Актемра[®].
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Актемра[®], и для чего его применяют

Препарат Актемра[®] содержит действующее вещество тоцилизумаб, которое относится к группе препаратов под названием иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкинов. Тоцилизумаб блокирует действие определенного белка (цитокина), называемого интерлейкином-6. Интерлейкин-6 участвует в воспалительных процессах, и его блокировка может уменьшить воспаление в организме.

Показания к применению**Ревматоидный артрит**

Препарат Актемра[®] показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет с ревматоидным артритом со средней или высокой степенью активности как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими болезнь-модифицирующими

антиревматическими препаратами, в том числе для торможения рентгенологически

доказанной деструкции суставов.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Препарат Актемра® показан к применению у детей в возрасте от 2 лет с активным полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом.

Системный ювенильный идиопатический артрит

Препарат Актемра® показан к применению у детей в возрасте от 2 лет с активным системным ювенильным идиопатическим артритом как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом.

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019)

Препарат Актемра® показан к применению у госпитализированных взрослых в возрасте от 18 лет, получающих системные глюкокортикостероиды, которым требуется поддерживающая терапия кислородом или искусственная вентиляция легких, для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Синдром высвобождения цитокинов

Препарат Актемра® показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 2 лет с тяжелым или жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов, индуцированным препаратами Т-клеток с химерными антигенными рецепторами.

Способ действия препарата Актемра®

Действующее вещество препарата Актемра®, тоцилизумаб, связывается с растворимыми и мембранными рецепторами (молекулами на поверхности белка) интерлейкина-6 и блокирует его. Интерлейкин-6 обладает широким спектром биологической активности в отношении иммунной регуляции, воспаления и кроветворения. Интерлейкин-6 вовлечен в возникновение и развитие различных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований.

Нельзя исключить вероятность отрицательного воздействия тоцилизумаба на противоопухолевую и противоинфекционную защиту организма. Роль блокировки рецептора интерлейкина-6 в развитии опухолей неизвестна.

Если улучшение не наступило, или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед применением препарата Актемра®

Не применяйте препарат Актемра®:

- если у Вас или у Вашего ребенка аллергия на тоцилизумаб или любые другие компоненты препарата, перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша;
- если у Вас или у Вашего ребенка активное инфекционное заболевание (в том числе туберкулез), за исключением COVID-19.

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата Актемра® проконсультируйтесь с лечащим врачом, работником аптеки или медицинской сестрой.

- Если у Вас или Вашего ребенка есть какая-либо **инфекция**, кратковременная или долгосрочная, или если Вы или Ваш ребенок часто болеете инфекционными заболеваниями, сообщите об этом лечащему врачу. Препарат Актемра® может снизить способность организма реагировать на инфекции и может усугубить существующую инфекцию или увеличить вероятность заражения новыми инфекциями. **Немедленно** сообщите лечащему врачу, если Вы плохо себя чувствуете.
- Если у Вас или Вашего ребенка был **туберкулез**, сообщите об этом лечащему врачу. Врач проверит наличие признаков и симптомов туберкулеза перед началом применения препарата Актемра®. Если симптомы туберкулеза (постоянный кашель, потеря массы тела, апатия, небольшое повышение температуры) или любой другой инфекции появляются у Вас или Вашего ребенка во время или после лечения, **немедленно** сообщите об этом врачу.
- Если ранее Вы или Ваш ребенок болели вирусными инфекциями, сообщите об этом лечащему врачу. Сообщалось о случаях **реактивации вирусной инфекции** (например, вирусного гепатита В) у пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию биологическими препаратами.
- Если у Вас или Вашего ребенка были **язвы кишечника** или **дивертикулит**, сообщите об этом лечащему врачу. Симптомы этих заболеваний включают боль в животе и необъяснимые изменения в работе кишечника, сопровождающиеся лихорадкой.
- Если Вы или Ваш ребенок испытываете **аллергические реакции**, такие как стеснение в груди, свистящие хрипы, сильное головокружение или предобморочное состояние, отек губ, языка, лица или кожную сыпь во время или после введения препарата, **немедленно** сообщите об этом лечащему врачу. При возникновении анафилаксии или другой серьезной аллергической реакции **немедленно** прекратите применение препарата Актемра®.

• Если у Вас или Вашего ребенка есть **заболевание печени**, сообщите об этом лечащему

врачу. Перед применением препарата Актемра® лечащий врач может направить Вас или Вашего ребенка на анализ крови, чтобы оценить функцию печени. При применении препарата Актемра® наблюдалось серьезное лекарственное поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит (воспаление печени) и желтуху (пожелтение кожи и белков глаз).

- Препарат Актемра® может влиять на **лабораторные показатели крови** (снижать число нейтрофилов (клеток крови, которые отвечают за иммунитет) и/или тромбоцитов (клеток крови, которые отвечают за свертываемость), повышать показатели общего холестерина, триглицеридов и/или липопротеинов низкой плотности). Лечащий врач будет контролировать показатели крови во время лечения.
- Если у Вас отмечаются **постоянные головные боли**, что может быть симптомом нарушения работы нервной системы (демиелинизирующего заболевания), сообщите об этом лечащему врачу.
- Если у Вас есть **злокачественное новообразование**, сообщите об этом лечащему врачу. Врач должен будет решить, можно ли Вам продолжать применение препарата Актемра®.
- Если Вы или Ваш ребенок недавно были **вакцинированы** или **планируете вакцинацию**, сообщите лечащему врачу. Все пациенты, особенно дети, должны получить все прививки до начала лечения препаратом Актемра®, за исключением случаев, когда требуется срочное начало лечения. Некоторые типы вакцин не следует использовать во время применения препарата Актемра®.
- Если у Вас есть **факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний**, такие как повышенное артериальное давление и повышенный уровень холестерина, то их необходимо контролировать при применении препарата Актемра®.

Дети и подростки

Не применяйте препарат Актемра® у детей младше 2 лет вследствие риска неэффективности и вероятной небезопасности (эффективность и безопасность не установлены).

Если у ребенка раньше был **синдром активации макрофагов** (активация и неконтролируемое увеличение определенных клеток крови), сообщите об этом лечащему врачу. Ваш врач должен принять решение о продолжении лечения препаратом Актемра®.

Другие препараты и препарат Актемра®

Сообщите лечащему врачу или работнику аптеки о том, что Вы применяете, недавно

применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты.

Препарат Актемра® может влиять на действие некоторых лекарственных препаратов, что может потребовать коррекции их дозы. Некоторые лекарственные препараты также могут влиять на действие препарата Актемра®.

Если Вы принимаете лекарственные препараты, содержащие какие-либо из следующих действующих веществ, сообщите об этом своему врачу:

- метилпреднизолон, дексаметазон, используемые для уменьшения воспаления;
- симвастатин или аторвастатин, используемые для снижения уровня холестерина;
- блокаторы кальциевых каналов, используемые для лечения повышенного артериального давления;
- теофиллин, используемый для лечения бронхиальной астмы;
- варфарин или фенпрокумон, используемые как разжижающие кровь препараты;
- фенитоин, применяемый для лечения судорог;
- циклоспорин, используемый для подавления иммунной системы после трансплантации органов;
- бензодиазепины, используемые для устранения тревоги.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Не следует применять препарат Актемра® во время беременности, за исключением тех случаев, когда имеется очевидная клиническая необходимость.

Неизвестно, проникает ли препарат Актемра® в грудное молоко.

Неизвестно, оказывает ли препарат Актемра® влияние на способность зачать ребенка.

Контрацепция — информация для женщин

Вам не следует беременеть во время лечения препаратом Актемра®. Если Вы можете забеременеть, Вам следует применять надежные методы контрацепции во время терапии и вплоть до 3 месяцев после завершения терапии препаратом Актемра®. Проконсультируйтесь с лечащим врачом о подходящих Вам и Вашему партнеру методах контрацепции.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Нет данных о влиянии препарата Актемра® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат Актемра® может вызывать

годовом окружении, в этом случае не управляйте транспортными средствами и не работайте с механизмами.

Препарат Актемра® содержит натрий

Данный препарат содержит 26.55 мг натрия в пересчете на максимальную дозу препарата 1200 мг. Это необходимо учитывать, если Вы находитесь на диете с ограничением потребления натрия. Данный лекарственный препарат в дозах менее 1025 мг содержит менее 23 мг натрия, т.е. практически «не содержит натрия».

3. Применение препарата Актемра®

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза

Взрослые с ревматоидным артритом

Рекомендуемая доза препарата Актемра® составляет 8 мг на один кг массы тела. В зависимости от Вашего ответа на лечение врач может снизить дозу до 4 мг/кг, а затем при необходимости снова увеличить ее до 8 мг/кг.

Препарат Актемра® вводят один раз в 4 недели через капельницу в вену в течение одного часа.

Дети с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (от 2 лет)

Рекомендуемая доза препарата Актемра® зависит от массы тела.

- при массе тела менее 30 кг – 10 мг на каждый килограмм массы тела;
- при массе тела 30 кг и более – 8 мг на каждый килограмм массы тела.

Дозу будут рассчитывать на основании массы тела при каждом введении препарата.

При полиартикулярном ювенильном идиопатическом артрите препарат Актемра® вводят один раз в 4 недели через капельницу в вену в течение одного часа.

Дети с системным ювенильным идиопатическим артритом (от 2 лет)

Рекомендуемая доза препарата Актемра® зависит от массы тела.

- при массе тела менее 30 кг – 12 мг на каждый килограмм массы тела;
- при массе тела 30 кг и более – 8 мг на каждый килограмм массы тела.

Дозу будут рассчитывать на основании массы тела при каждом введении препарата.

При системном ювенильном идиопатическом артрите препарат Актемра® вводят один раз в 2 недели через капельницу в вену в течение одного часа.

Взрослые с COVID-19

Рекомендуемая доза препарата Актемра® составляет 8 мг на один кг массы тела. Может потребоваться вторая доза.

Взрослые и дети с синдромом высвобождения цитокинов

Рекомендуемая доза препарата Актемра® составляет:

- при массе тела менее 30 кг – 12 мг на каждый килограмм массы тела;
- при массе тела 30 кг и более – 8 мг на каждый килограмм массы тела.

Препарат Актемра® может применяться как сам по себе (в виде монотерапии), так и в комбинации с глюкокортикостероидами.

Путь и (или) способ введения

Препарат Актемра® вводится врачом или медицинской сестрой в виде внутривенной инфузии (через капельницу).

Продолжительность лечения

Лечащий врач будет назначать Вам препарат Актемра® до тех пор, пока он не перестанет приносить Вам пользу. Однако лечение препаратом может быть прекращено, если у Вас возникнут серьезные нежелательные реакции.

Если Вы получили препарата Актемра® больше, чем следовало

Поскольку применение препарата Актемра® происходит под наблюдением врача или медицинской сестры, маловероятно, что Вы получите слишком много препарата. Однако, если Вы обеспокоены, проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Если Вы забыли применить препарат Актемра®

Если Вы пропустили введение препарата Актемра®, немедленно запишитесь на новый прием к врачу. Не следует дожидаться следующего планового посещения.

Если Вы прекратили применение препарата Актемра®

Не прекращайте лечение препаратом Актемра®, если Вы не обсудили это со своим лечащим врачом.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу, работнику аптеки или медицинской сестре.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат Актемра® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Серьезные нежелательные реакции

Немедленно сообщите лечащему врачу, если Вы заметите какую-либо из перечисленных серьезных нежелательных реакций.

Часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10:

- **Аллергические реакции (гиперчувствительность)** во время или после инфузии со следующими симптомами:
 - затрудненное дыхание, стеснение в груди или предобморочное состояние
 - сыпь, зуд, крапивница, отек губ, языка или лица
- **Серьезные инфекции** со следующими симптомами:
 - лихорадка и озноб
 - образование пузырей во рту или на коже
 - боль в животе

Нечасто – могут возникать не более чем у 1 человека из 100:

- **Дивертикулит** со следующими симптомами:
 - лихорадка
 - тошнота
 - понос (диарея)
 - запор
 - боль в животе

Другие нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при применении препарата Актемра[®]

Очень часто – могут возникать у более чем 1 человека из 10:

- инфекции верхних дыхательных путей с типичными симптомами, такими как кашель, заложенность носа, насморк, боль в горле и головная боль
- высокий уровень содержания жиров (холестерина) в крови (гиперхолестеринемия).
- воспаление гортани (назофарингит)
- головная боль
- низкий уровень нейтрофилов (клеток крови, которые отвечают за иммунитет) по результатам анализа крови

Часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10:

- воспаление подкожной клетчатки
- инфекция легких (пневмония)
- простой герпес полости рта

• **опоясывающий лишай (Herpes zoster)**

- низкий уровень лейкоцитов (клеток крови, которые отвечают за иммунитет) и тромбоцитов (клеток крови, которые отвечают за свертываемость) по результатам анализа крови
- низкий уровень фибриногена (белка, участвующего в свертывании крови) по результатам анализа крови (гипофибриногенемия)
- головокружение
- глазная инфекция (конъюнктивит)
- повышение артериального давления
- кашель
- одышка
- боли в животе
- язвы ротовой полости
- воспаление в желудке (гастрит)
- сыпь
- зуд
- крапивница
- отеки конечностей (периферические отеки)
- повышение показателей работы печени по результатам анализа крови (повышение активности «печеночных» трансаминаз)
- увеличение массы тела
- повышение показателя общего билирубина по результатам анализа крови
- инфекция мочевыводящих путей
- снижение уровня калия (гипокалиемия)
- тревожность
- бессонница
- запор
- диарея
- тошнота

Нечасто – могут возникать не более чем у 1 человека из 100:

- недостаточность функции щитовидной железы (гипотиреоз)
- повышенное содержание жиров (триглицеридов) в крови (гипертриглицеридемия)
- воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит)
- язва желудка

● **камни в почках (нефролитиаз)**

Редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 1000:

- лекарственное поражение печени
- воспаление печени (гепатит)
- пожелтение белков глаз и кожи (желтуха)
- синдром Стивенса-Джонсона (кожная сыпь, которая может привести к сильному образованию пузырей и шелушению кожи)

Очень редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 10000:

- печеночная недостаточность

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с лечащим врачом, работником аптеки или медицинской сестрой. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов, выявленным на территории государства – члена Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73

e-mail: info@ampra.am

www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

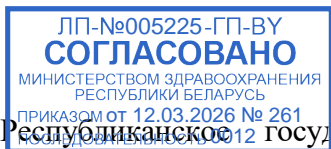
220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан



Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89

e-mail: dlsmi@pharm.kg

www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. 8 (800) 550 99 03

e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

5. Хранение препарата Актемра®

- Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.
- Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке и этикетке флакона после «Годен до». Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.
- Храните препарат при температуре 2–8 °С в картонной пачке для защиты от света.
- Не замораживайте.
- С точки зрения микробиологической чистоты раствор для инфузии должен быть использован немедленно. В исключительных случаях готовый раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2–8 °С. Если препарат не используется сразу, то

время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью

медицинского специалиста, готовившего раствор.

- Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Актемра® содержит

- Действующим веществом является тоцилизумаб. Каждый мл концентрата содержит 20 мг тоцилизумаба.
Каждый флакон с 4 мл концентрата содержит 80 мг тоцилизумаба.
Каждый флакон с 10 мл концентрата содержит 200 мг тоцилизумаба.
Каждый флакон с 20 мл концентрата содержит 400 мг тоцилизумаба.
- Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются полисорбат 80, сахароза, натрия гидрофосфата додекагидрат (для коррекции pH), натрия дигидрофосфата дигидрат (для коррекции pH), вода для инъекций.
Препарат Актемра® содержит натрий (см. раздел 2 листка-вкладыша).

Внешний вид препарата Актемра® и содержимое его упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

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 I ЕФ), укупоренные пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатые алюминиевыми колпачками и закрытые пластмассовыми крышками; цвет колпачка и крышки соответствуют цвету, которым выделена дозировка препарата на этикетке флакона и пачке. 1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с перегородками внутри. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

Держатель регистрационного удостоверения

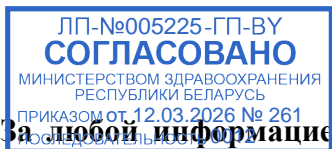
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland



За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий,

следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

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

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»

720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808

тел. +996 (312) 29 92 92

e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза

<http://eec.eaeunion.org/>

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников

Препарат Актемра® должен вводиться медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Препарат Актемра® в лекарственной форме для внутривенного введения (концентрат для приготовления раствора для инфузий) не предназначен для подкожного введения.

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Перед введением необходимо осмотреть приготовленный раствор на предмет отсутствия посторонних частиц или изменения окраски.

Следует вводить только прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор без видимых посторонних частиц.

Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Актемра®.

Режим дозирования

Ревматоидный артрит (РА)

Рекомендуемая доза составляет 8 мг/кг массы тела 1 раз в четыре недели.

Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг (см. раздел 5.2 Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП)).

Дозы выше 1.2 г не оценивались в клинических исследованиях (см. раздел 5.1 ОХЛП).

Коррекция дозы

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей (см. раздел 4.4 ОХЛП):

- Повышение активности «печеночных» ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение верхней границы нормы (ВГН) в >1–3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого метотрексата (МТ)/ болезнь-модифицирующего антиревматического препарата (БМАРП). При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне снизить дозу препарата Актемра® до 4 мг/кг или прервать лечение препаратом до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ). Возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
Превышение ВГН в >3–5 раз	Прервать лечение препаратом Актемра® до снижения показателя до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее

повторном исследовании, см. раздел 4.4 ОХЛП)	следовать рекомендациям для превышения ВГН в >1-3 раза (см. выше). Прекратить лечение препаратом Актемра® при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза.
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра®.

- Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)
 Пациентам, ранее не получавшим лечение препаратом Актемра®, не рекомендуется начинать применение препарата при показателе АЧН ниже $2 \times 10^9/\text{л}$.

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

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток $\times 10^3/\text{мкл}$)	Коррекция лечения
50–100	Прервать лечение препаратом Актемра®. При увеличении показателя $>100 \times 10^3/\text{мкл}$ возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
<50	Прекратить лечение препаратом Актемра®.

COVID-19

Рекомендуемая доза для лечения COVID-19 составляет 8 мг/кг в виде однократной внутривенной (в/в) инфузии в течение 60 минут у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды и которым требуется поддерживающая терапия кислородом или ИВЛ (см. раздел 5.1 ОХЛП).

Если клинические признаки или симптомы ухудшаются или не улучшаются после введения одной инфузии, можно ввести дополнительную инфузию препарата Актемра® в дозе 8 мг/кг через, как минимум, 8 часов после первой инфузии.

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

Применение препарата Актемра® не рекомендуется пациентам с COVID-19, у которых

наблюдается любое из следующих отклонений в лабораторных показателях.

Тип лабораторного исследования	Значение лабораторного показателя	Действие
«Печеночные» ферменты	>10×ВГН	Применение препарата Актемра® не рекомендуется.
АЧН	<1×10 ⁹ /л	
Число тромбоцитов	<50×10 ³ /мкл	

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) (взрослые и дети)

В виде в/в инфузии в течение 60 минут в дозе 8 мг/кг у пациентов с массой тела ≥30 кг или 12 мг/кг у пациентов с массой тела <30 кг. Препарат Актемра® может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с глюкокортикостероидами.

Если клинические признаки или симптомы не улучшаются после введения первой инфузии, можно ввести до 3 дополнительных инфузий. Интервал между последовательными дозами должен составлять, как минимум, 8 часов.

Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию.

У пациентов с тяжелым или жизнеугрожающим СВЦ часто отмечаются цитопения или повышение активности АЛТ или АСТ в связи со злокачественным новообразованием, предшествующей противолимфоцитарной химиотерапии или СВЦ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых пациентов (>65 лет) не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести не требуется. Применение тоцилизумаба у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени тяжести не изучалось (см. раздел 5.2 ОХЛП).

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

Дети

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА)

Рекомендуемая доза у пациентов старше 2 лет составляет 8 мг/кг один раз в 2 недели у пациентов с массой тела ≥30 кг или 12 мг/кг один раз в 2 недели у пациентов с массой тела <30 кг. Дозу следует рассчитывать исходя из массы тела пациента при каждом введении

препарата. Изменение дозы должно быть основано только на соответствующем изменении

массы тела пациента с течением времени.

Безопасность и эффективность в/в введения препарата Актемра® у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

У пациентов с сЮИА рекомендуется прерывание терапии тоцилизумабом при изменениях в лабораторных показателях, приведенных в таблицах ниже. При необходимости следует изменить дозу одновременно назначаемого МТ и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также прервать введение тоцилизумаба до оценки клинической ситуации. Решение о прекращении терапии тоцилизумабом при возникновении изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента, поскольку существует множество сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать влияние на лабораторные показатели при сЮИА.

- Повышение активности «печеночных» ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН в >1–3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне прервать лечение препаратом 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 до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в >1–3 раза.
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра®. Решение о прекращении терапии препаратом Актемра® при сЮИА при возникновении изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Низкое АЧН

Значение показателя (число клеток×10 ⁹ /л)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5–1	Прервать лечение препаратом Актемра®. При увеличении показателя до >1×10 ⁹ /л возобновить лечение препаратом Актемра®.

АЧН < 0,5	<p>Прекратить лечение препаратом Актемра®.</p> <p>Решение о прекращении терапии препаратом Актемра® при сЮИА в случае возникновения изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.</p>
---------------------	--

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток×10 ³ /мкл)	Коррекция лечения
50–100	<p>При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ.</p> <p>Прервать лечение препаратом Актемра®.</p> <p>При увеличении показателя >100×10³/мкл возобновить лечение препаратом Актемра.</p>
<50	<p>Прекратить лечение препаратом Актемра®.</p> <p>Решение о прекращении терапии препаратом Актемра® при сЮИА в случае возникновения изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.</p>

Клинических данных недостаточно, чтобы оценить влияние снижения дозы тоцилизумаба у пациентов с сЮИА, у которых наблюдались изменения в лабораторных показателях.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение наблюдается в течение 6 недель после начала лечения препаратом Актемра®. В случае, если у пациента не наблюдается улучшения в течение данного периода времени, целесообразность продолжения терапии должна быть тщательно пересмотрена.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Рекомендуемая доза у пациентов старше 2 лет составляет 8 мг/кг один раз в 4 недели у пациентов с массой тела ≥30 кг или 10 мг/кг один раз в 4 недели у пациентов с массой тела <30 кг. Дозу следует рассчитывать исходя из массы тела пациента при каждом введении препарата. Изменение дозы должно быть основано только на соответствующем изменении массы тела пациента с течением времени.

Безопасность и эффективность в/в введения препарата Актемра® у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

У пациентов с пЮИА рекомендуется прерывание терапии тоцилизумабом при изменениях в лабораторных показателях, приведенных в таблицах ниже. При необходимости следует изменить дозу одновременно назначаемого МТ и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также прервать введение тоцилизумаба до оценки клинической

50-100	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Актемра®. При увеличении показателя $>100 \times 10^3$ /мкл возобновить лечение препаратом Актемра®.
<50	Прекратить лечение препаратом Актемра®. Решение о прекращении терапии препаратом Актемра® при пЮИА в случае возникновения изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

Возможность снижения дозы тоцилизумаба в связи с возникновением изменений в лабораторных показателях у пациентов с пЮИА не изучалась.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение наблюдается в течение 12 недель после начала лечения препаратом Актемра®. Целесообразность продолжения терапии должна быть тщательно пересмотрена, если у пациента не наблюдается улучшения в течение данного периода времени.

Применение у взрослых

РА, СВЦ (с массой тела ≥ 30) и COVID-19

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.
4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Применение у детей

Пациенты с пЮИА, сЮИА и СВЦ с массой тела ≥ 30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9%

раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с нЮИА с массой тела <30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.5 мл на 1 кг массы тела (0.5 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное количеству, рассчитанному для введения препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с сЮИА и СВЦ с массой тела <30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.6 мл на 1 кг массы тела (0.6 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.

4 Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Препарат Актемра® предназначен только для однократного применения.

Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с местными требованиями.

Особые указания и меры предосторожности при применении

РА, пЮИА и сЮИА

Гепатотоксичность

При лечении препаратом Актемра® часто наблюдалось преходящее или периодическое повышение активности «печеночных» трансаминаз легкой или средней степени тяжести (см. раздел 4.8 ОХЛП). Частота возникновения такого повышения возрастала при применении препарата Актемра совместно с препаратами, обладающими потенциально гепатотоксическим действием (например, МТ). При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность выполнения других функциональных печеночных проб, включая оценку уровня билирубина.

При применении препарата Актемра® наблюдалось серьезное лекарственное поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит и желтуху (см. раздел 4.8 ОХЛП). 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 за медицинской помощью при появлении признаков и симптомов поражения печени.

Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии препаратом Актемра® у пациентов с показателями АЛТ или АСТ, превышающими ВГН более чем в 1.5 раза. Терапия препаратом Актемра® не рекомендуется при показателях АЛТ или АСТ, превышающих ВГН более чем в 5 раз у пациентов с РА, пЮИА и сЮИА.

У пациентов с РА, пЮИА и сЮИА следует контролировать АЛТ/АСТ каждые 4–8 недель на протяжении первых 6 месяцев после начала терапии, а в дальнейшем – каждые 12 недель. Рекомендации по дозированию, включая отмену препарата Актемра® в зависимости от активности трансаминаз, представлены в разделе 4.2 ОХЛП. Следует прекратить лечение препаратом Актемра® при повышении показателей АЛТ или АСТ в 3–5 раз выше ВГН, подтвержденном повторным анализом.

Отклонения показателей общего анализа крови

После лечения тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ наблюдалось снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов (см. раздел 4.8 ОХЛП). Может быть повышен риск развития нейтропении у пациентов, которые ранее получали лечение антагонистом фактора некроза опухолей (ФНО).

Пациентам, ранее не получавшим лечение препаратом Актемра[®], не рекомендуется начинать лечение с АЧН менее 2×10^9 /л. Следует проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о начале лечения препаратом Актемра[®] у пациентов с низким уровнем тромбоцитов (т.е. с уровнем тромбоцитов ниже 100×10^3 /мкл). У пациентов с РА, сЮИА и пЮИА, с АЧН $< 0.5 \times 10^9$ /л или числом тромбоцитов $< 50 \times 10^3$ /мкл продолжать лечение не рекомендуется.

Тяжелая нейтропения может быть связана с повышенным риском развития серьезных инфекций, хотя до настоящего времени в клинических исследованиях препарата Актемра[®] не было выявлено четкой связи между снижением числа нейтрофилов и возникновением серьезных инфекций.

У пациентов с РА следует контролировать показатели нейтрофилов и тромбоцитов в период с 4 по 8 неделю после начала терапии и в дальнейшем в соответствии со стандартами клинической практики. Рекомендации по коррекции дозы в зависимости от АЧН и уровня тромбоцитов представлены в разделе 4.2 ОХЛП.

У пациентов с сЮИА и пЮИА показатели нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать в день проведения 2 инфузии, а в дальнейшем в соответствии со стандартами клинической практики (см. раздел 4.2 ОХЛП).

Показатели липидного обмена

У пациентов, получавших тоцилизумаб, наблюдалось повышение показателей липидного обмена, включая общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (см. раздел 4.8 ОХЛП). У большинства пациентов индекс атерогенности не повышался, а повышение концентрации общего холестерина эффективно корригировалось гиполипидемическими препаратами.

При РА, пЮИА и сЮИА следует оценивать показатели липидного обмена у пациентов в период с 4 по 8 неделю после начала терапии препаратом Актемра[®]. При ведении пациентов следует руководствоваться локальными рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

COVID-19

Гепатотоксичность

У госпитализированных пациентов с COVID-19 может быть повышена активность АЛТ или

АСТ. Полиорганная недостаточность с поражением печени признана осложнением тяжелой формы COVID-19. При принятии решения о применении тоцилизумаба следует сбалансировать потенциальную пользу, получаемую от лечения COVID-19, с потенциальным риском неотложной терапии тоцилизумабом. У пациентов с COVID-19 с повышением активности АЛТ или АСТ, превышающей ВГН более чем в 10 раз, применение препарата Актемра не рекомендуется. У пациентов с COVID-19 следует мониторировать активность АЛТ/АСТ в соответствии с текущей стандартной клинической практикой.

Отклонения показателей общего анализа крови

У пациентов с COVID-19 с АЧН $<1 \times 10^9$ /л или числом тромбоцитов $<50 \times 10^3$ /мкл лечение не рекомендуется. Показатели нейтрофилов и тромбоцитов следует мониторировать в соответствии с текущей стандартной клинической практикой (см. раздел 4.2 ОХЛП).

Передозировка

Доступные данные о передозировке препарата Актемра[®] ограничены. В одном случае непреднамеренной передозировки препарата в дозе 40 мг/кг у пациента с множественной миеломой нежелательных реакций не отмечено. Не отмечалось также серьезных нежелательных реакций у здоровых добровольцев, которые получали однократно препарат Актемра[®] в дозе до 28 мг/кг, хотя наблюдалась нейтропения, требующая снижения дозы.

Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6 ОХЛП.