

Препарат **Актемра** - новое эффективное средство для лечения ревматоидного артрита. Активным веществом препарата **Актемра** является Тоцилизумаб.

Фармакологические свойства

Тоцилизумаб - гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (IL-6), принадлежащее к подклассу иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб связывается специфически с растворимыми и мембранными рецепторами IL-6 (sIL-6R и mIL-6R) и подавляет сигналы, опосредуемые этими рецепторами. IL-6 представляет собой многофункциональный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, вовлеченных в локальные паракринные функции, а также в регуляцию системных физиологических и патологических процессов, таких как индукцию секреции иммуноглобулинов, активацию Т-клеток, выработки ферментов острого воспаления печени и стимуляцию гемопоэза. IL-6 также вовлечен в патогенез воспалительных заболеваний, остеопороза и развития злокачественных опухолей.

При в/в введении **Актемры** в сыворотке крови снижается уровень маркеров острого воспалительного процесса, таких как С-реактивный белок и амилоид-А, а также скорость оседания эритроцитов. Повышается уровень гемоглобина, т.к. Актемра уменьшает действие IL-6 на выработку гепцидина, что приводит к повышению доступности железа. Наибольший эффект отмечается у больных ревматоидным артритом с сопутствующей анемией. Наряду с торможением факторов острой фазы воспаления, лечению Актемрой сопутствует снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений.

Применение Актемры в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом и/или с другими биологическими препаратами у пациентов с ревматоидным артритом умеренной и тяжелой степени приводит к стойкому объективному клиническому улучшению и повышению качества жизни пациентов.

Фармакокинетика

При в/в инфузии тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг и 8 мг/кг массы тела C_{max} в плазме повышалась пропорционально увеличению дозы. Стабильная, прогнозируемая экспозиция AUC и C_{min} соответственно были в 2.7 и 6.5 раза выше при дозе 8 мг/кг, чем при дозе 4 мг/кг.

Фармакокинетика тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг в/в 1 раз в 4 недели

Средние стационарные значения ($\pm SD$) в равновесном состоянии AUC, C_{min} и C_{max} тоцилизумаба составляли $35\ 000 \pm 15\ 500$ ч \times мкг/мл, 9.74 ± 10.5 мкг/мл и 183 ± 85.6 мг/мл соответственно. Показатели кумуляции для AUC и C_{max} были невысокими: 1.22 и 1.06 соответственно. Показатель кумуляции для C_{min} был выше - 2.35.

•



Есть противопоказания. Посоветуйтесь с врачом.

Лечение грибка стопы



Теплые полы в Ташкенте



Готовим диетический ППДесерт

18+

Стабильная C_{max} достигалась после первой инфузии.

Фармакокинетика тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг в/в 1 раз в 4 недели

Средние стационарные значения ($\pm SD$) в равновесном состоянии AUC , C_{min} и C_{max} тоцилизумаба составляли $13\ 000 \pm 5800$ ч*мкг/мл, 1.49 ± 2.13 мкг/мл и 88.3 ± 41.4 мкг/мл соответственно. Показатели кумуляции для AUC и C_{max} были невысокими: 1.11 и 1.02 соответственно. Показатель кумуляции для C_{min} был выше - 1.96. Стабильная C_{max} достигалась после первой инфузии.

Фармакокинетика тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг или 12 мг/кг 1 раз в 2 недели

Средние стационарные значения ($\pm SD$) в равновесном состоянии AUC нед, C_{min} и C_{max} тоцилизумаба составляли $32\ 200 \pm 9960$ ч*мкг/мл, 245 ± 57.2 мкг/мл и 57.5 ± 23.3 мкг/мл соответственно. Показатель кумуляции для C_{min} составлял 3.2 ± 1.3 . C_{min} стабилизировалась после 12 недель лечения. Основные параметры фармакокинетики тоцилизумаба были одинаковы независимо от массы тела.

Распределение

После внутривенного введения тоцилизумаб выводится из кровеносного русла путем двухфазной элиминации. Центральный V_d составляет 3.5 л, периферический V_d - 2.9 л, при достижении равновесной концентрации – 6.4 л.

Выведение

Общий клиренс тоцилизумаба зависит от концентрации и представляет собой сумму значений линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс по расчетам популяционного фармакокинетического анализа составил 12.5 мл/ч. Нелинейный клиренс зависит от концентрации и играет важную роль при низких концентрациях тоцилизумаба. При высоких концентрациях тоцилизумаба, когда механизмы нелинейного клиренса насыщаются, линейный клиренс имеет большее значение.

$T_{1/2}$ тоцилизумаба зависит от концентрации: 11 дней для дозы 4 мг/кг и 13 дней для дозы 8 мг/кг при в/в введении 1 раз в 4 недели.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с печеночной недостаточностью специальных исследований не проводилось.
У пациентов с почечной недостаточностью специальных исследований не проводилось.
Большинство пациентов в популяционном фармакокинетическом анализе имели нормальную функцию почек или нарушения легкой степени (КК более 50 мл/мин и менее 80 мл/мин).
Почечная недостаточность легкой степени не оказывала влияния на фармакокинетику тоцилизумаба.
Не требуется коррекции дозы у пациентов различного возраста, пола или расы.

Показания к применению

Показаниями к применению препарата **Актепра** являются: ревматоидный артрит средней или высокой степени активности в качестве монотерапии или в составе комплексной терапии (метотрексат, базисные противовоспалительные препараты), в т.ч. для предотвращения прогрессирования рентгенологически доказанной деструкции суставов; системный ювенильный идиопатический артрит в монотерапии или в комбинации с метотрексатом у детей старше 2 лет.

Способ применения

Рекомендуемая доза для взрослых – 8 мг/кг массы тела 1 раз в 4 недели в виде в/в инфузии в течение 1 ч. **Актепра** применяется в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом и/или другими препаратами базовой терапии.

Рекомендуемые дозы для детей:

- Масса тела менее 30 кг - 12 мг/кг каждые 2 недели
- Масса тела 30 кг и более - 8 мг/кг каждые 2 недели

Правила приготовления раствора

В асептических условиях отобрать требуемое количество раствора (0.4 мл/кг массы тела) и разбавить до требуемой концентрации в 100 мл инфузионном пакете, содержащем 0.9% стерильный, апиrogenный раствор натрия хлорида, предварительно удалив из этого пакета раствор в объеме **Актепры**, требуемом для введения данному пациенту. Для перемешивания раствора бережно перевернуть пакет во избежание пенообразования. Флакон с **Актепррой** перед введением следует осмотреть на предмет выявления видимых частиц или изменения цвета. Вводить можно только прозрачный, или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета раствор, не содержащий видимых частиц.

Готовый инфузионный раствор в 0.9% растворе натрия хлорида химически и физически стабилен при температуре не выше 30°C в течение 24 ч.

С микробиологической точки зрения, готовый для инфузий раствор следует использовать немедленно. Если раствор не использован немедленно, то его не следует хранить более 24 ч при температуре от 2° до 8°C, если только разведение не произведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Коррекция дозы **Актепры** в соответствии с отклонениями лабораторных показателей (в т.ч. и у детей)

Противопоказания

Противопоказаниями к применению препарата **Актепра** являются: острые инфекционные заболевания и хронические инфекции в фазе обострения; нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее $0.5 \times 10^9/\text{л}$); тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$); увеличение показателей АЛТ/АСТ более чем в 5 раз по сравнению с нормой (более 5N); беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский возраст до 2 лет; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение препарата **Акторма** при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные популяционного фармакокинетического анализа не выявили какого-либо влияния метотрексата, НПВС или кортикостероидов на клиренс тоцилизумаба.

Одновременное введение **Актормы** в дозе 10 мг/кг массы тела с метотрексатом в дозе 10-25 мг 1 раз/нед. не имело достоверного клинического эффекта на экспозицию метотрексата.

Не существует данных о применении **Актормы** в комбинации с другими биопрепаратами. Цитокины, стимулирующие хроническое воспаление, например, интерлейкин-6, подавляют экспрессию монооксидазы печени системы СYP. При лечении Актормой, мощным ингибитором цитокинов, возможен обратный эффект. В исследованиях на гепатоцитах продемонстрировано, что интерлейкин-6 вызывает снижение выработки изоферментов СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4, а Акторма нормализует выработку этих изоферментов.

В клиническом исследовании с участием больных ревматоидным артритом отмечено снижение концентрации симвастатина (СYP2A4) до нормального, или несколько повышенного уровня через неделю после однократного введения Актормы.

При начале или остановке лечения Актормой следует наблюдать за пациентами, принимающими препараты, которые метаболизируются при участии изоферментов СYP3A4, СYP1A2 или СYP2C9 (например, аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины), т.к. для поддержания терапевтического эффекта этих препаратов требуется коррекция их доз. Учитывая длительный T1/2 тоцилизумаба, влияние Актормы на активность изоферментов системы СYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

Побочные действия

Инфекции: очень часто (>10%) - инфекции верхних дыхательных путей; часто ($\geq 1\%$, < 10%) - пневмония, гастроэнтерит, бактериальный артрит, ветряная оспа, средний отит), развитие оппортунистических инфекций, целлюлит (воспаление подкожно-жировой клетчатки), простой герпес, опоясывающий лишай.

Со стороны костно-мышечной системы: часто ($\geq 1\%$, < 10%) - артралгии.

Со стороны пищеварительной системы: часто ($\geq 1\%$, < 10%) - боли в эпигастральной области, гастрит, диарея, повышение активности АЛТ, АСТ; нечасто (0.1-1%) - дивертикулит, перфорации ЖКТ, стоматит, повышение уровня общего билирубина.

Со стороны ЦНС: часто ($\geq 1\%$, < 10%) - головокружение, головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто ($\geq 1\%$, < 10%) - артериальная гипертензия.

Со стороны системы кроветворения: часто ($\geq 1\%$, < 10%) - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: часто ($\geq 1\%$, < 10%) - гиперхолестеринемия; нечасто (0.1-1%) - гипертриглицеридемия.

Со стороны иммунной системы: часто ($\geq 1\%$, < 10%) - продукция антител против тоцилизумаба и наличие их в сыворотке крови.

Дерматологические реакции: часто ($\geq 1\%$, < 10%) - кожная сыпь и зуд.

Аллергические реакции: нечасто (0.1-1%) - анафилаксия, крапивница.

Прочие: часто ($\geq 1\%$, < 10%) - конъюнктивит; нечасто (0.1-1%) - нефролитиаз, гипертиреоз.

Передозировка

Данные о передозировке препарата **Акторма** ограничены.

Симптомы: при случайном приеме препарата в дозах, более чем в 2 раза превышающих терапевтические, необходимо наблюдение за пациентом, на предмет развития нейтропении и

связанных с ней клинических последствий, а также усиления/развития других побочных реакций.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

Условия хранения

Препарат **Актемра** следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности 2 года 6 мес.

Форма выпуска

Актемра - 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 бутилкаучука, обжатые алюминиевыми колпачками и закрытые пластмассовыми крышками; цвет колпачка и крышки соответствует цвету, которым выделена дозировка препарата на этикетке флакона и на пачке. 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с картонными вкладышами (перегородками) внутри. На пачке имеется контроль вскрытия.

Состав

1 мл препарата **Актемра** содержит: активное вещество: тоцилизумаб – 20 мг; вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0.5 мг, сахароза – 50.0 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат – q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат – q.s., вода для инъекций – q.s.