МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
02 11 22
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кевзара®

наименование лекарственного препарата

раствор для подкожного введения 150 мг (131,6 мг/мл), 200 мг (175 мг/мл)

лекарственная форма, дозировка

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

название производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 02 11 22 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания ***Серьезные инфекции*** В период лечения препаратом Кевзара® следует тщательно контролировать пациентов на предмет развития симптомов и признаков инфекций. Поскольку среди пациентов пожилого возраста частота развития инфекций выше, следует с осторожностью проводить лечение данной категории пациентов. Препарат Кевзара® не следует применять у пациентов с активным	**Особые указания** ***Серьезные инфекции*** В период лечения препаратом Кевзара® следует тщательно контролировать пациентов на предмет развития симптомов и признаков инфекций. Поскольку среди пациентов пожилого возраста частота развития инфекций выше, следует с осторожностью проводить лечение данной категории пациентов. Препарат Кевзара® не следует применять у пациентов с активным

течением инфекционного заболевания, включая локализованные инфекции. Необходимо оценить соотношение пользы и риска перед началом применения препарата Кевзара® у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; • с ВИЧ-инфекцией; • с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; • после контакта с больными туберкулезом; • проживавших или посещавших регионы, эндемичные по туберкулезу или микозам. Следует прервать лечение препаратом Кевзара®, если у пациента отмечается развитие серьезной или оппортунистической инфекции. Пациент, у которого в период лечения препаратом Кевзара® развилась инфекция, должен незамедлительно пройти полное диагностическое	течением инфекционного заболевания, включая локализованные инфекции. Необходимо оценить соотношение пользы и риска перед началом применения препарата Кевзара® у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; • с ВИЧ-инфекцией; • с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; • после контакта с больными туберкулезом; • проживавших или посещавших регионы, эндемичные по туберкулезу или микозам. Следует прервать лечение препаратом Кевзара®, если у пациента отмечается развитие серьезной или оппортунистической инфекции. Пациент, у которого в период лечения препаратом Кевзара® развилась инфекция, должен незамедлительно пройти полное диагностическое

обследование, предусмотренное для лиц с ослабленным иммунитетом; затем ему должна быть назначена адекватная антибактериальная терапия с последующим тщательным наблюдением.	обследование, предусмотренное для лиц с ослабленным иммунитетом; затем ему должна быть назначена адекватная антибактериальная терапия с последующим тщательным наблюдением.
У пациентов, получавших иммунодепрессивные препараты для лечения ревматоидного артрита, включая препарат Кевзара®, были зарегистрированы серьезные инфекции, иногда с летальным исходом, вызванные бактериальными, микобактериальными, инвазивными грибковыми, вирусными и другими оппортунистическими патогенами. Наиболее часто наблюдавшимися серьезными инфекциями при применении препарата Кевзара® были пневмония и целлюлит (воспаление подкожной жировой клетчатки). Из оппортунистических инфекций при применении препарата Кевзара® были зарегистрированы туберкулез, кандидоз и пневмоцистоз. В единичных случаях наблюдались диссеминированные, а не локализованные инфекции у пациентов, часто получающих	У пациентов, получавших иммунодепрессивные препараты для лечения ревматоидного артрита, включая препарат Кевзара®, были зарегистрированы серьезные инфекции, иногда с летальным исходом, вызванные бактериальными, микобактериальными, инвазивными грибковыми, вирусными и другими оппортунистическими патогенами. Наиболее часто наблюдавшимися серьезными инфекциями при применении препарата Кевзара® были пневмония и целлюлит (воспаление подкожной жировой клетчатки). Из оппортунистических инфекций при применении препарата Кевзара® были зарегистрированы туберкулез, кандидоз и пневмоцистоз. В единичных случаях наблюдались диссеминированные, а не локализованные инфекции у пациентов, часто получающих

сопутствующую терапию иммунодепрессивными препаратами, такими как метотрексат или глюкокортикостероиды, что в сочетании с ревматоидным артритом, может предрасполагать к развитию инфекции.	сопутствующую терапию иммунодепрессивными препаратами, такими как метотрексат или глюкокортикостероиды, что в сочетании с ревматоидным артритом, может предрасполагать к развитию инфекции.
Туберкулез	***Туберкулез***
До начала лечения препаратом Кевзара® у пациентов необходимо оценить наличие факторов риска туберкулеза и провести обследование на латентную инфекцию. Пациентам с латентным или активным туберкулезом следует до начала лечения препаратом Кевзара® провести стандартную противотуберкулезную терапию. У пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, у которых невозможно подтвердить, проводился ли необходимый курс терапии, и у пациентов с отрицательным результатом анализа на латентный туберкулез, но имеющих факторы риска развития туберкулезной инфекции, следует рассмотреть возможность проведения противотуберкулезной терапии до начала лечения препаратом Кевзара®. При решении	До начала лечения препаратом Кевзара® у пациентов необходимо оценить наличие факторов риска туберкулеза и провести обследование на латентную инфекцию. Пациентам с латентным или активным туберкулезом следует до начала лечения препаратом Кевзара® провести стандартную противотуберкулезную терапию. У пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, у которых невозможно подтвердить, проводился ли необходимый курс терапии, и у пациентов с отрицательным результатом анализа на латентный туберкулез, но имеющих факторы риска развития туберкулезной инфекции, следует рассмотреть возможность проведения противотуберкулезной терапии до начала лечения препаратом Кевзара®. При решении

вопроса о проведении противотуберкулезной терапии целесообразно проконсультироваться с фтизиатром. Следует тщательно контролировать пациентов на предмет развития признаков и симптомов туберкулеза, включая пациентов, чей результат обследования на латентный туберкулез до начала терапии был отрицательным.	вопроса о проведении противотуберкулезной терапии целесообразно проконсультироваться с фтизиатром. Следует тщательно контролировать пациентов на предмет развития признаков и симптомов туберкулеза, включая пациентов, чей результат обследования на латентный туберкулез до начала терапии был отрицательным.
Реактивация вирусной инфекции	***Реактивация вирусной инфекции***
При применении иммунодепрессивных биологических препаратов сообщалось о реактивации вирусных инфекций. В клинических исследованиях препарата Кевзара® отмечались случаи опоясывающего герпеса. В клинических исследованиях случаи реактивации вируса гепатита В зарегистрированы не были, однако из исследований были исключены пациенты, имеющие риск реактивации инфекции.	При применении иммунодепрессивных биологических препаратов сообщалось о реактивации вирусных инфекций. В клинических исследованиях препарата Кевзара® отмечались случаи опоясывающего герпеса. В клинических исследованиях случаи реактивации вируса гепатита В зарегистрированы не были, однако из исследований были исключены пациенты, имеющие риск реактивации инфекции.
Лабораторные показатели	***Лабораторные показатели***
Количество нейтрофилов	*Количество нейтрофилов*

При лечении препаратом Кевзара® отмечалась более высокая частота снижения АЧН. Снижение АЧН не сопровождалось более высокой частотой развития инфекций, включая серьезные инфекции. Не рекомендуется начинать лечение препаратом Кевзара® у пациентов с АЧН $< 2 \times 10^9$/л. У пациентов со снижением АЧН $< 0,5 \times 10^9$/л лечение препаратом Кевзара следует отменить. Следует контролировать число нейтрофилов через 4-8 недель после начала терапии препаратом Кевзара® и далее - в зависимости от клинических показаний. Рекомендации по изменению дозы на основании значений АЧН представлены в разделе «Способ применения и дозы». При изменении дозы препарата Кевзара® следует ориентироваться на показатели, полученные в конце интервала между введениями препарата. *Количество тромбоцитов*	При лечении препаратом Кевзара® отмечалась более высокая частота снижения АЧН. Снижение АЧН не сопровождалось более высокой частотой развития инфекций, включая серьезные инфекции. Не рекомендуется начинать лечение препаратом Кевзара® у пациентов с АЧН $< 2 \times 10^9$/л. У пациентов со снижением АЧН $< 0,5 \times 10^9$/л лечение препаратом Кевзара следует отменить. Следует контролировать число нейтрофилов через 4-8 недель после начала терапии препаратом Кевзара® и далее - в зависимости от клинических показаний. Рекомендации по изменению дозы на основании значений АЧН представлены в разделе «Способ применения и дозы». При изменении дозы препарата Кевзара® следует ориентироваться на показатели, полученные в конце интервала между введениями препарата. *Количество тромбоцитов*

В клинических исследованиях при лечении препаратом Кевзара® отмечалось снижение количества тромбоцитов. Снижение количества тромбоцитов не сопровождалось развитием кровотечения. Не рекомендуется начинать лечение препаратом Кевзара® у пациентов с количеством тромбоцитов $< 150 \times 10^3$/мкл. При снижении количества тромбоцитов $< 50 \times 10^3$/мкл терапию препаратом Кевзара® следует отменить. Следует контролировать количество тромбоцитов через 4-8 недель после начала терапии и далее - в зависимости от клинических показаний. Рекомендации по изменению дозы препарата на основании количества тромбоцитов представлены в разделе «Способ применения и дозы». *Ферменты печени* При лечении препаратом Кевзара® отмечалась более высокая частота повышения активности «печеночных» ферментов, что в клинических исследованиях носило транзиторный	В клинических исследованиях при лечении препаратом Кевзара® отмечалось снижение количества тромбоцитов. Снижение количества тромбоцитов не сопровождалось развитием кровотечения. Не рекомендуется начинать лечение препаратом Кевзара® у пациентов с количеством тромбоцитов $< 150 \times 10^3$/мкл. При снижении количества тромбоцитов $< 50 \times 10^3$/мкл терапию препаратом Кевзара® следует отменить. Следует контролировать количество тромбоцитов через 4-8 недель после начала терапии и далее - в зависимости от клинических показаний. Рекомендации по изменению дозы препарата на основании количества тромбоцитов представлены в разделе «Способ применения и дозы». *Ферменты печени* При лечении препаратом Кевзара® отмечалась более высокая частота повышения активности «печеночных» ферментов, что в клинических исследованиях носило транзиторный

характер и не приводило к появлению каких-либо клинически выраженных симптомов повреждения печени. Увеличение частоты и выраженности повышения активности «печеночных» ферментов наблюдалось при применении препарата Кевзара® в комбинации с потенциально гепатотоксичными препаратами (например, метотрексатом). Не рекомендуется начинать лечение препаратом Кевзара® у пациентов с повышением активности «печеночных» трансаминаз аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 1,5 × ВГН. При повышении активности АЛТ > 5 × ВГН терапию препаратом Кевзара® следует отменить. Следует контролировать активность АЛТ и АСТ через 4-8 недель после начала терапии и далее - каждые 3 месяца. В случае клинической необходимости следует рассмотреть возможность исследования других показателей функции печени, таких как билирубин. Рекомендации по	характер и не приводило к появлению каких-либо клинически выраженных симптомов повреждения печени. Увеличение частоты и выраженности повышения активности «печеночных» ферментов наблюдалось при применении препарата Кевзара® в комбинации с потенциально гепатотоксичными препаратами (например, метотрексатом). Не рекомендуется начинать лечение препаратом Кевзара® у пациентов с повышением активности «печеночных» трансаминаз аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 1,5 × ВГН. При повышении активности АЛТ > 5 × ВГН терапию препаратом Кевзара® следует отменить. Следует контролировать активность АЛТ и АСТ через 4-8 недель после начала терапии и далее - каждые 3 месяца. В случае клинической необходимости следует рассмотреть возможность исследования других показателей функции печени, таких как билирубин. Рекомендации по

изменению дозы на основании повышения активности «печеночных» трансаминаз представлены в разделе «Способ применения и дозы». *Изменение показателей липидного обмена* У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями концентрации липидов в крови могут быть снижены. Лечение препаратом Кевзара® сопровождалось повышением концентраций липидов, таких как холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП и/или триглицериды. Необходимо контролировать показатели липидного обмена приблизительно через 4-8 недель после начала терапии препаратом Кевзара®, затем - примерно через каждые 6 месяцев. Лечение пациентов осуществляется согласно клиническим руководствам по ведению пациентов с гиперлипидемией. ***Перфорация желудочно-кишечного тракта***	изменению дозы на основании повышения активности «печеночных» трансаминаз представлены в разделе «Способ применения и дозы». *Изменение показателей липидного обмена* У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями концентрации липидов в крови могут быть снижены. Лечение препаратом Кевзара® сопровождалось повышением концентраций липидов, таких как холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП и/или триглицериды. Необходимо контролировать показатели липидного обмена приблизительно через 4-8 недель после начала терапии препаратом Кевзара®, затем - примерно через каждые 6 месяцев. Лечение пациентов осуществляется согласно клиническим руководствам по ведению пациентов с гиперлипидемией. ***Перфорация желудочно-кишечного тракта и дивертикулит***

В клинических исследованиях было зарегистрировано такое нежелательное явление, как перфорация желудочно-кишечного тракта, которая, прежде всего, является осложнением дивертикулита. Следует с осторожностью применять препарат Кевзара® у пациентов, имеющих в анамнезе указания на язвы желудочно-кишечного тракта или дивертикулит. Необходимо незамедлительно обращать внимание на появление у пациентов новых абдоминальных симптомов, таких как стойкая боль и повышение температуры.	Сообщалось о случаях перфорации желудочно-кишечного тракта и дивертикулита, связанных с применением сарилумаба. Также сообщалось о перфорации желудочно-кишечного тракта у пациентов с дивертикулитом и без него. Следует с осторожностью применять препарат Кевзара® пациентам с повышенным риском перфорации желудочно-кишечного тракта. Необходимо незамедлительно обращать внимание на появление у пациентов новых абдоминальных симптомов, таких как стойкая боль и повышение температуры.
Злокачественные новообразования	***Злокачественные новообразования***
Лечение иммунодепрессивными препаратами может приводить к увеличению риска развития злокачественных новообразований. Влияние терапии препаратом Кевзара® на развитие злокачественных новообразований неизвестно, но в клинических исследованиях были зарегистрированы случаи злокачественных новообразований.	Лечение иммунодепрессивными препаратами может приводить к увеличению риска развития злокачественных новообразований. Влияние терапии препаратом Кевзара® на развитие злокачественных новообразований неизвестно, но в клинических исследованиях были зарегистрированы случаи злокачественных новообразований.

Реакции гиперчувствительности Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, связанных с приемом препарата Кевзара®. Наиболее частыми реакциями гиперчувствительности были сыпь в месте введения препарата, кожная сыпь и крапивница. Пациента следует информировать о незамедлительном обращении к врачу в случае появления любых реакций гиперчувствительности. При развитии анафилактических реакций или реакций гиперчувствительности введение препарата Кевзара® следует прекратить немедленно. Препарат Кевзара® не назначают пациентам с известной гиперчувствительностью к сарилумабу.	***Реакции гиперчувствительности*** Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, связанных с приемом препарата Кевзара®. Наиболее частыми реакциями гиперчувствительности были сыпь в месте введения препарата, кожная сыпь и крапивница. Пациента следует информировать о незамедлительном обращении к врачу в случае появления любых реакций гиперчувствительности. При развитии анафилактических реакций или реакций гиперчувствительности введение препарата Кевзара® следует прекратить немедленно. Препарат Кевзара® не назначают пациентам с известной гиперчувствительностью к сарилумабу.
Нарушение функции печени Пациентам с активными заболеваниями печени или нарушениями функции печени лечение препаратом Кевзара® не рекомендуется.	***Нарушение функции печени*** Пациентам с активными заболеваниями печени или нарушениями функции печени лечение препаратом Кевзара® не рекомендуется.
Вакцинация Следует избегать одновременного применения живых, а также живых	***Вакцинация*** Следует избегать одновременного применения живых, а также живых

аттенуированных вакцин во время лечения препаратом Кевзара®, поскольку клиническая безопасность данного взаимодействия не установлена. Отсутствуют данные о вторичной передаче возбудителей заболеваний от лиц, вакцинированных живыми вакцинами, пациентам, получающим препарат Кевзара®. Перед началом лечения препаратом Кевзара® рекомендуется, чтобы все пациенты были вакцинированы в соответствии с действующими рекомендациями по вакцинации. Интервал между вакцинацией живыми вакцинами и началом лечения препаратом Кевзара® должен соответствовать действующим рекомендациям по вакцинации в отношении одновременного применения иммунодепрессивных препаратов.	аттенуированных вакцин во время лечения препаратом Кевзара®, поскольку клиническая безопасность данного взаимодействия не установлена. Отсутствуют данные о вторичной передаче возбудителей заболеваний от лиц, вакцинированных живыми вакцинами, пациентам, получающим препарат Кевзара®. Перед началом лечения препаратом Кевзара® рекомендуется, чтобы все пациенты были вакцинированы в соответствии с действующими рекомендациями по вакцинации. Интервал между вакцинацией живыми вакцинами и началом лечения препаратом Кевзара® должен соответствовать действующим рекомендациям по вакцинации в отношении одновременного применения иммунодепрессивных препаратов.
Кардиоваскулярный риск	***Кардиоваскулярный риск***
Пациенты с ревматоидным артритом имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Факторы риска (например, артериальная гипертензия,	Пациенты с ревматоидным артритом имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Факторы риска (например, артериальная гипертензия,

гиперлипидемия) необходимо учитывать в рамках проведения стандартной терапии. ***Применение у детей*** Не следует применять препарат Кевзара® у детей в возрасте до 18 лет (в настоящий момент безопасность и эффективность препарата не установлены). ***Несовместимость*** Ввиду отсутствия исследований на совместимость, препарат Кевзара® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.	гиперлипидемия) необходимо учитывать в рамках проведения стандартной терапии. ***Применение у детей*** Не следует применять препарат Кевзара® у детей в возрасте до 18 лет (в настоящий момент безопасность и эффективность препарата не установлены). ***Несовместимость*** Ввиду отсутствия исследований на совместимость, препарат Кевзара® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.
Побочное действие Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях, были нейтропения, повышение активности АЛТ, эритема в месте инъекции, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были инфекции.	**Побочное действие** Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях, были нейтропения, повышение активности АЛТ, эритема в месте инъекции, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были инфекции.

Безопасность препарата Кевзара® в сочетании с БМАРП оценивалась на основании данных 7 клинических исследований, 2 из которых были плацебо-контролируемыми, с включением 2887 пациентов (выборка для оценки долгосрочной безопасности). Из них 2170 пациентов получали препарат Кевзара® не менее 24 недель, 1546 пациентов - не менее 48 недель, 1020 пациентов - не менее 96 недель и 624 пациента - не менее 144 недель. Частота нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто - инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, герпес ротовой полости.	Безопасность препарата Кевзара® в сочетании с БМАРП оценивалась на основании данных 7 клинических исследований, 2 из которых были плацебо-контролируемыми, с включением 2887 пациентов (выборка для оценки долгосрочной безопасности). Из них 2170 пациентов получали препарат Кевзара® не менее 24 недель, 1546 пациентов - не менее 48 недель, 1020 пациентов - не менее 96 недель и 624 пациента - не менее 144 недель. Частота нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто - инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, герпес ротовой полости; нечасто - дивертикулит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения; часто - тромбоцитопения. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто - гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия. *Общие расстройства и реакции в месте введения:* часто - эритема и зуд в месте введения препарата. ***Описание отдельных нежелательных реакций*** *Инфекции* В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, распространенность инфекций составила 84,5, 81,0 и 75,1 случаев на 100 пациенто-лет для комбинаций препарата Кевзара® в дозе 200 мг и БМАРП, препарата Кевзара® в дозе 150 мг и БМАРП и плацебо и БМАРП, соответственно. Наиболее частыми инфекциями (от 5 % до 7 % пациентов) были инфекции верхних	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто - нейтропения; часто - тромбоцитопения. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто - гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия. *Общие расстройства и реакции в месте введения:* часто - эритема и зуд в месте введения препарата. ***Описание отдельных нежелательных реакций*** *Инфекции* В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, распространенность инфекций составила 84,5, 81,0 и 75,1 случаев на 100 пациенто-лет для комбинаций препарата Кевзара® в дозе 200 мг и БМАРП, препарата Кевзара® в дозе 150 мг и БМАРП и плацебо и БМАРП соответственно. Наиболее частыми инфекциями (от 5 % до 7 % пациентов) были инфекции верхних

отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей и назофарингит. Частота серьезных инфекций составила 4,3, 3,0 и 3,1 случаев на 100 пациенто-лет для комбинаций препарата Кевзара® в дозе 200 мг и БМАРП, Кевзара® в дозе 150 мг и БМАРП и плацебо и БМАРП, соответственно.	отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей и назофарингит. Частота серьезных инфекций составила 4,3, 3,0 и 3,1 случаев на 100 пациенто-лет для комбинаций препарата Кевзара® в дозе 200 мг и БМАРП, Кевзара® в дозе 150 мг и БМАРП и плацебо и БМАРП, соответственно.
При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, частота инфекций и серьезных инфекций составила 57,3 и 3,4 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно.	При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, частота инфекций и серьезных инфекций составила 57,3 и 3,4 случаев на 100 пациенто-лет соответственно.
Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмонии и целлюлит (воспаление подкожной жировой клетчатки). Были зарегистрированы случаи оппортунистических инфекций.	Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония и целлюлит (воспаление подкожной жировой клетчатки). Были зарегистрированы случаи оппортунистических инфекций.
Общая частота инфекций и серьезных инфекций в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в виде монотерапии, была сопоставима с частотой в популяции пациентов,	Общая частота инфекций и серьезных инфекций в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в виде монотерапии, была сопоставима с частотой в популяции пациентов,

получавших терапию препаратом Кевзара® в сочетании с БМАРП. *Перфорация желудочно-кишечного тракта* В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, у одного пациента, получавшего препарат Кевзара®, развилась перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (0,11 случая на 100 пациенто-лет). При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, частота перфораций ЖКТ составила 0,14 случая на 100 пациенто-лет. Сообщения о перфорации ЖКТ в основном регистрировали как осложнения дивертикулита, включая перфорацию нижних отделов ЖКТ и абсцесс. Большинство пациентов с развившейся перфорацией ЖКТ получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикостероидами или метотрексатом. Неизвестно, как дополнительно влияют	получавших терапию препаратом Кевзара® в сочетании с БМАРП. *Перфорация желудочно-кишечного тракта* В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, у одного пациента, получавшего препарат Кевзара®, развилась перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (0,11 случая на 100 пациенто-лет). При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, частота перфораций ЖКТ составила 0,14 случая на 100 пациенто-лет. Перфорация желудочно-кишечного тракта была зарегистрирована у пациентов с дивертикулитом и без него, включая сообщения об абсцессе. Большинство пациентов с развившейся перфорацией ЖКТ получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикостероидами или метотрексатом. Неизвестно, как дополнительно влияют

эти препараты на развитие перфорации ЖКТ при одновременном применении с препаратом Кевзара®.	эти препараты на развитие перфорации ЖКТ при одновременном применении с препаратом Кевзара®.
В популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в монотерапии, о перфорациях ЖКТ не сообщалось.	В популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в монотерапии, о перфорациях ЖКТ не сообщалось.
Реакции гиперчувствительности	*Реакции гиперчувствительности*
В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, доля пациентов, которые прекратили лечение из-за реакций гиперчувствительности, была выше среди пациентов, получавших препарат Кевзара® (0,9 % - в группе пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг, 0,5 % - в группе пациентов, получавших препарат в дозе 150 мг), чем в группе плацебо (0,2 %).	В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, доля пациентов, которые прекратили лечение из-за реакций гиперчувствительности, была выше среди пациентов, получавших препарат Кевзара® (0,9 % - в группе пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг, 0,5 % - в группе пациентов, получавших препарат в дозе 150 мг), чем в группе плацебо (0,2 %).
При оценке долгосрочной безопасности частота отмены препарата Кевзара® из-за реакций гиперчувствительности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, и в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в виде монотерапии, была сопоставима с частотой в популяции	При оценке долгосрочной безопасности частота отмены препарата Кевзара® из-за реакций гиперчувствительности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, и в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в виде монотерапии, была сопоставима с частотой в популяции

пациентов из плацебо-контролируемых исследований. В плацебо-контролируемых исследованиях серьезные нежелательные реакции гиперчувствительности развились у 0,2% пациентов, которые получали препарат Кевзара® в дозе 200 мг каждые 2 недели в сочетании с БМАРП, и ни одного случая не было отмечено в группе пациентов, получавших препарат Кевзара® в дозе 150 мг каждые 2 недели в сочетании с БМАРП. *Реакции в месте введения препарата* В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, реакции в месте введения препарата были зарегистрированы у 9,5 %, 8 % и 1,4 % пациентов, получавших препарат Кевзара® в дозах 200 мг, 150 мг и плацебо, соответственно. У большинства пациентов реакции в месте введения (включая эритему и зуд) были легкой степени тяжести. В связи с реакциями в месте введения препарат Кевзара® был преждевременно отменен у двух пациентов (0,2 %).	пациентов из плацебо-контролируемых исследований. В плацебо-контролируемых исследованиях серьезные нежелательные реакции гиперчувствительности развились у 0,2% пациентов, которые получали препарат Кевзара® в дозе 200 мг каждые 2 недели в сочетании с БМАРП, и ни одного случая не было отмечено в группе пациентов, получавших препарат Кевзара® в дозе 150 мг каждые 2 недели в сочетании с БМАРП. *Реакции в месте введения препарата* В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, реакции в месте введения препарата были зарегистрированы у 9,5 %, 8 % и 1,4 % пациентов, получавших препарат Кевзара® в дозах 200 мг, 150 мг и плацебо, соответственно. У большинства пациентов реакции в месте введения (включая эритему и зуд) были легкой степени тяжести. В связи с реакциями в месте введения препарат Кевзара® был преждевременно отменен у двух пациентов (0,2 %).

Отклонения лабораторных показателей Для того чтобы обеспечить прямое сравнение частоты отклонений лабораторных показателей между группами плацебо и активного лечения, были использованы данные, полученные за период 0-12 недель, поскольку они были получены до того, как пациентов можно было перевести с плацебо на препарат Кевзара®. • *Количество нейтрофилов* Снижение количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9$/л отмечалось у 6,4 % и 3,6 % пациентов в группах, принимавших препарат Кевзара® в дозе 200 мг в сочетании с БМАРП и препарат Кевзара® в дозе 150 мг в сочетании с БМАРП, соответственно; в группе плацебо в сочетании с БМАРП данная нежелательная реакция не наблюдалась. Снижение количества нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9$/л отмечалось у 0,8 % и 0,6 % пациентов в группах, принимавших препарат Кевзара® в дозе 200 мг в сочетании с БМАРП и препарат Кевзара® в дозе 150 мг в сочетании с БМАРП,	*Отклонения лабораторных показателей* Для того чтобы обеспечить прямое сравнение частоты отклонений лабораторных показателей между группами плацебо и активного лечения, были использованы данные, полученные за период 0-12 недель, поскольку они были получены до того, как пациентов можно было перевести с плацебо на препарат Кевзара®. • *Количество нейтрофилов* Снижение количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9$/л отмечалось у 6,4 % и 3,6 % пациентов в группах, принимавших препарат Кевзара® в дозе 200 мг в сочетании с БМАРП и препарат Кевзара® в дозе 150 мг в сочетании с БМАРП, соответственно; в группе плацебо в сочетании с БМАРП данная нежелательная реакция не наблюдалась. Снижение количества нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9$/л отмечалось у 0,8 % и 0,6 % пациентов в группах, принимавших препарат Кевзара® в дозе 200 мг в сочетании с БМАРП и препарат Кевзара® в дозе 150 мг в сочетании с БМАРП,

соответственно. У пациентов со снижением АЧН изменение схемы лечения, например, прерывание терапии препаратом Кевзара® или снижение дозы, приводило к увеличению или нормализации АЧН. Снижение АЧН не сопровождалось более высокой частотой развития инфекций, включая серьезные инфекции.	соответственно. У пациентов со снижением АЧН изменение схемы лечения, например, прерывание терапии препаратом Кевзара® или снижение дозы, приводило к увеличению или нормализации АЧН. Снижение АЧН не сопровождалось более высокой частотой развития инфекций, включая серьезные инфекции.
При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, и в популяции пациентов, получавших монотерапию препаратом Кевзара®, наблюдения относительно числа нейтрофилов были сопоставимы с наблюдениями, полученными для популяции пациентов из плацебо-контролируемых исследований.	При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, и в популяции пациентов, получавших монотерапию препаратом Кевзара®, наблюдения относительно числа нейтрофилов были сопоставимы с наблюдениями, полученными для популяции пациентов из плацебо-контролируемых исследований.
• *Количество тромбоцитов*	• *Количество тромбоцитов*
Снижение количества тромбоцитов $< 100 \times 10^3$/мкл наблюдалось у 1,2 % и у 0,6 % пациентов в группах, принимавших препарат Кевзара в дозе 200 мг в сочетании с БМАРП и препарат Кевзара® в дозе 150 мг в сочетании с БМАРП, соответственно; в	Снижение количества тромбоцитов $< 100 \times 10^3$/мкл наблюдалось у 1,2 % и у 0,6 % пациентов в группах, принимавших препарат Кевзара в дозе 200 мг в сочетании с БМАРП и препарат Кевзара® в дозе 150 мг в сочетании с БМАРП, соответственно; в

группе пациентов, получавших плацебо в сочетании с БМАРП, данная нежелательная реакция не наблюдалась. При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, и в популяции пациентов, получавших монотерапию препаратом Кевзара®, наблюдения относительно количества тромбоцитов были сопоставимы с наблюдениями, полученными для популяции пациентов из плацебо-контролируемых исследований. Кровотечений, связанных со снижением количества тромбоцитов, зарегистрировано не было. • *Ферменты печени* Изменения показателей «печеночных» ферментов представлены в Таблице 4. У пациентов с повышением активности «печеночных» трансаминаз изменение схемы лечения, то есть прерывание терапии препаратом Кевзара® или снижение дозы, приводило к снижению или нормализации	группе пациентов, получавших плацебо в сочетании с БМАРП, данная нежелательная реакция не наблюдалась. При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, и в популяции пациентов, получавших монотерапию препаратом Кевзара®, наблюдения относительно количества тромбоцитов были сопоставимы с наблюдениями, полученными для популяции пациентов из плацебо-контролируемых исследований. Кровотечений, связанных со снижением количества тромбоцитов, зарегистрировано не было. • *Ферменты печени* Изменения показателей «печеночных» ферментов представлены в Таблице 4. У пациентов с повышением активности «печеночных» трансаминаз изменение схемы лечения, то есть прерывание терапии препаратом Кевзара® или снижение дозы, приводило к снижению или нормализации

активности «печеночных» трансаминаз. Эти изменения не сопровождались ни клинически значимым повышением концентрации прямого билирубина, ни клиническими проявлениями гепатита или печеночной недостаточности.

Таблица 4. Частота повышения активности «печеночных» трансаминаз в контролируемых клинических исследованиях.

	Плацебо +БМАРП (n=661)	**Кевзара® 150 мг + БМАРП** (n=660)	**Кевзара 200 мг + БМАРП** (n=661)	**Кевзара® (монотерапия, любая доза)** (n=467)
АСТ				
>3-5 × ВГН	0 %	1,2 %	1,1 %	1,1 %
>5 × ВГН	0 %	0,6 %	0,2 %	0 %
АЛТ				
>3-5 × ВГН	0,6 %	3,2 %	2,4 %	1,9 %
>5 × ВГН	0 %	1,1 %	0,8 %	0,2 %

- *Липиды*

активности «печеночных» трансаминаз. Эти изменения не сопровождались ни клинически значимым повышением концентрации прямого билирубина, ни клиническими проявлениями гепатита или печеночной недостаточности.

Таблица 4. Частота повышения активности «печеночных» трансаминаз в контролируемых клинических исследованиях.

	Плацебо +БМАРП (n=661)	**Кевзара® 150 мг + БМАРП** (n=660)	**Кевзара 200 мг + БМАРП** (n=661)	**Кевзара® (монотерапия, любая доза)** (n=467)
АСТ				
>3-5 × ВГН	0 %	1,2 %	1,1 %	1,1 %
>5 × ВГН	0 %	0,6 %	0,2 %	0 %
АЛТ				
>3-5 × ВГН	0,6 %	3,2 %	2,4 %	1,9 %
>5 × ВГН	0 %	1,1 %	0,8 %	0,2 %

- *Липиды*

В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, параметры липидного профиля (липопротеины низкой плотности [ЛПНП], липопротеины высокой плотности [ЛПВП] и триглицериды) впервые оценивались через 4 недели после начала лечения комбинацией препарата Кевзара® и БМАРП. На 4-й неделе терапии среднее значение ЛПНП увеличилось на 14 мг/дл, среднее значение триглицеридов - на 23 мг/дл, среднее значение ЛПВП - на 3 мг/дл. После 4-й недели терапии дополнительного повышения этих показателей не наблюдалось. Значимых различий между дозами отмечено не было. При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании БМАРП, и в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в монотерапии, данные показателей липидного профиля были сопоставимы с наблюдениями, полученными для популяции пациентов из плацебо-контролируемых исследований.	В популяции пациентов, участвующих в плацебо-контролируемых исследованиях, параметры липидного профиля (липопротеины низкой плотности [ЛПНП], липопротеины высокой плотности [ЛПВП] и триглицериды) впервые оценивались через 4 недели после начала лечения комбинацией препарата Кевзара® и БМАРП. На 4-й неделе терапии среднее значение ЛПНП увеличилось на 14 мг/дл, среднее значение триглицеридов - на 23 мг/дл, среднее значение ЛПВП - на 3 мг/дл. После 4-й недели терапии дополнительного повышения этих показателей не наблюдалось. Значимых различий между дозами отмечено не было. При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании БМАРП, и в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в монотерапии, данные показателей липидного профиля были сопоставимы с наблюдениями, полученными для популяции пациентов из плацебо-контролируемых исследований.

Иммуногенность Как и все белковые лекарственные препараты, препарат Кевзара® обладает потенциалом иммуногенности. В популяции пациентов, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях, у 4 %, 5,6 % и 2 % пациентов, получавших препарат Кевзара® в дозе 200 мг в сочетании с БМАРП, препарат Кевзара® в дозе 150 мг в сочетании с БМАРП и комбинацию плацебо и БМАРП, соответственно, выявлена положительная реакция на антитела к сарилумабу. Положительная реакция на нейтрализующие антитела обнаружена у 1 %, 1,6 % и 0,2 % пациентов, получавших препарат Кевзара® в дозах 200 мг, 150 мг и плацебо, соответственно. Данные в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в монотерапии, были сопоставимы с результатами популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП. Образование антител к сарилумабу может повлиять на его	*Иммуногенность* Как и все белковые лекарственные препараты, препарат Кевзара® обладает потенциалом иммуногенности. В популяции пациентов, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях, у 4 %, 5,6 % и 2 % пациентов, получавших препарат Кевзара® в дозе 200 мг в сочетании с БМАРП, препарат Кевзара® в дозе 150 мг в сочетании с БМАРП и комбинацию плацебо и БМАРП соответственно, выявлена положительная реакция на антитела к сарилумабу. Положительная реакция на нейтрализующие антитела обнаружена у 1 %, 1,6 % и 0,2 % пациентов, получавших препарат Кевзара® в дозах 200 мг, 150 мг и плацебо, соответственно. Данные в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в монотерапии, были сопоставимы с результатами популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП. Образование антител к сарилумабу может повлиять на его

фармакокинетику. Корреляции между образованием антител к сарилумабу и потерей эффективности терапии или развитием нежелательных реакций не наблюдалось. Определение иммунного ответа во многом зависит от чувствительности и специфичности используемых методов, способа и времени забора образцов, сопутствующей терапии и основного заболевания. По этим причинам сравнение частоты выработки антител к сарилумабу с частотой выработки антител к другим препаратам может быть недостоверным. *Злокачественные новообразования* В популяции пациентов, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях, частота развития злокачественных новообразований у пациентов, получавших либо препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, либо комбинацию плацебо и БМАРП, была одинаковой (1,0 случай на 100 пациенто-лет). При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с	фармакокинетику. Корреляции между образованием антител к сарилумабу и потерей эффективности терапии или развитием нежелательных реакций не наблюдалось. Определение иммунного ответа во многом зависит от чувствительности и специфичности используемых методов, способа и времени забора образцов, сопутствующей терапии и основного заболевания. По этим причинам сравнение частоты выработки антител к сарилумабу с частотой выработки антител к другим препаратам может быть недостоверным. *Злокачественные новообразования* В популяции пациентов, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях, частота развития злокачественных новообразований у пациентов, получавших либо препарат Кевзара® в сочетании с БМАРП, либо комбинацию плацебо и БМАРП, была одинаковой (1,0 случай на 100 пациенто-лет). При оценке долгосрочной безопасности в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в сочетании с

БМАРП, и в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в монотерапии, наблюдения относительно частоты злокачественных новообразований были сопоставимы с наблюдениями, полученными в популяции пациентов из плацебо-контролируемых исследований.	БМАРП, и в популяции пациентов, получавших препарат Кевзара® в монотерапии, наблюдения относительно частоты злокачественных новообразований были сопоставимы с наблюдениями, полученными в популяции пациентов из плацебо-контролируемых исследований. *Пострегистрационные исследования* При применении лекарственного препарата Кевзара® в пострегистрационный период были выявлены следующие нежелательные реакции. Поскольку сообщения о данных реакциях поступают на добровольной основе, не всегда возможно достоверно оценить частоту их развития или установить причинно-следственную связь с воздействием сарилумаба. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* частота неизвестна – дивертикулит.

Менеджер по регистрации Ключников П.В.