

АРТЛЕГИЯ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **АРТЛЕГИА**

Регистрационное удостоверение: ЛП-006218

Торговое наименование: Артлегия

Международное непатентованное наименование: олокизумаб

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: олокизумаб – 160,0 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, полисорбат 80, L-гистидина гидрохлорида моногидрат, сорбитол, вода для инъекций.

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антитела моноклональные

Код АТХ: L04AC

Фармакологические свойства:

Олокизумаб представляет собой гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) моноклональное антитело, относящееся к изотипу иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) G4/каппа. Олокизумаб селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 *in vivo* и *in vitro*. Полученные данные свидетельствуют о том, что олокизумаб не связывается в значительной степени с другими молекулами семейства ИЛ-6 и не влияет на их функционирование, а также не активирует сигнальный путь ИЛ-6.

Фармакодинамика:

В клиническом исследовании 2а фазы RA0010 однократное подкожное введение олокизумаба в дозе 1 мг/кг и 3 мг/кг пациентам с ревматоидным артритом (РА) приводило к снижению среднего значения (\pm стандартное отклонение) содержания С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови в течение первых 24 часов после введения препарата, продолжавшегося в течение 7 дней от начала лечения (исходное содержание СРБ составляло 9,4 ($\pm 11,1$) мг/л и 3,4 ($\pm 2,7$) мг/л, через 24 часа после введения 5,7 ($\pm 6,8$) мг/л и 2,9 ($\pm 3,1$) мг/л, через 7 дней после введения 0,6 ($\pm 0,6$) мг/л и 0,5 ($\pm 0,4$) мг/л, соответственно). После однократного введения содержание СРБ сохранялось на низком уровне в течение 10 недель. В исследованиях 2 фазы RA0056 и RA0083 у пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности при многократном введении олокизумаба в дозе от 60 до 480 мг/мес в течение 12 недель также было продемонстрировано устойчивое снижение содержания СРБ в плазме крови. Среднее геометрическое содержания СРБ в плазме по группам лечения составляло от 5,0 до 11,3 мг/л до введения препарата, и не превышало 1 мг/л для всех

исследованных доз через 1 неделю после начала лечения и далее в течение всего периода терапии.

В двойных слепых контролируемых исследованиях третьей фазы CREDO1, CREDO2 у пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, недостаточно контролируемым метотрексатом, и в исследовании CREDO3, у пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности с недостаточным клиническим ответом на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли (ИФНО), также было показано, что подкожное введение олокизумаба в дозе 64 мг каждые 2 недели (к2н) или 64 мг каждые 4 недели (к4н) вызывало снижение среднего содержания СРБ в плазме до нормальных значений через 2 недели после начала терапии. Низкое содержание СРБ в плазме крови сохранялось в течение 24 недель на протяжении всего периода лечения.

Клиническая эффективность:

Эффективность подкожного введения олокизумаба была изучена в трех рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых исследованиях 3 фазы.

В исследованиях CREDO1 и CREDO2 принимали участие 428 и 1648 пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, недостаточно контролируемым метотрексатом. Пациенты получали олокизумаб в дозе 64 мг каждые 2 недели (к2н) и каждые 4 недели (к4н), или плацебо в течение 24 недель одновременно с фоновой терапией метотрексатом в дозе от 15 до 25 мг/нед (или ≥ 10 мг/нед при наличии документально подтвержденной непереносимости более высоких доз). В случае отсутствия ответа на терапию после 14 недель лечения пациентам могли быть дополнительно назначены сульфасалазин и/или гидроксихлорохин.

В исследовании CREDO3 принимали участие 368 пациентов с

пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности с недостаточным ответом на предшествующую терапию иФНО. Пациенты получали олокизумаб в дозе 64 мг к2н и к4н в течение 24 недель или плацебо в течение 16 недель. Через 16 недель от начала лечения пациенты из группы плацебо были повторно рандомизированы для получения олокизумаба в дозе 64 мг к2н и к4н до завершения 24-недельного периода лечения. Все пациенты одновременно получали фоновую терапию метотрексатом в дозе от 15 до 25 мг/нед (или ≥ 10 мг/нед при наличии документально подтвержденной непереносимости более высоких доз). В случае отсутствия ответа на терапию после 14 недель лечения пациентам могли быть дополнительно назначены сульфасалазин и/или гидроксихлорохин.

Применение олокизумаба в обеих дозировках совместно с метотрексатом было значительно эффективнее совместного применения метотрексата и плацебо, и приводило к уменьшению выраженности симптомов ревматоидного артрита, а также позволяло достичь низкой активности заболевания или ремиссии у большего количества пациентов. При анализе эффективности олокизумаба в исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3 частота ответа, измеренная по ACR20 (Критерий эффективности ответа на терапию ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов), оценивалась в зависимости от региона, пола, возраста, веса и индекса массы тела на момент включения в исследование, тяжести заболевания, времени с момента установления диагноза, длительности предшествующего применения метотрексата, серологического статуса. Никакие из вышеперечисленных переменных не оказали значимого влияния на ответ на терапию олокизумабом. Воздействие олокизумаба было заметным уже через 4 недели лечения, выраженный эффект развивался приблизительно через 12

недель от начала введения препарата и сохранялся в течение не менее чем 24 недель.

Фармакокинетика

Абсорбция

Биодоступность олокизумаба оценивалась на основании данных, полученных для 173 пациентов с легким или умеренным ревматоидным артритом, получавших олокизумаб в различных дозах в течение 12 недель, объединенных с данными, полученными у 40 пациентов с легким или умеренным ревматоидным артритом после однократного введения различных доз олокизумаба и данными, полученными у 41 здорового добровольца после однократного введения различных доз олокизумаба. При подкожном введении биодоступность составляет 63 %.

После однократного подкожного введения олокизумаба пациентам с легким или умеренным ревматоидным артритом в дозах от 0,3 до 6 мг/кг максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{max}) дозозависимо возрастала. Время достижения C_{max} составляло от 4 до 12 дней, при этом поддающиеся определению уровни олокизумаба сохранялись приблизительно до 16 недель.

После однократного подкожного введения олокизумаба в дозе 64 мг пациентам с ревматоидным артритом средней и тяжелой степени, недостаточно контролируемым на фоне лечения метотрексатом, C_{max} достигалась в среднем через 7-10 дней (Таблица 1).

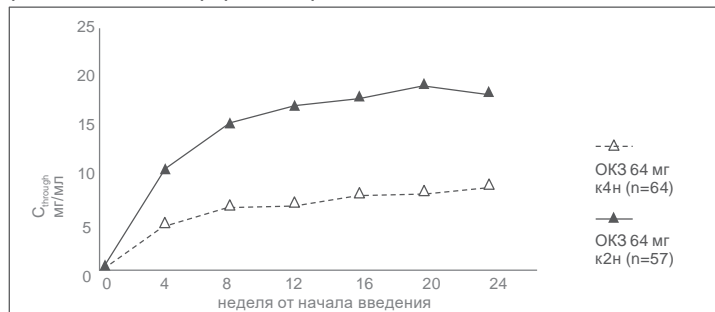
При многократном введении концентрация олокизумаба в плазме крови нарастала в течение начального периода терапии и достигала равновесного состояния через 16 (64 мг к4н) и 14 (64 мг к2н) недель от начала лечения (Таблица 1, Рисунок 1).

Таблица 1. Фармакокинетические параметры олокизумаба после подкожного введения пациентам с РА средней и тяжелой степени

ФК параметр	Исходные значения		Неделя 20	
	ОКЗ 64 мг к4н N = 18	ОКЗ 64 мг к2н N = 18	ОКЗ 64 мг к4н N = 18	ОКЗ 64 мг к2н N = 18
C_{\max} (мкг/мл)	6.18	6.22	17.00	21.55
%CV	50.0	39.2	55.7	25.0
AUC_{0-28d} * (мкг·ч/мл)	2 886	1 556	8 411	5 485
%CV	45.3	38.9	29.9	31.8
t_{\max} (ч)	190.2	234.4	244.5	127.8
Медиана	166.5	236.7	167.6	96.7
Мин. - макс.	92.8 – 402.3	95.8 – 359.2	95.4 – 670.7	0.0 – 334.7

РА – ревматоидный артрит; ОКЗ – олокизумаб; к2н – каждые 2 недели; к4н – каждые 4 недели; C_{\max} – максимальная концентрация препарата в плазме крови; AUC_{0-28d} – площадь под кривой концентрация-время; t_{\max} – время достижения максимальной концентрации препарата; * AUC_{0-28d} – для введения к4н рассчитывалась за период 672 часа (28 дней) и для введения к2н за период 336 часов (14 дней)

Рисунок 1. Динамика нарастания минимальной концентрации (C_{through}) при многократном подкожном введении пациентам с ревматоидным артритом средней и тяжелой степени



Биотрансформация

В исследовании in vitro на криоконсервированных гепатоцитах человека олокизумаб обращал ингибиторный эффект ИЛ-6 на активность CYP1A1/2, 2B6, 2C9, 3A4/5 и 2C19, а также на активность NTCP.

Элиминация

Оценки клиренса олокизумаба у пациентов с легким или умеренным ревматоидным артритом составляли 0,17 л/сут (доля относительной стандартной ошибки [% ОСО] = 4,9 %) с низкой или средней индивидуальной вариабельностью.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Уровень снижения СРБ у пациентов с активным ревматоидным артритом, получавших олокизумаб, не зависел от дозы препарата. Кроме того, у пациентов с легким и умеренным ревматоидным артритом была выявлена положительная корреляция концентрации олокизумаба в плазме с уровнем нейтропении, повышением уровней АСТ, АЛТ и триглицеридов в плазме, хотя величина эффекта была невелика. Также к 14 дню после введения олокизумаба наблюдалось стойкое снижение уровня VEGF и амилоидного сывороточного белка А во всех терапевтических группах без зависимости от дозы.

Показания к применению

Терапия пациентов 18 лет и старше с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности терапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (ИФНО).

Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения.

Противопоказания

Гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе.

Активные инфекционные заболевания (в том числе и туберкулез).

Детский возраст до 18 лет.

Наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол).

Период грудного вскармливания.

С осторожностью

- У пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.).
- У пациентов, контактировавших с больными туберкулезом. Перед применением препарата Артлегия у таких пациентов следует оценить соотношение риска и пользы применения препарата.
- У пациентов с дивертикулитом или перфорациями кишечника в анамнезе и другими факторами риска перфорации кишечника.
- У пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность и эффективность применения препарата Артлегия при беременности изучены недостаточно.

В исследованиях на животных репродуктивная токсичность не была исключена. Предполагается, что ИЛ-6 играет важную роль в раскрытии шейки матки и, возможно, в рождении плаценты. Таким образом, применение препарата Артлегия может нарушать родовую деятельность. Так, у животных наблюдалось увеличение частоты тяжелых родов, связанных с задержкой плаценты и, в некоторых случаях, со значительными кровотечениями из родовых путей. Значение данной информации для людей не известно.

В рамках клинических исследований было зафиксировано 6 случаев беременности, из них 5 пациенток, получали сопутствующую терапию метотрексатом. Из 6 случаев беременности 2 беременности были прерваны по решению пациентки или врача (аборт), 2 беременности закончились рождением живого ребенка в срок (одни самопроизвольные вагинальные роды, одно родоразрешение путем кесарева сечения), 1 беременность оказалась внематочной, в связи с чем также была прервана, исходом еще 1 беременности являлся самопроизвольный аборт (выкидыш).

Перед назначением препарата Артлегия женщинам детородного возраста следует выполнить тест на беременность. Лечащий врач должен подробно разъяснить риски применения препарата Артлегия во время беременности и проинструктировать пациентку, способную к деторождению, о необходимости использования высокоэффективных методов контрацепции и выполнения регулярных тестов на беременность во время лечения и в течение по крайней мере 6 месяцев после получения последней дозы препарата Артлегия. В случае, если пациентка, получающая препарат Артлегия, забеременеет, она должна немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу.

Не следует применять олокизумаб во время беременности за исключением тех случаев, когда имеется очевидная клиническая необходимость

Лактация

Проникновение олокизумаба в грудное молоко не изучалось. Клинические данные о риске для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, отсутствуют. Так как препарат Артлегия показан к применению в комбинации с метотрексатом, который секретируется в грудное молоко, рекомендуется прекратить грудное вскармливание при назначении препарата.

Фертильность

Клинические данные о влиянии олокизумаба на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях на животных отрицательного воздействия олокизумаба на фертильность самцов и самок яванских макаков не обнаружено.

Способ применения и дозы

Применение при ревматоидном артрите

Препарат Артлегия вводится подкожно, в область бедра или передней брюшной стенки, 0,4 мл раствора с концентрацией 160 мг/мл одновременно. Перед введением раствор следует нагреть до комнатной температуры. Время хранения препарата при температуре > 8 °С не должно превышать 4 часов.

Первое применение препарата проводят под контролем квалифицированного медицинского сотрудника. После первой инъекции следует наблюдать за состоянием пациента в течение 30 минут. После обучения технике выполнения подкожных инъекций под контролем медицинского сотрудника пациент (или лицо, осуществляющее за ним уход) может вводить препарат самостоятельно. Решение о возможности самостоятельного введения препарата Артлегия пациентом принимает врач, имеющий опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита.

Для введения препарата Артлегия следует использовать только шприцы для однократного применения.

Пропуск дозы

Если была пропущена очередная инъекция препарата, следует ввести пропущенную дозу как можно быстрее, при этом интервал между любыми двумя введениями должен составлять не менее половины интервала выбранного режима дозирования (см. Таблица 2).

Таблица 2. Действия в случае пропуска инъекции

Режим дозирования	Интервал от даты пропуска	Действие
ОКЗ 64 мг к4н	≤ 14 дней	Выполнить инъекцию вместо пропущенной и далее по графику
	> 14 дней	Отменить пропущенную инъекцию
ОКЗ 64 мг к2н	≤ 7 дней	Выполнить инъекцию вместо пропущенной и далее по графику
	> 7 дней	Отменить пропущенную инъекцию

ОКЗ - олокизумаб; к2н - каждые 2 недели; к4н - каждые 4 недели

Прекращение применения препарата

Терапию препаратом Артлегия следует отменить, если у пациента наблюдается:

Повышение биохимических показателей функции печени, соответствующее следующим условиям:

–повышение уровня АСТ или АЛТ >8 верхних границ нормы (ВГН) в любое время независимо от уровня общего билирубина или сопутствующей симптоматики.

–повышение уровня АСТ или АЛТ >5 ВГН в течение ≥2 недель после инъекции независимо от уровня общего билирубина или сопутствующей симптоматики.

–повышение уровня АСТ или АЛТ >3 ВГН и уровня общего билирубина >2 ВГН.

–повышение уровня АСТ или АЛТ >3 ВГН, сопровождающееся

симптомами поражения печени (усталость, тошнота, рвота, боль или болезненность в верхнем правом квадранте живота, лихорадка или сыпь).

У пациента наблюдаются любые из перечисленных ниже лабораторных отклонений:

–абсолютное количество нейтрофилов $<500 \times 10^6/\text{л}$ ($<500/\text{мм}^3$).

–количество лимфоцитов по результатам двух последовательных анализов $<500 \times 10^6/\text{л}$ ($<500/\text{мм}^3$).

–количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($<50000/\text{мм}^3$ или $<50000 \times 10^6/\text{л}$).

Подтвержденная беременность во время применения препарата Артлегия (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Перфорация желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Особые указания»).

Тяжелая или угрожающая жизни инфекция (см. раздел «Особые указания»).

Режим дозирования:

Рекомендуемая доза составляет 64 мг 1 раз каждые 4 недели. При высокой степени активности ревматоидного артрита со значением индекса активности DAS28 $\geq 6,9$ может быть рассмотрено увеличение кратности инъекций препарата - 64 мг 1 раз каждые 2 недели подкожно.

Применение при патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Препарат Артлегия вводится подкожно, в область бедра или передней брюшной стенки, 0,4 мл раствора с концентрацией 160 мг/мл одновременно. Перед введением раствор следует нагреть до комнатной температуры. Время хранения препарата при температуре $> 8^\circ\text{C}$ не должно превышать 4 часов.

Режим дозирования:

Рекомендуемая доза составляет 64 мг однократно.

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Артлегия у детей и подростков младше 18 лет на данный момент не установлены. Данные по применению отсутствуют.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (> 65 лет): коррекция дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью: безопасность и эффективность препарата Артлегия у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась. Данные по применению отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью: безопасность и эффективность препарата Артлегия у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Данные по применению отсутствуют.

Инструкция по подготовке к инъекции и введению препарата.

Извлеките флакон или преднаполненный шприц с препаратом Артлегия из холодильника заранее: следует подождать примерно 30 минут перед инъекцией, чтобы препарат нагрелся до комнатной температуры. **Не подогревайте препарат.**

Подготовьтесь к инъекции

Шаг 1

Вымойте руки теплой водой с мылом, выберите ровную чистую поверхность, внимательно осмотрите флакон или преднаполненный шприц с препаратом и **не** используйте его, если:

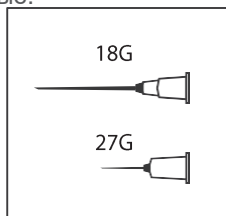
- он был извлечен из холодильника более 4 часов назад,
- на нем указано неправильное название препарата,
- истек срок годности, указанный на упаковке,
- на флаконе или преднаполненном шприце имеются трещины, повреждения или утечка препарата,
- раствор мутный, изменил цвет или содержит хлопья, или

частицы.

Препарат в преднаполненном шприце готов к применению.

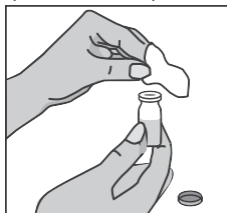
Препарат во флаконе подготовьте к применению следуя инструкции.

Приготовьте одноразовый шприц для подкожных инъекций вместимостью 1-2 мл, две одноразовых стерильных инъекционных иглы (рекомендуется использовать иглу размера 18G для набора препарата из флакона и иглу 27G для выполнения подкожной инъекции), 2 салфетки стерильные спиртовые.

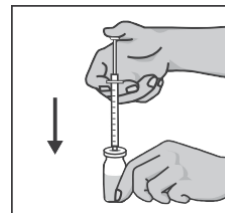


Шаг 2

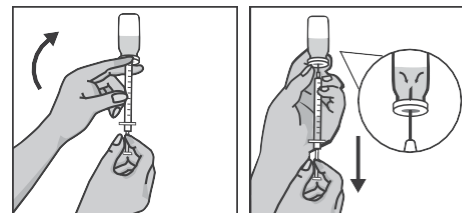
Наденьте на шприц более толстую иглу для набора препарата, не снимая защитный колпачок. Удалите пластмассовую защитную крышку с флакона, протрите резиновую пробку стерильной спиртовой салфеткой



Возьмите шприц в правую руку, удалите колпачок с иглы шприца и введите иглу вертикально в центр пробки флакона так, чтобы кончик иглы появился с внутренней стороны пробки. .



Удерживая правой рукой шприц, возьмите левой рукой флакон и переверните его так, чтобы вся жидкость собралась над пробкой. Оттягивая поршень шприца вниз, наберите в шприц все содержимое флакона.



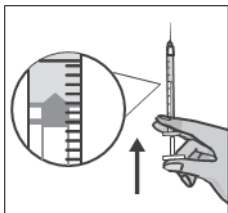
Вытащите иглу из флакона и закройте колпачком. Не снимая защитный колпачок замените на иглу для подкожных инъекций. Использованную иглу для набора препарата выбросьте в контейнер для острых предметов.

Внимание! Не выполняйте инъекцию иглой для набора препарата, это может привести к боли и повреждениям в месте инъекции.

Шаг 3

Осторожно снимите колпачок с иглы для подкожных инъекций. Не прикасайтесь к ней и соблюдайте осторожность чтобы не уколоться кончиком иглы. Удерживайте шприц вертикально и постучите по нему пальцем, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх. Удерживая шприц вертикально, медленно сдвиньте поршень чтобы изгнать из шприца воздух

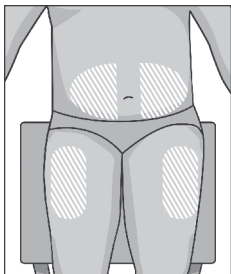
и избыточный объем жидкости так, чтобы поршень шприца остановился на отметке 0,4 мл.



Поместите шприц на картонную коробку таким образом, чтобы игла оставалась сверху упаковки и не касалась других поверхностей.

Выберите место для инъекции

Выберите место инъекции на верхней части бедра или на животе на расстоянии не менее 5 см от пупка. Если инъекции делает медицинский работник, то препарат можно вводить в другие места для подкожных инъекций. Не рекомендуется введение препарата в места родинок, шрамов, повреждений или уплотнений, покраснений, повышенной чувствительности кожных покровов..



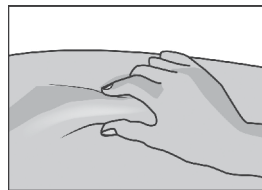
Рекомендуется регулярно менять место введения препарата. Новое место для инъекции должно находиться на расстоянии

не менее 2,5 см от предыдущего места инъекции. При желании можно поочередно выполнять инъекции под кожу бедер и живота.

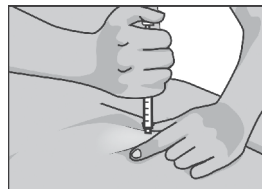
Выполните инъекцию

Протрите кожу выбранного места инъекции новой спиртовой салфеткой. Позвольте месту инъекции высохнуть и не прикасайтесь к нему до инъекции.

Осторожно сожмите кожу вокруг обработанного места инъекции второстепенной рукой (например, если Вы правша, используйте левую руку) и плотно удерживайте ее.



Удерживайте шприц в ведущей руке над приподнятым участком кожи под углом 90 градусов. Воткните иглу в кожу быстрым плавным толкающим движением. Если количество подкожного жира на брюшной стенке невелико, можно выполнять инъекцию под углом 45 градусов.



Не смещайте иглу относительно тканей и медленно нажимайте на поршень, пока весь объем препарата из шприца не будет введен под кожу. Поршень должен достичь дна шприца.

Подождите несколько секунд перед извлечением иглы. Извлеките иглу из кожи под тем же углом, под которым она была введена. В месте инъекции возможно небольшое кровотечение. При необходимости приложите стерильную салфетку на место инъекции.

Помните!

Выбрасывайте использованные шприцы в контейнер для острых предметов сразу после инъекции. Когда контейнер будет заполнен полностью, аккуратно и тщательно закройте его и выкиньте в мусорное ведро.

Всегда используйте новый шприц, не используйте повторно старые шприцы.

Побочное действие

Безопасность применения препарата Артлегиа оценивалась в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3, включавших в общей сложности 2440 пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, из которых 1582 получали олокизумаб и 454 пациента получали плацебо. Все пациенты находились на фоновой терапии метотрексатом.

Анализ сводных данных по безопасности, полученных в исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3, показал, что наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были повышение активности печеночных трансаминаз, повышение содержания липидов в крови и лейкопения.

Перечень нежелательных реакций приведен в соответствии с системно-органными классами (COK) MedDRA. В пределах каждого класса нежелательные реакции распределены по категориям частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна.

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции, отмечавшиеся при терапии олокизумабом.

Класс частоты			
Перечень COK	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и паразитарные заболевания		Латентный туберкулез; фарингит; конъюнктивит	сепсис; флегмона ¹ ; пневмония; абсцесс подкожно-жировой клетчатки; абсцесс конечности; ушная инфекция ² ; фолликулит; грибковая инфекция кожи; инфекция, вызываемая бактериями рода <i>Helicobacter</i> ; ячмень; паронихия; онихомикоз; перидонит; инфекция дыхательных путей; инфекция зуба; вульвовагинальный микоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		лейкопения; нейтропения; тромбоцитопения	лимфоцитоз; лимфаденопатия; зоинофилия; повышение количества эритроцитов в крови
Нарушения со стороны иммунной системы			лекарственная гиперчувствительность
Нарушения со стороны эндокринной системы			гипотиреоз
Нарушения метаболизма и питания		гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; гиперлипидемия	сахарный диабет; гиперкалиемия; гипернатриемия; ожирение; дефицит витамина Д
Нарушения со стороны психики			бессонница
Нарушения со стороны нервной системы			шейно-плечевой синдром; мигрень; парестезия; ишиас; вертебробазиллярная недостаточность
Нарушения со стороны органа зрения			катаракта; аллергический конъюнктивит; отек века; кератит
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			тиннит
Нарушения со стороны сердца			стенокардия; фибрилляция предсердия; предсердная тахикардия; синусовая тахикардия; брадикардия; желудочковые экстрасистолы; экстрасистолы; недостаточность митрального клапана; недостаточность трехстворчатого клапана

Нарушения со стороны сосудов		гипертензия	атеросклероз аорты; тромбоз глубоких вен; диабетическая ангиопатия; гематома; тромбоз; варикоз вен
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			легочный фиброз; астма; ателектаз; дисфония; одышка; носовое кровотечение; интерстициальное заболевание легких; боль в ротоглотке; ринорея; заложенность дыхательных путей; вазомоторный ринит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		диарея; боль в животе	стоматит; вздутие живота; запор; кариес зуба; полип желудка; гастрит; гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь; геморрой; одинофагия; зубная боль
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышенная активность аланинаминотрансферазы	повышенная активность аспартатаминотрансферазы; повышенная активность печеночных ферментов; повышенная активность трансаминаз ³ ; повышенные показатели ФПП; повышенная концентрация прямого и непрямого билирубина	холелитиаз; нарушение со стороны печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь; дерматит	актинический кератоз; образование волдыря; сухость кожи; экхимоз; эритема; гипергидроз; гиперкератоз; реакции фоточувствительности; зуд; поражения кожного покрова; крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		скелетно-мышечная боль ⁴	миозит; мышечный спазм; поражение межпозвоночных дисков; суставный выпот; остеохондроз; остеопения; остеопороз; подошвенный фасциит; синдром вращательной манжеты плеча; остеоартрит позвоночника
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			хроническая болезнь почек; гематурия; нефролитиаз; нефропатия; протеинурия; почечная колика
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			маточное кровотечение
Врожденные, семейные и генетические нарушения			гиперлипидемия; тип V

Общие нарушения и реакции в месте введения		реакции в месте инъекции	астения; лекарственная непереносимость; слабость; боль
Лабораторные и инструментальные данные		повышение уровня ГГТ	повышенный уровень гемоглобина; увеличение показателя гематокрита; повышение уровня адипонектина; увеличение веса; позитивный тест на микобактерию туберкулеза

ГГТ - гаммаглутамилтрансфераза; ФПП - функциональные пробы печени

¹ – термин «флегмона» включает также рожистое воспаление

² – термин «ушная инфекция» включает также средний и наружный отит

³ – термин «повышенная активность трансаминаз» включает также гиперtrasаминаземию

⁴ – термин «скелетно-мышечная боль» включает также скелетно-мышечную боль в груди, боль в спине, боль в шее, боль в позвоночнике и миалгию

Перфорации желудочно-кишечного тракта

Перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут развиваться при применении ингибиторов сигнального пути ИЛ-6, в основном на фоне дивертикулита или других воспалительных заболеваний ЖКТ. В популяции пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3, перфорации ЖКТ отсутствовали в течение двойного слепого периода лечения (24 недели). Случаи перфорации дивертикула были зарегистрированы в той же популяции пациентов, продолживших применение олокизумаба в течение 2 лет в рамках открытого длительного исследования. Частота данной нежелательной реакции неизвестна.

Реакции гиперчувствительности

В популяции пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3, у 145 (9,2 %) из 1582 пациентов, получавших олокизумаб, отмечались системные реакции на введение препарата и реакции гиперчувствительности, в основном легкой и средней тяжести. Доля пациентов, у которых в ходе лечения возникло хотя бы одно нежелательное явление,

относящееся к реакциям гиперчувствительности, во всех исследованиях в группах олокизумаба, вне зависимости от режима дозирования, была выше, чем в группах плацебо. Наиболее часто в сводной группе олокизумаба, включающей 1582 пациента, отмечались сыпь (у 28 пациентов (1,77 %)), дерматит (у 16 пациентов (1,01 %)) и повышение уровня эозинофилов в крови (у 9 пациентов 0,57 %). В исследовании CREDO3 в популяции с недостаточной эффективностью ингибиторов ФНО, был зарегистрирован один случай анафилактической реакции у пациента, получавшего олокизумаб в дозе 64 мг к4н.

Инфекции

В популяции пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3, из 1582 пациентов, получавших олокизумаб, хотя бы один случай инфекции был зарегистрирован у 446 пациентов (28,2 %), частота инфекций была несколько выше, чем в группе плацебо (125 пациентов (27,5 %)). Среди инфекций, доля которых была выше в группе олокизумаба по сравнению с плацебо, наиболее часто отмечались латентный туберкулез (у 45 (2,84 %) пациентов, получавших олокизумаб и 9 (1,98 %) пациентов в группе плацебо), фарингит (у 22 (1,39 %) пациентов и 4 (0,88 %) пациентов, соответственно) и конъюнктивит (у 16 (1,01 %) пациентов и 0 пациентов, соответственно). В целом оппортунистические инфекции чаще наблюдались у пациентов, получавших олокизумаб (у 9 (0,57 %) пациентов) по сравнению с плацебо (у 1 (0,22 %) пациента). Среди оппортунистических инфекций, отмеченных более чем у одного пациента, Herpes zoster был отмечен у 6 (0,38 %) пациентов в группе олокизумаба и у 1 (0,22 %) пациента в группе плацебо, легочный туберкулез был зарегистрирован у 2 (0,13 %) пациентов в группе олокизумаба

и не встречался в группе плацебо.

В популяции пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3, и получавших олокизумаб, были зарегистрированы следующие серьезные инфекции, отмечавшиеся более чем у двух пациентов и чаще по сравнению с группой плацебо: сепсис, в том числе вызванный стафилококковой инфекцией (у 5 (0,32 %) пациентов), флегмона (у 4 (0,25 %) пациентов) и рожистое воспаление (у 2 (0,13 %) пациентов), пневмония (у 3 (0,19 %) пациентов), абсцесс подкожно-жировой клетчатки (у 2 (0,13 %) пациентов), также оба случая легочного туберкулеза (у 2 (0,13 %) пациентов) расценивались как серьезные НЯ.

Нейтропения

В популяции пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3, среднее абсолютное число нейтрофилов через 12 недель терапии снизилось в группах, получавших олокизумаб (1582 пациента), по сравнению с плацебо (454 пациента), и затем оставалось стабильным до конца периода лечения (Таблица 4).

Таблица 4. Динамика среднего абсолютного числа нейтрофилов в течение 24 недель терапии

Длительность лечения	Среднее абсолютное число нейтрофилов ×10 ⁹ /л									
	CREDO1			CREDO2				CREDO3*		
	ОКЗ 64 мг к4н	ОКЗ 64 мг к2н	Пл-це-бо	ОКЗ 64 мг к4н	ОКЗ 64 мг к2н	Пл-це-бо	Ада	ОКЗ 64 мг к4н	ОКЗ 64 мг к2н	Пл-це-бо
0	5,9	5,2	5,7	5,9	6,0	6,1	5,9	6,1	5,6	5,7
12 недель	3,9	3,4	5,6	3,9	3,9	5,7	4,7	4,2	3,9	6,0
24 недели	3,7	3,2	5,3	3,8	3,8	4,6	5,6	-	-	-

*Представлены только данные за период до ре-рандомизации пациентов, получавших плацебо, на получение олокизумаба к4н или к2н; ОКЗ – олокизумаб; Ада - адалимумаб

Соответственно, хотя бы один раз в ходе лечения такое нежелательное явление, как нейтропения, было зарегистрировано у 66 (4,17 %) пациентов, получавших олокизумаб, и 7 (1,54 %) пациентов в группе плацебо.

Повышение активности печеночных трансаминаз и уровня билирубина

В популяции пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3, повышение активности АЛТ, расцененное исследователями как нежелательное явление, наблюдалось у 11,4 % пациентов, получавших олокизумаб, и у 3,9 % пациентов в группе плацебо. Повышение активности АСТ, расцененное исследователями как нежелательное явление, наблюдалось у 105 (6,9 %) пациентов в группе, получавшей олокизумаб, и у 15 (3,3 %) пациентов в группе плацебо.

У большей части пациентов повышенная активность трансаминаз не сопровождалась клиническими проявлениями и не приводила к отмене лечения.

Повышение уровня билирубина, расцененное исследователями как нежелательное явление, наблюдалось у 24 (1,52 %) пациентов в группе, получавшей олокизумаб, и у 1 (0,22 %) пациента в группе плацебо.

У большинства пациентов повышение активности трансаминаз не сопровождалось повышением концентрации билирубина. Одновременный подъем АЛТ и АСТ > 3×ВГН и билирубина > 2×ВГН был отмечен у одного пациента, получавшего олокизумаб 64 мг к2н.

В целом в течение периода терапии наблюдались колебания индивидуальной активности АЛТ. Доля пациентов, у которых подъем уровня АЛТ выше верхней границы нормы (1×ВГН) отмечался хотя бы один раз за период лечения (24 недели), была приблизительно в 2 раза выше в группе олокизумаба по сравнению с плацебо (Таблица 5).

Таблица 5. Частота нежелательного явления «повышенная активность АЛТ» в клинических исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3

Уровень АЛТ	Доля пациентов (%)					
	Исходный уровень			За период лечения*		
	ОКЗ 64 мг к4н	ОКЗ 64 мг к2н	Плацебо	ОКЗ 64 мг к4н	ОКЗ 64 мг к2н	Плацебо
CREDO1 (N = 438)						
n	142	143	142	140	141	141
> 1×ВГН ≤ 3×ВГН	14 (9,9 %)	12 (8,4 %)	14 (9,9 %)	74 (52,9 %)	67 (47,5 %)	38 (27,0 %)
> 3×ВГН ≤ 5×ВГН	0	0	0	8 (5,7 %)	9 (6,4 %)	6 (4,3 %)
> 5×ВГН	0	1 (0,7 %)	0	8 (5,7 %)	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)

CREDO2 (N=1648)						
n	477	463	243	477	463	243
> 1×ВГН ≤ 3×ВГН	58 (12,2 %)	43 (9,3 %)	21 (8,6 %)	250 (52,4 %)	247 (53,3 %)	75 (30,9 %)
> 3×ВГН ≤ 5×ВГН	0	1 (0,2 %)	1 (0,4 %)	30 (6,3 %)	34 (7,3 %)	2 (0,8 %)
> 5×ВГН	0	1 (0,2 %)	0	10 (2,1 %)	8 (1,7 %)	3 (1,2 %)
CREDO3** (N = 368)						
n	186	171	69	186	170	67
> 1×ВГН ≤ 3×ВГН	16 (8,6 %)	19 (11,1 %)	6 (8,7 %)	80 (43,0 %)	96 (56,5 %)	17 (25,4 %)
> 3×ВГН ≤ 5×ВГН	0	1 (0,6 %)	0	12 (6,5 %)	8 (4,7 %)	0
> 5×ВГН	0	1 (0,6 %)	0	5 (2,7 %)	4 (2,4 %)	0

N – число пациентов в группе; n – число пациентов, у которых имеются результаты измерений

*учитывалось наибольшее значение АЛТ у каждого пациента за 24-недельный период лечения

ВГН – верхняя граница нормы; ОКЗ – олокизумаб

**В группы олокизумаба включены также данные пациентов из группы плацебо, перешедших на терапию олокизумабом на неделе 16.

Гиперлипидемия

В популяции пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях CREDO1, CREDO2 и CREDO3, повышение содержания липидов в крови на фоне лечения, расцененное исследователями как нежелательное явление, наблюдалось у 100 (6,32 %) пациентов, получавших олокизумаб, и у 11 (2,42 %) пациентов, получавших плацебо.

В среднем уровни общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП возрастали в группах пациентов, получавших олокизумаб, в течение первых 4 недель терапии, и затем оставались стабильными до конца периода лечения.

Реакции в месте инъекции

В популяции пациентов с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях CREDO1, CREDO2 и

CREDO3, реакции в месте инъекции были зарегистрированы у 58 (3,67 %) пациентов, получавших олокизумаб. Наиболее часто отмечались эритема, зуд и кровотечение в месте инъекции.

Передозировка

В клинических исследованиях случаев передозировки не наблюдалось. Однако дополнительные клинические данные показывают, что общий профиль безопасности олокизумаба у пациентов, получавших препарат в дозе 240 мг к2н (480 мг в месяц) в течение 12 недель сопоставим с общим профилем безопасности у пациентов, получавших препарат в рекомендованной дозе

Дети

Данные о передозировке у детей отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение с метотрексатом не влияло на экспозицию олокизумаба. Не ожидается также влияния олокизумаба на экспозицию метотрексата при их одновременном применении, клинические данные отсутствуют. Во всех клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом олокизумаб применялся совместно с метотрексатом.

Специальные клинические исследования лекарственных взаимодействий олокизумаба не проводились. По результатам клинического исследования CREDO1 не сообщалось о случаях клинически значимых лекарственных взаимодействий олокизумаба с другими препаратами.

В исследовании *in vitro* на криоконсервированных гепатоцитах человека олокизумаб обращал ингибиторный эффект ИЛ-6 на активность CYP1A1/2, 2B6, 2C9, 3A4/5 и

и 2C19, а также на активность NTCP. Таким образом, следует принимать во внимание, что у пациентов с активным ревматоидным артритом может потребоваться коррекция доз препаратов, метаболизируемых данными изоформами CYP, после начала применения препарата Артлегия.

Концентрация следующих препаратов может снизиться при совместном применении с препаратом Артлегия (список не является исчерпывающим): статины (симвастатин, ловастатин, аторвастатин); оральные контрацептивы; блокаторы кальциевых каналов; глюкокортикоиды (дексаметазон, метилпреднизолон); варфарин; хинидин; теофиллин; тизанидин; фенитоин; пимозид; циклоспорин; сиролимус; такролимус; бензодиазепины (например, диазепам, алпразолам, триазолам, мидазолам, бромазепам).

Особые указания

Анафилактические или анафилактоидные реакции: введение препаратов, содержащих белки, может быть связано с возникновением иммунологических/аллергических или неиммунологических реакций повышенной чувствительности к препарату, которые могут быть тяжелыми. Эти реакции могут возникать в виде острой инфузионной реакции, аллергической реакции или реакции гиперчувствительности замедленного типа. Таким образом, первое введение препарата Артлегия следует выполнять в медицинском учреждении, где имеются лекарственные средства и оборудование для купирования анафилактических и анафилактоидных реакций. В клинических исследованиях был отмечен случай серьезной анафилактической реакции на введение препарата Артлегия.

Инфекции:

для пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты, включая блокаторы сигнального пути ИЛ-6, характерна повышенная частота развития инфекций. Применение препарата Артлегия связано с повышенным риском развития или активизацией инфекций. Не следует начинать терапию препаратом Артлегия пациентам с инфекциями в активной фазе. Следует с осторожностью проводить лечение препаратом Артлегия пациентов, имеющих факторы риска развития инфекций. При развитии серьезных инфекций терапию препаратом Артлегия следует прекратить. Пациентов следует проинструктировать о возможных признаках и симптомах развития инфекции, требующих немедленного обращения к врачу.

Туберкулезная инфекция: перед началом терапии препаратом Артлегия необходимо провести обследование пациента на наличие латентной формы туберкулезной инфекции. Пациентам с выявленной латентной формой туберкулезной инфекции перед началом терапии препаратом Артлегия следует провести стандартный курс противотуберкулезной терапии.

Следует с осторожностью назначать препарат Артлегия пациентам, находящимся в тесном контакте (совместное проживание или нахождение в других замкнутых пространствах, например, на рабочем месте, на общественных собраниях или в здании на протяжении длительных периодов в течение дня) с лицом, страдающим активным туберкулезом. Перед применением препарата Артлегия у таких пациентов следует тщательно оценить соотношение риска и пользы применения препарата.

Риск перфорации желудочно-кишечного тракта: при применении ингибиторов сигнального пути ИЛ-6 известны случаи перфорации желудочно-кишечного тракта, в основном на фоне дивертикулита. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Артлегия у пациентов с дивертикулитом или перфорацией кишечника в анамнезе и другими факторами риска перфорации кишечника. При появлении желудочно-кишечных симптомов, таких как абдоминальная боль, на фоне лечения препаратом Артлегия, следует незамедлительно провести обследование пациента.

Почечная недостаточность: пациентов с почечной недостаточностью не включали в клиническое исследование препарата Артлегия. В связи с отсутствием данных следует соблюдать осторожность при применении препарата Артлегия у пациентов с нарушениями функции почек..

Нарушения функции печени: применение препарата Артлегия так же, как и других ингибиторов ИЛ-6, связано с повышением уровня АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансферазы (см. раздел «Повышение уровня печеночных трансаминаз»). Пациентов с уровнем АЛТ или АСТ $\geq 1,5 \times \text{ВГН}$ не включали в клиническое исследование. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Артлегия у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью.

Мониторинг лабораторных показателей крови: в клинических исследованиях было зарегистрировано снижение абсолютного числа нейтрофилов и лейкоцитов на фоне лечения препаратом Артлегия и другими ингибиторами ИЛ-6. По данным применения других ингибиторов ИЛ-6, нейтропения на фоне лечения не приводила к повышению частоты инфекций. Пациентов с уровнем лейкоцитов $< 3,5 \times 10^9/\text{л}$, уровнем нейтрофилов $< 2000 \times 10^6/\text{л}$ ($< 2000/\text{мм}^3$) не включали в клиническое исследование.

Вакцинация: безопасность иммунизации живыми вакцинами на фоне применения ингибиторов ИЛ-6, в том числе олокизумаба, не установлена. Пациентов с необходимостью вакцинации живыми вакцинами не включали в клиническое исследование.

Злокачественные новообразования: данные о безопасности применения олокизумаба у пациентов со злокачественными новообразованиями отсутствуют, риск развития злокачественных опухолей на фоне терапии препаратом Артлегия не известен.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Хотя на данный момент при терапии олокизумабом нежелательные реакции, связанные с головокружением, не отмечались, головокружение часто наблюдалось при терапии другими ингибиторами ИЛ-6. Пациентам, испытывающим головокружение во время терапии препаратом Артлегия, следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 160 мг/мл.

По 0,4 мл препарата во флаконах вместимостью 2 мл из прозрачного боросиликатного стекла (тип I), укупоренных пробками из хлорбутилкаучука или из бромбутилкаучука и герметизированных колпачком комбинированным алюминиевым с пластмассовой отщелкивающейся крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 1 флакону в комплекте с 1 стерильным шприцем вместимостью 1 мл, 2 иглами из нержавеющей хромоникелевой стали (размером G18 и G27), защищенными пластиковыми колпачками, 2 салфетками стерильными спиртовыми вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 0,4 мл препарата в преднаполненных шприцах вместимостью 1 мл из прозрачного стекла (тип I), снабженных пластиковым упором для пальцев и стальной иглой, защищенной пластиковым колпачком и закрытых эластомерной (хлорбутиловой) плунжерной пробкой с покрытием FluroTec (с нанесением B2-40 для смазки), в которую ввинчивается полипропиленовый шток плунжера.

По 1 преднаполненному шприцу в картонный вкладыш, предназначенный для минимизации перемещения штока плунжера.

По 1 вкладышу с преднаполненным шприцем в комплекте с 1 индивидуально упакованной спиртовой салфеткой вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не замораживать.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15.

Тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

Аджиномото Алтеа, Инк., 11040 Розелле Стрит, Сан-Диего (Калифорния), 92121, Соединенные Штаты Америки

** При упаковке на АО «ОПТАТ» дополнительно указывают:*

Упаковано:

АО «ОПТАТ»,

157092, Российская Федерация, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Р-Фарм», Россия

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7(495) 956-79-38

E-mail: info@rpharm.ru