

## **КОМПЛАРЕЙТ® (ТОЦИЛИЗУМАБ)**

### **РУКОВОДСТВО ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО СПЕЦИАЛИСТА**

#### **ДЛЯ СЛЕДУЮЩИХ ПОКАЗАНИЙ:**

- Ревматоидный артрит [внутривенно и подкожно]
- Гигантоклеточный артериит (ГА) у взрослых пациентов [подкожно]
- Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (также называемый ювенильный идиопатический полиартрит) [внутривенно и подкожно]
- Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) у пациентов в возрасте 1 года и старше [для подкожной формы] и с 2 лет и старше [для внутривенной формы]
- Коронавирусная инфекция (COVID-19) у госпитализированных взрослых, получающих системные глюкокортикостероиды, которым требуется поддерживающая терапия кислородом или искусственная вентиляция легких [внутривенно]
- Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) индуцированный препаратами Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR), у взрослых пациентов [внутривенно].

Руководство для медицинского специалиста является требованием регистрационного удостоверения на препарат Компларейт® и содержит важную информацию по безопасности, с которой необходимо ознакомиться до и во время лечения препаратом Компларейт®. Данное руководство для медицинского специалиста необходимо изучить вместе с общей характеристикой лекарственного препарата Компларейт® и руководством по дозированию препарата Компларейт®, предоставленным вместе с данным документом, поскольку они содержат важную информацию о препарате Компларейт®.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

1. ЦЕЛЬ.....	3
2. СЕРЬЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ .....	3
3. РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ.....	3
4. ОСЛОЖНЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛИТА (ВКЛЮЧАЯ ПЕРФОРАЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА).....	4
5. ДИАГНОСТИКА САМ ПРИ сЮИА .....	4
5.1. Ингибирование ИЛ -6 и САМ.....	4
6. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ: ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ И/ИЛИ НЕЙТРОПЕНИИ .....	5
7. ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ.....	5
8. ПОВЫШЕННЫЕ УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ/ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ .....	6
9. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ .....	6
10. ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....	7
11. РЕАКЦИЯ НА ИНФУЗИИ / ИНЪЕКЦИИ.....	7
12. ПРЕРЫВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ сЮИА и пЮИА.....	7
13. СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ .....	7
14. СООБЩЕНИЯ О ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ.....	7
15. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	8

## 1. ЦЕЛЬ

Данные материалы описывают рекомендации по минимизации или предотвращению важных рисков, связанных с приемом препарата Компларейт® у пациентов с ревматоидным артритом, полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, системным ювенильным идиопатическим артритом и гигантоклеточным артериитом.

Перед назначением, приготовлением или введением препарата Компларейт® необходимо уточнить информацию в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата.

## 2. СЕРЬЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ

У пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты, включая препарат Компларейт®, отмечались серьезные инфекции, иногда приводившие к летальному исходу. Необходимо сообщить пациентам и родителям/лицам, ухаживающим за пациентом, о том, что препарат Компларейт® может понизить сопротивляемость пациента инфекциям. Проинструктируйте пациентов и их родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае возникновения признаков или симптомов, позволяющих заподозрить инфекцию, чтобы обеспечить быстрое обследование и соответствующее лечение.

У пациентов с активными инфекциями или с подозрением на инфекцию лечение препаратом Компларейт® начинать не следует. Препарат Компларейт® может облегчить объективные и субъективные симптомы острой инфекции, задерживая диагностирование. Необходимо принять своевременные и надлежащие меры в отношении серьезных инфекций. См. особые указания и меры предосторожности при применении во время использования (раздел 4.4, ОХЛП) для дополнительной информации.

## 3. РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Проинформируйте пациента и родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, что в связи с в/в введением препарата Компларейт® отмечались серьезные аллергические реакции, включая анафилактические. Такие реакции могут быть более тяжелыми и потенциально смертельными у пациентов, которые испытывали аллергические реакции во время предшествующего лечения препаратом Компларейт®, даже если они получили премедикацию стероидными и антигистаминными препаратами. Большинство аллергических реакций возникает во время или в течение 24 часов от инфузии/инъекции препарата Компларейт®, хотя возникновение аллергических реакций возможно в любое время.

Проинструктируйте пациентов и их родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, о необходимости **немедленно обратиться к врачу** в случае возникновения признаков или симптомов, позволяющих заподозрить системную аллергическую реакцию, чтобы обеспечить быстрое обследование и соответствующее лечение.

Во время в/в инфузии препарата Компларейт® внимательно наблюдайте за пациентом на предмет любых признаков и симптомов гиперчувствительности, включая анафилаксию.

В случае возникновения анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности следует немедленно прекратить введение препарата Компларейт®, начать соответствующее лечение, а препарат Компларейт® следует окончательно отменить.

#### 4. ОСЛОЖНЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛИТА (ВКЛЮЧАЯ ПЕРФОРАЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА)

Проинформируйте пациентов и родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, о том, что некоторые пациенты, которые получали лечение препаратом Компларейт®, испытывали серьезные нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. **Проинструктируйте** пациентов и родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, о необходимости **немедленно обратиться к врачу** в случае возникновения симптомов или признаков тяжелой, персистирующей боли в животе, кровотечения и/или необъяснимого изменения деятельности кишечника с лихорадкой, чтобы обеспечить быстрое обследование и надлежащее лечение.

У пациентов с наличием в анамнезе изъязвлений кишечника или дивертикулита, которые могут быть связаны с перфорацией желудочно-кишечного тракта, препарат Компларейт® следует использовать с осторожностью. См. особые указания и меры предосторожности при применении (раздел 4.4, ОХЛП) для дополнительной информации.

#### 5. ДИАГНОСТИКА САМ ПРИ сЮИА

Синдром активации макрофагов (САМ) является серьезным жизнеугрожающим синдромом, который может развиваться у пациентов с сЮИА.

На сегодняшний день общепринятых окончательных критериев диагностики не существует, однако были опубликованы предварительные критерии [Ravelli A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005; 146: 598-604].

Дифференциальная диагностика САМ является обширной из-за различных и мультисистемных отклонений нарушения и неспецифической природы большинства выраженных клинических особенностей, к которым относятся повышение температуры тела, гепатоспленомегалия и цитопения. В результате этого быстрая клиническая диагностика зачастую затруднена. К другим особенностям САМ могут относиться неврологические расстройства и отклонения лабораторных показателей, такие как гипофибриногенемия. Успешное лечение САМ отмечалось при использовании с циклоспорином и глюкокортикоидами.

Тяжесть и жизнеугрожающая природа данного осложнения, в сочетании с частыми трудностями при достижении быстрой диагностики, требуют надлежащего надзора и тщательного лечения пациентов с активным сЮИА.

##### 5.1. Ингибирование IL -6 и САМ

Некоторые из лабораторных особенностей, связанные с приемом препарата Компларейт®, относящиеся к ингибированию IL-6, аналогичны некоторым из лабораторных особенностей, связанных с диагностированием САМ (такими как снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, фибриногена в сыворотке крови и скорости оседания эритроцитов, все из которых в первую очередь возникают в течение недели после начала приема препарата Компларейт®). Уровни ферритина зачастую снижаются при приеме препарата Компларейт®, однако зачастую повышаются при САМ, следовательно, они могут выступать в качестве полезного лабораторного дифференциального параметра.

Характерные клинические признаки САМ (нарушение функции центральной нервной

системы, кровотечение и гепатоспленомегалия), при наличии, помогают в постановке диагноза САМ в контексте ингибирования IL-6. Клинический опыт и клинический статус пациента, вместе с временем отбора лабораторных образцов в сравнении с приемом препарата Компларейт®, должны регулировать толкование этих лабораторных данных и их потенциального значения в постановке диагноза САМ.

В клинических исследованиях препарат Компларейт® не оценивали у пациентов во время эпизода активного САМ.

## **6. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ: ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ И/ЛИ НЕЙТРОПЕНИИ**

Вследствие лечения препаратом Компларейт® в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТР возникало снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов. У пациентов, которые ранее получали лечение антагонистом ФНО, возможно повышение риска нейтропении. Тяжелая нейтропения может быть связана с повышением риска серьезных инфекций, хотя в настоящее время четкая связь между снижением нейтрофилов и возникновением серьезных инфекций в ходе клинических исследований препарата Компларейт® не установлена.

У пациентов, которые ранее не получали лечение препаратом Компларейт®, не рекомендуется его применять при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) ниже  $2 \times 10^9/\text{л}$ . Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности начала лечения препаратом Компларейт® у пациентов с низким количеством тромбоцитов (т.е. с количеством тромбоцитов ниже  $100 \times 10^3/\text{мкл}$ ). У пациентов, у которых развилось снижение АЧН  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$  или снижение тромбоцитов  $<50 \times 10^3/\text{мкл}$ , продолжение лечения не рекомендуется. Лечение не рекомендуется при числе тромбоцитов  $<50 \times 10^3/\text{мкл}$  (для п/к).

### **Мониторинг:**

- У пациентов с РА и ГКА количество нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать на протяжении 4 - 8 недель после начала терапии, а в последующем — в соответствии со стандартом клинической практики.
- У пациентов с сЮИА и пЮИА количество нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать на момент второй инфузии и в последующем — в соответствии с надлежащей клинической практикой.

Дополнительные рекомендации для нейтропении и тромбоцитопении содержатся в разделе 4.4 ОХЛП.

Подробная информация о коррекции дозы и дополнительном мониторинге содержится в разделе 4.2 ОХЛП «Режим дозирования и способ применения».

## **7. ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ**

При лечении препаратом Компларейт® наблюдалось преходящее или периодическое, легкое и средней тяжести повышение печеночных трансаминаз, без прогрессирования до поражения печени (см. раздел 4.8 ОХЛП «Нежелательные реакции»). В случае использования потенциально гепатотоксических препаратов (например, МТ) в комбинации с препаратом Компларейт® наблюдалось увеличение частоты этих повышений. При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность проведения других анализов функции печени, в том числе определения уровня билирубина.

При использовании препарата Компларейт® наблюдается серьезное лекарственное поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит и желтуху (см. раздел 4.4 ОХЛП «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Тяжелое повреждение печени произошло в период от 2 недель до 5 лет после первого применения препарата Компларейт®. Сообщалось о случаях печеночной недостаточности, приведшей к пересадке печени.

Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности начала лечения препаратом Компларейт® у пациентов с повышением АЛТ или АСТ > 1,5 x ВГН. Пациентам с исходным уровнем АЛТ или АСТ > 5 x ВГН препарат не рекомендован.

#### **Мониторинг:**

- У пациентов с РА, ГКА, пЮИА и сЮИА уровни АЛТ и АСТ следует контролировать каждые 4 - 8 недель в течение первых 6 месяцев лечения, а в дальнейшем - каждые 12 недель.
- Рекомендованные изменения в схеме лечения, включая отмену препарата Компларейт®, в зависимости от уровня трансаминаз описаны в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения» ОХЛП.
- В случае повышения уровня АЛТ или АСТ от >3 до 5 x ВГН, подтвержденного повторными испытаниями, лечение препаратом Компларейт® следует прервать.

См. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения», раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и раздел 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП для дополнительной информации.

## **8. ПОВЫШЕННЫЕ УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ/ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ**

У пациентов, получавших лечение препаратом Компларейт®, наблюдалось повышение параметров липидного обмена, включая общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды.

#### **Мониторинг:**

Оценку параметров липидного обмена следует производить через 4-8 недель после начала терапии препаратом Компларейт®.

Лечение гиперлипидемии следует производить в соответствии с местными клиническими руководствами. Для дополнительной информации см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и раздел 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП.

## **9. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ**

Иммуномодулирующие лекарственные препараты могут повышать риск злокачественных новообразований. Медицинские специалисты должны знать о необходимости принятия своевременных и надлежащих мер для диагностирования и лечения новообразований.

Для дополнительной информации см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП.

## 10. ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Врачи должны обращать повышенное внимание на симптомы, потенциально указывающие на впервые возникшие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Медицинские специалисты должны знать о необходимости принятия своевременных и надлежащих мер для диагностирования и лечения демиелинизирующих заболеваний. См. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» ОХЛП для дополнительной информации.

## 11. РЕАКЦИЯ НА ИНФУЗИИ / ИНЪЕКЦИИ

При введении препарата Компларейт® могут наблюдаться серьезные реакции в месте инъекции/инфузии. Рекомендации по лечению реакций на инфузию/инъекцию содержатся в разделе 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» ОХЛП, а также в Руководстве по дозированию препарата Компларейт®.

## 12. ПРЕРЫВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ сЮИА и пЮИА

Рекомендации по прерыванию применения препарата у пациентов с сЮИА и пЮИА содержатся в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения» ОХЛП.

## 13. СТАНДАРТНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Расчет дозы для всех показаний и лекарственных формах (в/в и п/к) содержатся в Руководстве по дозированию препарата Компларейт®, а также в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения» ОХЛП.

### Пациенты детского возраста

- Безопасность и эффективность препарата Компларейт® в лекарственной форме для п/к введения у детей в возрасте от рождения и до 1 года не установлены. Данные отсутствуют.
- Изменение дозы должно основываться только на последовательном изменении массы тела пациента со временем.

### Пациенты с сЮИА

Масса тела пациента для введения препарата Компларейт® должна быть не менее 10 кг.

### Отслеживаемость

Для улучшения возможности отслеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо четко указать торговое наименование назначаемого препарата и номер серии.

## 14. СООБЩЕНИЯ О ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Предоставление сообщений о предполагаемых нежелательных реакциях имеет важное значение после получения регистрационного удостоверения на лекарственный препарат. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения пользы и рисков лекарственного средства. Просьба сообщать о нежелательных реакциях по адресу согласно локальным требованиям:

**в Российской Федерации**

Российская Федерация, АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

**в Республике Беларусь**

Российская Федерация, АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

тел. +7-820-007-33338.

Врачам сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях:

**Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)**

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

**Республиканское унитарное предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»**

<https://www.rceth.by>

Вы можете также обратиться в АО «ГЕНЕРИУМ» в Отдел научной экспертизы и фармаконадзора и сообщить о нежелательных реакциях

по телефону: +7-495-988-47-94

по адресу электронной почты: [pv@generium.ru](mailto:pv@generium.ru)

или обратиться на веб.страницу [www.generium.ru](http://www.generium.ru)

**Сообщая о нежелательных реакциях, вы или пациент можете помочь получить больше информации о безопасности этого лекарственного препарата.**

**15. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**Перед применением препарата Компларейт® спросите пациента или его родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, о наличии следующего:**

- Наличие инфекции, получение лечения по поводу инфекции, или наличие в анамнезе рецидивирующих инфекций
- Наличие признаков инфекции, таких как лихорадка, кашель или головная боль, или чувство недомогания
- Наличие опоясывающего герпеса или любой другой кожной инфекции с нарушением целостности кожного покрова
- Наличие любых аллергических реакций на ранее применявшиеся препараты, включая препарат Компларейт®

- Наличие диабета или другого фонового состояния, которое может предрасполагать пациента к инфекции
- Наличие туберкулеза или тесного контакта с кем-либо, страдающим туберкулезом
  - Как это рекомендуется в случае других биологических лекарственных препаратов для лечения ревматоидного артрита, пациенты должны пройти скрининговое обследование на наличие латентной туберкулезной инфекции до начала лечения препаратом Компларейт®. До начала лечения препаратом Компларейт® пациенты с латентной туберкулезной инфекцией должны получить лечение в виде стандартной антимикобактериальной терапии
- Применение других биологических лекарственных препаратов для лечения РА, либо прием аторвастатина, блокаторов кальциевых каналов, теофиллина, варфарина, фенитоина, циклоспорина, метилпреднизолона, дексаметазона или бензодиазепинов
- Наличие в прошлом или в настоящее время вирусного гепатита или любого другого заболевания печени
- Наличие в анамнезе язв желудочно-кишечного тракта или дивертикулита
- Недавнее прохождение вакцинации или любая запланированная вакцинация
- Наличие онкологического заболевания, факторов риска сердечно-сосудистого заболевания, таких как повышенное артериальное давление и повышенные уровни холестерина, либо средней тяжести или тяжелых нарушений функции почек
- Наличие персистирующих головных болей.

**Беременность:** Женщины, способные к деторождению, во время лечения (и на протяжении до 3 месяцев после лечения) должны использовать эффективные средства контрацепции.

Препарат Компларейт® не следует использовать во время беременности, за исключением случаев абсолютной необходимости.

**Грудное вскармливание:** Данные о выделении препарата Компларейт® в грудное молоко у человека отсутствуют. Решение о том, продолжать/прервать грудное вскармливание или продолжать/прервать терапию препаратом Компларейт® следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы от терапии препаратом Компларейт® для женщины.

Пациентам и родителям/лиц, ухаживающих за пациентом с сЮИА или пЮИА, следует рекомендовать обратиться к врачу в случае возникновения признаков/симптомов (например, персистирующего кашля, истощения/снижения массы тела, небольшой лихорадки), свидетельствующих о туберкулезной инфекции, во время или после лечения препаратом Компларейт®.