

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**  
**ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
**Кевзара®**

**Регистрационный номер:** ЛП-005185

**Торговое наименование препарата:** Кевзара®.

**Международное непатентованное наименование:** сарилумаб.

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения.

**Состав**

Ингредиент	Количество (дозировка 150 мг)		Количество (дозировка 200 мг)	
	в 1 мл	в шприце/шприц- ручке	в 1 мл	в шприце/шприц- ручке
<i>Действующее вещество</i>				
Сарилумаб	131,6 мг	150 мг	175 мг	200 мг
<i>Вспомогательные вещества</i>				
L-гистидин	3,26 мг <sup>1</sup>	3,71 мг <sup>1</sup>	3,26 мг <sup>1</sup>	3,71 мг <sup>1</sup>
L-гистидина гидрохлорида моногидрат				
L-аргинина гидрохлорид	7,84 мг <sup>2</sup>	8,94 мг <sup>2</sup>	7,84 мг <sup>2</sup>	8,94 мг <sup>2</sup>
Сахароза	50 мг	57 мг	50 мг	57 мг
Полисорбат-20	2 мг	2,28 мг	2 мг	2,28 мг
Вода для инъекций	до 1,00 мл	до 1,14 мл	до 1,00 мл	до 1,14 мл

<sup>1</sup>)Содержание L-гистидина и L-гистидина гидрохлорида моногидрата, приведено в пересчете на L-гистидин.

<sup>2</sup>)Содержание L-аргинина гидрохлорида приведено в пересчете на L-аргинин.

**Описание**

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или коричневатого желтого цвета жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкина.

**Код АТХ: L04AC14.**

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

#### *Механизм действия*

Сарилумаб – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6). Сарилумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 (IL-6R $\alpha$ ), и подавляет ИЛ-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением убиквитарного сигнального белка гликопротеина 130 (gp130) и STAT-3 белков (трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции-3).

В функциональных исследованиях на человеческих клетках было показано, что сарилумаб способен блокировать сигнальный путь ИЛ-6, измеряемый по степени подавления STAT-3 белков, только в присутствии ИЛ-6.

ИЛ-6 – это плеiotропный цитокин, который стимулирует различные клеточные ответы, такие как пролиферация, дифференцировка, выживаемость и апоптоз клеток; активирует высвобождение белков острой фазы воспаления в гепатоцитах, включая С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид А. Повышенный уровень ИЛ-6, выявляемый в синовиальной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом, играет важную роль как в развитии патологического воспаления, так и в развитии деструкции суставов, которые являются отличительными признаками ревматоидного артрита. ИЛ-6 участвует в различных физиологических процессах, таких как миграция и активация Т- и В-лимфоцитов, моноцитов и остеокластов, приводя к развитию системного воспаления, воспаления синовиальной оболочки суставов и развитию костных эрозий у пациентов с ревматоидным артритом. Действие сарилумаба приводит к уменьшению воспаления и сопровождается изменениями лабораторных показателей, такими как снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) и повышение концентрации липидов.

#### *Фармакодинамические эффекты*

После подкожного введения сарилумаба в разовых дозах 150 мг и 200 мг у пациентов с ревматоидным артритом наблюдалось быстрое снижение уровня СРБ. Уровень СРБ снижался до нормальных значений уже через 4 дня после начала лечения. У пациентов с ревматоидным артритом после введения разовой дозы сарилумаба АЧН снижалось до минимального значения в течение 3-4 дней, а затем восстанавливалось до исходного уровня. Лечение сарилумабом приводило к снижению уровня фибриногена и сывороточного амилоида А, а также к повышению уровней гемоглобина и альбумина сыворотки крови.

### Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Кевзара® были оценены в 3-х рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых исследованиях.

#### *Плацебо-контролируемые исследования*

В исследовании MOBILITY принимали участие 1197 пациентов с ревматоидным артритом с недостаточным клиническим ответом на терапию метотрексатом. Пациенты получали препарат Кевзара® в дозах 200 мг, 150 мг или плацебо каждые 2 недели одновременно с метотрексатом. В исследовании TARGET принимали участие 546 пациентов с ревматоидным артритом с недостаточным клиническим ответом на терапию одним или несколькими антагонистами ФНО- $\alpha$  или в случае их непереносимости. Пациенты получали препарат Кевзара® в дозах 200 мг или 150 мг или плацебо в сочетании с традиционными болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами [тБМАРП] каждые 2 недели.

- *Клинический ответ*

На 24-й неделе терапии в обоих исследованиях у пациентов, получавших препарат Кевзара® в дозе 200 мг или 150 мг в сочетании с тБМАРП 1 раз каждые 2 недели частота ответа ACR20, ACR50 и ACR70 была выше, чем у пациентов, получавших плацебо. В открытой продленной фазе исследования эти результаты сохранялись в течение 3-х лет терапии.

В исследовании MOBILITY к 52-й неделе большая часть пациентов, получавших препарат Кевзара в дозе 200 мг или 150 мг 1 раз каждые 2 недели в сочетании с метотрексатом, достигла ремиссии, определяемой по DAS28-СРБ  $< 2,6$  (Индексу активности болезни по 28 суставам – С-реактивный белок), по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо в сочетании с метотрексатом.

В исследованиях MOBILITY и TARGET в группе активного лечения более высокая частота ответа по критериям ACR20 по сравнению с группой плацебо наблюдалась уже через 2 недели; результаты сохранялись на протяжении всего исследования.

Результаты исследования MOBILITY через 52 недели терапии были сходны с результатами исследования TARGET через 24 недели.

- *Рентгенологический ответ*

В исследовании MOBILITY эффективность обеих доз препарата Кевзара® в сочетании с метотрексатом превосходила эффективность комбинации плацебо и метотрексата в отношении структурных повреждений суставов, оцениваемых по изменению модифицированного счёта Шарпа/ван дер Хейде по сравнению с исходным уровнем через 24 и через 52 недели.

Через 52 недели терапии препаратом Кевзара® в дозе 200 мг и в дозе 150 мг в сочетании с метотрексатом было отмечено уменьшение прогрессирования структурных повреждений на 91 % и 68 %, соответственно, по сравнению с комбинацией плацебо и метотрексата.

- *Изменения функционального статуса*

В исследованиях MOBILITY и TARGET к 16-й и 12-й неделе терапии соответственно было продемонстрировано более выраженное улучшение функционального статуса по HAQ-DI в группах препарата Кевзара® по сравнению с плацебо, которое сохранялось до 52 недели в исследовании MOBILITY.

*Исследование с использованием активного препарата в качестве контроля*

Исследование MONARCH - 24-недельное рандомизированное двойное слепое, двойное маскированное исследование, в котором сравнивали

монотерапию препаратом Кевзара® в дозе 200 мг с монотерапией адалимумабом в дозе 40 мг.

Препарат Кевзара® в дозе 200 мг превосходил адалимумаб в дозе 40 мг в отношении снижения активности заболевания и улучшения функционального статуса.

### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетика сарилумаба исследовалась у 2186 пациентов с ревматоидным артритом, из которых 751 пациент получал препарат Кевзара® в дозе 150 мг и 891 пациент – в дозе 200 мг подкожно 1 раз каждые 2 недели в течение до 52-х недель. Медиана максимальной концентрации достигалась через 2-4 дня после введения препарата.

### ***Всасывание***

В равновесном состоянии концентрация сарилумаба в интервалах между введениями, которая измерялась с помощью площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), увеличивалась в 2 раза при повышении дозы со 150 мг до 200 мг при введении 1 раз каждые 2 недели. Равновесное состояние достигалось через 12-16 недель с 2-3-кратным накоплением по сравнению с концентрацией после введения разовой дозы.

При введении дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели расчетные средние значения ( $\pm$ стандартное отклонение) в равновесном состоянии AUC, минимальная концентрация ( $C_{\min}$ ) и максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) сарилумаба составили  $210 \pm 115$  мг•сут/л,  $6,95 \pm 7,6$  мг/л и  $20,4 \pm 8,27$  мг/л, соответственно.

При введении дозы 200 мг 1 раз каждые 2 недели расчетные средние значения ( $\pm$ стандартное отклонение) в равновесном состоянии AUC,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  сарилумаба составили  $396 \pm 194$  мг•сут/л,  $16,7 \pm 13,5$  мг/л и  $35,4 \pm 13,9$  мг/л, соответственно.

### ***Распределение***

У пациентов с ревматоидным артритом кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составил 8,3 л.

### ***Метаболизм***

Метаболизм сарилумаба не изучен. Предполагается, что сарилумаб, как и другие моноклональные антитела, распадается на небольшие пептиды и аминокислоты через катаболизм таким же образом, как и эндогенный иммуноглобулин (IgG).

#### *Выведение*

Выведение сарилумаба происходит одновременно двумя путями: линейным и нелинейным. При высоких концентрациях выведение осуществляется преимущественно посредством линейного ненасыщаемого протеолитического пути, в то время как при более низких концентрациях преобладает нелинейное, насыщаемое, опосредованное мишенями, выведение. Эти параллельные пути определяют начальный период полувыведения от 8 до 10 дней и терминальный период полувыведения, зависящий от концентрации, от 2 до 4 дней.

После достижения равновесного состояния при введении последней дозы сарилумаба 150 мг и 200 мг медиана времени до неопределяемых концентраций, составляет 30 и 49 дней, соответственно. Моноклональные антитела не выводятся почками и печенью.

#### *Линейность/нелинейность*

У пациентов с ревматоидным артритом наблюдалась более чем дозозависимое увеличение фармакокинетической экспозиции. В равновесном состоянии концентрация в перерывах между введениями препарата измерялась AUC, которая увеличивалась примерно в 2 раза с повышением дозы в 1,33 раза от 150 до 200 мг при введении препарата 1 раз каждые 2 недели.

#### *Взаимодействие с субстратами цитохрома P450*

Симвастатин является субстратом изофермента CYP3A4 и транспортного белка OATP1B1. У 17 пациентов с ревматоидным артритом через неделю после разового подкожного введения сарилумаба в дозе 200 мг, экспозиция симвастатина и симвастатиновой кислоты уменьшилась на 45 % и 36 % соответственно.

#### *Особые группы пациентов*

### *Возраст, пол, этническая принадлежность и масса тела*

Популяционный анализ фармакокинетики у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (возраст от 18 до 88 лет; 14 % пациентов в возрасте старше 65 лет), показал, что возраст, пол и этническая принадлежность не оказывают значимого влияния на фармакокинетику сарилумаба. У пациентов с массой тела более 100 кг применение сарилумаба в обеих дозах 150 мг и 200 мг продемонстрировало эффективность; однако пациенты с массой тела более 100 кг получили большую терапевтическую пользу при применении дозы 200 мг.

### *Нарушения функции почек*

Каких-либо официальных исследований влияния почечной недостаточности на фармакокинетику сарилумаба не проводилось. Почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести не влияет на фармакокинетику сарилумаба. Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Применение сарилумаба у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучалось.

### *Нарушения функции печени*

Каких-либо официальных исследований влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику сарилумаба не проводилось.

## **Показания к применению**

Препарат Кевзара® в комбинации с метотрексатом показан для лечения ревматоидного артрита умеренной или высокой степени активности у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) или при их непереносимости.

Препарат Кевзара® может назначаться в монотерапии при непереносимости метотрексата или при нецелесообразности терапии метотрексатом.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.

- Активные серьезные инфекционные заболевания (см. раздел «Особые указания»).
- Дети в возрасте до 18 лет в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью у детей с ревматоидным артритом.

### **С осторожностью**

- У пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией; серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; после контакта с больными туберкулезом; проживавших или посещавших регионы, эндемичные по туберкулезу или микозам (необходимо оценить соотношение пользы и риска перед началом применения, см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с ВИЧ-инфекцией;
- У пациентов с повышенным риском развития перфорации желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов пожилого возраста (в связи с более высокой частотой развития инфекций у данной категории пациентов, см. раздел «Особые указания»).
- Ограничения по применению препарата в зависимости от возраста пациента приведены в разделе «Способ применения и дозы».

### **Применение при беременности и период грудного вскармливания**

#### *Женщины детородного возраста*

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Кевзара® и в течение 3-х месяцев после ее окончания.

#### *Беременность*

Данные по применению сарилумаба у беременных женщин ограничены или отсутствуют. Известно, что моноклональные антитела проникают через



плаценту, при этом большее количество антител проникает через плаценту в III триместре.

Исследования на животных не дают прямых или косвенных указаний на негативное влияние сарилумаба с точки зрения репродуктивной токсичности. Препарат Кевзара® не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### *Период грудного вскармливания*

Неизвестно, экскретируется ли сарилумаб в грудное молоко или подвергается ли системной абсорбции у новорожденного после грудного вскармливания. Информация относительно влияния сарилумаба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или продукцию грудного молока отсутствует. Поскольку IgG1 в небольших количествах могут экскретироваться в грудное молоко, следует с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене сарилумаба.

#### *Фертильность*

Данные о воздействии сарилумаба на фертильность у людей отсутствуют. Исследования на животных показали отсутствие негативного влияния на фертильность самок и самцов.

#### **Способ применения и дозы**

Лечение препаратом Кевзара® должно назначаться и проводиться под контролем специалистов, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита.

Рекомендуемая доза препарата Кевзара® составляет 200 мг 1 раз каждые 2 недели. Препарат вводят подкожно.

При развитии нейтропении, тромбоцитопении, повышении активности «печеночных» ферментов рекомендуется уменьшить дозу с 200 мг 1 раз каждые 2 недели до 150 мг 1 раз каждые 2 недели.

#### ***Коррекция дозы***

При развитии серьезных инфекций следует прекратить лечение препаратом Кевзара® до установления контроля над инфекционным процессом.

Не рекомендуется начинать лечение препаратом Кевзара® у пациентов со снижением абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) менее чем  $2 \times 10^9/\text{л}$ .

Не рекомендуется начинать лечение препаратом Кевзара® у пациентов со снижением количества тромбоцитов ниже  $150 \times 10^3/\text{мкл}$ .

Рекомендации по коррекции дозы при развитии нейтропении, тромбоцитопении или при повышении активности «печеночных» ферментов приведены ниже в таблицах.

*Таблица 1. Низкое значение абсолютного числа нейтрофилов.*

<b>Значение показателя (число клеток <math>\times 10^9/\text{л}</math>)</b>	<b>Рекомендации</b>
АЧН $> 1$	Назначенную дозу препарата Кевзара® не изменяют.
АЧН 0.5-1	Следует прервать лечение препаратом Кевзара® до восстановления АЧН $> 1 \times 10^9/\text{л}$ . Затем можно возобновить лечение в дозе 150 мг 1 раз каждые 2 недели и увеличить до 200 мг 1 раз каждые 2 недели в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН $< 0,5$	Следует отменить препарат Кевзара®.

*Таблица 2. Снижение количества тромбоцитов.*

<b>Значение показателя (число клеток <math>\times 10^3/\text{мкл}</math>)</b>	<b>Рекомендации</b>
50-100	Следует прервать лечение препаратом Кевзара® до восстановления количества тромбоцитов

	> 100 × 10 <sup>3</sup> /мкл. Затем можно возобновить лечение препаратом Кевзара® в дозе 150 мг 1 раз каждые 2 недели и увеличить до 200 мг 1 раз каждые 2 недели в соответствии с клинической необходимостью.
< 50	Если при повторном анализе крови количество тромбоцитов < 50 × 10 <sup>3</sup> /мкл, следует отменить препарат Кевзара®.

*Таблица 3. Повышение активности «печеночных» ферментов.*

<b>Значение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)</b>	<b>Рекомендации</b>
Превышение ВГН* в 1-3 раза	При клинической необходимости следует рассмотреть коррекцию дозы одновременно принимаемых БМАРП.
Превышение ВГН в 3-5 раз	Следует прервать лечение препаратом Кевзара® до снижения активности АЛТ до уровня, менее чем в 3 раза превышающего ВГН. Затем можно возобновить лечение препаратом Кевзара® в дозе 150 мг 1 раз каждые 2 недели и увеличить до 200 мг 1 раз каждые 2 недели в соответствии с клинической необходимостью.
Превышение ВГН в 5 раз	Следует отменить препарат Кевзара®.
* - верхняя границы нормы.	

*Пропуск дозы*

Если введение препарата Кевзара® пропущено, и с момента пропуска введения препарата прошло 3 дня или менее, то следующую дозу необходимо ввести как можно скорее. Следующую очередную дозу вводят в обычное запланированное время.

Если с момента пропуска введения препарата прошло 4 дня или более, то следующую дозу вводят в следующее обычное запланированное время. При этом дозу нельзя удваивать.

### ***Особые группы пациентов***

#### *Нарушения функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Применение препарата Кевзара® у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучалось.

#### *Нарушения функции печени*

Безопасность и эффективность препарата Кевзара® не изучались у пациентов с нарушениями функции печени, включая пациентов с положительными результатами серологических исследований на вирус гепатита В (HBV) или вирус гепатита С (HCV).

#### *Пожилые пациенты*

У пациентов в возрасте старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

#### *Дети*

Не следует применять препарат Кевзара® у детей в возрасте до 18 лет (безопасность и эффективность препарата при ревматоидном артрите не установлены).

### ***Способ применения***

Препарат Кевзара® вводят подкожно.

Все содержимое (1,14 мл) предварительно заполненного шприца/предварительно заполненной шприц-ручки следует вводить подкожно.

Места инъекций (область живота, наружная поверхность бедра, наружная поверхность плеча) следует чередовать при каждой инъекции. Не следует

вводить препарат в болезненную и поврежденную кожу, в места с кровоподтеками и рубцами.

Пациент может самостоятельно выполнять подкожную инъекцию препарата Кевзара<sup>®</sup>, или ее может выполнять лицо, осуществляющее уход за пациентом.

Пациент или лицо, осуществляющее уход за пациентом, до начала применения препарата Кевзара<sup>®</sup> должны быть обучены подготовке и введению препарата.

### **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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  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.

*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.

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.

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 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.

#### *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 %).

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 %).

### *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  $< 1 \times 10^9/\text{л}$  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  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  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.

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*

Снижение количества тромбоцитов  $< 100 \times 10^3/\text{мкл}$  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 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.*

	<b>Плацебо +БМАРП (n=661)</b>	<b>Кевзара® 150 мг + БМАРП (n=660)</b>	<b>Кевзара 200 мг + БМАРП (n=661)</b>	<b>Кевзара® (монотерапия, любая доза) (n=467)</b>
<b>АСТ</b>				

>3-5 × ВГН	0 %	1,2 %	1,1 %	1,1 %
>5 × ВГН	0 %	0,6 %	0,2 %	0 %
<b>АЛТ</b>				
>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.

#### *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 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.

#### **Передозировка**

##### *Признаки и симптомы*

Имеются ограниченные данные по передозировке препарат Кевзара®.

##### *Лечение*

Специфического лечения при передозировке препарата Кевзара® не существует. В случае передозировки следует тщательно контролировать

состояние пациента, проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### *Применение с другими препаратами для лечения ревматоидного артрита*

Одновременное применение с метотрексатом не влияло на экспозицию сарилумаба. Не ожидается также влияния сарилумаба на экспозицию метотрексата при их одновременном применении, клинические данные отсутствуют.

Одновременное применение препарата Кевзара® с ингибиторами янускиназы (ингибиторами JAK) или другими биологическими БМАРП, такими как антагонисты ФНО, антагонисты рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1R), анти-CD20 моноклональные антитела, селективные ко-стимулирующие модуляторы, не изучалось. Следует избегать одновременного применения препарата Кевзара с биологическими БМАРП.

#### *Взаимодействие с препаратами, являющимися субстратами цитохрома P450*

Различные исследования *in vitro* и ограниченное количество исследований *in vivo* на человеке показали, что цитокины и модуляторы цитокинов могут влиять на экспрессию и активность специфических изоферментов цитохрома P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4) и, таким образом, имеют возможность изменять фармакокинетику одновременно принимаемых препаратов, являющихся субстратами для этих изоферментов. Повышение концентрации ИЛ-6 может снижать активность цитохрома P450 у пациентов с ревматоидным артритом, и, следовательно, повышать у них концентрацию препаратов, являющихся субстратами цитохрома P450, по сравнению с пациентами без ревматоидного артрита. Блокада сигнального пути ИЛ-6 антагонистами рецепторов ИЛ-6R $\alpha$ , такими как сарилумаб, может устранить ингибирующее действие ИЛ-6 и восстановить активность цитохрома P450, приводя к изменению концентрации лекарственных препаратов.

Изменение влияния ИЛ-6 на изоферменты цитохрома P450 под действием сарилумаба может быть клинически значимо для субстратов цитохрома P450

с узким терапевтическим диапазоном концентраций, для которых доза корректируется индивидуально. После начала применения или отмены препарата Кевзара® пациентам, получающим лечение лекарственными препаратами, являющимися субстратами цитохрома P450, следует проводить мониторинг терапевтического эффекта (например, для варфарина) или концентрации лекарственного препарата (например, для теофиллина) и корректировать дозу лекарственного препарата по мере необходимости.

Следует соблюдать осторожность при начале терапии препаратом Кевзара® у пациентов, принимающих препараты, которые являются субстратами изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4) (например, оральные контрацептивы или статины), так как сарилумаб может устранить ингибирующий эффект ИЛ-6 и восстанавливать активность изофермента CYP3A4, приводя к снижению экспозиции и активности субстратов CYP3A4. Взаимодействие сарилумаба с субстратами других изоферментов CYP (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) не изучалось.

## **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<sup>®</sup>, если у пациента отмечается развитие серьезной или оппортунистической инфекции.

Пациент, у которого в период лечения препаратом Кевзара<sup>®</sup> 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.

У пациентов, получавших иммунодепрессивные препараты для лечения ревматоидного артрита, включая препарат Кевзара<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> были пневмония и целлюлит (воспаление подкожной жировой клетчатки). Из оппортунистических инфекций при применении препарата Кевзара<sup>®</sup> 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.

### ***Туберкулез***

До начала лечения препаратом Кевзара<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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.

### ***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.

### ***Лабораторные показатели***

#### ***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  $< 2 \times 10^9/\text{л}$ . У пациентов со снижением АЧН  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  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  $< 150 \times 10^3/\text{мкл}$ . При снижении количества тромбоцитов  $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$  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)  $> 1,5 \times \text{ВГН}$ . При повышении активности АЛТ  $> 5 \times \text{ВГН}$  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***

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.

### ***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.

### ***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.

### ***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.

### ***Кардиоваскулярный риск***

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.

## **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Препарат Кевзара® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

### **Форма выпуска**

Раствор для подкожного введения 131,6 мг/мл и 175 мг/мл.

По 1,14 мл в одноразовый шприц из прозрачного стекла (тип I), снабженный несъемной иглой из нержавеющей стали, защищенной колпачком из мягкого полимера.

По 2 шприца с инструкцией по применению в картонную пачку с заклеенными клапанами.

По 1 шприцу в шприц-ручку. По 2 шприц-ручки с инструкцией по применению в картонную пачку с заклеенными клапанами.

На каждую картонную пачку нанесен антиконтрафактный стикер.

### **Условия хранения**

При температуре от 2 °С до 8 °С в оригинальной упаковке для защиты от действия света. Не замораживать.

При извлечении из холодильника препарат должен храниться при температуре не выше 25 °С и быть использован в течение 14 дней.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Препарат не следует применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

## **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

АО Санофи-авентис групп, Франция.

### **Производитель**

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

### **Фасовщик (первичная упаковка)**

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

### **Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)**

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

ЗАО «Санофи-Авентис Восток»

302516, Россия, Орловская область, Орловский район,  
с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

### **Выпускающий контроль качества**

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

Sanofi Winthrop Industrie, France.

1051 boulevard Industriel 76580 Le Trait, France.

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

Industriepark Hoechst - Brueningstrasse 50

H500, H590, H600 65926 Frankfurt am Main, Germany.

ЗАО «Санофи-Авентис Восток»

302516, Россия, Орловская область, Орловский район,  
с/п Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

### **Претензии потребителей направлять по адресу в России:**

АО «Санофи Россия».

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

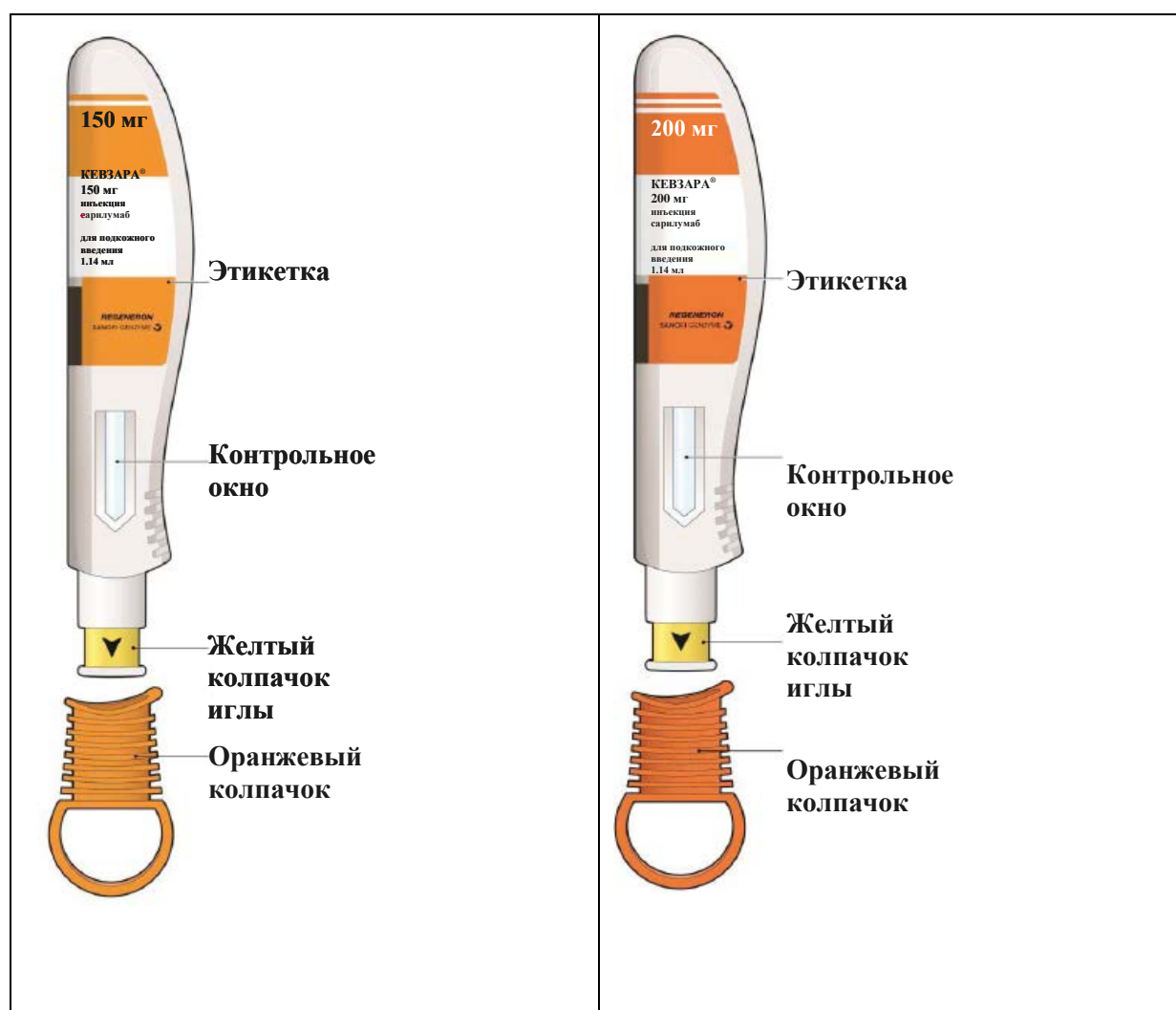
В случае использования предварительно заполненной шприц-ручки к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата прилагается «Инструкция по использованию предварительно заполненных одноразовых шприц-ручек»

## ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАПОЛНЕННЫХ ОДНОРАЗОВЫХ ШПРИЦ-РУЧЕК

**Кевзара® 150 мг раствор для подкожного введения в предварительно заполненной шприц-ручке**

**Кевзара® 200 мг раствор для подкожного введения в предварительно заполненной шприц-ручке**

На этом рисунке показаны части предварительно заполненной шприц-ручки, содержащей препарат Кевзара®.



## **Важная информация**

Это устройство представляет собой предварительно заполненную шприц-ручку (в этих инструкциях называемую “шприц-ручка”), содержащую препарат Кевзара® в разовых дозах 150 мг и 200 мг. Препарат вводят подкожно 1 раз каждые 2 недели.

Перед первой инъекцией попросите лечащего врача показать Вам, как правильно использовать шприц-ручку.

### **Что следует делать**

- ✓ Перед использованием шприц-ручки внимательно прочитайте все инструкции.
- ✓ Убедитесь в том, что Вы используете именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, и именно в той дозе, которая Вам рекомендована.
- ✓ Неиспользованные шприц-ручки храните в оригинальной картонной пачке в холодильнике при температуре от 2 ° до 8 °С.
- ✓ Во время путешествия храните эту картонную пачку в термосумке со льдом.
- ✓ Перед использованием оставьте шприц-ручку при комнатной температуре не менее чем на 60 мин для того, чтобы она нагрелась.
- ✓ Используйте шприц-ручку в течение 14 дней после извлечения ее из холодильника или термосумки.
- ✓ Храните шприц-ручку в невидимых и недоступных для детей местах.

### **Что не следует делать**

- ✗ Не используйте шприц-ручку, если она повреждена, ее колпачок потерян или не прикреплен.
- ✗ Не снимайте колпачок до тех пор, пока Вы не готовы сделать инъекцию.
- ✗ Не нажимайте на желтый колпачок иглы и не прикасайтесь к нему пальцами.
- ✗ Не пытайтесь надеть колпачок обратно на шприц-ручку.
- ✗ Не используйте шприц-ручку повторно.

- ✗ Не замораживайте и не нагревайте шприц-ручку.
- ✗ Не храните шприц-ручку при температуре выше 25 °С после того, как извлекли ее из холодильника.
- ✗ Не подвергайте шприц-ручку воздействию прямых солнечных лучей.
- ✗ Не делайте инъекцию через одежду.

Если у Вас имеются любые дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или позвоните по номеру телефона компании, указанному в инструкции.

## **Шаг А. Подготовьтесь к инъекции.**

### **1. На чистой ровной рабочей поверхности разложите все, что Вам понадобится.**

- Вам понадобятся спирт, ватный или марлевый тампон, контейнер, резистентный к проколам.
- Возьмите из упаковки одну шприц-ручку, удерживая ее за середину корпуса. Остальные шприц-ручки оставьте в картонной пачке в холодильнике.

### **2. Посмотрите на этикетку.**

- Проверьте, что у Вас именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, и именно в той дозе, которая Вам рекомендована.
- Проверьте дату срока годности (Годен до), она указана на боковой стороне шприц-ручки.

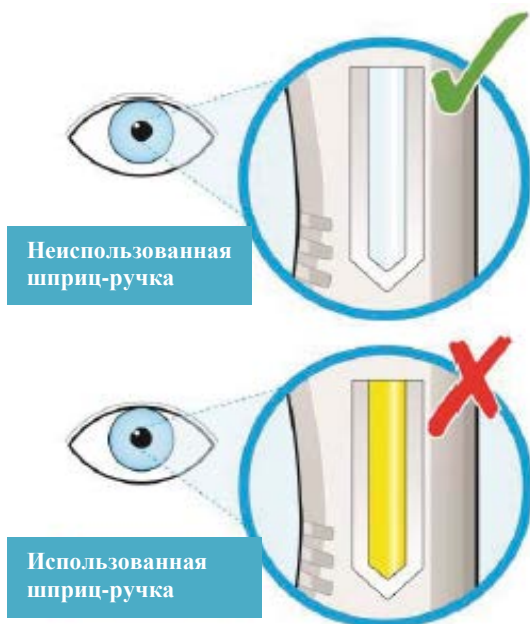
**Не используйте шприц-ручку после этой даты.**





### 3. Посмотрите на контрольное окно.

- Убедитесь, что жидкость в шприц-ручке прозрачная, от бесцветной до желтоватого цвета.
- Если Вы заметили пузырьки воздуха, это нормальное явление.
- ✗ **Не** вводите препарат, если жидкость мутная, другого цвета или содержит включения.
- ✗ **Не** используйте шприц-ручку, если контрольное окно равномерно желтого цвета.



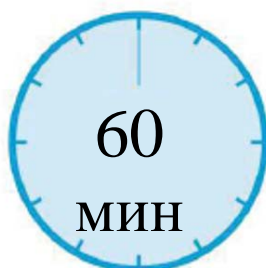
### 4. Положите шприц-ручку на ровную поверхность и оставьте ее не менее чем на 60 минут для того, чтобы она нагрелась до комнатной температуры (< 25 °С).

- Использование шприц-ручки комнатной температуры может сделать



инъекцию более комфортной.

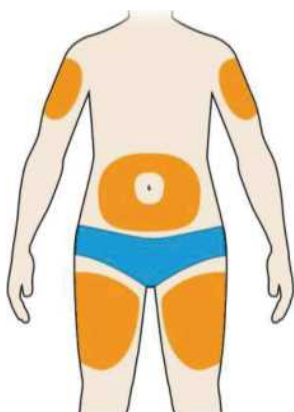
- ✗ Не используйте шприц-ручку, если она находилась вне холодильника более 14 дней.
- ✗ Не нагревайте шприц-ручку; дайте ей нагреться самостоятельно.
- ✗ Шприц-ручка не должна подвергаться воздействию прямых солнечных лучей.



## 5. Выберите место инъекции.

- Вы можете сделать инъекцию в наружную поверхность бедра или в переднюю часть живота, за исключением области диаметром 5 см непосредственно вокруг пупка. Если инъекцию препарата делает другой человек, инъекцию также можно сделать в наружную поверхность плеча.
- Каждый раз при введении препарата меняйте место инъекции.

- ✗ **Не вводите** препарат в места с чувствительной, поврежденной кожей или в места с синяками или шрамами.



- Места инъекций

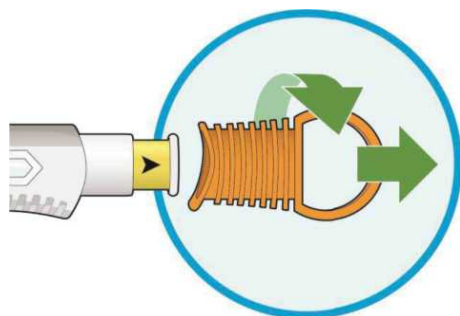
## 6. Подготовьте место инъекции.

- Вымойте руки.
- Протрите кожу в месте инъекции салфеткой, пропитанной спиртом.
- ✗ До введения препарата больше **не** прикасайтесь к месту инъекции.

**Шаг Б. Выполните инъекцию (Выполняйте Шаг Б только после завершения Шага А «Подготовьтесь к инъекции»)**

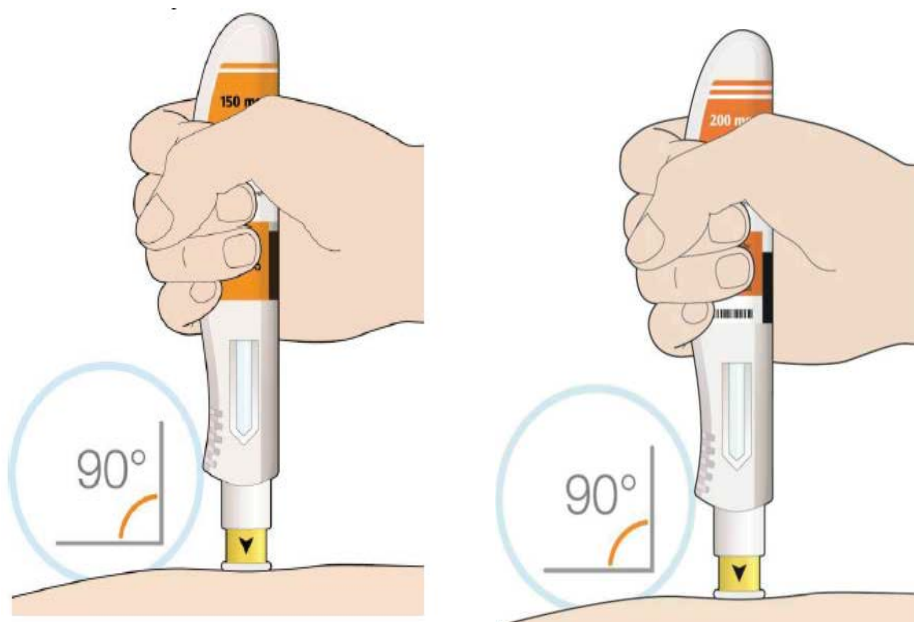
### 1. Поверните или потяните оранжевый колпачок.

- ✗ **Не** снимайте колпачок с иглы до тех пор, пока не будете готовы выполнить инъекцию.
- ✗ **Не** нажимайте на желтый колпачок иглы и не дотрагивайтесь до него пальцами.
- ✗ **Не** надевайте оранжевый колпачок обратно.



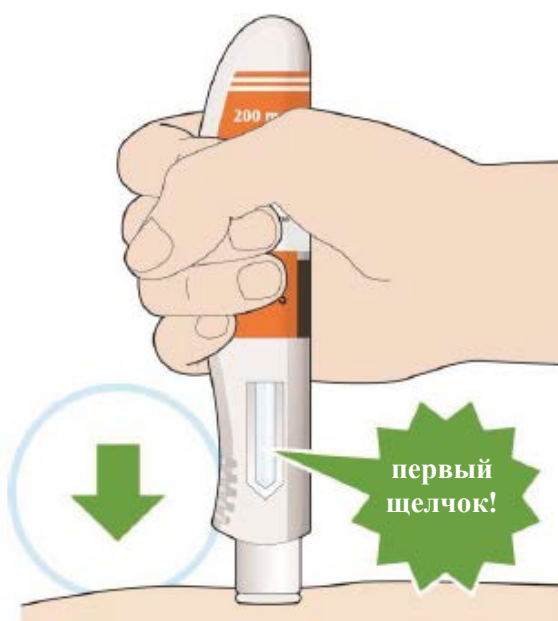
**2. Прижмите желтый колпачок иглы вертикально к коже примерно под углом 90°.**

- Убедитесь, что Вы видите контрольное окно.



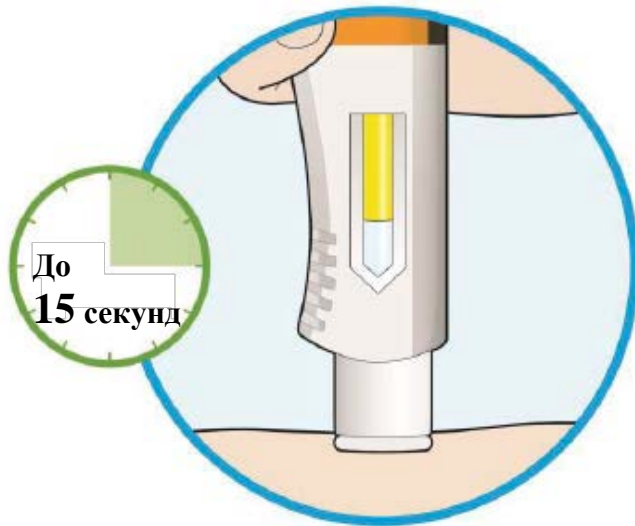
**3. Нажмите на кожу шприц-ручкой и удерживайте ее.**

- Когда начнется введение препарата, Вы услышите щелчок.



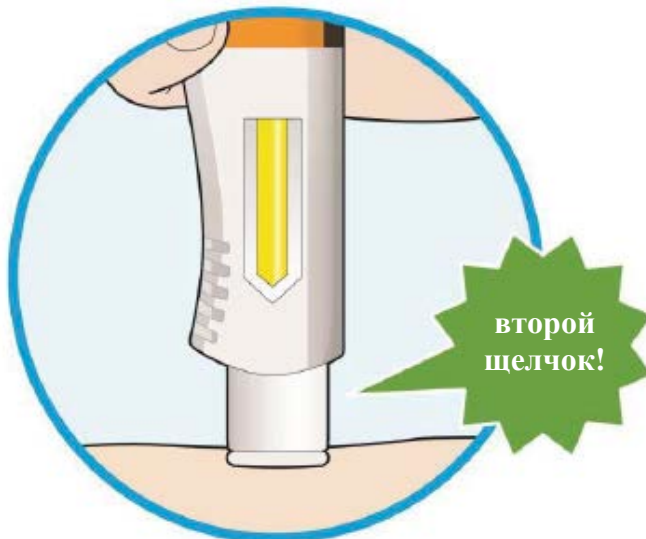
**4. Продолжайте удерживать шприц-ручку, плотно прижав ее к коже.**

- Контрольное окно начнет желтеть.
- Инъекция продолжается до 15 секунд.



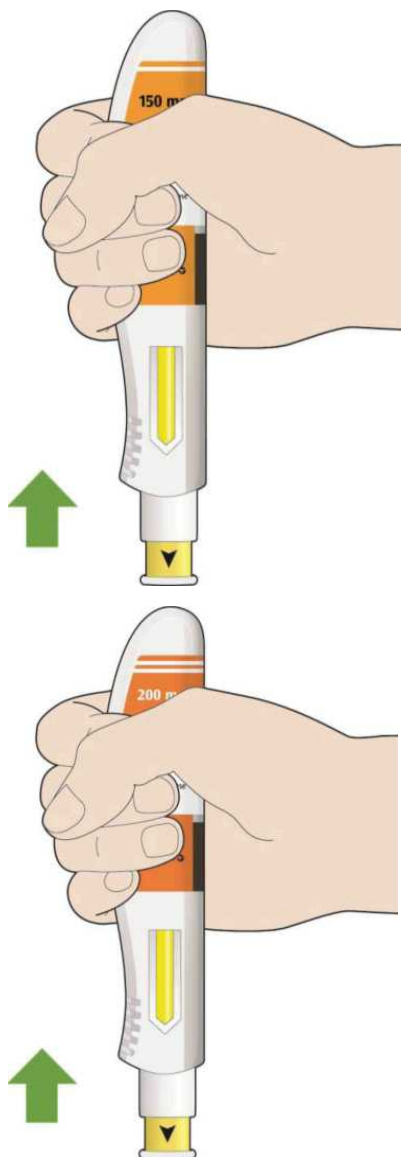
**5. Вы услышите второй щелчок. Прежде чем удалить шприц-ручку, проверьте, стало ли контрольное окно полностью желтым.**

- Если Вы не слышали второй щелчок, продолжайте наблюдать за контрольным окном; оно должно стать полностью желтым.
- ✗ Если контрольное окно не стало полностью желтым, **не вводите** вторую дозу без консультации лечащего врача.



**6. Уберите шприц-ручку от кожи.**

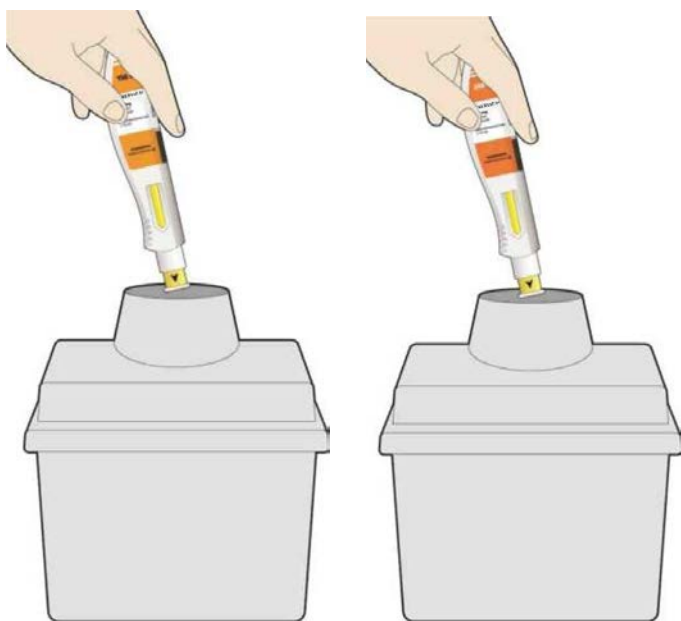
- Если Вы заметили кровь, прижмите это место ватным тампоном или марлей.
- ✗ **Не растирайте** кожу после инъекции.



**7. Положите использованную шприц-ручку и колпачок в контейнер, резистентный к проколам, сразу же после инъекции.**

- Всегда храните этот контейнер в невидимых и недоступных для детей местах.
- ✗ Не надевайте колпачок обратно.
- ✗ Не выбрасывайте использованную шприц-ручку вместе с бытовыми отходами.
- ✗ Не применяйте использованный контейнер, резистентный к проколам, для других целей.
- ✗ Не выбрасывайте использованный контейнер, резистентный к проколам, вместе с бытовыми отходами, за исключением случаев, когда это

разрешается местными правилами. Спросите лечащего врача, как выбрасывать (утилизировать) этот контейнер.



## ПОДГОТОВКА И ОБРАЩЕНИЕ С ПРЕПАРАТОМ

Препараты для парентерального введения должны осматриваться визуально перед введением на предмет наличия видимых частиц и изменения цвета. Если раствор мутный, другого цвета или содержит видимые частицы, его не следует использовать.

После извлечения предварительно заполненной шприц-ручки из холодильника до введения препарата Кевзара® его следует оставить на некоторое время для нагревания до комнатной температуры (< 25 °C).

После извлечения из холодильника препарат Кевзара® следует использовать в течение 14 дней, препарат нельзя хранить при температуре выше 25 °C.

Предварительно заполненные шприц-ручки следует хранить в оригинальной упаковке для защиты от прямых солнечных лучей.

Любое количество неиспользованного препарата или отходы после его использования должны быть утилизированы в соответствии с местными нормативными требованиями.



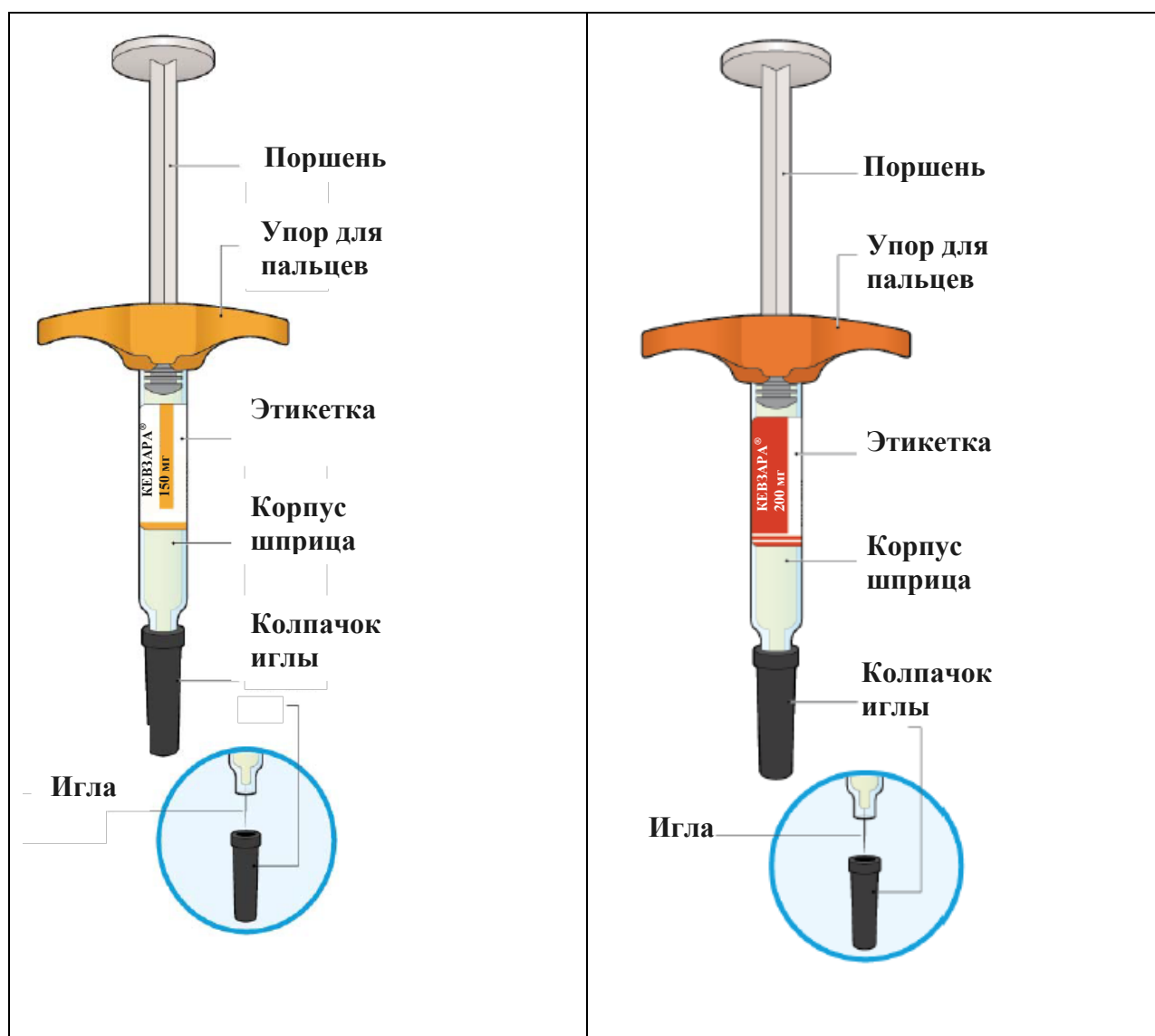
*В случае использования предварительно заполненного шприца к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата прилагается «Инструкция по использованию предварительно заполненных одноразовых шприцев»*

## **ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАПОЛНЕННЫХ ОДНОРАЗОВЫХ ШПРИЦЕВ**

**Кевзара® 150 мг раствор для подкожного введения в предварительно заполненном шприце**

**Кевзара® 200 мг раствор для подкожного введения в предварительно заполненном шприце**

На этом рисунке показаны части предварительно заполненного шприца, содержащего препарат Кевзара®.



## **Важная информация**

Это устройство представляет собой предварительно заполненный шприц (в этих инструкциях называемый “шприц”), содержащий препарат Кевзара® в разовых дозах 150 мг и 200 мг. Препарат вводят подкожно 1 раз каждые 2 недели.

Перед первой инъекцией попросите лечащего врача показать Вам, как правильно использовать шприц.

### **Что следует делать**

- ✓ Перед использованием шприца внимательно прочитайте все инструкции.
- ✓ Убедитесь в том, что Вы используете именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, и именно в той дозе, которая Вам рекомендована.
- ✓ Неиспользованные шприцы храните в оригинальной картонной пачке в холодильнике при температуре от 2 ° до 8 °С.
- ✓ Во время путешествия храните эту картонную пачку в термосумке со льдом.
- ✓ Перед использованием оставьте шприц не менее чем на 30 мин для того, чтобы он нагрелся до комнатной температуры.
- ✓ Используйте шприц в течение 14 дней после извлечения его из холодильника или термосумки.
- ✓ Храните шприц в невидимых и недоступных для детей местах.

### **Что не следует делать**

- ✗ Не используйте шприц, если он поврежден, или если колпачок иглы отсутствует или не прикреплен.
- ✗ Не снимайте колпачок с иглы до тех пор, пока Вы не готовы сделать инъекцию.
- ✗ Не прикасайтесь к игле.
- ✗ Не пытайтесь надеть колпачок обратно на шприц.

- ✗ Не используйте шприц повторно.
- ✗ Не замораживайте и не нагревайте шприц.
- ✗ Не храните шприц при температуре выше 25 °С после того, как извлекли его из холодильника.
- ✗ Не подвергайте шприц воздействию прямых солнечных лучей.
- ✗ Не делайте инъекцию через одежду.

Если у Вас имеются любые дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или позвоните по номеру телефона компании, указанному в инструкции.

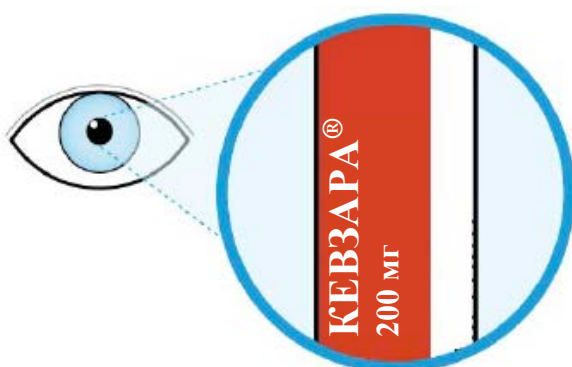
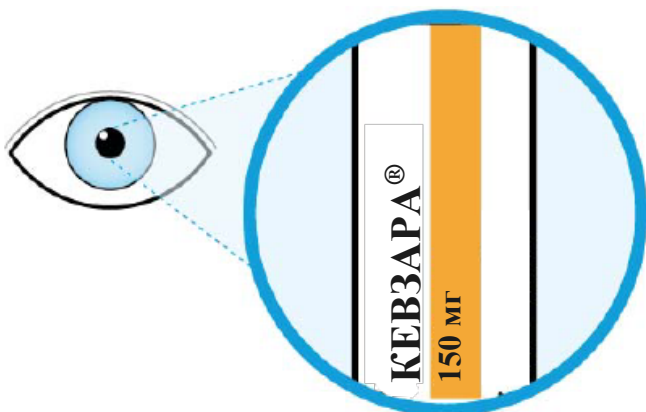
### **Шаг А. Подготовьтесь к инъекции.**

#### **1. На чистой ровной рабочей поверхности разложите все, что Вам понадобится.**

- Вам понадобятся спирт, ватный или марлевый тампон, контейнер, резистентный к проколам.
- Возьмите из упаковки один шприц, удерживая его за середину корпуса.
- Остальные шприцы оставьте в картонной пачке в холодильнике.

#### **2. Посмотрите на этикетку.**

- Проверьте, что у Вас именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, и именно в той дозе, которая Вам рекомендована.
- Проверьте срок годности (Годеи до).
- ✗ Не используйте предварительно заполненный шприц после этой даты.



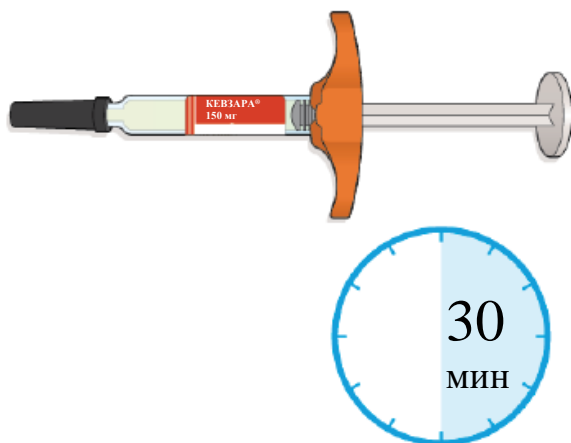
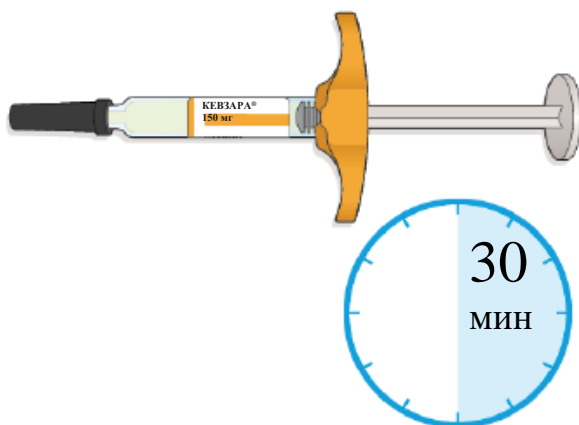
### 3. Посмотрите на лекарственный препарат.

- Убедитесь, что жидкость в шприце прозрачная, от бесцветной до желтоватого цвета.
- Если Вы заметили пузырьки воздуха, это нормальное явление.
- ✗ **Не** вводите препарат, если жидкость мутная, другого цвета или содержит включения.

### 4. Положите шприц на ровную поверхность и оставьте его не менее чем на 30 мин для того, чтобы он нагрелся до комнатной температуры (< 25 °С).

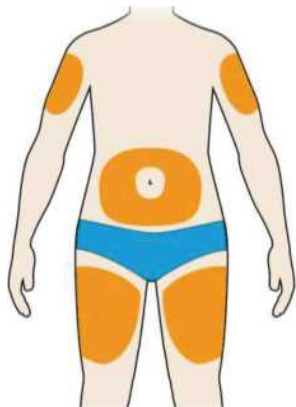
- Использование шприца комнатной температуры может сделать инъекцию более комфортной.
- ✗ Не используйте шприц, если он находился вне холодильника более 14 дней.

- ✗ Не нагревайте шприц; дайте ему нагреться самостоятельно.
- ✗ Шприц не должен подвергаться воздействию прямых солнечных лучей.



## 5. Выберите место инъекции.

- Вы можете сделать инъекцию в наружную поверхность бедра или в переднюю часть живота, за исключением области диаметром 5 см непосредственно вокруг пупка. Если инъекцию препарата делает другой человек, инъекцию также можно сделать в наружную поверхность плеча.
- Каждый раз при введении препарата меняйте место инъекции.
- ✗ Не вводите препарат в места с чувствительной, поврежденной кожей или в места с синяками или шрамами.



- Места инъекций

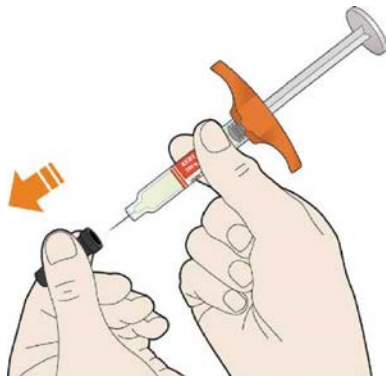
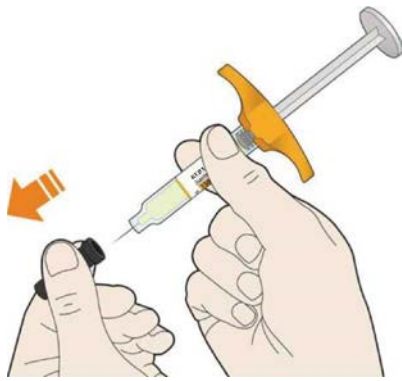
## **6. Подготовьте место инъекции.**

- Вымойте руки.
- Протрите кожу в месте инъекции салфеткой, пропитанной спиртом.
- ✗ До введения препарата больше не прикасайтесь к месту инъекции.

**Шаг Б. Выполните инъекцию (выполняйте Шаг Б только после завершения Шага А «Подготовьтесь к инъекции»).**

### **1. Снимите колпачок с иглы.**

- Держите шприц за середину корпуса так, чтобы игла была направлена в сторону от Вас.
- Не касайтесь поршня руками.
- ✗ Не пытайтесь удалить пузырьки воздуха из шприца.
- ✗ Не снимайте колпачок с иглы до тех пор, пока не будете готовы выполнить инъекцию.
- ✗ Не надевайте колпачок обратно на иглу.

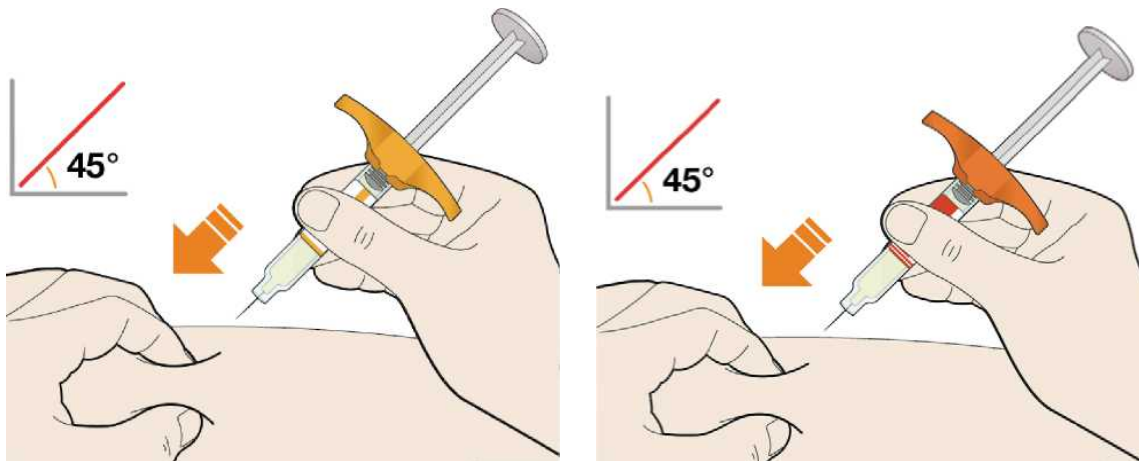


## 2. Зажмите кожу.

- Большим и указательным пальцами слегка зажмите кожу в складку в месте инъекции.

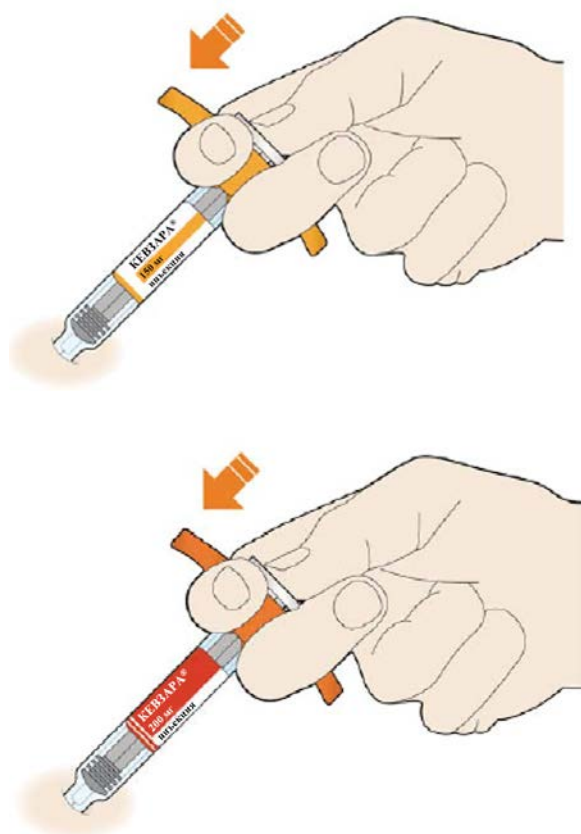


## 3. Введите иглу в кожную складку под углом 45°.



#### 4. Надавите на поршень.

- Медленно надавливайте на поршень до тех пор, пока шприц не будет пустым.



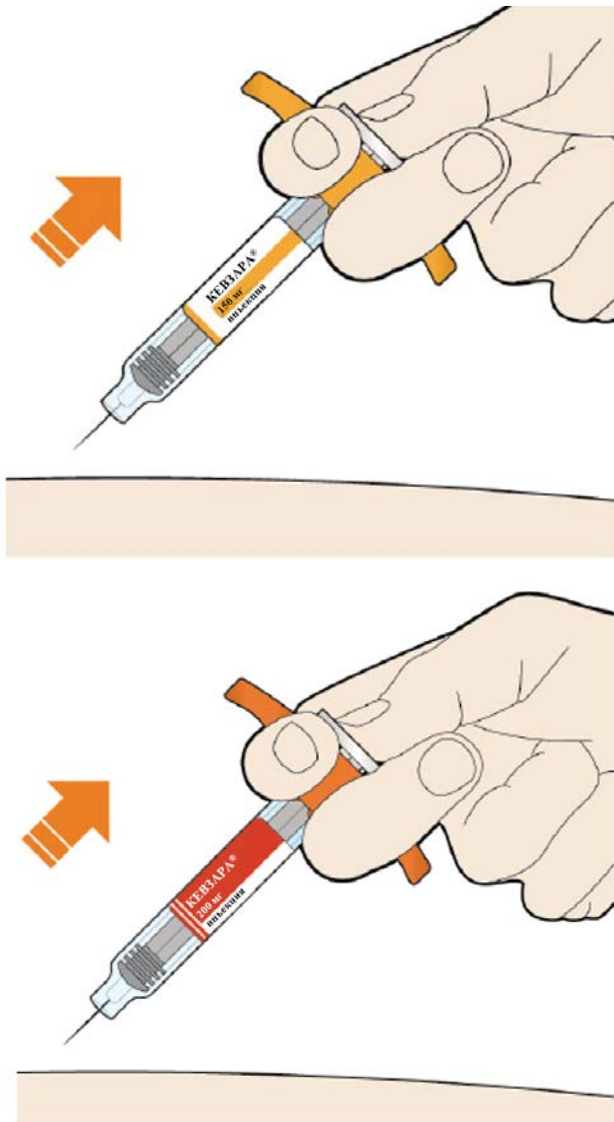
#### 5. Перед тем как извлечь иглу убедитесь, что шприц пустой.

- Извлеките иглу под тем же углом, под которым она была введена для выполнения инъекции.
- Если Вы заметили кровь, прижмите это место ватным тампоном или



марлей.

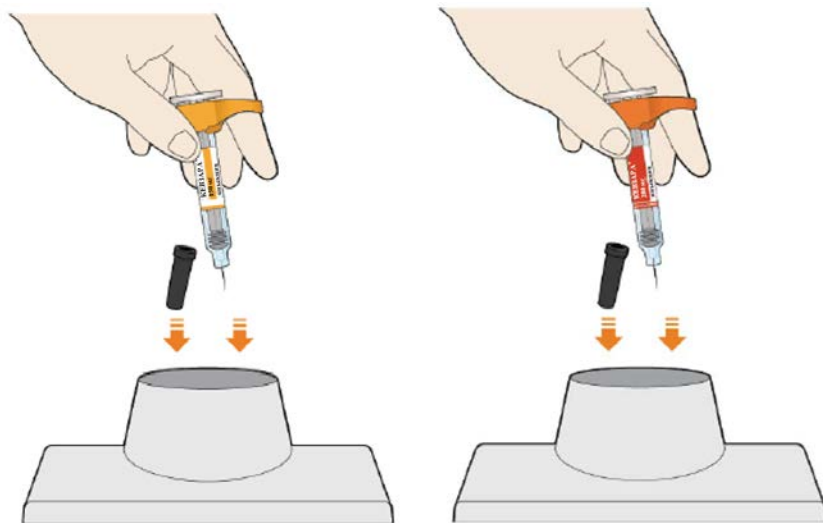
- ✗ Не растирайте кожу после инъекции.



**6. Положите использованный шприц и колпачок в контейнер, резистентный к проколам, сразу же после инъекции.**

- Всегда храните этот контейнер в невидимых и недоступных для детей местах.
- ✗ Не надевайте колпачок обратно на иглу.
- ✗ Не выбрасывайте использованный шприц вместе с бытовыми отходами.
- ✗ Не применяйте использованный контейнер, резистентный к проколам, для других целей.
- ✗ Не выбрасывайте использованный контейнер, резистентный к проколам,

вместе с бытовыми отходами, за исключением случаев, когда это разрешается местными правилами. Спросите лечащего врача, как выбрасывать (утилизировать) этот контейнер.



## ПОДГОТОВКА И ОБРАЩЕНИЕ С ПРЕПАРАТОМ

Препараты для парентерального введения должны осматриваться визуально перед введением на предмет наличия видимых частиц и изменения цвета. Если раствор мутный, другого цвета или содержит видимые частицы, его не следует использовать.

После извлечения предварительно заполненного шприца из холодильника до введения препарата Кевзара® его следует оставить на некоторое время для нагревания до комнатной температуры ( $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

После извлечения из холодильника препарат Кевзара следует использовать в течение 14 дней, препарат нельзя хранить при температуре выше  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Предварительно заполненные шприцы следует хранить в оригинальной упаковке для защиты от прямых солнечных лучей.

Любое количество неиспользованного препарата или отходы после его использования должны быть утилизированы в соответствии с местными нормативными требованиями.