

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Компларейт, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Тоцилизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1, произведенное в культуре клеток CHO по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: тоцилизумаб.

В 1 мл концентрата содержится 20 мг тоцилизумаба.

В каждом флаконе в 4 мл концентрата содержится 80 мг тоцилизумаба

В каждом флаконе в 10 мл концентрата содержится 200 мг тоцилизумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

Системный ювенильный идиопатический артрит

Активный системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ.

COVID-19

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у госпитализированных взрослых пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды, которым требуется поддерживающая терапия кислородом или искусственная вентиляция легких.

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)

Тяжелый или жизнеугрожающий синдром высвобождения цитокинов, индуцированный препаратами Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR), у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Компларейт должны назначать медицинские специалисты, имеющие опыт в постановке диагноза и терапии РА, сЮИА, пЮИА, COVID-19 и СВЦ. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Режим дозирования

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза составляет 8 мг/кг массы тела 1 раз в четыре недели.

Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг (см. раздел 5.2.).

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей (см. раздел 4.4.).

- Повышение активности «печеночных» ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН* в >1-3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ/БПВП. При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне снизить дозу препарата Компларейт до 4 мг/кг или прервать лечение препаратом до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ). Возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
Превышение ВГН в >3-5 раз (подтвержденное при повторном исследовании, см. раздел 4.4.)	Прервать лечение препаратом Компларейт до снижения показателя до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в >1-3 раза (см. выше). Прекратить лечение препаратом Компларейт при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН

	более чем в 3 раза
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Компларейт.

*ВГН – верхняя граница нормы

- Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Пациентам, ранее не получавшим лечение препаратом тоцилизумаба, не рекомендуется начинать применение препарата при показателе АЧН ниже 2×10^9 /л.

Значение показателя (число клеток $\times 10^9$ /л)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0,5-1	Прервать лечение препаратом Компларейт. При увеличении показателя до $>1 \times 10^9$ /л возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН <0,5	Прекратить лечение препаратом Компларейт.

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток $\times 10^3$ /мкл)	Коррекция лечения
50-100	Прервать лечение препаратом Компларейт. При увеличении показателя до $>100 \times 10^3$ /мкл возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
<50	Прекратить лечение препаратом Компларейт.

COVID-19

Рекомендуемая доза для лечения COVID-19 составляет 8 мг/кг в виде однократной внутривенной инфузии в течение 60 минут у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды и которым требуется поддерживающая терапия кислородом или ИВЛ (см. раздел 5.1.).

Если клинические признаки или симптомы ухудшаются или не улучшаются после введения одной инфузии, можно ввести дополнительную инфузию препарата Компларейт в дозе 8 мг/кг через, как минимум, 8 часов после первой инфузии.

Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела более 100 кг (см. раздел 5.2.).

Применение препарата Компларейт не рекомендуется пациентам с COVID-19, у которых наблюдается любое из следующих отклонений в лабораторных показателях.

Лабораторный показатель	Значение лабораторного показателя	Действие
«Печеночные» ферменты	$\geq 10 \times \text{ВГН}$	Применение препарата Компларейт не рекомендуется.
АЧН	$< 1 \times 10^9 / \text{л}$	
Число тромбоцитов	$< 50 \times 10^3 / \text{мкл}$	

Пациенты с СВЦ

В виде внутривенной инфузии в течение 60 минут в дозе 8 мг/кг у взрослых пациентов с массой тела ≥ 30 кг. Препарат Компларейт может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с глюкокортикостероидами.

Если клинические признаки или симптомы не улучшаются после введения первой инфузии, можно провести еще 2 дополнительные инфузии. Интервал между последовательными дозами должен составлять, как минимум, 8 часов.

Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию.

У пациентов с тяжелым или жизнеугрожающим СВЦ часто отмечаются цитопения или повышение активности АЛТ или АСТ в связи со злокачественным новообразованием, предшествующей противолимфоцитарной химиотерапии или СВЦ.

Дети

сЮИА

Рекомендуемая доза у пациентов старше 2 лет составляет 8 мг/кг один раз в 2 недели у пациентов с массой тела ≥ 30 кг или 12 мг/кг один раз в 2 недели у пациентов с массой тела < 30 кг. Дозу следует рассчитывать исходя из массы тела пациента при каждом введении препарата. Изменение дозы должно быть основано только на соответствующем изменении массы тела пациента с течением времени.

Безопасность и эффективность внутривенного введения тоцилизумаба у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

У пациентов с сЮИА рекомендуется прерывание терапии тоцилизумабом при изменениях в лабораторных показателях, приведенных в таблицах ниже. При необходимости следует изменить дозу одновременно назначаемого МТ и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также прервать введение тоцилизумаба до оценки клинической ситуации. Решение о прекращении терапии тоцилизумабом при возникновении изменений лабораторный показателей должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента, поскольку существует множество сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать влияние на лабораторные показатели при сЮИА.

- Повышение активности «печеночных» ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН в $>1-3$ раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. При устойчивом повышении активности трансаминаз в

	этом диапазоне прервать лечение препаратом до нормализации показателей АЛТ /АСТ.
Превышение ВГН в >3-5 раз	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Компларейт до снижения показателя до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в >1-3 раза.
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Компларейт. Решение о прекращении терапии препаратом Компларейт при сЮИА при возникновении изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток x 10⁹/л)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0,5-1	Прервать лечение препаратом Компларейт. При увеличении показателя до >1 x 10 ⁹ /л возобновить лечение препаратом Компларейт.
АЧН <0,5	Прекратить лечение препаратом Компларейт. Решение о прекращении терапии препаратом Компларейт при сЮИА при возникновении изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток x 10³/мкл)	Коррекция лечения
50-100	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Компларейт. При увеличении показателя >100 × 10 ³ /мкл возобновить лечение препаратом Компларейт.
<50	Прекратить лечение препаратом Компларейт. Решение о прекращении терапии препаратом Компларейт при сЮИА при возникновении изменений в лабораторных показателях должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

Клинических данных недостаточно, чтобы оценить влияние снижения дозы тоцилизумаба у пациентов с сЮИА, у которых наблюдались изменения в лабораторных показателях. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение наблюдается в течение 6 недель после начала лечения препаратом Компларейт. В случае, если у пациента не наблюдается улучшения в течение данного периода времени,

целесообразность продолжения терапии должна быть тщательно пересмотрена.

пЮИА

Рекомендуемая доза у пациентов старше 2 лет составляет 8 мг/кг один раз в 4 недели у пациентов с массой тела ≥ 30 кг или 10 мг/кг один раз в 4 недели у пациентов с массой тела < 30 кг. Дозу следует рассчитывать исходя из массы тела пациента при каждом введении препарата. Изменение дозы должно быть основано только на соответствующем изменении массы тела пациента с течением времени.

Безопасность и эффективность внутривенного введения препарата Компларейт у детей в возрасте до 2 лет не установлены.

У пациентов с пЮИА рекомендуется прерывание терапии тоцилизумабом при изменениях лабораторных показателей, приведенных в таблицах ниже. При необходимости следует изменить дозу одновременно назначаемого МТ и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также прервать введение тоцилизумаба до оценки клинической ситуации. Поскольку существует множество сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать влияние на лабораторные показатели при пЮИА, решение о прекращении терапии тоцилизумабом в случае возникновения изменений лабораторных показателей должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Повышение активности «печеночных» ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН в $>1-3$ раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне прервать лечение препаратом до нормализации показателей АЛТ /АСТ.
Превышение ВГН в $>3-5$ раз	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Компларейт до снижения показателя до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в $>1-3$ раза.
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Компларейт. Решение о прекращении терапии препаратом Компларейт при пЮИА при возникновении изменений лабораторных показателей должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток $\times 10^9/л$)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0,5-1	Прервать лечение препаратом Компларейт. При увеличении показателя до $>1 \times 10^9/л$ возобновить

	лечение препаратом Компларейт.
АЧН <0,5	Прекратить лечение препаратом Компларейт. Решение о прекращении терапии препаратом Компларейт при сЮИА при возникновении изменений лабораторных показателей должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

- Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток x 10 ³ /мкл)	Коррекция лечения
50-100	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначаемого МТ. Прервать лечение препаратом Компларейт. При увеличении показателя >100 × 10 ³ /мкл возобновить лечение препаратом Компларейт.
<50	Прекратить лечение препаратом Компларейт. Решение о прекращении терапии препаратом Компларейт при сЮИА при возникновении изменений лабораторных показателей должно основываться на медицинской оценке состояния конкретного пациента.

Возможность снижения дозы тоцилизумаба в связи с возникновением изменений в лабораторных показателях у пациентов с пЮИА не изучалась.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение наблюдается в течение 12 недель после начала лечения препаратом Компларейт. Целесообразность продолжения терапии должна быть тщательно пересмотрена, если у пациента не наблюдается улучшения в течение данного периода времени.

Особые группы пациентов

Применение у пожилых пациентов

Коррекции дозы у пожилых пациентов (≥65 лет) не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется (см. раздел 5.2.). Применение тоцилизумаба у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью не изучалось.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Способ применения

После разведения препарат Компларейт пациентам с РА, сЮИА, пЮИА, COVID-19 и СВЦ следует вводить в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Пациенты с РА, сЮИА, пЮИА, COVID-19 и СВЦ с массой тела ≥30 кг

Препарат Компларейт следует развести до объема 100 мл стерильным апиригенным

раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) с соблюдением правил асептики.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед введением представлены в разделе 6.6.

Пациенты с сЮИА и пЮИА с массой тела <30 кг

Препарат Компларейт следует развести до объема 50 мл стерильным апиrogenным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) с соблюдением правил асептики.

При появлении у пациента признаков и симптомов инфузионной реакции следует уменьшить скорость инфузии или прекратить введение препарата и немедленно назначить соответствующие препараты/поддерживающую терапию (см. раздел 4.4.).

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед введением представлены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к тоцилизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез).
- Комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами.
- Повышение активности «печеночных» ферментов в ≥ 10 раз от ВГН (верхняя граница нормы); абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $< 1 \times 10^9$ /л; число тромбоцитов $< 50 \times 10^3$ /мкл (COVID-19).
- Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом.
- Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом.
- Детский возраст до 18 лет для пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (данные отсутствуют).
- Детский возраст до 18 лет для пациентов с синдромом высвобождения цитокинов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать наименование (Компларейт) и номер серии применяемого препарата.

С осторожностью

Рецидивирующие или хронические инфекции в анамнезе, а также сопутствующие заболевания (например, дивертикулит, сахарный диабет и интерстициальное заболевание легких), предрасполагающие к развитию инфекций.

Язвенное поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или дивертикулит в анамнезе.

Активное заболевание печени или печеночная недостаточность.

Показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающие ВГН более чем в 1,5 раза.

Уровень тромбоцитов ниже 100×10^3 /мкл.

РА, пЮИА и сЮИА

Инфекции

У пациентов, получающих иммуносупрессанты (в том числе тоцилизумаб), отмечались серьезные случаи возникновения инфекций, некоторые из них сопровождались летальным исходом (см. раздел 4.8.). Не следует начинать лечение препаратом Компларейт пациентам с активными инфекциями (см. раздел 4.3.). Введение препарата Компларейт должно быть приостановлено в случае развития у пациента серьезной инфекции, до момента взятия инфекции под контроль (см. раздел 4.8.). Медицинским работникам следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Компларейт у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе, а также с сопутствующими заболеваниями (например, дивертикулитом, сахарным диабетом и интерстициальным заболеванием легких), предрасполагающих к развитию инфекций.

Следует проявлять особую осторожность с целью своевременного выявления серьезных инфекций у пациентов, получающих терапию биологическими препаратами, поскольку признаки и симптомы острого воспаления могут быть стерты в связи с подавлением реакции острой фазы. Следует учитывать влияние тоцилизумаба на уровень СРБ, число нейтрофилов и на признаки и симптомы развития инфекций при обследовании пациента на предмет возможного развития инфекции.

Необходимо проинструктировать пациентов (включая детей раннего возраста с сЮИА или пЮИА, которые не всегда способны описать симптомы) и родителей/опекунов пациентов с сЮИА или пЮИА о немедленном обращении к врачу при любых симптомах, свидетельствующих о появлении инфекции, с целью обеспечения быстрой диагностики и назначения необходимого лечения.

Туберкулез

Как и при назначении других биологических препаратов, перед началом терапии препаратом Компларейт пациенты с РА, сЮИА и пЮИА должны пройти обследование на латентный туберкулез. Пациенты, у которых был выявлен латентный туберкулез, должны пройти стандартный курс антимикобактериальной терапии перед началом лечения препаратом Компларейт. Лечащему врачу следует помнить о риске получения ложноотрицательных результатов туберкулиновой кожной пробы и квантиферонового теста, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями или ослабленным иммунитетом. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости обратиться к врачу, если признаки/симптомы (например, стойкий кашель, истощение/снижение массы тела, субфебрильная температура), указывающие на туберкулезную инфекцию, возникают вовремя или после терапии препаратом Компларейт.

Реактивация вирусных инфекций

Были описаны случаи реактивации вирусной инфекции (например, вирусного гепатита В) при применении биологических препаратов для лечения РА. Пациенты, имевшие положительный результат при скрининговом обследовании на гепатит, не включались в клинические исследования тоцилизумаба.

Осложнения дивертикулита

О случаях перфорации дивертикула, как осложнения дивертикулита при применении тоцилизумаба у пациентов с РА, сообщалось нечасто (см. раздел 4.8.). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Компларейт у пациентов с язвенным поражением органов ЖКТ или дивертикулитом в анамнезе.

Пациенты с симптомами, возможно указывающими на осложнения дивертикулита, такими как боль в животе, кровотечение и/или необъяснимые изменения в частоте и характере стула, сопровождающиеся повышением температуры тела, должны быть немедленно обследованы с целью раннего выявления дивертикулита, который может быть связан с перфорацией ЖКТ.

Реакции гиперчувствительности

При инфузии тоцилизумаба наблюдались серьезные реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.8.). Такие реакции могут быть более тяжелыми и потенциально летальными у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности во время предшествующих инфузий, даже если они получали премедикацию глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. Должно быть предусмотрено наличие необходимого оборудования и персонала для оказания экстренной помощи в случае развития анафилактической реакции во время терапии препаратом Компларейт. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности/серьезной инфузионной реакции, введение препарата Компларейт следует немедленно прекратить, при этом терапия препаратом Компларейт должна быть отменена.

Активные заболевания печени и печеночная недостаточность

Терапия препаратом Компларейт, особенно одновременно с МТ, может быть ассоциирована с повышением активности «печеночных» трансаминаз, поэтому следует проявлять осторожность при назначении терапии пациентам с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью (см. разделы 4.2. и 4.8.).

Гепатотоксичность

При лечении тоцилизумабом часто наблюдалось преходящее или периодическое легкое и умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз (см. раздел 4.8.). Частота возникновения такого повышения возрастала при применении тоцилизумаба одновременно с препаратами, обладающими потенциально гепатотоксическим действием (например, МТ). При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность выполнения других функциональных печеночных проб, включая оценку уровня билирубина.

При применении тоцилизумаба наблюдалось серьезное лекарственное поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит и желтуху (см. раздел 4.8.). Серьезные поражения печени отмечались в интервале от 2 недель до >5 лет после начала терапии тоцилизумабом. Сообщалось о случаях развития печеночной недостаточности, которые привели к трансплантации печени. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении признаков и симптомов поражения печени.

Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии препаратом Компларейт у пациентов с показателями АЛТ или АСТ, превышающими ВГН более чем

в 1,5 раза. Терапия препаратом Компларейт не рекомендуется при показателях АЛТ или АСТ, превышающих ВГН более чем в 5 раз у пациентов с РА, пЮИА и сЮИА.

У пациентов с РА, пЮИА и сЮИА следует контролировать АЛТ/АСТ каждые 4–8 недель на протяжении первых 6 месяцев после начала терапии, а в дальнейшем - каждые 12 недель. Рекомендации по дозированию, включая отмену препарата Компларейт в зависимости от активности трансаминаз, представлены в разделе «Режим дозирования и способ применения». Следует прекратить лечение препаратом Компларейт при повышении показателей АЛТ или АСТ в 3–5 раз выше ВГН, подтвержденном повторным анализом.

Отклонения показателей общего анализа крови

После лечения тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ наблюдалось снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов (см. раздел 4.8.). Может быть повышен риск развития нейтропении у пациентов, которые ранее получали лечение антагонистом ФНО.

Пациентам, ранее не получавшим лечение препаратом Компларейт, не рекомендуется начинать лечение с АЧН менее $2 \times 10^9/\text{л}$. Следует проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о начале лечения препаратом Компларейт у пациентов с низким уровнем тромбоцитов (т. е. с уровнем тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$). У пациентов с РА, сЮИА и пЮИА, с АЧН $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ или числом тромбоцитов $<50 \times 10^3/\text{мкл}$ продолжать лечение не рекомендуется.

Тяжелая нейтропения может быть связана с повышенным риском развития серьезных инфекций, хотя до настоящего времени в клинических исследованиях тоцилизумаба не было выявлено четкой связи между снижением числа нейтрофилов и возникновением серьезных инфекций.

У пациентов с РА следует контролировать показатели нейтрофилов и тромбоцитов в период с 4 по 8 неделю после начала терапии и в дальнейшем в соответствии со стандартами клинической практики. Рекомендации по коррекции дозы в зависимости от АЧН и уровня тромбоцитов представлены в разделе 4.2.

У пациентов с сЮИА и пЮИА показатели нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать в день проведения 2 инфузии, а в дальнейшем в соответствии со стандартами клинической практики (см. раздел 4.2.).

Показатели липидного обмена

У пациентов, получавших тоцилизумаб, наблюдалось повышение показателей липидного обмена, включая общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и триглицериды (см. раздел 4.8.). У большинства пациентов индекс атерогенности не повышался, а повышение концентрации общего холестерина эффективно корректировалось гиполипидемическими препаратами.

При РА, пЮИА и сЮИА следует оценивать показатели липидного обмена у пациентов в период с 4 по 8 неделю после начала терапии препаратом Компларейт. При ведении пациентов следует руководствоваться локальными рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Нарушения со стороны нервной системы

Врачи должны проявлять особую осторожность с целью раннего выявления симптомов, возможно указывающих на дебют демиелинизирующих заболеваний центральной

нервной системы (ЦНС). В настоящее время влияние препарата Компларейт на развитие демиелинизирующих заболеваний ЦНС не известно.

Злокачественные новообразования

У пациентов с РА повышен риск развития злокачественных новообразований.

Иммуномодулирующие лекарственные препараты могут повышать риск развития злокачественных новообразований.

Иммунизация

Не следует проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией препаратом Компларейт, поскольку клиническая безопасность подобного сочетания не установлена. В рандомизированном открытом исследовании у взрослых пациентов с РА, получавших терапию препаратом тоцилизумабом и МТ, ответ на 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину и столбнячный анатоксин был сопоставим с таковым у пациентов, получающих монотерапию МТ. Всем пациентам, особенно пациентам с сЮИА и пЮИА, рекомендуется пройти вакцинацию в соответствии с национальным календарем прививок до начала лечения препаратом Компларейт. Следует соблюдать интервал (в соответствии с действующими национальным календарем прививок) у пациентов, получающих терапию иммуносупрессивными препаратами, между иммунизацией живыми вакцинами и началом терапии препаратом Компларейт.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

У пациентов с РА имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому факторы риска (например, повышение артериального давления, гиперлипидемия) должны контролироваться в рамках стандартного лечения.

Комбинация с антагонистами ФНО

Опыт применения препарата Компларейт с антагонистами ФНО или другими биологическими препаратами для лечения пациентов с РА, сЮИА или пЮИА отсутствует.

Не рекомендуется применять препарат Компларейт с другими биологическими препаратами.

COVID-19

При новой коронавирусной инфекции COVID-19 препарат Компларейт следует применять в условиях стационара.

Эффективность применения тоцилизумаба не была установлена при лечении пациентов с COVID-19, у которых не был повышен уровень СРБ (см. раздел 5.1.).

Препарат Компларейт не должен назначаться пациентам с COVID-19, не получающим системные глюкокортикостероиды, поскольку в этой подгруппе нельзя исключить увеличение уровня смертности (см. раздел 5.1.).

Инфекции

Пациентам с COVID-19 не следует назначать препарат Компларейт, если у них имеется какая-либо другая сопутствующая тяжелая активная инфекция. Медицинским работникам следует соблюдать осторожность при применении препарата Компларейт у

пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях (например, при дивертикулите, сахарном диабете и интерстициальном заболевании легких), предрасполагающих к развитию инфекций.

Гепатотоксичность

У госпитализированных пациентов с COVID-19 может быть повышена активность АЛТ или АСТ. Полиорганная недостаточность с поражением печени признана осложнением тяжелой формы COVID-19. При принятии решения о применении тоцилизумаба следует сбалансировать потенциальную пользу, получаемую от лечения COVID-19, с потенциальным риском неотложной терапии тоцилизумабом. У пациентов с COVID-19 с повышением активности АЛТ или АСТ, превышающей ВГН более чем в 10 раз, применение препарата Компларейт не рекомендуется. У пациентов с COVID-19 следует мониторировать активность АЛТ/АСТ в соответствии с текущей стандартной клинической практикой.

Отклонения показателей общего анализа крови

У пациентов с COVID-19 с АЧН $<1 \times 10^9$ /л или числом тромбоцитов $<50 \times 10^3$ /мкл лечение препаратом Компларейт не рекомендуется. Показатели нейтрофилов и тромбоцитов следует мониторировать в соответствии с текущей стандартной клинической практикой (см. раздел 4.2.).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 1,17 ммоль (или 26,55 мг) натрия в пересчете на максимальную дозу 1200 мг. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия. Данный лекарственный препарат в дозах менее 1025 мг содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т. е. практически «не содержит натрий».

Дети

Синдром активации макрофагов у пациентов с сЮИА

Синдром активации макрофагов является серьезным жизнеугрожающим состоянием, которое может развиваться у пациентов с сЮИА. В клинических исследованиях применение тоцилизумаба у пациентов в период возникновения синдрома активации макрофагов не изучалось.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования межлекарственных взаимодействий были проведены только у взрослых пациентов.

Одновременное однократное введение тоцилизумаба в дозе 10 мг/кг и МТ в дозе 10–25 мг один раз в неделю не оказывало клинически значимого влияния на экспозицию МТ.

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил какого-либо воздействия МТ, нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов на клиренс тоцилизумаба.

Экспрессия «печеночных» ферментов системы CYP₄₅₀ подавляется под действием цитокинов, таких как ИЛ-6, которые стимулируют хроническое воспаление. Таким образом, при проведении терапии средствами, ингибирующими действие цитокинов

(например, тоцилизумаб), экспрессия изоферментов CYP₄₅₀ может быть нарушена. В исследованиях *in vitro*, проведенных на культуре гепатоцитов человека, было показано, что ИЛ-6 вызывает снижение экспрессии ферментов CYP_{1A2}, CYP_{2C9}, CYP_{2C19} и CYP_{3A4}. Применение тоцилизумаба нормализует экспрессию этих ферментов. В исследовании у пациентов с РА концентрация симвастатина (метаболизируется изоферментом CYP_{3A4}) через 1 неделю после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57%, т.е. была немного повышенной или аналогичной таковой у здоровых добровольцев.

В начале или при завершении курса терапии тоцилизумабом следует наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства в индивидуально подобранных дозах, и которые метаболизируются посредством ферментов CYP_{3A4}, CYP_{1A2} или CYP_{2C9} (например, метилпреднизолон, дексаметазон (с возможностью развития синдрома отмены глюкокортикостероидов, предназначенных для приема внутрь), аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины), поскольку для поддержания терапевтического эффекта может потребоваться увеличение их дозы.

Учитывая длительный период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба, его действие на активность ферментов CYP₄₅₀ может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность и эффективность применения тоцилизумаба при беременности изучены недостаточно. Исследования у обезьян не обнаружили диморфогенетического потенциала тоцилизумаба. Однако при введении препарата в высоких дозах выявлялся повышенный риск спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели плода. Значение данной информации для людей не известно (см. раздел 5.1.).

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

Лактация

Неизвестно, выводится ли тоцилизумаб с грудным молоком у человека. Несмотря на выделение эндогенных IgG в грудное молоко, системная абсорбция препарата при грудном вскармливании маловероятна в связи с быстрой протеолитической деградацией таких белков в системе пищеварения ребенка.

При принятии решения о продолжении/прерывании кормления грудью или продолжении/отмене терапии тоцилизумабом следует принимать во внимание пользу от грудного вскармливания для ребенка и пользу от продолжения терапии для матери.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния тоцилизумаба на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Однако, учитывая тот факт, что при терапии тоцилизумабом часто наблюдалось головокружение, пациентам, испытывающим данную нежелательную реакцию, следует рекомендовать не управлять

транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями (наблюдались у $\geq 5\%$ пациентов, получавших тоцилизумаб в виде монотерапии или в комбинации с БПВП для лечения РА, сЮИА и пЮИА) были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, артериальная гипертензия и повышение активности АЛТ. Наиболее серьезными нежелательными реакциями были серьезные инфекции, осложнения дивертикулита и реакции гиперчувствительности.

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями (наблюдались у $\geq 5\%$ пациентов, получавших тоцилизумаб для лечения COVID-19) были повышение активности «печеночных» трансаминаз, запор и инфекция мочевыводящих путей.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и/или при пострегистрационном применении препарата тоцилизумаб на основании спонтанных сообщений, случаев, описанных в литературных источниках, и случаев, наблюдаемых в рамках программ неинтервенционных исследований, представлены в таблицах 1 и 2 в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты развития нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$). В каждой группе (по частоте возникновения) нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени их серьезности.

Ревматоидный артрит

Профиль безопасности тоцилизумаба был изучен в 4 плацебо-контролируемых исследованиях (исследования II, III, IV и V), 1 контролируемом исследовании с применением МТ (исследование I) и в ходе расширенных периодов к данным исследованиям (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Двойной слепой контролируемый период исследования составил 6 месяцев в четырех исследованиях (исследования I, III, IV и V) и до 2 лет в одном исследовании (исследование II). В двойных слепых контролируемых исследованиях 774 пациента получали тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг в комбинации с МТ, 1870 пациентов получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ или другими БПВП и 288 пациентов получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии.

Популяция пациентов с длительной экспозицией препарата включает всех пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу тоцилизумаба во время двойного слепого контролируемого периода или во время открытого расширенного периода. Из 4009 пациентов в данной популяции 3577 пациентов получали терапию в течение по меньшей мере 6 месяцев, 3296 пациентов — в течение по меньшей мере одного года, 2806 пациентов получали терапию в течение по меньшей мере 2 лет и 1222 пациента — в течение 3 лет.

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся у пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с МТ или другими БПВП в период проведения двойного слепого контролируемого исследования или при пострегистрационном применении

Системно-органный класс	Частота развития нежелательных реакций			
	Очень часто ≥1/10	Часто ≥1/100, но <1/10	Нечасто ≥1/1000, но <1/100	Редко (≥1/10000, но <1/1 000)
<i>Инфекции и инвазии</i>	инфекции верхних дыхательных путей	воспаление подкожной клетчатки, пневмония, простой герпес полости рта, опоясывающий лишай (<i>Herpes zoster</i>)	дивертикулит	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		лейкопения, нейтропения, гипофибриногенемия		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				анафилаксия (с летальным исходом) ^{1,2,3}
<i>Эндокринные нарушения</i>			гипотиреоз	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	гиперхолестеринемия*		гипертриглицеридемия	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		головная боль, головокружение		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		конъюнктивит		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		повышение артериального давления		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		кашель, одышка		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		боли в животе, язвенный стоматит, гастрит	стоматит, язва желудка	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				лекарственное поражение печени, гепатит, желтуха. Очень редко:

				печеночная недостаточность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		сыпь, зуд, крапивница		Синдром Стивенса-Джонсона ³
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			нефролитиаз	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		периферический отек реакции гиперчувствительности		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина		

*Включены повышения уровней, собранные в рамках рутинного мониторинга лабораторных показателей (см. текст ниже).

¹См. раздел 4.3.

²См. раздел 4.4.

³Данная нежелательная реакция была выявлена при пострегистрационном применении, но не наблюдалась в контролируемых клинических исследованиях. Категория частоты была рассчитана исходя из верхней границы 95% доверительного интервала, вычисленного на основании общего количества пациентов, получавших тоцилизумаб в клинических исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

В 6-месячных контролируемых исследованиях частота возникновения всех инфекций среди пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БПВП, составила 127 явлений на 100 пациенто-лет по сравнению с 112 явлениями на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо + БПВП. В популяции пациентов с длительной экспозицией препарата общая частота возникновения инфекций на фоне терапии тоцилизумабом составила 108 явлений на 100 пациенто-лет экспозиции.

В 6-месячных контролируемых клинических исследованиях частота возникновения серьезных инфекций среди пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БПВП, составила 5,3 явления на 100 пациенто-лет экспозиции по сравнению с 3,9 явления на 100 пациенто-лет экспозиции в группе пациентов, получавших плацебо + БПВП. В исследовании монотерапии частота возникновения серьезных инфекций составила 3,6 явления на 100 пациенто-лет экспозиции в группе пациентов, получавших тоцилизумаб, и 1,5 явления на 100 пациенто-лет экспозиции в группе пациентов, получавших МТ.

В популяции пациентов с длительной экспозицией препарата общая частота возникновения серьезных инфекций (бактериальных, вирусных и грибковых) составила 4,7 явления на 100 пациенто-лет экспозиции. Серьезные инфекции, некоторые из

которых были с летальным исходом, включали активный туберкулез в легочной или внелегочной форме, инвазивные легочные инфекции, включая кандидоз, аспергиллез, кокцидиоидомикоз и пневмоцистную пневмонию, пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий лишай (*herpes zoster*), гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис и бактериальный артрит. Сообщалось о случаях возникновения оппортунистических инфекций.

Интерстициальное заболевание легких

Нарушение функции легких может повысить риск развития инфекций. При пострегистрационном применении препарата были получены сообщения о развитии интерстициального заболевания легких (включая пневмонит и фиброз легких); некоторые из этих случаев привели к летальному исходу.

Перфорация ЖКТ

В ходе контролируемых клинических исследований общая частота возникновения явлений, связанных с перфорацией ЖКТ, составила 0,26 явления на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших терапию тоцилизумабом на протяжении 6 месяцев. В популяции пациентов с длительной экспозицией препарата общая частота возникновения явлений, связанных с перфорацией ЖКТ, составила 0,28 явления на 100 пациенто-лет. Случаи перфорации ЖКТ у пациентов, получавших тоцилизумаб, в основном, как отмечалось, были представлены в виде осложнений дивертикулита, включая генерализованный гнойный перитонит, перфорацию нижних отделов ЖКТ, свищ и абсцесс.

Инфузионные реакции

В 6-месячных контролируемых клинических исследованиях нежелательные явления, связанные с инфузиями (отдельные явления, возникшие во время инфузии или в течение 24 часов после инфузии), отмечались у 6,9% пациентов в группе, получавшей тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БПВП, и у 5,1% пациентов в группе, получавшей плацебо + БПВП. Явления, возникшие во время инфузии, преимущественно представляли собой эпизоды повышения артериального давления; явления, возникшие в течение 24 часов после завершения инфузии, представляли собой головную боль и реакции со стороны кожи (сыпь, крапивница). Эти реакции не приводили к ограничению терапии.

Частота возникновения анафилактических реакций (которые наблюдались в общей сложности у 8 из 4009 пациентов, 0,2%) была в несколько раз выше в группе, получавшей препарат в дозе 4 мг/кг, в сравнении с группой, получавшей препарат в дозе 8 мг/кг.

Клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с введением тоцилизумаба и потребовавшие прекращения терапии, отмечались в общей сложности у 56 из 4009 пациентов (1,4%), получавших тоцилизумаб в ходе контролируемых и открытых клинических исследований. Данные реакции наблюдались, как правило, в период между второй и пятой инфузией тоцилизумаба (см. раздел 4.4.).

При пострегистрационном применении тоцилизумаба отмечались случаи анафилаксии с летальным исходом (см. раздел 4.4.).

Иммуногенность

В общей сложности у 2876 пациентов были проведены анализы на антитела к тоцилизумабу в рамках 6-месячных контролируемых клинических исследований. Из 46

пациентов (1,6%) с антителами к тоцилизумабу в 6 случаях отмечалась значимая лекарственная реакция гиперчувствительности, приведшая в 5 случаях к прекращению лечения. У 30 пациентов (1,1%) выработались нейтрализующие антитела.

Отклонения показателей общего анализа крови

Нейтрофилы

В 6-месячных контролируемых исследованиях явления снижения числа нейтрофилов до уровня ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у 3,4% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БПВП, в сравнении с <0,1% пациентов, получавших плацебо + БПВП. Примерно у половины пациентов снижение АЧН ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ возникло в пределах 8 недель после начала терапии. О снижении числа нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$ сообщалось у 0,3% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БПВП. Сообщалось о случаях инфекций, сопровождавшихся нейтропенией.

Во время двойного слепого контролируемого периода и при длительной экспозиции характер и частота возникновения явлений, связанных с уменьшением числа нейтрофилов, оставались такими же, как и в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

Тромбоциты

В 6-месячных контролируемых исследованиях явления снижения числа тромбоцитов до уровня ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$ отмечались у 1,7% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БПВП, в сравнении с <1% пациентов, получавших плацебо + БПВП. Эти явления снижения уровня тромбоцитов не сопровождались развитием эпизодов кровотечений.

Во время двойного слепого контролируемого периода и при длительной экспозиции характер и частота возникновения явлений, связанных с уменьшением числа тромбоцитов, оставались такими же, как и в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях. При пострегистрационном применении в очень редких случаях сообщалось об эпизодах панцитопении.

Повышение активности «печеночных» трансаминаз

В ходе 6-месячных контролируемых исследований наблюдалось транзиторное повышение показателей АЛТ/АСТ выше $3 \times \text{ВГН}$ у 2,1% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, в сравнении с 4,9% пациентов, получавших МТ, и у 6,5% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БПВП, в сравнении с 1,5% пациентов, получавших плацебо + БПВП. Присоединение к монотерапии тоцилизумабом препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием (например, МТ), приводило к увеличению частоты случаев повышения активности трансаминаз. Повышение показателей АЛТ/АСТ более чем в 5 раз относительно ВГН наблюдалось у 0,7% пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом, и у 1,4% пациентов, получавших тоцилизумаб + БПВП; в большинстве из этих случаев терапия тоцилизумабом была отменена.

В течение двойного слепого контролируемого периода исследования частота случаев повышения уровня непрямого билирубина выше ВГН, оцениваемых в рамках рутинного мониторинга лабораторных показателей, составила 6,2% у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг + БПВП. У 5,8% пациентов наблюдалось повышение уровня непрямого билирубина в диапазоне от >1 до $2 \times \text{ВГН}$, а у 0,4% - $>2 \times \text{ВГН}$.

Во время двойного слепого контролируемого периода и при длительной экспозиции характер и частота возникновения явлений, связанных с повышением активности АЛТ/АСТ, оставались такими же, как и в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

Показатели липидного обмена

В ходе 6-месячных контролируемых исследований часто сообщалось о повышении показателей липидного обмена, таких как общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и/или липопротеины высокой плотности (ЛПВП). При рутинном мониторинге лабораторных показателей примерно у 24% пациентов, получавших тоцилизумаб в рамках проведения клинических исследований, наблюдалось стойкое повышение уровня общего холестерина $\geq 6,2$ ммоль/л, а у 15% - стойкое повышение уровня ЛПНП до $\geq 4,1$ ммоль/л. Повышенные уровни показателей липидного обмена снижались на фоне лечения гиполипидемическими препаратами.

Во время двойного слепого контролируемого периода и при длительной экспозиции характер и частота возникновения явлений, связанных с повышением показателей липидного обмена, оставались такими же, как и в 6-месячных контролируемых клинических исследованиях.

Злокачественные новообразования

Клинических данных недостаточно для оценки потенциальной частоты возникновения злокачественных новообразований после применения тоцилизумаба. Оценка долгосрочной безопасности терапии продолжается.

Кожные реакции

При пострегистрационном применении в редких случаях сообщалось об эпизодах синдрома Стивенса-Джонсона.

COVID-19

Оценка безопасности применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 была основана на результатах 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (исследования ML42528, WA42380 и WA42511), в которых терапию в общей сложности получили 974 пациента. Сбор данных по безопасности в рамках проведения исследования RECOVERY был ограничен и здесь не представлен.

Следующие нежелательные реакции, перечисленные в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA в таблице 2, были отнесены к событиям, которые наблюдались не менее чем у 3% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом, и чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, в объединенной популяции пациентов для оценки безопасности применения препарата в рамках проведения клинических исследований ML42528, WA42380 и WA42511.

Таблица 2. Перечень нежелательных реакций¹, выявленных в объединенной популяции для оценки безопасности в рамках проведения клинических исследований препарата тоцилизумаб у пациентов COVID-19

Системно-органный класс	Часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$
Инфекции и инвазии	инфекция мочевыводящих путей

Нарушения метаболизма и питания	гипокалиемия
Психические нарушения	тревожность, бессонница
Нарушения со стороны сосудов	повышение артериального давления
Желудочно-кишечные нарушения	запор, диарея, тошнота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности «печеночных» трансаминаз

¹Пациенты учитываются один раз в каждой категории независимо от количества реакций.

²Включены реакции, о которых сообщалось в исследованиях WA42511, WA42380 и ML42528.

СВЦ

Безопасность тоцилизумаба при его применении в качестве терапии СВЦ оценивали в ретроспективном анализе данных клинических исследований, в которых 51 пациент получал тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (12 мг/кг у пациентов с массой тела <30 кг) в комбинации с высокой дозой глюкокортикостероидов или без нее для терапии тяжелого или жизнеугрожающего СВЦ, индуцированного препаратами Т-клеток с CAR. В среднем вводилась одна доза тоцилизумаба (диапазон 1-4 дозы).

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

В объединенной популяции пациентов для оценки безопасности в ходе проведения исследований ML42528, WA42380 и WA42511 частота событий, связанных с инфекциями/серьезными инфекциями, была сбалансирована между пациентами с COVID-19, получавшими тоцилизумаб (30,3%/18,6%, n = 974) и плацебо (32,1%/22,8%, n = 483).

Профиль безопасности, наблюдаемый на исходном уровне в группе, получавшей лечение системными глюкокортикостероидами, соответствовал профилю безопасности применения тоцилизумаба в общей популяции, представленному в таблице 2. В данной подгруппе инфекции и серьезные инфекции наблюдались у 27,8% и 18,1% пациентов, получавших тоцилизумаб внутривенно, и у 30,5% и 22,9% пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Изменения лабораторных показателей

Частота изменений, наблюдаемых в лабораторных показателях, была в целом сходной между пациентами с COVID-19, получившими внутривенно одну или две дозы тоцилизумаба, по сравнению с теми, кто получал плацебо в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, за редким исключением. Снижение числа тромбоцитов и нейтрофилов, а также повышение активности АЛТ и АСТ чаще наблюдалось у пациентов, получавших препарат тоцилизумаб, по сравнению с плацебо (см. разделы 4.2. и 4.4.).

сЮИА и пЮИА

Профиль безопасности применения тоцилизумаба в популяции детей обобщен ниже в разделах, касающихся пЮИА и сЮИА. В целом, нежелательные реакции у пациентов с пЮИА и сЮИА были схожи по типу с теми, которые наблюдались у пациентов с РА; см.

раздел 4.8. выше.

Нежелательные реакции у пациентов с пЮИА и сЮИА, получавших тоцилизумаб, перечислены в таблице 3 и представлены в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты развития нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) и нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$).

Таблица 3. Перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся у пациентов с сЮИА или пЮИА, получавших тоцилизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с МТ

Системно-органный класс	Предпочтительный термин (РТ)	Частота возникновения		
		Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$
Инфекции и инвазии				
	инфекции верхних дыхательных путей	пЮИА, сЮИА		
	назофарингит	пЮИА, сЮИА		
Нарушения со стороны нервной системы				
	головная боль	пЮИА	сЮИА	
Желудочно-кишечные нарушения				
	тошнота		пЮИА	
	диарея		пЮИА, сЮИА	
Общие нарушения и реакции в месте введения				
	инфузионные реакции		пЮИА ¹ , сЮИА ²	
Лабораторные и инструментальные данные				
	повышение активности «печеночных» трансаминаз		пЮИА	
	снижение числа нейтрофилов	сЮИА	пЮИА	
	снижение числа тромбоцитов		сЮИА	пЮИА
	повышение уровня холестерина		сЮИА	пЮИА

¹Инфузионные реакции у пациентов с пЮИА включали головную боль, тошноту и повышение артериального давления, но не ограничивались ими.

²Инфузионные реакции у пациентов с сЮИА включали сыпь, крапивницу, диарею, дискомфорт в эпигастрии, артралгию и головную боль, но не ограничивались ими.

исследования.

Нейтрофилы

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей в популяции всех пациентов, получавших тоцилизумаб, снижение числа нейтрофилов до уровня ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 3,7% пациентов.

Тромбоциты

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей в популяции всех пациентов, получавших тоцилизумаб, у 1% пациентов наблюдалось снижение числа тромбоцитов до уровня $\leq 50 \times 10^3/\text{мкл}$, которое не сопровождалось развитием эпизодов кровотечений.

Повышение активности «печеночных» трансаминаз

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей в популяции всех пациентов, получавших тоцилизумаб, явления, связанные с повышением активности АЛТ или АСТ до уровня $\geq 3 \times \text{ВГН}$, наблюдались у 3,7% и <1% пациентов, соответственно.

Показатели липидного обмена

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей в рамках клинического исследования внутривенного применения тоцилизумаба (исследование WA19977) у 3,4% и 10,4% пациентов наблюдалось повышение ЛПНП до уровня $\geq 130 \text{ мг/дл}$ и общего холестерина до уровня $\geq 200 \text{ мг/дл}$ в любой временной точке в ходе терапии, выполняемой в рамках исследования, соответственно, по сравнению с исходным уровнем.

сЮИА

Профиль безопасности препарата тоцилизумаб в/в при сЮИА был изучен у 112 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. В 12-недельной двойной слепой контролируемой части исследования 75 пациентов получали терапию тоцилизумабом (8 мг/кг или 12 мг/кг в зависимости от массы тела). По прошествии 12 недель или в момент перехода на терапию тоцилизумабом из-за ухудшения течения заболевания пациенты получили лечение в рамках открытого расширенного периода исследования.

В целом, нежелательные реакции у пациентов с сЮИА были схожи по типу с теми, которые наблюдались у пациентов с РА (см. раздел 4.8. выше). Частота развития нежелательных реакций у пациентов с сЮИА представлена в таблице 3. По сравнению с популяцией взрослых пациентов с РА, у пациентов с сЮИА чаще наблюдались назофарингит, снижение числа нейтрофилов, повышение активности «печеночных» трансаминаз и диарея. Случаи повышения уровня холестерина в популяции пациентов с сЮИА отмечались реже, чем в популяции взрослых пациентов с РА.

Инфекции

В 12-недельной контролируемой фазе исследования частота возникновения всех инфекций в группе пациентов, получавших тоцилизумаб в/в, составила 344,7 случая на 100 пациенто-лет и 287,0 случая на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших плацебо. В ходе открытого расширенного периода исследования (часть II) общая частота возникновения инфекций осталась сходной и составила 306,6 случая на 100 пациенто-лет.

В 12-недельной контролируемой фазе исследования частота возникновения серьезных

инфекций в группе пациентов, получавших внутривенно препарат тоцилизумаб, составила 11,5 случая на 100 пациенто-лет. Через один год в ходе открытого расширенного периода исследования общая частота возникновения серьезных инфекций осталась стабильной и составила 11,3 случая на 100 пациенто-лет. Серьезные инфекции были сходными с серьезными инфекциями, наблюдавшимися у пациентов с РА, дополнительно отмечались случаи ветряной оспы и отита среднего уха.

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции определяют как все явления, развившиеся во время инфузии или в течение 24 часов после нее. В 12-недельной контролируемой фазе исследования у 4% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб, отмечались явления, произошедшие во время инфузии. Одно явление (ангионевротический отек) было оценено как серьезное и жизнеугрожающее, и пациент был исключен из исследования.

В 12-недельной контролируемой фазе исследования у 16% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб, и у 5,4% пациентов из группы, получавшей плацебо, инфузионная реакция развилась в течение 24 часов после инфузии. В группе, получавшей тоцилизумаб, явления включали сыпь, крапивницу, диарею, дискомфорт в эпигастрии, артралгию и головную боль (но не ограничиваясь ими). Одно из этих явлений (крапивница) было оценено как серьезное.

Клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с введением тоцилизумаба и потребовавшие прекращения терапии, отмечались у 1 из 112 пациентов (<1%), получавших тоцилизумаб в ходе контролируемого исследования, включая открытое клиническое исследование.

Иммуногенность

У всех 112 пациентов на исходном уровне был проведен анализ на антитела к тоцилизумабу. У двух пациентов были обнаружены антитела к тоцилизумабу, при этом у одного из этих пациентов развилась реакция гиперчувствительности, которая привела к прекращению терапии. Частота образования антител к тоцилизумабу может быть недооценена из-за влияния тоцилизумаба на результаты анализа и более высокой концентрации препарата, наблюдаемой у детей по сравнению со взрослыми.

Нейтрофилы

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей, выполняемого в рамках 12-недельной контролируемой фазы исследования, снижение числа нейтрофилов до уровня ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 7% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб; в группе, получавшей плацебо, такого снижения не наблюдалось.

В ходе открытого расширенного периода исследования уменьшение числа нейтрофилов до уровня ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 15% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб.

Тромбоциты

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей, выполняемого в рамках 12-недельной контролируемой фазы исследования, у 3% пациентов из группы, получавшей плацебо, и у 1% пациентов из группы, получавшей тоцилизумаб, наблюдалось снижение числа тромбоцитов до уровня $\leq 100 \times 10^3/\text{мкл}$.

В ходе открытого расширенного периода исследования у 3% пациентов из группы,

получавшей тоцилизумаб, наблюдалось снижение числа тромбоцитов до уровня ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$, которое не сопровождалось развитием эпизодов кровотечений.

Повышение активности «печеночных» трансаминаз

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей, выполняемого в рамках 12-недельной контролируемой фазы исследования, явления, связанные с повышением активности АЛТ или АСТ до уровня $\geq 3 \times \text{ВГН}$, наблюдались у 5% и 3% пациентов соответственно в группе, получавшей тоцилизумаб, и у 0% пациентов в группе, получавшей плацебо.

В ходе открытого расширенного периода исследования явления, связанные с повышением активности АЛТ или АСТ до уровня $\geq 3 \times \text{ВГН}$, наблюдались у 12% и 4% пациентов соответственно в группе, получавшей тоцилизумаб.

Иммуноглобулин G

Уровень IgG снижается во время терапии. Снижение до нижней границы нормы было отмечено у 15 пациентов в определенный момент исследования.

Показатели липидного обмена

В ходе рутинного мониторинга лабораторных показателей, выполняемого в рамках 12-недельной контролируемой фазы исследования (исследование WA18221), у 13,4% и 33,3% пациентов наблюдалось повышение ЛПНП до уровня ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до уровня ≥ 200 мг/дл в любой временной точке в ходе терапии, выполняемой в рамках исследования, соответственно, по сравнению с исходным уровнем.

В ходе открытого расширенного периода исследования (исследование WA18221) у 13,2% и 27,7% пациентов наблюдалось повышение ЛПНП до уровня ≥ 130 мг/дл и общего холестерина до уровня ≥ 200 мг/дл в любой временной точке в ходе терапии, выполняемой в рамках исследования, соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата, с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 17 242-00-29

Факс.: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcip@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Доступные данные о передозировке тоцилизумаба ограничены. В одном случае непреднамеренной передозировки препарата в дозе 40 мг/кг у пациента с множественной миеломой нежелательных реакций не отмечено. Не отмечалось также серьезных нежелательных реакций у здоровых добровольцев, которые получали однократно препарат тоцилизумаб в дозе до 28 мг/кг, хотя наблюдалась нейтропения, требующая снижения дозы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкина.

Код АТХ: L04AC07.

Компларейт является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁. Тоцилизумаб связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований.

Нельзя исключить вероятность отрицательного воздействия тоцилизумаба на противоопухолевую и противоинфекционную защиту организма. Роль ингибирования рецептора ИЛ-6 в развитии опухолей неизвестна.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с COVID-19 при внутривенном введении одной дозы тоцилизумаба 8 мг/кг снижение показателя СРБ до нормальных значений наблюдалось уже на 7-й день.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность при ревматоидном артрите (РА)

Эффективность препарата у пациентов, получавших тоцилизумаб как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом или базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), не зависела от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию возникал быстро (уже на второй неделе), в дальнейшем усиливался и сохранялся более 3 лет.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, существенно снижается индекс активности заболевания по шкале DAS₂₈ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + БПВП. Число пациентов, достигших клинической ремиссии (DAS₂₈ <2,6) на 24 неделе, было значительно больше в группе терапии тоцилизумабом (27,5–33,6%) по сравнению с контрольной группой (0,8–12,1%). К 52 неделе терапии число пациентов, достигших DAS₂₈ <2,6, увеличивается до 47% по сравнению с 33% на 24 неделе терапии. Хороший или удовлетворительный ответ по критериям EULAR отмечался чаще у пациентов, получавших тоцилизумаб, чем получавших плацебо + БПВП. Через 2 года терапии тоцилизумабом/МТ у 14% пациентов наблюдался значительный клинический ответ (АКР₇₀ (критерии Американской Коллегии Ревматологов, АКР) сохранялся на протяжении 24 недель и более).

Рентгенологическая оценка

У 83% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом/МТ в течение года, не зарегистрировано прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) по сравнению с 67% пациентов, получавших плацебо/МТ. Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет терапии. У 93% пациентов отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии.

Показатели качества жизни

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (монотерапия или в сочетании с БПВП), по сравнению с теми, кто получал МТ/БПВП, наблюдалось клинически значимое улучшение функциональной активности (по индексу HAQ-DI), снижение утомляемости (по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости FACIT-Fatigue), а также улучшение как показателей физического, так и показателей психического здоровья по опроснику SF-36.

Лабораторные показатели

После введения тоцилизумаба происходит быстрое снижение средних значений острофазовых показателей, С-реактивного белка, СОЭ, сывороточного амилоида А и фибриногена, снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений, а также увеличение гемоглобина, которое в наибольшей степени наблюдалось у пациентов с хронической анемией, связанной с РА.

Клиническая эффективность у пациентов с ранним ревматоидным артритом (ppa), ранее не получавших терапию МТ

При применении тоцилизумаба в монотерапии в дозе 8 мг/кг и тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели в комбинации с МТ индекс активности заболевания по шкале DAS₂₈ существенно снижается в группах, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ. Число пациентов, достигших клинической ремиссии (DAS₂₈ <2,6) на 24 неделе, значительно больше в группах, получавших тоцилизумаб (38,7–44,8%), по сравнению с группой монотерапии МТ (15%). К 52 неделе число пациентов, достигших DAS₂₈ <2,6 в группах терапии тоцилизумабом, увеличивается до 39,4–49% по сравнению с 19,5% в группе монотерапии МТ. Число пациентов, достигших ответа АКР₂₀, АКР₅₀, АКР₇₀, также существенно выше в группах терапии тоцилизумабом (70,2-74,5%; 47,6-56,9%; 30,1-38,6% на 24 неделе и 63-

67,2%; 49,3-55,9%; 36-43,1% на 52 неделе, соответственно) по сравнению с группой монотерапии МТ (65,2%; 43,2%; 25,4% на 24 неделе и 57,1%; 40,8%; 28,9% на 52 неделе, соответственно).

Рентгенологическая оценка

Отсутствие прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) наблюдается у 82–83% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии или в комбинации с МТ, по сравнению с 73% пациентов в группе монотерапии МТ.

Показатели качества жизни

Клинически значимое улучшение функциональной активности по индексу HAQ-DI наблюдается у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии или комбинации с МТ, по сравнению с теми, кто получал монотерапию МТ.

При монотерапии тоцилизумабом (в дозе 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели у пациентов с РА, с непереносимостью МТ или при нецелесообразности продолжения терапии МТ (в том числе при неадекватном ответе на терапию МТ)) наблюдалось более выраженное статистически значимое снижение активности заболевания по шкале DAS₂₈ по сравнению с монотерапией адалимумабом (в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели). Количество пациентов, ответивших на терапию с показателями DAS₂₈ <2,6 и DAS₂₈ ≤3,2, было больше при терапии тоцилизумабом, чем при терапии адалимумабом (39,9% в сравнении с 10,5% и 51,5% в сравнении с 19,8%, соответственно). Ответы АКР₂₀, АКР₅₀, АКР₇₀ наблюдались у 65%, 47,2%, 32,5% пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с 49,4%, 27,8%, 17,9% пациентов, получавших адалимумаб.

Клиническая эффективность при COVID-19

Исследование совместной исследовательской группы RECOVERY (рандомизированная оценка терапии по поводу COVID-19) у госпитализированных взрослых пациентов с диагнозом COVID-19

Исследование RECOVERY представляло собой крупномасштабное, рандомизированное, контролируемое, открытое, многоцентровое платформенное исследование, проведенное в Великобритании для оценки эффективности и безопасности потенциальных вариантов терапии у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19. Все пациенты, подходящие для включения в исследование, получали стандартную терапию и прошли начальную (основную) рандомизацию. Пациенты, подходящие для включения в исследование, имели подозреваемую на основании клинических признаков или лабораторно подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2 и не имели медицинских противопоказаний к применению любого из рассматриваемых в исследовании видов терапии. Пациенты с клиническими подтверждениями прогрессирующей инфекции COVID-19 (определяемыми как уровень сатурации крови кислородом (SpO₂) <92% при дыхании атмосферным воздухом или получение терапии кислородом, а также уровень СРБ ≥75мг/л) могли пройти вторую рандомизацию в группы, получавшие либо тоцилизумаб внутривенно, либо только стандартную терапию.

Анализы эффективности были проведены в популяции в соответствии с назначенным

лечением (*intent-to-treat, ITT*), которая включала в себя 4116 рандомизированных пациентов: 2022 пациента были рандомизированы в группу, получавшую тоцилизумаб + стандартную терапию, 2094 пациента – в группу, получавшую только стандартную терапию. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания популяции ITT были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии.

Средний возраст участников составлял 63,6 года (стандартное отклонение [CO]: 13,6 года). Большинство пациентов были мужского пола (67%) и относились к европеоидной расе (76%). Медиана (диапазон) значений уровня СРБ составляла 143 мг/л (75–982). На исходном уровне 0,2% (N=9) пациентов не получали дополнительный кислород, 45% пациентов требовалась низкопоточная кислородная терапия, 41% пациентов требовалась высокопоточная кислородная терапия и 14% пациентов требовалась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ); 82% пациентов получали системные глюкокортикостероиды. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были сахарный диабет (28,4%), заболевание сердца (22,6%) и хроническая болезнь легких (23,3%).

Первичным показателем исхода было время до момента смерти в период до дня 28. Отношение рисков, демонстрирующее сравнение группы, получавшей тоцилизумаб + стандартную терапию, с группой, получавшей только стандартную терапию, составило 0,85 (95% ДИ: от 0,76 до 0,94), статистически значимый результат ($p=0,0028$). Расчетные показатели вероятности смерти ко дню 28 составили 30,7% и 34,9% в группах, получавших тоцилизумаб и только стандартную терапию, соответственно. Расчетная разность рисков составила -4,1% (95% ДИ: от -7,0 до -1,3%), что согласуется с результатами первичного анализа. Отношение рисков в заранее определенной подгруппе пациентов, получавших системные глюкокортикостероиды на исходном уровне, составляло 0,79 (95% ДИ: от 0,70 до 0,89), а в заранее определенной подгруппе пациентов, не получавших системные глюкокортикостероиды на исходном уровне, отношение рисков составило 1,16 (95% ДИ: от 0,91 до 1,48).

Медиана времени до выписки из стационара составляла 19 дней в группе, получавшей тоцилизумаб + стандартную терапию, и >28 дней в группе, получавшей стандартную терапию (отношение рисков [95% ДИ] = 1,22 [от 1,12 до 1,33]).

Среди пациентов, которым не требовалась инвазивная ИВЛ на исходном уровне, доля пациентов, у которых появилась потребность в ИВЛ или наступила смерть ко дню 28, составляла 35% (619/1754) в группе, получавшей тоцилизумаб + стандартную терапию, и 42% (754/1800) в группе, получавшей только стандартную терапию (отношение рисков [95% ДИ] = 0,84 [от 0,77 до 0,92] $p<0.0001$).

Исследование ML42528 (EMPACTA)

Исследование ML42528 представляло собой глобальное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности применения тоцилизумаба для внутривенного введения в комбинации со стандартной терапией у госпитализированных взрослых пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, не находящихся на ИВЛ. Для включения в исследование подходили пациенты в возрасте, по меньшей мере, 18 лет, имевшие инфекцию SARS-CoV-2, подтвержденную положительным результатом теста методом

полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), имевшие пневмонию, подтвержденную результатами рентгенологического исследования, и уровень SpO₂ <94% при дыхании атмосферным воздухом. Стандартная терапия могла включать в себя противовирусную терапию, применение системных глюкокортикостероидов в низких дозах и поддерживающую терапию. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие одну инфузию тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, при максимальной дозе 800 мг, либо плацебо. Если клинические признаки или симптомы ухудшались или не улучшались, могла быть введена одна дополнительная инфузия тоцилизумаба или плацебо по слепой схеме через 8-24 часа после проведения первой инфузии.

Из 389 пациентов, которые были рандомизированы, анализы эффективности были проведены в модифицированной популяции в соответствии с назначенным лечением (*modified intent-to-treat, mITT*), которая включала в себя пациентов, получивших любое количество исследуемого лекарственного препарата (249 пациентов в группе тоцилизумаба; 128 пациентов в группе плацебо). Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были в целом сбалансированы между группами терапии. В популяции mITT (n=377) на момент рандомизации медиана возраста составляла 57 лет (диапазон: от 20 до 95); 59,2% пациентов были мужского пола, 56% пациентов имели испанское или латиноамериканское этническое происхождение, 52,8% пациентов принадлежали к европеоидной расе, 20,4% пациентов были американскими индейцами/представителями коренного населения Аляски, 15,1% пациентов были представителями негроидной расы/афроамериканцами и 1,6% пациентов были представителями монголоидной расы. На исходном уровне 35 (9,3%) пациентов не получали дополнительный кислород, 242 (64,2%) пациентам требовалась низкопоточная кислородная терапия и 100 (26,5%) пациентам требовалась высокопоточная кислородная терапия. Медиана времени с момента возникновения симптомов составляла 8,0 дня. На исходном уровне в обеих группах терапии в совокупности 72,7% пациентов получали системные глюкокортикостероиды и 47,7% пациентов получали ремдесивир. Значения медианы (диапазон) уровня СРБ и ферритина составляли, соответственно, 136,10 мг/л (2,5–3776,0) и 1,4 пмоль/мл (0,03-122,3). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (48,3%), сахарный диабет (40,6%), гиперлипидемия (27,6%) и ожирение (24,4%).

Первичной конечной точкой оценки эффективности была совокупная доля пациентов, у которых появилась потребность в ИВЛ или наступила смерть ко дню 28. Для пациентов, которые получали тоцилизумаб, наблюдалось статистически значимое улучшение в отношении времени до прогрессирования до ИВЛ или смерти в сравнении с пациентами, которые получали плацебо (значение p для логрангового критерия = 0,0360; ОР [95% ДИ] = 0,56 [от 0,33 до 0,97]). Совокупная доля пациентов, у которых появилась потребность в ИВЛ или наступила смерть ко дню 28 (оценка с использованием метода Каплана-Мейера), составила 12,0% (95% ДИ: от 8,52 до 16,86%) в группе, получавшей тоцилизумаб, и 19,3% (95% ДИ: от 13,34 до 27,36%) в группе, получавшей плацебо.

Медиана времени до выписки из стационара либо «готовности к выписке» за период до дня 28 составляла 6,0 дня в группе, получавшей тоцилизумаб, и 7,5 дня в группе, получавшей плацебо (отношение рисков = 1,16 [95% ДИ: от 0,91 до 1,48]).

Показатель смертности на день 28 составлял 10,4% в группе, получавшей тоцилизумаб,

в сравнении с 8,6% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): 2,0% [95% ДИ: от -5,2 до 7,8%]). Показатель смертности на день 60 (ретроспективный анализ) составлял 11,2% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении с 10,9% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): 0,5% [95% ДИ: от -6,9 до 6,8%]).

Исследование WA42380 (COVACTA)

Исследование WA42380 представляло собой глобальное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности применения тоцилизумаба для внутривенного введения в комбинации со стандартной терапией у взрослых пациентов, госпитализированных с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Для включения в исследование подходили пациенты в возрасте, по меньшей мере, 18 лет, имевшие инфекцию SARS-CoV-2, подтвержденную положительным результатом теста методом ОТ-ПЦР, имевшие пневмонию, подтвержденную результатами рентгенологического исследования, и показатель $SpO_2 \leq 93\%$ при дыхании атмосферным воздухом, либо отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе 300 мм рт. ст. или менее. Стандартная терапия могла включать в себя противовирусную терапию, применение глюкокортикостероидов в низких дозах, применение реконвалесцентной плазмы и другую поддерживающую терапию. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие одну инфузию тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, при максимальной дозе 800 мг, либо плацебо. Если клинические признаки или симптомы ухудшались или не улучшались, могла быть введена одна дополнительная инфузия тоцилизумаба или плацебо по слепой схеме, через 8–24 часа после проведения первой инфузии.

Из 452 пациентов, которые были рандомизированы, анализы эффективности были проведены в популяции mITT, которая включала в себя пациентов, получивших любое количество исследуемого лекарственного препарата (294 пациента в группе тоцилизумаба; 144 пациента в группе плацебо). Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были в целом сбалансированы между группами терапии. Для популяции mITT в целом (n=438) на момент рандомизации медиана возраста составляла 62 года (диапазон: 22–96, при этом 44,3% пациентов были в возрасте 65 лет или старше); 69,9% пациентов были мужского пола, 32,2% пациентов были испанского или латиноамериканского этнического происхождения, 57,5% пациентов принадлежали к европеоидной расе, 15,1% пациентов были представителями негроидной расы/афроамериканцами и 8,7% пациентов были представителями монголоидной расы. На исходном уровне 3,4% пациентов не получали дополнительный кислород, 27,9% пациентов получали низкопоточную кислородную терапию, 30,4% пациентов находились на неинвазивной ИВЛ или получали высокопоточную кислородную терапию и 38,4% пациентов находились на инвазивной ИВЛ. Медиана времени с момента возникновения симптомов составляла 11,0 дней. На исходном уровне в обеих группах терапии в совокупности 22,4% пациентов получали системные глюкокортикостероиды и 5,7% пациентов получали ремдесивир. Значения медианы (диапазон) уровня ИЛ-6, СРБ и ферритина составляли, соответственно, 85,8 нг/л (3,1–4020), 155,15 мг/л (1,1–499,6) и 2,20 пмоль/мл (0,0–75,3). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (62,1%), сахарный

диабет (38,1%), нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (28,1%) и ожирение (20,5%).

Первичной конечной точкой для оценки эффективности был клинический статус в день 28, оцениваемый с использованием порядковой шкалы со следующими 7 категориями:

1. выписан из стационара (либо «готов к выписке», что определяется как достижение нормальной температуры тела и частоты дыхания, а также стабильного уровня сатурации крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом или при использовании ≤ 2 л дополнительного кислорода);
2. в общей палате (или «готов к переводу в общую палату»), без потребности в дополнительном кислороде;
3. в общей палате (или «готов к переводу в общую палату»), требуется дополнительный кислород;
4. в отделении интенсивной терапии или в общей палате, требуется неинвазивная вентиляция легких или высокопоточная кислородная терапия;
5. в отделении интенсивной терапии, требуется интубация или ИВЛ;
6. в отделении интенсивной терапии, требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация или ИВЛ и дополнительная поддержка органов (например, применение вазопрессорных препаратов, заместительная почечная терапия);
7. смерть.

При сравнении группы, получавшей тоцилизумаб, с группой, получавшей плацебо, не было выявлено статистически значимого различия в распределении оценок клинического статуса по порядковой шкале с 7 категориями в день 28. Медиана категории клинического статуса в день 28 была категория 1,0 в группе, получавшей тоцилизумаб, и 2,0 в группе, получавшей плацебо (отношение шансов (ОШ) 1,19 [95% ДИ: 0,81, 1,76]).

Медиана времени до выписки из стационара либо «готовности к выписке» за период до дня 28 составляла 20 дней в группе, получавшей тоцилизумаб, и 28 дней в группе, получавшей плацебо (отношение рисков = 1,35 [95% ДИ: от 1,02 до 1,79]).

Показатель смертности на день 28 составлял 19,7% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении с 19,4% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): 0,3% [95% ДИ: от -7,6 до 8,2]). Показатель смертности на день 60 составлял 24,5% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении с 25,0% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): -0,5% [95% ДИ: от -9,1 до 8,0]).

Исследование WA42511 (REMDACTA)

Исследование WA42511 представляло собой глобальное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование III фазы, проведенное с целью оценки эффективности и безопасности применения тоцилизумаба для внутривенного введения в комбинации с ремдесивиром в сравнении с соответствующим плацебо в комбинации с ремдесивиром, у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Для включения в исследование подходили пациенты в возрасте, по меньшей мере, 12 лет с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, включая положительный результат теста методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и пневмонией, подтвержденной результатами рентгенологического

исследования, которым требовался дополнительный кислород в количестве >6 л/мин для поддержания уровня $SpO_2 >93\%$. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие по слепой схеме либо тоцилизумаб + ремдесивир, либо соответствующее плацебо + ремдесивир. Исследуемую терапию применяли в комбинации со стандартной терапией в соответствии с локальными руководствами (например, глюкокортикостероиды, поддерживающая терапия). Пациенты, распределенные в группу лечения комбинацией тоцилизумаб + ремдесивир, получили одну инфузию тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, при максимальной дозе 800 мг, а пациенты, распределенные в группу лечения комбинацией плацебо + ремдесивир, получили одну инфузию плацебо. В обеих группах в случаях, если клинические признаки или симптомы ухудшались или не улучшались, могла быть введена одна дополнительная инфузия тоцилизумаба или плацебо по слепой схеме, через 8–24 часа после проведения первой инфузии.

Из 649 пациентов, которые были рандомизированы, анализы эффективности были проведены в популяции mITT, которая включала в себя пациентов, получивших любое количество тоцилизумаба/плацебо (430 пациентов в группе лечения комбинацией тоцилизумаб + ремдесивир; 210 пациентов в группе лечения комбинацией плацебо + ремдесивир). Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были в целом сбалансированными между группами терапии. Для популяции mITT в целом ($n=640$) на момент рандомизации медиана возраста составляла 60 лет (диапазон: от 20 до 93 лет, при этом 38,3% пациентов были в возрасте 65 лет или старше); 63,3% пациентов были мужского пола, 51,6% пациентов были испанского или латиноамериканского этнического происхождения, 67% пациентов принадлежали к европеоидной расе, 10,9% пациентов были представителями негроидной расы/афроамериканцами и 3,4% пациентов были представителями монголоидной расы. На исходном уровне 6,6% пациентов получали низкопоточную кислородную терапию, 79,8% пациентов находились на неинвазивной ИВЛ или получали высокопоточную кислородную терапию и 13,6% пациентов находились на инвазивной ИВЛ. Медиана времени с момента возникновения симптомов составляла 8 дней. На исходном уровне большинство пациентов получали глюкокортикостероиды (84,2% во всех группах терапии в совокупности). Значения медианы (диапазон) уровня СРБ и ферритина составляли 98,20 мг/л (1,3–418,3) и 2,13 пмоль/мл (0,1–30,8), соответственно. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (61,7%), сахарный диабет (39,5%) и ожирение (27%).

Первичной конечной точкой для оценки эффективности было время с момента рандомизации до выписки из стационара либо «готовности к выписке» за период до дня 28. Не было выявлено статистически значимой разницы между группами терапии в отношении времени до выписки из стационара либо «готовности к выписке» за период до дня 28 (отношение рисков: 0,965 [95% ДИ: от 0,78 до 1,19]) или времени до начала использования ИВЛ или смерти за период до дня 28 (отношение рисков: 0,980 [95% ДИ: от 0,72 до 1,34]).

Показатель смертности на день 28 составлял 18,1% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении с 19,5% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): -1,3% [95% ДИ: от -7,8 до 5,2%]). Показатель смертности на день 60 составлял 22,6% в группе, получавшей тоцилизумаб, в сравнении

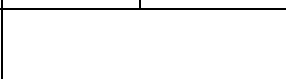




с 25,7% в группе, получавшей плацебо (взвешенная разница (группа тоцилизумаба – группа плацебо): -3,0% [95% ДИ: от -10,1 до 4%]).

Метаанализ по результатам исследований RECOVERY, EMPACTA (исследование ML42528), COVACTA (исследование WA42380) и REMDACTA (исследование WA42511) для пациентов, получавших терапию системными глюкокортикостероидами на исходном уровне

Метаанализ на уровне исследований был проведен по результатам 3 исследований компании Рош и исследования RECOVERY. Для каждого исследования была введена оценка отношения рисков для времени до момента смерти за период до дня 28 в подгруппе пациентов, получавших системные кортикостероиды на исходном уровне (тоцилизумаб: 597 пациентов, и плацебо: 313 пациентов из исследований компании Рош; тоцилизумаб: 1664 пациента, и стандартная терапия: 1721 пациент из исследования RECOVERY).

Комбинированный показатель отношения рисков указывал на то, что терапия тоцилизумабом (n=2261) приводила к относительному уменьшению на 19% риска смерти за период до дня 28 (отношение рисков = 0,81; 95% ДИ: 0,72, 0,90; p=0,0002) в сравнении со стандартной терапией (n=2034).

Рисунок 1. Метаанализ времени до момента смерти за период до дня 28 в субпопуляции пациентов, получавших кортикостероиды на исходном уровне.

Исследование	Всего	n	СТ случаи смерти (%)	n	ТЦЗ случаи смерти (%)	V	В пользу		Отношение рисков [95% ДИ]
							ТЦЗ	СТ	
WA42380	97	41	12 (29,3%)	56	14 (25,0%)	6,38			0,86 [0,40, 1,87]
ML42528	274	91	10 (11,0%)	183	23 (12,6%)	6,94			1,14 [0,54, 2,40]
WA42511	539	181	39 (21,5%)	358	69 (19,3%)	24,66			0,89 [0,60, 1,33]
RECOVERY	3385	1721	600 (34,9%)	1664	482 (29,0%)	266,46			0,79 [0,70, 0,89]
Объединенные результаты (модель с фиксированными эффектами, значение p = 0,0002) Гетерогенность: (Q = 1,2388, df = 3, p = 0,7437; I ² = 0,0000%, H ² = 0,4129)									0,81 [0,72, 0,90]
							0.5 1 1.5 2 Наблюдаемый исход		

Отношение рисков Кокса для исследований компании Рош. Логранговый показатель О-Е для исследования RECOVERY, в котором значение ОР было вычислено путем принятия $\ln(OR)$ равным $(O-E)/V$ при нормальной дисперсии $1/V$.

Модель с фиксированными эффектами, в которую $\ln(OR)$ был включен в качестве ответа и V – в качестве весов для оценки объединенного эффекта.

СТ = стандартная терапия, ТЦЗ = тоцилизумаб

Источник данных компании Рош:

root/clinical_studies/R04877533/share/pool_COVID19/prod/outdata_vad

Клиническая эффективность при СВЦ

Эффективность препарата тоцилизумаб в качестве терапии СВЦ оценивали в ретроспективном анализе данных клинических исследований препаратов Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR), а именно тисагенлеклейцела и аксикабтагена цилолейцела, которые применялись для лечения гематологических новообразований. Пациенты получали тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (12 мг/кг у пациентов с массой тела <30 кг) в комбинации с высокой дозой глюкокортикостероидов или без нее в качестве терапии тяжелого или жизнеугрожающего СВЦ; в анализ был включен только первый эпизод СВЦ. Популяция для оценки эффективности в группе тисагенлеклейцела включала 28 мужчин и 23 женщины (всего 51 пациент), медиана возраста составила 17 лет (диапазон: 3-68 лет). Медиана времени от начала СВЦ до введения первой дозы тоцилизумаба составила 3 дня (диапазон: 0-18 дней). Разрешение СВЦ определялось как отсутствие лихорадки и необходимости применения вазопрессоров, как минимум, в течение 24 часов. Пациентов считали ответившими на терапию, если СВЦ разрешался в течение 14 дней после введения первой инфузии тоцилизумаба, если потребовалось не более, чем 2 инфузии тоцилизумаба, и в случае, если не потребовалось применения каких-либо других препаратов, за исключением препарата тоцилизумаба и глюкокортикостероидов. У 39 пациентов (76.5%; 95% ДИ: 62.5%-87.2%) был достигнут ответ. В независимой группе аксикабтагена цилолейцела, включавшей 15 пациентов (диапазон: 9-75 лет) с СВЦ, у 53% пациентов был достигнут ответ.

Дети

Клиническая эффективность при полиартикулярном ювенильном идиопатическом артрите (пЮИА)

Ответы АКР₃₀, АКР₅₀, АКР₇₀, АКР₉₀ были получены у 89,4%, 83,0%, 62,2% и 26,1% пациентов, соответственно. Доля пациентов с ответом АКР₃₀, АКР₅₀, АКР₇₀ на 40 неделе терапии относительно показателей на начало терапии составила 74,4%, 73,2% и 64,6%, соответственно.

Клиническая эффективность при системном ювенильном идиопатическом артрите (сЮИА)

Эффективность тоцилизумаба для лечения активного сЮИА изучалась в 12-недельном рандомизированном, двойном слепом плацебо контролируемом периоде исследования с 2 параллельными группами. На 12 неделе доля пациентов, достигших ответа АКР₃₀, АКР₅₀, АКР₇₀, АКР₉₀ при ЮИА, также была больше в группе терапии тоцилизумабом, чем в группе плацебо: 90,7% в сравнении с 24,3%; 85,3% в сравнении с 10,8%; 70,7% в сравнении с 8,1%; 37,3% в сравнении с 5,4%, соответственно ($p < 0,0001$). Ответ на терапию сохранялся и в открытом расширенном периоде исследования.

Системные эффекты

У 85% пациентов, имевших исходно лихорадку, через 12 недель терапии тоцилизумабом лихорадка отсутствовала по сравнению с 21% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,0001$). Кроме того, у 64% пациентов, имевших сыпь исходно, через 12 недель

терапии тоцилизумабом сыпь отсутствовала по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо ($p=0,0008$).

Наблюдалось значимое снижение интенсивности болевого синдрома в группе терапии тоцилизумабом по сравнению с плацебо на 12 неделе. Скорректированное среднее изменение оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) после 12 недель терапии

тоцилизумабом соответствовало 41 пункту (от 0 до 100 пунктов) по сравнению с 1 пунктом у пациентов, получавших плацебо ($p<0,0001$). Системные эффекты сохранялись и в продолжающемся открытом расширенном периоде исследования.

Снижение дозы глюкокортикостероидов

У 8 из 31 пациента в группе плацебо и у 48 из 70 пациентов в группе тоцилизумаба, получавших глюкокортикостероиды исходно, наблюдался ответ АКР₇₀ при ЮИА на 6 или 8 неделе, что позволило снизить дозу глюкокортикостероидов. При этом 24% пациентов в группе тоцилизумаба и 3% пациентов в группе плацебо смогли снизить дозу глюкокортикостероидов как минимум на 20% без последующего снижения частоты ответа по критериям АКР₃₀ при ЮИА или возникновения системных проявлений к 12 неделе ($p=0,028$). Снижение дозы глюкокортикостероидов продолжилось, при этом 44 пациента не получали глюкокортикостероиды на 44 неделе, и ответы АКР не изменялись.

Показатели качества жизни

На 12 неделе доля пациентов в группе тоцилизумаба, демонстрирующих минимальное клинически значимое улучшение показателя по опроснику СНАQ-DI (определенного как снижение индивидуального общего балла на $\geq 0,13$), была значительно выше, чем доля пациентов в группе плацебо – 77% в сравнении с 19%, соответственно ($p<0,0001$). Ответы сохранялись и в продолжающемся открытом расширенном периоде исследования.

Лабораторные показатели

Исходно у 67% пациентов из группы тоцилизумаба содержание гемоглобина было ниже нормального диапазона. У 80% из этих пациентов на 12 неделе наблюдалось увеличение гемоглобина в пределах нормального диапазона по сравнению с 7% пациентов в группе плацебо ($p<0,0001$). У 88% пациентов из группы тоцилизумаба, имевших исходно сниженное содержание гемоглобина, его уровень увеличился на ≥ 10 г/л к 6 неделе, в группе плацебо частота повышения составила 3% ($p<0,0001$).

Доля пациентов, имевших исходно тромбоцитоз и у которых на 12 неделе наблюдалось нормальное число тромбоцитов, была выше в группе тоцилизумаба по сравнению с группой плацебо – 90% в сравнении с 4% ($p<0,0001$).

После введения тоцилизумаба происходило быстрое снижение средних значений острофазовых показателей: С-реактивного белка, СОЭ и сывороточного амилоида А.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика препарата характеризуется нелинейным выведением, представляющим комбинацию линейного клиренса и выведения по Михаэлис-Ментен. Нелинейная часть выведения тоцилизумаба приводит к более чем дозозависимому увеличению экспозиции. Фармакокинетические параметры тоцилизумаба не меняются

с течением времени. Так как общий клиренс зависит от концентрации тоцилизумаба в сыворотке, период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба также является зависимым от его концентрации и может быть рассчитан только при наличии значения сывороточной концентрации. Популяционный ФК анализ, проведенный во всех популяциях пациентов, не выявил связи между кажущимся клиренсом и наличием антител к тоцилизумабу.

Ревматоидный артрит

ФК тоцилизумаба сопоставима у здоровых добровольцев и пациентов с РА.

Таблица 4. Прогнозируемые средние ФК параметры (\pm стандартное отклонение, CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с РА

Параметр	4 мг/кг 1 раз в 4 недели	8 мг/кг 1 раз в 4 недели
Максимальная концентрация, (C_{max}), МКГ/МЛ	83,8 \pm 23,1	182 \pm 50,4
Минимальная концентрация, (C_{trough}), МКГ/МЛ	0,5 \pm 1,5	15,9 \pm 13,1
Средняя концентрация (C_{mean}), МКГ/МЛ	17,8 \pm 6,1	56,6 \pm 19,3
Кумулятивная C_{max}	1,01	1,09
Кумулятивная C_{trough}	2,62	2,47
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{τ})*	1,09	1,32

* τ – на протяжении 4 недель

При высоких значениях концентрации тоцилизумаба в сыворотке линейный клиренс преобладает над общим клиренсом тоцилизумаба, и конечный период полувыведения составляет приблизительно 21,5 дней (на основе приблизительных параметров популяции пациентов). В то время как после внутривенного введения (в/в) C_{max} дозозависимо увеличивается между дозами 4 мг/кг и 8 мг/кг каждые 4 недели, более чем дозозависимое увеличение наблюдалось для C_{mean} и C_{trough} . В равновесном состоянии значения C_{mean} и C_{trough} были в 3, и 32 раза выше при применении тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг по сравнению с дозой 4 мг/кг, соответственно.

Коэффициенты накопления AUC и C_{max} после многократного применения тоцилизумаба в дозах 4 мг/кг и 8 мг/кг каждые 4 недели были ниже, чем коэффициенты накопления C_{trough} (2,62 и 2,47), благодаря участию нелинейного клиренса при более низких концентрациях тоцилизумаба.

Более 90% равновесного состояния при C_{max} достигается после первой в/в инфузии; 90% равновесное состояние при AUC_{τ} и C_{mean} достигается после первой и третьей в/в инфузии тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг и 8 мг/кг, соответственно; приблизительно 90% равновесное состояние при C_{trough} достигается после четвертой в/в инфузии тоцилизумаба.

Масса тела является значимым фактором, влияющим на ФК тоцилизумаба. При в/в инфузии, рассчитанной в мг на кг массы тела, у пациента с массой тела ≥ 100 кг ожидается

более высокая средняя экспозиция в равновесном состоянии по сравнению со средним значением в популяции пациентов. Таким образом, не рекомендуется увеличение дозы препарата выше 800 мг на одну инфузию у пациентов с массой тела ≥ 100 кг (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

После внутривенного применения приблизительно 90% равновесное состояние достигается к двенадцатой неделе при введении в дозе 10 мг/кг (масса тела < 30 кг) и к шестнадцатой неделе при введении в дозе 8 мг/кг (масса тела ≥ 30 кг).

Таблица 5. Прогнозируемые средние ФК параметры (\pm стандартное отклонение, CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с пЮИА

Параметр тоцилизумаба	8 мг/кг 1 раз в 4 недели (масса тела ≥ 30 кг)	10 мг/кг 1 раз в 4 недели (масса тела < 30 кг)
Максимальная концентрация (C_{max}), МКГ/мл	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
Минимальная концентрация (C_{trough}), МКГ/мл	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
Средняя концентрация (C_{mean}), МКГ/мл	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 7,84
Кумулятивная C_{max}	1,04	1,01
Кумулятивная C_{trough}	2,22	1,43
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_t)*	1,16	1,05

* t – на протяжении 4 недель

Системный ювенильный идиопатический артрит

После внутривенного применения приблизительно 90% равновесное состояние достигается к восьмой неделе при введении в дозе 12 мг/кг и 8 мг/кг 1 раз в 2 недели.

Таблица 6. Прогнозируемые средние ФК параметры (\pm стандартное отклонение, CO) тоцилизумаба при равновесном состоянии у пациентов с сЮИА

Параметр тоцилизумаба	8 мг/кг 1 раз в 2 недели (масса тела ≥ 30 кг)	10 мг/кг 1 раз в 2 недели (масса тела < 30 кг)
Максимальная концентрация (C_{max}), МКГ/мл	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
Минимальная концентрация (C_{trough}), МКГ/мл	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
Средняя концентрация (C_{mean}), МКГ/мл	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0

Кумулятивная C_{max}	1,42	1,37
Кумулятивная C_{trough}	3,20	3,41
Кумулятивная C_{mean} или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_t)*	2,01	1,95

* t – на протяжении 4 недель

ФК параметры тоцилизумаба у пациентов в возрасте до 2-х лет были сопоставимы с ФК параметрами у пациентов старше 2-х лет с массой тела <30 кг при внутривенном применении тоцилизумаба (в дозе 12 мг/кг каждые 2 недели).

COVID-19

Фармакокинетику тоцилизумаба у взрослых пациентов с COVID-19 оценивали в исследованиях WA42380 (COVACTA) и CA42481 (MARIPOSA) посредством популяционного фармакокинетического анализа, в который было включено 380 взрослых пациентов. Пациенты получали одну или две внутривенные инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг, которые вводили с интервалом, как минимум, 8 часов.

Таблица 7. Расчетные средние ($\pm CO$) фармакокинетические параметры после внутривенного введения тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг

Параметр	8 мг/кг	
	Одна доза	Две дозы
Максимальная концентрация (C_{max}), мкг/мл	154 (34,9)	296 (64,7)
Концентрация на 28 день ($C_{день28}$), мкг/мл	0,934 (1,93)	8,94 (8,5)

В ходе популяционного фармакокинетического анализа масса тела и тяжесть заболевания были определены как значимые ковариаты, которые оказывают влияние на фармакокинетику тоцилизумаба. При режиме дозирования тоцилизумаба 8 мг/кг и максимальной дозой 800 мг в рамках отдельной категории порядковой шкалы (ПШ) по сравнению с пациентами со средней массой тела 80 кг у пациентов с массой тела менее 60 кг экспозиция была на 20% ниже. Экспозиция у пациентов с массой тела более 100 кг находилась в том же диапазоне экспозиций, что и у пациентов со средней массой тела 80 кг. Для пациента с массой тела 80 кг экспозиция снижалась с увеличением тяжести заболевания, для каждой последующей категории ПШ, экспозиция соответственно снижалась на 13%.

Распределение

После внутривенного введения тоцилизумаба претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с ревматоидным артритом центральный объем распределения составляет 3,5 л, периферический объем распределения составляет 2,9 л, а объем распределения в устойчивом состоянии составляет 6,4 л.

У детей с пЮИА центральный объем распределения составляет 1,98 л, периферический объем распределения составляет 2,1 л, а объем распределения в устойчивом состоянии

составляет 4,08 л.

У детей с сЮИА центральный объем распределения составляет 1,87 л, периферический объем распределения составляет 2,14 л, а объем распределения в устойчивом состоянии составляет 4,01 л.

У взрослых пациентов с COVID-19 объем распределения в центральной камере составляет 4.52 л, в периферической камере – 4.23, таким образом, объем распределения составляет 8.75 л.

Выведение

Общий клиренс тоцилизумаба зависит от концентрации и представляет собой сумму линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс составляет 12.5 мл/ч у пациентов с РА, 5.8 мл/ч у детей с пЮИА и 5.7 мл/ч у детей с сЮИА. Нелинейный клиренс, зависящий от концентрации, имеет наибольшее значение при низких концентрациях тоцилизумаба. При более высоких концентрациях тоцилизумаба преобладает линейный клиренс в связи с насыщением пути нелинейного клиренса. Так как общий клиренс зависит от сывороточной концентрации тоцилизумаба, период полувыведения ($t_{1/2}$) тоцилизумаба также является зависимым от его концентрации и может быть рассчитан только при наличии значения сывороточной концентрации.

При РА зависимый от концентрации кажущийся $t_{1/2}$ для тоцилизумаба в равновесном состоянии в дозе 4 мг/кг один раз в 4 недели составляет до 11 дней, а для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг один раз в 4 недели – до 13 дней. При высоких значениях концентрации тоцилизумаба в сыворотке линейный клиренс преобладает над общим клиренсом тоцилизумаба, и конечный $t_{1/2}$ составляет приблизительно 21,5 дней (на основе приблизительных параметров популяции пациентов).

У детей с пЮИА эффективный $t_{1/2}$ тоцилизумаба в равновесном состоянии (между введениями в дозе 8 мг/кг для детей с массой тела ≥ 30 кг или в дозе 10 мг/кг для детей с массой тела < 30 кг в равновесном состоянии) составляет до 17 дней.

У детей с сЮИА эффективный $t_{1/2}$ тоцилизумаба в равновесном состоянии (между введениями в дозе 8 мг/кг и 12 мг/кг) составляет до 16 дней.

У взрослых пациентов с COVID-19 сывороточные концентрации были ниже предела количественного определения по прошествии 35 дней (в среднем) после введения одной инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг. Средний линейный клиренс в популяционном фармакокинетическом анализе составил 17,6 мл/ч у пациентов с категорией 3 ПШ (ПШ 3 – пациенты, которым требуется поддерживающая терапия кислородом) на исходном уровне, 22,5 мл/ч у пациентов с категорией 4 ПШ (пациенты, которым требуется высокопоточная кислородная терапия или неинвазивная вентиляция легких) на исходном уровне, 29 мл/ч у пациентов с категорией 5 ПШ (пациенты, которым требуется ИВЛ) на исходном уровне, 35 мл/ч у пациентов с категорией 6 ПШ (пациенты, которым требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) или ИВЛ и дополнительная поддержка органов) на исходном уровне.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Пациенты с почечной недостаточностью

Специальных исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. У большинства пациентов с РА, учтенных в популяционном фармакокинетическом анализе, была нормальная функция почек или нарушение функции почек легкой степени тяжести, которое не влияло на фармакокинетику тоцилизумаба. Коррекции дозы тоцилизумаба пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести не требуется.

Пол, раса, пожилой возраст

Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых пациентов с РА показал, что возраст, пол и раса не влияют на фармакокинетику тоцилизумаба. Коррекции дозы тоцилизумаба не требуется.

Фармакокинетика препарата компларейт

Сопоставимость препаратов Компларейт и референтного препарата Актемра (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) по параметрам фармакокинетики изучена в исследовании TZS-HVL-I (1 фаза) с участием 46 здоровых добровольцев, получивших однократное внутривенное введение препарата в дозе 8 мг/кг. Проведенный анализ показал, что границы рассчитанных двусторонних 90% ДИ препаратов GNR-087 и Актемра по всем основным ФК-параметрам (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max}) полностью находится в диапазоне признания эквивалентности 80,00–125,00%.

Учитывая данные литературы, свидетельствующие о зависимости фармакокинетических параметров тоцилизумаба от массы тела, был проведен в качестве вспомогательного анализ ФК-параметров препаратов GNR-087 и Актемра на основании нормализованных по указанному показателю значений концентрации препарата с целью оценки чувствительности полученных результатов.

Проведенный анализ показал, что по основным ФК-параметрам (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max}) на основании нормализованных по массе тела значений концентрации для препаратов GNR-087 и Актемра границы 90% ДИ полностью находятся в допустимых пределах 80,00–125,00% признания эквивалентности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

полисорбат 80

сахароза

динатрия гидрофосфата додекагидрат

натрия дигидрофосфата дигидрат

вода для инъекций.

Каждый флакон 80 мг содержит 0,10 ммоль (2,21 мг) натрия; каждый флакон 200 мг содержит 0,20 ммоль (4,43 мг) натрия.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года 6 мес.

Приготовленный раствор

Приготовленный инфузионный раствор препарата Компларейт физически и химически стабилен в 0,9% растворе натрия хлорида в течение 24 ч при температуре 30 °С.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно.

Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 ч при температуре от 2 °С до 8 °С (хранить в холодильнике) и только в том случае, если приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

Условия хранения приготовленного раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 мл (80 мг/4 мл) или по 10 мл (200 мг/10 мл) во флаконы из бесцветного стекла I гидrolитического класса, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия. На боковую поверхность колпачков допускается нанесение номера серии «ин-балк».

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем - в пачке из картона. Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют этикетками самоклеящимися.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Приготовление раствора лекарственного препарата

Препарат Компларейт в лекарственной форме для внутривенного введения не предназначен для подкожного введения!

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Перед введением необходимо осмотреть приготовленный раствор на предмет отсутствия посторонних частиц или изменения окраски.

Следует вводить только прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор без видимых посторонних частиц.

Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Компларейт.

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Пациенты с РА, СВЦ и COVID-19

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0,4 мл на 1 кг массы тела (0,4 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0,9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Компларейт.
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Компларейт отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0,9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.
4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с пЮИА и сЮИА с массой тела ≥ 30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0,4 мл на 1 кг массы тела (0,4 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0,9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Компларейт.
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Компларейт отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0,9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.
4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с пЮИА с массой тела < 30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0,5 мл на 1 кг массы тела (0,5 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0,9% раствора натрия хлорида, равное количеству, рассчитанному для введения препарата Компларейт.
3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Компларейт отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0,9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.
4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с сЮИА с массой тела < 30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из

- расчета 0,6 мл на 1 кг массы тела (0,6 мл/кг)).
2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апиrogenным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0,9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Компларейт.
 3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Компларейт отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0,9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.
 4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»,

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

в Российской Федерации

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

в Республике Беларусь

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

тел. 8-820-007-33338.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Компларейт доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaunion.org/>.