

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Илсира®

МИНЗДРАВ РОССИИ

05 10 22

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Илсира®

Международное непатентованное или группировочное наименование: левилимаб

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

Ингредиент:	В 1,0 мл	В предварительно наполненном шприце 0,9 мл
<i>Действующее вещество:</i>		
Левилимаб	180,0 мг	162,0 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Натрия ацетата тригидрат	0,436 мг	0,392 мг
Глицин	7,5 мг	6,8 мг
Маннитол	23,0 мг	20,7 мг
Кислота уксусная ледяная	до pH 5,0	до pH 5,0
Вода для инъекций	до 1,0 мл	до 0,9 мл

Описание

Прозрачный, желто-коричневого цвета раствор. Возможно наличие легкой опалесценции.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкина.

Код по АТХ: L04AC

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левилимаб – рекомбинантное моноклональное антитело подкласса IgG₁, высокомолекулярное нативным человеческим антителам, связывающееся с α субъединицей рецептора к интерлейкину-6 (ИЛ-6). Молекула левилимаба содержит переменные фрагменты легких и тяжелых цепей глубокой оптимизации и константные домены с

полностью человеческой последовательностью. Левелимаб связывается и блокирует как растворимые (рИЛР), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (мИЛ6Р). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить реализацию ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада, препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, и избыточной продукции других провоспалительных цитокинов. ИЛ-6 является ключевым элементом синдрома массивного высвобождения цитокинов («синдрома цитокинового шторма»), гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза или синдрома активации макрофагов), который может привести к острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и являться причиной летального исхода. Массивное высвобождение цитокинов («цитокиновый шторм») наблюдается у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая деплецирующие агенты (в частности моноклональные антитела к рецепторам Т- и В-лимфоцитов), а также при тяжелых инфекционных заболеваниях, в том числе у пациентов с COVID-19. Высокий уровень ИЛ-6 в крови ассоциирован с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и выраженными изменениями легких, что обуславливает потребность в интенсивной терапии и увеличивает риск летального исхода при COVID-19. ИЛ-6 – единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез острофазовых белков в гепатоцитах: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, сывороточного амилоидного белка А – SAA, гипсидина, лептина. Кроме того, ИЛ-6 участвует в активации и поддержании местных воспалительных реакций (образование паннуса в синовии, стимуляция остеокластогенеза – эрозии хрящевой ткани, остеопороз), что наблюдается в патогенезе ревматоидного артрита. Специфическая противовоспалительная активность левелимаба продемонстрирована в тестах *in vitro* и *in vivo*. Левелимаб оказывает антипролиферативное действие на культуру клеток DS-1, вызывая дозозависимое ингибирование роста клеток. На модели коллаген-индуцированного артрита у яванских макак (*Macaca fascicularis*) многократное (один раз в неделю в течение 7-ми недель) подкожное введение левелимаба сопровождается снижением выраженности воспалительной реакции в суставах, что подтверждено при гистологическом исследовании (значимое снижение выраженности воспалительных и дегенеративных изменений хрящевой ткани).

Изменение параметров фармакодинамических маркеров (нарастание концентрации рИЛ6Р, насыщение мИЛ6Р, нарастание концентрации ИЛ-6) свидетельствует о высокоэффективной дозозависимой нейтрализации препаратом левелимаб обеих форм рецептора ИЛ-6, что в свою очередь сопровождается быстрым и выраженным снижением сывороточной концентрации СРБ, отражающим эффективное подавление воспалительного

процесса. В клинических исследованиях левалимаба продемонстрировано блокирование до 90% мембранных рецепторов к ИЛ-6 в течение первых двух часов от момента однократного подкожного введения препарата в дозе 1,6 мг/кг и более.

Фармакокинетика

Всасывание/распределение

При однократном подкожном введении левалимаба наблюдается дозозависимый рост его концентрации в сыворотке крови. После введения препарат начинает обнаруживаться в сыворотке крови пациентов через 2-12 часов, и его концентрация нарастает, достигая максимальных значений через 96 [72-168] часов. Дозы препарата, превышающие 2,0 мг/кг, продемонстрировали двухфазный характер увеличения концентрации: первый пик наблюдался в период 48-72 часа, второй – к 168 часам с последующим снижением до неопределяемых значений к 70 дню.

После однократного подкожного введения препарата в дозе 162 мг максимальная концентрация левалимаба в сыворотке крови (C_{max}) составляла 17543 [10975; 28323] нг/мл, а значения показателя площади под кривой концентрация – время, рассчитанной в период 0-168 ч (AUC_{0-168}) – 1866231 [1297632-3719014] (нг/мл)·ч.

При многократном введении левалимаба пациентам с ревматоидным артритом значения суммарной площади под кривой концентрация – время, рассчитанной в период 0-2016 ч после введения (AUC_{0-2016}), составили 189580779 [134794695; 230680771] (нг/мл)·ч при введении 1 раз в неделю и 50763951 [34465213,5; 65810194,5] (нг/мл)·ч при введении 1 раз в 2 недели. Показатель максимальной концентрации ($C_{max-mult}$) при повторных введениях нарастал и достигал значений 201024 [151563-246408] нг/мл при еженедельном введении препарата и 51570 [37201-71740] нг/мл при введении 1 раз в 2 недели. При этом время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляло 1848 [1512; 2016] часов при еженедельном введении препарата и 1848 [1512; 1848] часов при введении 1 раз в 2 недели соответственно. Стационарный объем распределения составил 7871,029 [4226,795; 13363,547] мл при введении препарата 1 раз в неделю и 7130,453 [5532,978; 11387,959] мл при введении 1 раз в 2 недели.

При повторных введениях отмечается накопление препарата, с ростом максимальной концентрации в 6,5-14,2 раза при еженедельном введении и в 1,9 - 4,2 раза при введении препарата 1 раз в 2 недели. Коэффициент кумуляции (AR) составил 10,932 [6,446; 14,178] для еженедельного введения препарата и 2,593 [1,902; 4,164] для введения 1 раз в 2 недели. Таким образом, у пациентов с ревматоидным артритом многократное подкожное введение левалимаба 1 раз в неделю обеспечивает более высокую сывороточную концентрацию и экспозицию по сравнению с введением 1 раз в 2 недели.

Выведение

Общий клиренс (Cl) левелимаба после однократного введения в дозе 2,2 мг/кг составил $35,288 \pm 11,7$ мл/час, а в дозе 2,9 мг/кг показатель Cl – $25,974 \pm 1,1$ мл/час. Период полувыведения ($T_{1/2}$) однократной подкожной дозы 2,9 мг/кг составил 133,683 [92,754; 197,197] часов. Значения показателей, характеризующих период элиминации, обладают дозозависимостью (показатели среднего времени пребывания препарата в организме (MRT) и $T_{1/2}$ нарастают с увеличением введенной дозы, а Cl – снижается), что говорит о нелинейной фармакокинетике препарата, обусловленной мишень-опосредованным распределением и элиминацией.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: специальных исследований у данной категории пациентов не проводилось; фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Пациенты в возрасте старше 65 лет: фармакокинетические данные у лиц в возрасте старше 65 лет отсутствуют.

Показания к применению

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит умеренной или высокой степени активности у взрослых с отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, в том числе для торможения рентгенологической прогрессии. Левелимаб применяется в комбинированной терапии с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к левелимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата
- Клинически значимые активные инфекции, включая туберкулез
- Сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19
- Вирусный гепатит В
- Нейтропения менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$
- Тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$

- Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью)
- Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ менее 30 мл/мин)
- Детский и подростковый возраст до 18 лет
- Беременность, грудное вскармливание
- Комбинированное применение с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или применение в течение 1 месяца после терапии моноклональными антителами к ФНО-альфа

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при назначении левелимаба следующим категориям пациентов:

- с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них;
- с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций;
- в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний;
- после недавно проведенной вакцинации живыми аттенуированными вакцинами;
- с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью);
- с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и \geq 30 мл/мин);
- с дивертикулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ;
- с демиелинизирующими заболеваниями;
- у получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов.

В связи со способностью левелимаба подавлять реакции острой фазы воспаления следует проявлять особую осторожность в отношении раннего выявления инфекционных заболеваний на фоне терапии.

В связи с ограниченными данными клинических исследований о применении левелимаба у пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность при назначении препарата

пациентам этой возрастной группы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Исследований влияния на плод у беременных женщин не проводилось. Известно, что моноклональные антитела могут проникать через плацентарный барьер. Препарат Илсира® противопоказан к применению во время беременности. Женщины детородного возраста и их половые партнеры должны использовать эффективные средства контрацепции в период проведения терапии левелимабом.

Применение при грудном вскармливании

Неизвестно, проникает ли левелимаб в грудное молоко. Учитывая то, что иммуноглобулины класса G, к которым относится левелимаб, могут выделяться с грудным молоком, препарат Илсира® противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

Влияние на фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность у людей отсутствуют.

Способ применения и дозы

Для подкожного введения.

Препарат Илсира® предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Применение левелимаба должно осуществляться под контролем врача. В случае длительного применения препарата, в частности для терапии ревматоидного артрита, если врач считает это возможным, после соответствующего обучения технике подкожных инъекций пациенты могут самостоятельно вводить себе препарат.

Препарат Илсира® вводится подкожно с помощью преднаполненного шприца в область передней брюшной стенки (отступая не менее 5 см от пупка), передней и боковой поверхности бедра или средней трети наружной части плеча.

Не следует вводить препарат в места с поврежденной или измененной кожей (с наличием уплотнений, покраснений, новообразований, гиперпигментаций или повышенной чувствительности).

С целью *патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19)* рекомендуемая доза препарата Илсира® составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левелимаба возможно повторное введение

препарата через 48 – 96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом.

Для *терапии ревматоидного артрита* рекомендуемая доза препарата Илсира® составляет 162 мг подкожно один раз в неделю. При достижении ремиссии заболевания возможно применение в режиме 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели. Пациентам, не достигшим ремиссии, рекомендовано продолжить применение препарата в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю. Пациентам, имеющим нарастание активности заболевания после снижения кратности введений, рекомендовано возобновить применение препарата в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю.

При развитии нежелательных явлений в ходе терапии ревматоидного артрита, связанных с изменением лабораторных показателей, следует провести коррекцию дозы и режима введения в соответствии с рекомендациями в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы при повышении активности «печеночных» ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Значение показателя АЛТ или АСТ	Рекомендации
Превышение ВГН* в 1-3 раза	<p>При необходимости провести коррекцию дозы одновременно принимаемых препаратов, обладающих гепатотоксическим эффектом (базисных противовоспалительных препаратов, антибактериальных средств, иммуномодулирующих препаратов).</p> <p>При устойчивом повышении активности трансаминаз в данном диапазоне снизить частоту инъекций препарата Илсира® до 1 раза в 2 недели или прервать терапию препаратом Илсира® до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).</p> <p>Возобновить терапию препаратом в дозе 162 мг с частотой введения 1 раз в 2 недели или 1 раз в неделю в соответствии с клинической необходимостью.</p>
Превышение ВГН в 3-5 раз	<p>Следует отменить лечение препаратом Илсира® до снижения уровня показателя менее чем в 3 раза превышающего ВГН. Далее следовать вышеуказанным рекомендациям для превышения ВГН в 1-3 раза.</p> <p>При сохранении уровня показателя более чем в 3 раза превышающего ВГН, отменить терапию препаратом Илсира®.</p>
Превышение более чем в 5 раз	Следует прекратить лечение препаратом Илсира®.

* Верхняя граница нормы.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы при снижении абсолютного числа

нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Рекомендации
АЧН > 1	Дозу препарата [®] оставить без изменений.
АЧН 0,5 – 1	Следует прервать лечение препаратом Илсира [®] . При повышении АЧН до $1 \times 10^9/\text{л}$ и выше рассмотреть возобновление терапии препаратом в рекомендуемой дозе в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН < 0,5	Следует прекратить лечение препаратом Илсира [®] .

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы при снижении количества тромбоцитов

Значение показателя (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Рекомендации
50-100	Следует прервать лечение препаратом Илсира [®] . При увеличении количества тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше рассмотреть возобновление терапии препаратом Илсира [®] в дозе 162 мг с частотой введения 1 раз в 2 недели и увеличить частоту введений до 1 раза в неделю в соответствии с клинической необходимостью.
<50	Следует прекратить лечение препаратом Илсира [®] .

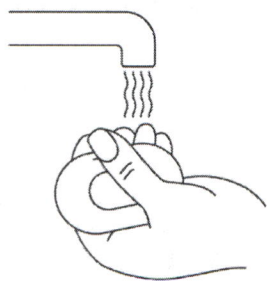
Пропуск дозы при терапии ревматоидного артрита

При пропуске очередного введения по любой причине инъекция препарата Илсира[®] должна быть произведена как можно быстрее. Новый отсчет для даты следующего введения начинают с момента фактически проведенной инъекции препарата Илсира[®].

Указания по применению

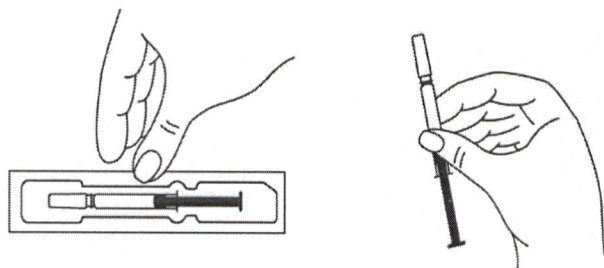
Подготовка к проведению подкожной инъекции

- Тщательно вымойте руки.

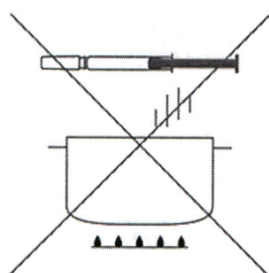


- Извлеките упаковку со шприцем из холодильника. Затем извлеките шприц с лекарственным препаратом из картонной пачки. Осмотрите шприц, а также лекарственный препарат, находящийся в нем. Нельзя использовать шприц в случае:
 - помутнения раствора, наличия в препарате посторонних видимых частиц;
 - изменения цвета;

- повреждения любых частей шприца;
- истечения срока годности (годен до...), указанного на картонной пачке, а также на этикетке шприца.



- Оставьте шприц при комнатной температуре приблизительно на 25-30 минут. Не следует согревать шприц с препаратом каким-либо другим способом.

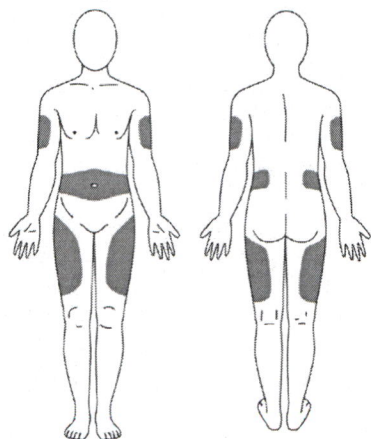


- Подготовьте спиртовую салфетку/ватный тампон.

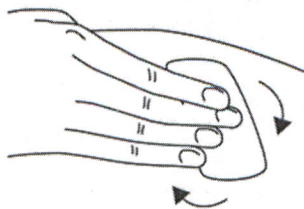
На данном этапе не следует снимать колпачок шприца

Техника выполнения подкожной инъекции препарата Илсира® в преднаполненном шприце

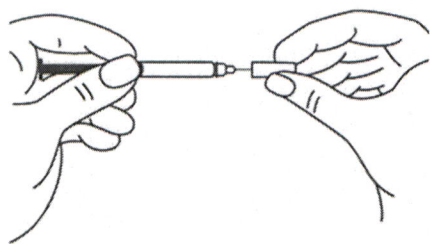
1. Выберите место инъекции (передняя брюшная стенка (отступая не менее 5 см от пупка), передняя и боковая поверхность бедра или средняя треть наружной части плеча (возможные места для инъекций закрашены на рисунке ниже)).



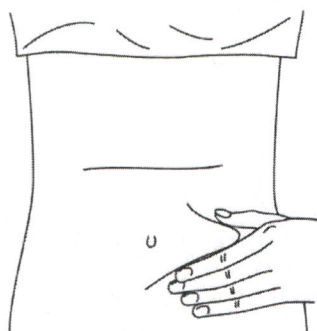
2. Нельзя вводить препарат в место на коже, где имеется болезненность, покраснение, уплотнение или кровоподтек. Эти признаки могут указывать на наличие инфекции. Также не следует вводить препарат в места родинок, гиперпигментаций и шрамов.
3. Место укола необходимо обработать спиртовой салфеткой круговыми движениями.



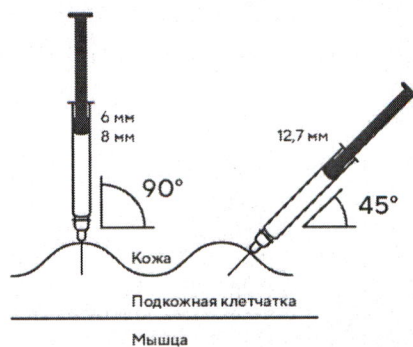
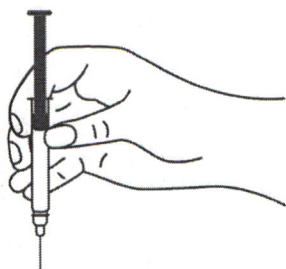
4. Шприц не встряхивать.
5. Снимите колпачок с иглы, не дотрагиваясь до иглы и избегая прикосновения к другим поверхностям;



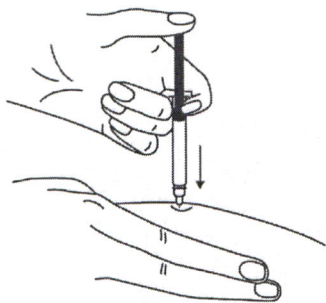
6. Одной рукой возьмите в складку обработанную кожу.



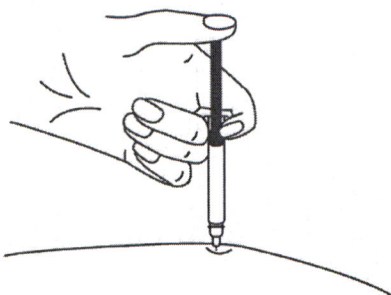
7. В другую руку возьмите шприц, держа его градуированной поверхностью вверх. Введение препарата необходимо осуществлять под углом 45 или 90 градусов к поверхности кожи в зависимости от толщины кожи и выраженности подкожно-жирового слоя (у худощавых пациентов введение препарата осуществляется под углом 45 градусов, у пациентов с толщиной кожной складки более 1,5 см допустимо введение под углом 90 градусов).



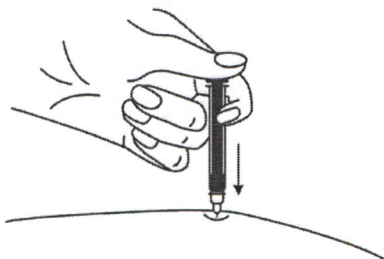
8. Одним быстрым движением полностью введите иглу в кожную складку.



9. После введения иглы отпустите складку кожи.

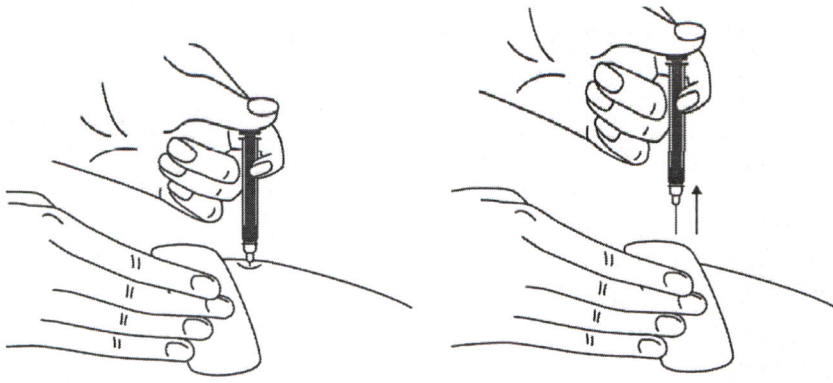


10. Введите весь раствор медленным постоянным надавливанием на поршень шприца в течение 2-5 секунд.



11. Когда шприц будет пустым, выньте иглу из кожи под тем же углом.

12. Кусочком марли слегка прижмите область инъекции в течение 10 секунд, но ни в коем случае не трите поверхность. Из места инъекции может выделиться небольшое количество крови. При желании можно воспользоваться пластырем.



13. После инъекции шприц повторно не использовать.

14. Вторую инъекцию препарата Илсира® для достижения общей дозы 324 мг выполнить аналогичным образом.

15. При последующих инъекциях следует менять место введения.

Утилизация расходного материала

Неиспользованный раствор препарата, использованные шприцы, салфетки/ватные тампоны и другие расходные материалы подлежат утилизации с применением закрывающегося контейнера, устойчивого к проколам для острых предметов из пластика или стекла. Не допускайте хранения использованных шприцев в местах, доступных для детей.

Побочное действие

В рамках проведенных клинических исследований у здоровых добровольцев, пациентов с ревматоидным артритом и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID19) препарат Илсира® показал благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), нейтропения и повышение уровня липидов в крови. Спектр зарегистрированных нежелательных явлений, связанных с применением препарата Илсира®, был ожидаемым для класса ингибиторов рецепторов ИЛ-6. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом Илсира®, в ходе клинических исследований не было.

В данной инструкции нежелательные реакции представлены в соответствии с международным словарем нежелательных реакций MedDRA. Ниже приведен перечень нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов, получавших левелимаб в рамках клинических исследований, и имеющих определенную, вероятную или возможную степень связи с приемом препарата. Частота указана с учетом следующих критериев: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$).

Системно-органный класс	Частота	Наименование реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	Нечасто	Инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, латентный туберкулез, туберкулез легких, опоясывающий герпес (Herpes Zoster)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	Нейтропения, лейкопения, лимфопения
	Нечасто	Тромбоцитопения
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	Реакции в месте введения*
	Нечасто	Гиперчувствительность в месте инъекции
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Нечасто	Токсический гепатит**
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Нечасто	Крапивница
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Повышение артериального давления, в том числе изолированное повышение систолического и диастолического артериального давления
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)
	Часто	Повышение уровня холестерина и триглицеридов крови, повышение уровня билирубина крови, положительный результат исследования высвобождения интерферона гамма.
	Нечасто	Положительный результат внутрикожного диагностического теста на туберкулез, увеличение веса, повышение уровня глюкозы крови
*В клинических исследованиях регистрировались местные реакции в виде эритемы и кожного зуда.		

Системно-органный класс	Частота	Наименование реакции
** Данное НР проявлялось повышением АСТ и АЛТ и не сопровождалось другими симптомами токсического гепатита на фоне множественной лекарственной терапии		

Также в ходе клинической разработки регистрировались единичные нежелательные явления, для которых в настоящее время связь с применением левелимаба не установлена достоверно: воспаление очага кожного поражения, астения, анемия, лимфаденит, лимфоцитоз, отклонение от нормы процедуры визуализации легких, снижение уровня аспартатаминотрансферазы.

В качестве нарушений со стороны иммунной системы в пострегистрационном периоде наблюдались единичные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок, ангиоотек), что согласуется с известным профилем безопасности препаратов класса ингибиторов рецепторов ИЛ-6.

Передозировка

Клинические данные о передозировке препарата Илсира® отсутствуют. Максимальная переносимая доза левелимаба для человека не установлена. В клинических исследованиях при подкожном введении левелимаба в максимальной суточной дозе 324 мг двукратно с интервалом 48-96 часов новых нежелательных реакций, изменяющих представление о профиле безопасности препарата, не зарегистрировано.

Специфический антидот отсутствует. Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Сведений о наличии неблагоприятных лекарственных взаимодействий левелимаба с другими лекарственными препаратами до настоящего времени не получено.

Смешивание препарата с другими лекарственными средствами строго запрещено.

Особые указания

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биотехнологических лекарственных препаратов наименование и номер серии назначаемого лекарственного препарата левелимаб должны указываться в медицинской документации пациента.

Инфекции

Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения левелимаба. Левелимаб не следует применять у пациентов с активным течением инфекционных заболеваний, включая

локализованные инфекции. Учитывая иммуносупрессивное действие левелимаба, терапия этим препаратом потенциально может приводить к обострению хронических инфекций и повышению риска первичного инфицирования.

При реактивации гепатита В или развитии серьезных инфекций терапия левелимабом должна быть прекращена и назначена соответствующая этиотропная терапия.

Соблюдение осторожности требуется в отношении пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также лиц, имеющих факторы риска развития инфекций в виде сопутствующих заболеваний или сопутствующей терапии.

С учетом подавления левелимабом реакций острой фазы воспаления симптомы инфекционного заболевания могут быть стерты, что следует учитывать при раннем выявлении серьезных инфекций у пациентов, получающих препарат Илсир[®]. При появлении любых симптомов, свидетельствующих о развитии инфекционного заболевания на фоне применения левелимаба, пациенту следует немедленно обратиться к врачу для своевременной диагностики и назначения терапии.

Туберкулез

Пациентам с активным туберкулезом терапия препаратом Илсир[®] противопоказана. Перед назначением препарата Илсир[®] и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Илсир[®].

Лабораторные показатели

Нейтропения

В клинических исследованиях препарата Илсир[®] отмечалось снижение числа нейтрофилов. При длительной терапии пациентов с ревматоидным артритом снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) не сопровождалось более высокой частотой развития инфекций, в том числе серьезных. Следует соблюдать осторожность при лечении препаратом Илсир[®] пациентов с АЧН $< 2 \times 10^9/\text{л}$. При снижении АЧН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ терапию препаратом Илсир[®] следует отменить. Следует оценивать число нейтрофилов через 4-8 недель после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой.

Тромбоцитопения

В клинических исследованиях препарата Илсир[®] отмечалось снижение числа тромбоцитов. При длительной терапии пациентов с ревматоидным артритом снижение числа тромбоцитов не сопровождалось развитием кровотечений. Следует соблюдать осторожность при назначении терапии препаратом Илсир[®] при числе тромбоцитов ниже $100 \times 10^3/\text{мкл}$. Лечение не рекомендуется при числе тромбоцитов $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$. Следует

оценивать число тромбоцитов через 4-8 недель после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой.

Ферменты печени

В клинических исследованиях препарата Илсира® отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз без признаков печеночной недостаточности. Частота возникновения подобных изменений может возрастать при совместном использовании с препаратами, обладающими потенциальным гепатотоксическим действием (например, метотрексатом, антибактериальными препаратами и др.). Следует соблюдать осторожность при назначении терапии препаратом Илсира® у пациентов с показателями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающими верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 1,5 раза. Следует оценивать показатели активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) через 4-8 недель после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой.

Изменение показателей липидного обмена

В клинических исследованиях препарата Илсира® отмечалось повышение концентрации липидов (холестерин общий и(или) триглицериды). Следует оценивать показатели липидного обмена через 4-8 недель после начала терапии левилимабом, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. При ведении пациентов с гиперлипидемией следует учитывать национальные рекомендации.

Реакции гиперчувствительности

При использовании левилимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. В рамках проведенных клинических исследований левилимаба реакций гиперчувствительности не зарегистрировано. В ходе пострегистрационного периода оценки препарата Илсира® описаны единичные случаи анафилактических реакций и реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Илсира® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Злокачественные новообразования

У пациентов с РА наблюдается повышенный риск злокачественных новообразований, который может усугубляться при длительном применении иммуносупрессивных лекарственных средств. Объем клинических данных по препаратам класса ингибиторов рецептора ИЛ-6 в целом и левилимабу в частности недостаточен для установления частоты развития злокачественных образований и подтверждение наличия причинно-следственной связи с терапией. Продолжается изучение безопасности левилимаба в ходе долгосрочного применения.

Наличие алкогольной или наркотической зависимости

Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения левалимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии. Необходимо более тщательное наблюдение за пациентами с указанными состояниями в связи с отсутствием результатов клинических исследований у данной категории пациентов и возможностью повышенного риска развития гепатотоксичности и других неблагоприятных последствий.

Иммуногенность

В ходе клинических исследований препарата Илсира[®], в том числе при долгосрочном (в течение года) лечении ревматоидного артрита выработки связывающих антител к левалимабу выявлено не было.

Пациенты в возрасте старше 65 лет

Данные об эффективности и безопасности препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены. Не предполагается наличия существенных возрастных различий в распределении и выведении препарата.

Пациенты с нарушениями функции почек и печени

Эффективность и безопасность препарата у данной категории пациентов не изучались.

Пациенты моложе 18 лет, дети

Исследование эффективности и безопасности препарата у детей и лиц моложе 18 лет не проводилось.

Вакцинация

Не следует проводить иммунизацию живыми аттенуированными вакцинами в ходе лечения препаратом Илсира[®], так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Вакцинация живыми аттенуированными вакцинами до начала терапии препаратом Илсира[®], а также интервал между вакцинацией и началом терапии должны соответствовать действующим клиническим рекомендациям.

Демиелинизирующие заболевания

С учетом данных по профилю безопасности препаратов класса ингибиторов рецепторов ИЛ-6 следует соблюдать осторожность при применении левалимаба у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями. Необходимо тщательно контролировать появление симптомов, указывающих на развитие демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (ЦНС), несмотря на то что способность левалимаба вызывать демиелинизирующие заболевания ЦНС в настоящее время не установлена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата Илсира® на способность управлять транспортными средствами и работать с машинами и (или) механизмами. Учитывая то, что при терапии другими ингибиторами рецептора ИЛ-6 отмечались эпизоды головокружения, пациентам, испытывающим головокружение при применении препарата Илсира®, не рекомендуется управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 180 мг/мл.

По 0,9 мл в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидrolитического класса. Шприц, с одной стороны, имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутил каучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень и поршнем.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 2 и 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Пачку дополнительно комплектуют спиртовыми салфетками в количестве 2 или 4 шт.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Производитель

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, внутригородское муниципальное образование Санкт-Петербурга п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1.

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Тел.: +7 (812) 380 49 33, факс: +7 (812) 380 49 34; e-mail: biocad@biocad.ru

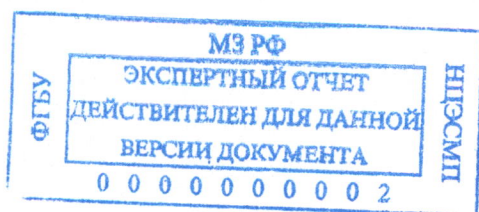
Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

Руководитель направления по регистрации
лекарственных средств в РФ и странах СНГ
ЗАО «БИОКАД»



Н.В. Чуракова

« _____ » _____ 20__ г.



149666