

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный 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

Иларис, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: канакинумаб.

Иларис, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения во флаконе

Каждый флакон содержит 150 мг канакинумаба в 1 мл.

Иларис, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения в предварительно заполненном шприце в ручке (автоинжекторе)

Каждый предварительно заполненный шприц в ручке (автоинжекторе) содержит 150 мг канакинумаба в 1 мл.

Препарат Иларис (канакинумаб) представляет из себя человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), полученное с использованием клеток мышиной миеломы Sp2/0 по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Раствор от бесцветного до светло-коричневато-желтого цвета прозрачный или опалесцирующий.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки

Препарат Иларис показан для лечения следующих аутовоспалительных синдромов периодической лихорадки у взрослых пациентов и детей от 2 лет и старше:

- криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), включая:
- синдром Макла-Уэльса (MWS),

- младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/ хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA)
- тяжелые формы семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS)/ семейная холодовая крапивница (FCU) с признаками и симптомами, помимо холодовой крапивницы на коже
  - периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS);
  - синдром гипериммуноглобулинемии D/синдром дефицита мевалонаткиназы (HIDS/MKD);
  - семейная средиземноморская лихорадка (FMF). При необходимости препарата Иларис следует назначать в комбинации с колхицином.

#### Болезнь Стилла

Препарат Иларис показан для лечения активной фазы болезни Стилла, в том числе болезни Стилла взрослых (БСВ) и системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) у пациентов от 2 лет и старше при неадекватном ответе на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и системными глюкокортикоидными препаратами. Препарата Иларис можно применять в монотерапии и в комбинации с метотрексатом.

#### Подагрический артрит

Препарат Иларис показан у взрослых для лечения частых острых приступов подагрического артрита (минимум 3 приступа в течение последних 12 месяцев) и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению НПВП и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикоидов.

#### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

У пациентов с аутовоспалительными синдромами периодических лихорадок (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF), а также болезнью Стилла, в том числе с сЮИА терапия препаратом Иларис может быть инициирована и проводиться только под контролем врача, имеющего опыт диагностики и лечения соответствующих заболеваний.

Лечение пациентов с подагрическим артритом должно осуществляться врачом, имеющим опыт применения биологических препаратов, введение препарата должно осуществляться медицинским работником.

### Режим дозирования

*Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых пациентов и детей от 2 лет и старше*

Рекомендованные начальные дозы препарата Иларис для пациентов с CAPS указаны в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендованные начальные дозы препарата Иларис для пациентов с CAPS

Категория пациентов	Масса тела	Рекомендованная начальная доза
Дети в возрасте от 2 лет до 4 лет	$\geq 7,5$ кг	4 мг/кг
Взрослые и дети 4 лет и старше	$> 40$ кг	150 мг
	$\geq 15 - \leq 40$ кг	2 мг/кг
	$\geq 7,5 - < 15$ кг	4 мг/кг

Препарат вводят подкожно, 1 инъекция с интервалом 8 недель.

Если при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг не получен удовлетворительный клинический ответ, а именно процесс разрешения сыпи и других симптомов воспаления не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции препарата Иларис, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела  $> 40$  кг) или 2 мг/кг (при массе тела  $\geq 15$  кг и  $\leq 40$  кг). При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию препаратом Иларис в дозе 300 мг 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела  $> 40$  кг) или 4 мг/кг 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела  $\geq 15$  кг и  $\leq 40$  кг).

Если удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после повышения дозы, возможно проведение третьей инъекции препарата Иларис в дозе 300 мг (при массе тела  $> 40$  кг) или 4 мг/кг (при массе тела  $\geq 15$  кг и  $\leq 40$  кг).

При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию препаратом Иларис в дозе 600 мг 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела  $> 40$  кг) или 8 мг/кг (при массе тела  $\geq 15$  кг и  $\leq 40$  кг) 1 инъекция с интервалом 8 недель на основании индивидуальной клинической оценки.

Если при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис в дозе 4 мг/кг. При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам следует рассмотреть возможность поддерживающей терапии в дозе 8 мг/кг 1 инъекция с интервалом 8 недель на основании индивидуальной клинической оценки.

Алгоритм подбора дозы для взрослых и детей 4 лет и старше с массой тела  $\geq 15$  кг представлен на рис. 1, для детей от 2 до 4 лет с массой тела  $\geq 7,5$  кг и  $< 15$  кг представлен на рис. 2.

Рис. 1. Алгоритм подбора дозы для взрослых и детей 4 лет и старше с массой тела  $\geq 15$  кг

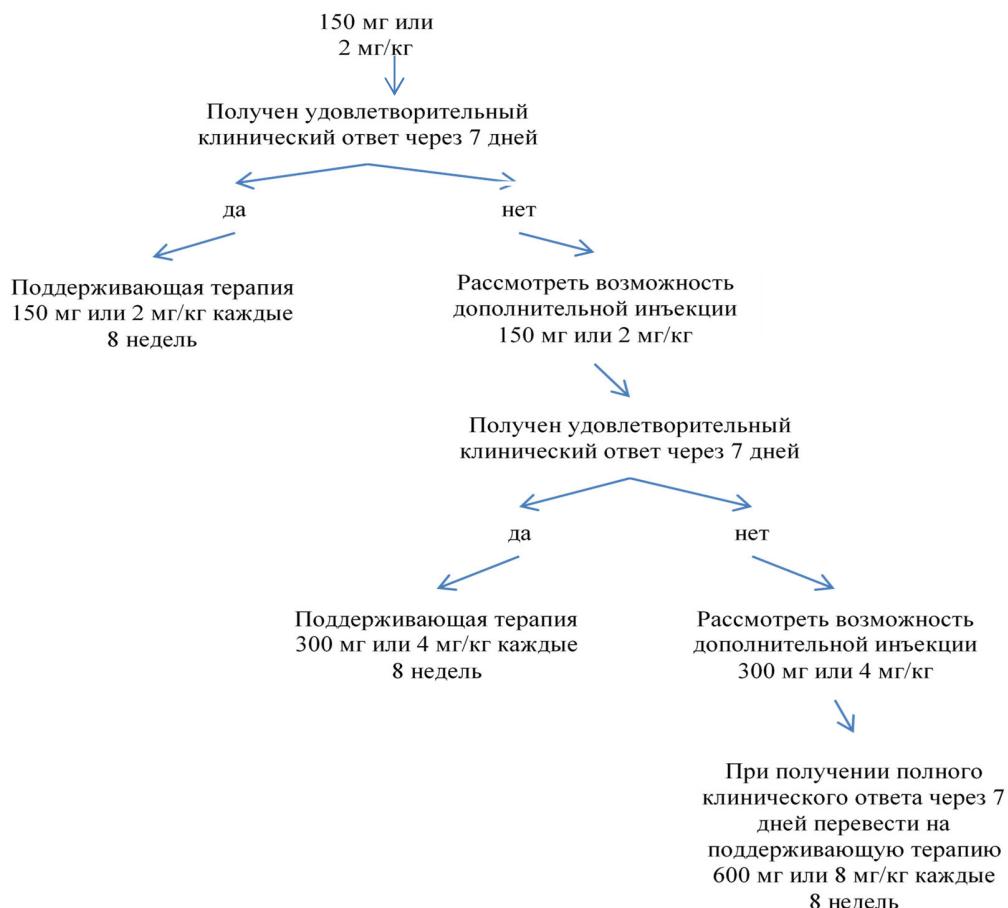


Рис. 2. Алгоритм подбора дозы для детей от 2 до 4 лет с массой тела  $\geq 7,5$  кг и  $< 15$  кг



Клинический опыт применения препарата с интервалом дозирования менее 4 недель или в дозе более 600 мг или 8 мг/кг ограничен.

*Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS), синдром гипериммуноглобулинемии D/синдром дефицита мевалонаткиназы (HIDS/MKD), семейная средиземноморская лихорадка (FMF) у взрослых пациентов и детей от 2 лет и старше*

Рекомендованная начальная доза препарата у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше составляет:

- 150 мг у пациентов с массой тела  $> 40$  кг;
- 2 мг/кг у пациентов с массой тела  $\geq 7,5$  кг и  $\leq 40$  кг.

Препарат применяют в виде подкожной инъекции каждые 4 недели.

При отсутствии удовлетворительного клинического ответа в течение 7 дней после первой инъекции препарата Иларис возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела  $> 40$  кг) или 2 мг/кг (при массе тела  $\geq 7,5$  кг и  $\leq 40$  кг). При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендовано проводить

поддерживающую терапию препаратом Иларис в дозе 300 мг или 4 мг/кг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции.

Продолжение терапии препаратом у пациентов без клинического улучшения должно быть повторно рассмотрено лечащим врачом.

Рис. 3. Алгоритм подбора дозы у пациентов с TRAPS, HIDS/MKD, FMF с массой тела > 40 кг

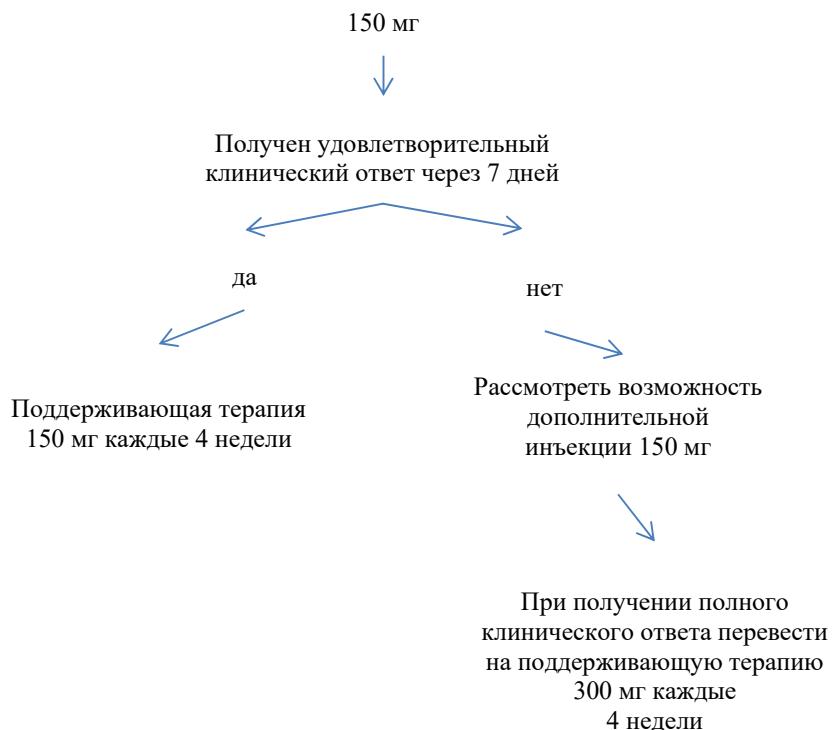


Рис. 4. Алгоритм подбора дозы у пациентов с TRAPS, HIDS/MKD, FMF с массой тела  $\geq 7,5$  кг и  $\leq 40$  кг



#### *Болезнь Стилла (БСВ и сЮИА у пациентов от 2 лет и старше)*

Рекомендованная доза у пациентов с массой тела  $\geq 7,5$  кг составляет 4 мг/кг (максимально до 300 мг) каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Продолжение терапии препаратом у пациентов без клинического улучшения должно быть повторно рассмотрено лечащим врачом.

#### *Подагрический артрит у взрослых пациентов*

Контроль гиперурикемии и его оптимизацию следует проводить с помощью соответствующих противоподагрических препаратов.

Применять препарат Иларис для терапии приступов обострения подагрического артрита следует по мере необходимости.

Рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят однократно подкожно во время приступа подагрического артрита. Для достижения максимальной эффективности препарат необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита.

Пациентам с отсутствием терапевтического ответа на первую инъекцию не следует вводить препарат повторно. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение препарата возможно не ранее чем

через 12 недель после предыдущей инъекции.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы у пациентов 65 лет и старше не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушениями функции почек (опыт клинического применения у таких пациентов ограничен).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Эффективность и безопасность применения препарата не изучались. Рекомендации по дозированию отсутствуют.

#### Дети

Канакинумаб противопоказан для лечения подагрического артрита у детей и подростков младше 18 лет.

Канакинумаб противопоказан для применения у детей младше 2 лет по показаниям криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS), синдром гипериммуноглобулинемии D/синдром дефицита мевалонаткиназы (HIDS/MKD), семейная средиземноморская лихорадка (FMF), сЮИА. Эффективность и безопасность препарата не подтверждена.

#### Способ применения

Препарат вводят подкожно.

Подходящими для инъекций являются следующие участки тела: передняя поверхность верхней части бедра, передняя поверхность живота, наружная поверхность верхней части плеча или ягодицы. Во избежание болезненных ощущений следует менять место введения при каждой последующей инъекции. Следует избегать введения препарата в участки с нарушением целостности кожных покровов, области ушибов или с наличием сыпи. Следует избегать введения препарата в рубцовую ткань в связи с возможным снижением экспозиции канакинумаба.

#### Флакон

Каждый флакон препарата Иларис предназначен для однократного использования для введения однократной дозы.

#### CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болезнь Стилла (БСВ и сЮИА)

После обучения технике проведения инъекции пациенты или лица, осуществляющие уход за ними, могут самостоятельно вводить препарат, если врач сочтет это необходимым, под медицинским наблюдением при необходимости (см. раздел 6.6.).

#### *Предварительно заполненный шприц в ручке (автоинжекторе)*

Автоинжектор нельзя встряхивать.

Каждый предварительно заполненный шприц в ручке (автоинжекторе) предназначен для однократного использования для введения однократной дозы.

#### CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болезнь Стилла (БСВ и сЮИА)

После обучения технике проведения инъекции взрослые пациенты и подростки в возрасте 12 лет и старше и весом более 40 кг или лица, осуществляющие уход за ними, могут самостоятельно вводить препарат, если врач сочтет это необходимым (см. раздел 6.6.).

#### Подагрический артрит

Терапия препаратом Иларис может быть инициирована и проводиться только под контролем врача, имеющего опыт диагностики и лечения подагрического артрита и применения биологических препаратов. Введение препарата должно осуществляться медицинским работником.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к канакинумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острые тяжелые инфекционные заболевания.

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### *Инфекционные заболевания*

Применение препарата Иларис может сопровождаться увеличением частоты развития серьезных инфекций, поэтому следует тщательно наблюдать пациента с целью выявления симптомов инфекции во время и после терапии препаратом. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с инфекциями, рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе или сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций. При CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болезни Стилла лечение препаратом

Иларис не следует начинать или продолжать у пациентов с активной инфекцией, требующей медицинского вмешательства. У пациентов с подагрическим артритом не следует начинать терапию препаратом в активный период инфекции. Не следует применять препарат одновременно с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО), так как это может приводить к увеличению риска развития серьезных инфекций.

При применении препарата Иларис отмечались единичные случаи оппортунистических инфекций (в т.ч. аспергиллез, атипичные инфекционные заболевания микобактериальной этиологии, опоясывающий лишай). Невозможно исключить причинно-следственную связь между данными явлениями и применением препарата.

#### *Влияние на серологические тесты*

При применении препарата приблизительно у 12% пациентов с различными фенотипами CAPS наблюдались положительные результаты туберкулиновой пробы без каких-либо признаков туберкулезной инфекции (латентной или активной). Нет данных об увеличении риска реактивации туберкулезной инфекции при лечении моноклональными антителами к ИЛ-1 (например, препаратом Иларис). Перед применением препарата Иларис необходимо обследовать всех пациентов с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции (включая сбор анамнеза и проведение соответствующих скрининговых тестов, например, туберкулиновой пробы, тестов IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assay) или рентгенологического обследования органов грудной клетки. Во время и после лечения препаратом следует тщательно контролировать состояние пациента с целью выявления туберкулезной инфекции. Следует информировать пациента о необходимости обращаться к врачу при появлении следующих симптомов на фоне и после терапии препаратом Иларис: длительно сохраняющийся кашель, снижение массы тела, субфебрильная температура. В случае конверсии туберкулинового теста из негативного в позитивный, особенно у пациентов высокого риска, необходимо провести альтернативные скрининговые тесты. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис не следует начинать или продолжать.

#### *Нейтропения и лейкопения*

На фоне терапии ингибиторами ИЛ-1, включая препарат Иларис, отмечено развитие нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов ниже  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и лейкопении. Не следует начинать лечение препаратом у пациентов с нейтропенией или лейкопенией. Перед началом терапии препаратом следует определить количество лейкоцитов, в том числе нейтрофилов, и повторно оценить данные показатели через 1-2 месяца. В случае длительной или повторной

терапии следует периодически контролировать данные показатели во время лечения. При выявлении снижения абсолютного количества нейтрофилов и лейкоцитов на фоне терапии препаратом следует обеспечить надлежащий контроль состояния пациента и, при необходимости, рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом.

#### *Злокачественные новообразования*

Имеются сообщения о случаях развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих препарат Иларис, однако риск развития злокачественных новообразований на фоне терапии антителами, связывающими ИЛ-1, неизвестен.

#### *Реакции гиперчувствительности*

При применении препарата Иларис сообщалось о реакциях гиперчувствительности. В большинстве случаев данные реакции были выражены в легкой степени. Более 2600 пациентов принимало участие в клинических исследованиях, во время которых при применении препарата Иларис не наблюдалось развития анафилактоидных или анафилактических реакций. Однако при применении препарата Иларис нельзя исключить риск развития тяжелых реакций гиперчувствительности, которые могут отмечаться при инъекционном введении препаратов белкового происхождения.

#### *Нарушение функции печени*

В клинических исследованиях отмечено транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз или концентрации билирубина (см. раздел 4.8).

#### *Вакцинация*

Данные о риске вторичной инфекции при введении живых (ослабленных) вакцин у пациентов, получающих препарат Иларис, отсутствуют. По этой причине живые вакцины у пациентов, получающих лечение препаратом Иларис, следует применять только в том случае, когда польза от вакцинации однозначно перевешивает риск (см. раздел 4.5).

#### *Мутация в гене NLRP3 у пациентов с CAPS*

Опыт применения препарата Иларис у пациентов с CAPS без подтвержденной мутации в гене NLRP3 ограничен.

#### *Синдром активации макрофагов у пациентов с болезнью Стилла взрослых и сЮИА*

Синдром активации макрофагов - известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с болезнью Стилла, и требовать интенсивной терапии. Врачу следует внимательно относиться к

симптомам инфекции или ухудшению течения заболевания, известными как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. Данные клинических исследований указывают, что препарат Иларис, по всей вероятности, не увеличивает частоту возникновения синдрома активации макрофагов, однако, не позволяют сделать окончательных выводов.

#### *Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)*

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) редко наблюдалась у пациентов, получавших препарат Иларис, преимущественно у пациентов с СЮИА. Пациентам с DRESS-синдромом может потребоваться госпитализация, поскольку это состояние может привести к летальному исходу. Если у пациента присутствуют признаки и симптомы DRESS-синдрома, и альтернативная этиология не может быть установлена, препарат Иларис не следует назначать повторно и следует рассмотреть возможность другого лечения.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Специальных исследований по взаимодействию препарата Иларис с другими лекарственными препаратами не проводилось.

При применении одного из ингибиторов ИЛ-1 с ингибиторами ФНО отмечалось увеличение частоты развития серьезных инфекций. Применение препарата Иларис с ингибиторами ФНО не рекомендовано в связи с увеличением риска развития серьезных инфекций.

Поскольку экспрессия изоферментов системы цитохрома P450 в печени может быть подавлена цитокинами, стимулирующими хроническое воспаление, такими как ИЛ-1 $\beta$ , при применении мощных ингибиторов цитокинов экспрессия изоферментов системы цитохрома P450 в печени может быть нормализована. Это является клинически значимым для препаратов, метаболизирующихся с помощью изоферментов системы цитохрома P450 и имеющих узкий терапевтический индекс, когда доза препарата подбирается индивидуально. При применении препарата Иларис у пациентов, принимающих такие препараты, их дозу следует при необходимости корректировать (в зависимости от их клинического эффекта и концентрации действующего вещества в плазме крови).

В клинических исследованиях отмечено безопасное применение препарата Иларис с противоподагическими средствами.

Следует провести все рекомендованные местным календарем прививок вакцинации (включая пневмококковую вакцину и инактивированную вакцину против гриппа) до начала терапии препаратом Иларис. В случае необходимости вакцинацию живыми вакцинами проводят после

начала терапии препаратом (по крайней мере через 3 месяца после последней инъекции препарата и за 3 месяца до следующей) (см. раздел 4.4).

Данные проведенных клинических исследований у взрослых здоровых добровольцев показывают, что однократное введение препарата Иларис в дозе 300 мг не влияет на начало выработки антител и персистенцию постvakцинального ответа при вакцинации против гриппа и менингококковой инфекции (гликозилированной белковой вакциной).

В 56-недельном открытом клиническом исследовании у пациентов с CAPS в возрасте 4 лет и младше отмечено развитие достаточного количества антител у всех пациентов, получивших иммунизацию стандартными неживыми вакцинами.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с детородным потенциалом. Контрацепция у мужчин и женщин.

Женщинам следует применять надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Иларис и в течение 3 месяцев после применения последней дозы препарата.

##### Беременность

Данные по применению канакинумаба у беременных пациенток ограничены. В исследованиях у животных не выявлено какой-либо репродуктивной токсичности. Риск для плода/матери неизвестен. В связи с вышесказанным применение препарата у беременных пациенток или у пациенток, планирующих беременность, возможно только после тщательной оценки отношения польза-риска.

В исследованиях у животных показано, что канакинумаб проникает через плаценту и обнаруживается у плода. Данные у человека отсутствуют, однако, поскольку канакинумаб является иммуноглобулином класса G (IgG1), ожидается трансплацентарная передача у человека. Клиническое влияние данного явления неизвестно. Тем не менее, не рекомендовано применение живых вакцин у новорожденного, подверженного действию канакинумаба *in utero*, в течение 16 недель после применения последней дозы препарата у матери до родоразрешения. Пациенток, получавших препарат во время беременности, следует проинформировать о необходимости сообщить о данном факте медицинскому работнику до проведения какой-либо вакцинации новорожденного.

##### Лактация

Неизвестно, проникает ли канакинумаб в грудное молоко. Таким образом, решение о грудном вскармливании на фоне терапии препаратом следует принимать только после тщательной оценки отношения польза-риска.

В исследованиях у животных антимышиные ИЛ-1  $\beta$ -антитела передавались с молоком

потомству и не оказывали какого-либо неблагоприятного воздействия на его развитие.

#### Фертильность

Официальные исследования для оценки возможного влияния препарата Иларис на фертильность у человека не проводились. По данным исследований у самцов обезьян (*Callithrix jacchus*) канакинумаб не оказывает влияния на мужскую фертильность. Антимышиные ИЛ-1  $\beta$ -антитела не оказывают нежелательного влияния на фертильность самок или самцов мышей.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Препарат Иларис оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Лечение препаратом Иларис может вызвать головокружение/вертиго или астению (см. раздел 4.8). Пациентам, у которых на фоне применения препарата Иларис возникает вертиго, следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами до полного исчезновения данного нежелательного явления.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Иларис были инфекции, преимущественно инфекции верхних дыхательных путей.

На фоне терапии препаратом Иларис отмечены случаи развития реакций гиперчувствительности (см. разделы 4.3 и 4.4) и оппортунистических инфекций (см. раздел 4.4).

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (таблица 2) перечислены в соответствии с системно-органными классами MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их частоты. Частота возникновения охарактеризована следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту оценить невозможно). Внутри каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Таблица 2. Резюме нежелательных реакций

Системно-органический класс MedDRA	Показания: <b>CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, сЮИА, подагрический артрит</b>
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Очень часто	Инфекции дыхательных путей (в том числе пневмония, бронхит, грипп, вирусные инфекции, синусит, ринит, фарингит, тонзиллит, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей) Инфекции уха Флегмона Гастроэнтерит Инфекция мочевыводящих путей
Часто	Вульвовагинальный кандидоз
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головокружение/вертиго
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Боль в верхней части живота <sup>1</sup>
Нечасто	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь <sup>2</sup>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	
Очень часто	Реакция в месте введения
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Артрит <sup>1</sup>
Часто	Костно-мышечная боль Боль в спине <sup>2</sup>
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Общая слабость/астения <sup>2</sup>
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Снижение почечного клиренса креатинина <sup>1,3</sup> Протеинурия <sup>1,4</sup> Лейкопения <sup>1,5</sup>
Часто	Нейтропения <sup>5</sup>
Нечасто	Уменьшение количества тромбоцитов <sup>5</sup>

Ссылки:

- <sup>1</sup> при сЮИА
- <sup>2</sup> при подагрическом артрите
- <sup>3</sup> исходя из расчетного клиренса креатинина, большинство случаев носили преходящий характер
- <sup>4</sup> в большинстве случаев при помощи тест-полоски определялись «следы белка» или «1+»
- <sup>5</sup> см. информацию ниже

Болезнь Стилла (сЮИА и БСВ)

Анализ объединенных данных пациентов с сЮИА и БСВ

В общей сложности 445 пациентов с сЮИА в возрасте от 2 до < 20 лет получали канакинумаб в рамках клинических исследований, в том числе 321 пациент в возрасте от 2 до < 12 лет, 88 пациентов в возрасте от 12 до < 16 лет и 36 пациентов в возрасте от 16 до < 20 лет. Объединенный анализ безопасности всех пациентов с сЮИА показал, что профиль безопасности канакинумаба у молодых пациентов с сЮИА в возрастной подгруппе от 16 до < 20 лет и в подгруппе пациентов младше 16 лет был схожим. Профиль безопасности канакинумаба у пациентов с БСВ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (GDE01T) у 36 взрослых пациентов (в возрасте от 22 до 70 лет) был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у пациентов с сЮИА.

Описание отдельных нежелательных реакций

*Долгосрочные данные и изменения лабораторных показателей у пациентов с CAPS*

При применении препарата в клинических исследованиях у пациентов с CAPS отмечалось увеличение средних показателей концентрации гемоглобина и снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов.

В редких случаях у пациентов с CAPS, получавших лечение препаратом, наблюдалось повышение активности «печеночных» трансаминаз.

В ряде случаев на фоне терапии препаратом у пациентов с CAPS отмечалось бессимптомное незначительное увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови, не сопровождающееся повышением активности «печеночных» трансаминаз.

В долгосрочных открытых клинических исследованиях с эскалацией дозы случаи инфекций (гастроэнтерит, инфекция дыхательных путей, инфекция верхних дыхательных путей), рвота и головокружение более часто отмечались в группе 600 мг или 8 мг/кг по сравнению с группами, получавшими другую дозу.

*Лабораторные показатели у пациентов с TRAPS, HIDS/MKD и FMF*

*Нейтрофилы*

Несмотря на то, что уменьшение количества нейтрофилов  $\geq 2$  степени тяжести отмечено у 6,5% пациентов (часто) и уменьшение 1 степени тяжести отмечено у 9,5% пациентов, данные явления в целом носили переходящий характер; инфекция, ассоциированная со снижением количества нейтрофилов, не была определена как нежелательная реакция.

*Тромбоциты*

Несмотря на то, что уменьшение количества тромбоцитов ( $\geq 2$  степени тяжести) отмечено у 0,6% пациентов, кровотечение не было определено как нежелательная реакция. Незначительное и транзиторное уменьшение количества тромбоцитов 1 степени тяжести отмечено у 15,9% пациентов без ассоциации с кровотечением.

*Лабораторные показатели у пациентов с сЮИА*

*Гематологические показатели*

В программе клинической разработки при сЮИА транзиторное уменьшение количества лейкоцитов  $\leq 0,8 \times$  нижняя граница нормы (НГН) было отмечено у 33 пациентов (16,5%).

В программе клинической разработки при сЮИА транзиторное уменьшение абсолютного количества нейтрофилов до  $< 1 \times 10^9/\text{л}$  отмечено у 12 пациентов (6,0%).

В программе клинической разработки при сЮИА транзиторное уменьшение тромбоцитов  $< \text{НГН}$  отмечено у 19 пациентов (9,5%).

*Аланинаминотрансфераза (АЛТ) и/или аспартатаминотрансфераза (АСТ)*

В программе клинической разработки при сЮИА увеличение АЛТ и/или АСТ  $> 3 \times$  верхняя граница нормы (ВГН) отмечено у 19 пациентов (9,5%).

*Лабораторные показатели у пациентов с подагрическим артритом*

*Гематологические показатели*

Снижение количества лейкоцитов  $\leq 0,8 \times \text{НГН}$  отмечалось у 6,7% пациентов, получавших лечение препаратом Иларис, по сравнению с 1,4% пациентов, получавших триамцинолон. В сравнительных исследованиях снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже  $1 \times 10^9/\text{л}$  отмечалось у 2% пациентов с подагрическим артритом. Наблюдались также изолированные случаи снижения количества нейтрофилов ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  (см. раздел 4.4).

В 12,7% случаев на фоне терапии канакинумабом наблюдалось легкое ( $< \text{НГН}$  и  $> 75 \times 10^9/\text{л}$ ) и переходящее снижение количества тромбоцитов (у препарата сравнения данное снижение наблюдалось в 7,7% случаев).

### Мочевая кислота

В сравнительных исследованиях у пациентов с подагрическим артритом после лечения препаратом Иларис наблюдалось повышение концентрации мочевой кислоты (0,7 мг/дл на 12 неделе и 0,5 мг/дл на 24 неделе). В другом исследовании у пациентов, начавших лечение противоподагрическими препаратами, повышения концентрации мочевой кислоты не наблюдалось. Повышение концентраций мочевой кислоты в ходе клинических исследований у пациентов с неподагрическим артритом не наблюдалось.

### АЛТ/АСТ

К концу клинического исследования у пациентов, получавших препарат Иларис, по сравнению с пациентами, получавшими триамцинолон, отмечалось увеличение средней активности АЛТ на 3,0 Ед/л и срединного значения активности АЛТ на 2,0 Ед/л, а также увеличение средней активности АСТ на 2,7 Ед/л и срединного значения активности АСТ на 2,0 Ед/л от исходного значения. Однако частота клинически значимого увеличения активности (> 3 ВГН) АСТ и АЛТ была более выражена у пациентов, получавших триамцинолон (на 2,5% для АСТ и АЛТ), по сравнению с пациентами, получавшими терапию препаратом Иларис (1,6% для АЛТ и 0,8% для АСТ).

### Триглицериды

В клинических исследованиях с активным контролем у пациентов с подагрическим артритом на фоне терапии канакинумабом наблюдалось повышение концентрации триглицеридов в плазме крови в среднем на 33,5 мг/дл, а в группе триамцинолона ацетонида — незначительное снижение на 3,1 мг/дл. Повышение концентрации триглицеридов более чем в 5 раз (по сравнению с ВГН) отмечалось в 2,4% случаев в группе применения канакинумаба и в 0,7% случаев в группе применения триамцинолона. Клиническая значимость данного наблюдения неизвестна.

### Долгосрочные данные наблюдательного исследования

В рамках долгосрочного исследования по данным регистра выявлено 243 пациента с CAPS (85 педиатрических пациентов в возрасте от 2 до 17 лет и 158 взрослых пациентов старше 18 лет), которые получили лечение препаратом в рутинной клинической практике (в среднем в течение 3,8 лет). Профиль долгосрочной безопасности в данном исследовании соответствовал определенному в ходе интервенционных клинических исследований.

### Прочие особые популяции

#### *Пациенты пожилого возраста старше 65 лет*

Не было выявлено различий в профиле безопасности препарата у пациентов данной группы.

### Дети

В интервенционных клинических исследованиях препарат Иларис получили 80 педиатрических пациентов с CAPS (в возрасте от 2 до 17 лет). В целом не отмечено клинически значимых различий безопасности и профиля переносимости препарата по сравнению с общей популяцией пациентов с CAPS (в целом 211 взрослых и педиатрических пациентов), включая общую частоту развития и тяжести эпизодов инфекций. Инфекции верхних дыхательных путей являлись наиболее часто отмечавшимися инфекционными заболеваниями.

В небольшом открытом клиническом исследовании дополнительно участвовали 6 пациентов в возрасте младше 2 лет. Профиль безопасности в данном исследовании соответствовал таковому для популяции в возрасте 2 лет и старше.

В 16-недельном исследовании препарат получили 102 пациента с TRAPS, HIDS/MKD и FMF в возрасте от 2 до 17 лет. В целом не отмечено клинически значимых различий безопасности и профиля переносимости препарата по сравнению с общей популяцией.

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

*Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

### Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: <https://www.rceth.by>

#### Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz), [pdhc@dari.kz](mailto:pdhc@dari.kz), [vigilance@dari.kz](mailto:vigilance@dari.kz)

Сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

### **4.9 Передозировка**

#### Симптомы

Полученные данные о передозировке препарата ограничены. В клинических исследованиях на ранних этапах пациенты и здоровые добровольцы получали препарат внутривенно или подкожно в дозе до 10 мг/кг, что не сопровождалось явлениями острой токсичности.

#### Лечение

При передозировке препарата Иларис следует обеспечить наблюдение пациента с целью выявления возможных нежелательных явлений, а также при необходимости немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов.

Код ATХ: L04AC08.

#### Механизм действия

Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к ИЛ-1 $\beta$ .

Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1 $\beta$ , нейтрализуя таким образом его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ-1 $\beta$  с его рецепторами, ИЛ-1 $\beta$ -индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. Таким образом, канакинумаб подходит для коррекции заболеваний и

состояний, характеризующихся гиперпродукцией ИЛ-1 $\beta$  на местном или системном уровне.

### Фармакодинамические эффекты

#### *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF*

В клинических исследованиях у пациентов с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF с избыточной неконтролируемой продукцией ИЛ-1 $\beta$  отмечен быстрый и устойчивый ответ на терапию канакинумабом. На фоне терапии препаратом такие показатели как высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А (САА), повышенное количество нейтрофилов и тромбоцитов, а также лейкоцитоз быстро возвращались к нормальному уровню.

#### *Болезнь Стилла (сЮИА и БСВ)*

Болезнь Стилла взрослых и системный ювенильный идиопатический артрит – тяжелые аутовоспалительные заболевания, которые обусловлены врожденным иммунитетом посредством провоспалительных цитокинов, ключевым среди которых является ИЛ-1 $\beta$ .

Общие проявления БСВ и сЮИА включают лихорадку, кожную сыпь, гепатосplenомегалию, лимфаденопатию, полисерозит и артрит. Лечение канакинумабом у большинства пациентов приводило к быстрому и устойчивому улучшению со стороны суставных и системных проявлений сЮИА со значительным уменьшением количества воспаленных суставов, быстрому разрешению лихорадки и уменьшению концентрации реагентов острой фазы у большинства пациентов (см. «Клиническая эффективность и безопасность»).

#### *Подагрический артрит*

Обострение подагрического артрита обусловлено отложением кристаллов солей мочевой кислоты (мононатрия урат моногидрата) в суставах и окружающих тканях, что активирует макрофаги для гиперпродукции ИЛ-1 $\beta$  посредством активации комплекса «NLRP3-инфламмасома». Активация макрофагов и одновременная гиперпродукция ИЛ-1 $\beta$  приводят к острому воспалительному ответу с выраженным болевым синдромом. Такие активаторы врожденного иммунитета, как эндогенные агонисты толл-подобных рецепторов, также могут вносить свой вклад в активацию транскрипции гена ИЛ-1 $\beta$ , инициируя обострение подагрического артрита. После терапии канакинумабом в течение короткого времени отмечается снижение концентрации лабораторных маркеров воспаления (СРБ, САА), и исчезают признаки воспаления пораженного сустава (боль, отек, покраснение).

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *CAPS*

Эффективность и безопасность применения препарата Иларис были показаны у 211 пациентов

(взрослых и детей) с различной степенью тяжести заболевания и различными фенотипами CAPS (включая FCAS/FCU, MWS и NOMID/CINCA).

В исследованиях фазы I/II препарат Иларис оказывал быстрый эффект, вызывая исчезновение симптомов или клинически значимое улучшение в течение одного дня после введения. В течение нескольких дней после введения препарата Иларис отмечалась нормализация лабораторных показателей, в том числе уровней СРБ и САА, а также числа нейтрофилов и тромбоцитов.

Ключевое исследование представляло собой 48-недельное многоцентровое исследование, состоявшее из 3 частей, включавшее 8-недельный открытый период исследования (часть I), 24-недельный рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый период отмены лечения (часть II) и последующий 16-недельный открытый период (часть III). Цель исследования состояла в оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Иларис (в дозе 150 мг или 2 мг/кг каждые 8 недель) у пациентов с CAPS.

Часть I: полный клинический и лабораторный ответ на терапию препаратом Иларис, определяемый как сочетание уменьшения (до минимальной степени или полного исчезновения) симптомов аутовоспалительного заболевания (согласно общей оценке врача) и поражений кожи (сыпь по типу крапивницы) и снижения уровней СРБ и САА до < 10 мг/л, наблюдался у 97% пациентов в течение 7 дней после начала терапии. Также наблюдалось значительное улучшение клинической оценки активности аутовоспалительного заболевания врачом, в которую входят: общая оценка активности аутовоспалительного заболевания, оценка кожных проявлений (сыпь по типу крапивницы), артрит, миалгия, головная боль/мигрень, конъюнктивит, утомляемость/недомогание, оценка других, связанных с аутовоспалительными заболеваниями симптомов и оценка симптомов самим пациентом.

Часть II: в периоде отмены лечения ни у одного из пациентов, получавших препарат Иларис, обострения зафиксировано не было, в то время как при применении плацебо оно возникало у 87% пациентов (первичная конечная точка).

Таблица 3 Сводная таблица эффективности в исследовании фазы III, опорный плацебо-контролируемый период отмены (часть II)

Исследование фазы III, опорный плацебо-контролируемый период отмены (часть II)			
	Канакинумаб N=15 n (%)	Плацебо N=16 n (%)	значение p
<b>Первичная конечная точка (обострение)</b>			
Доля пациентов с обострением заболевания в части II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
<b>Маркеры воспаления*</b>			
С-реактивный белок, мг/л	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Сывороточный амилоид А, мг/л	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002

\* среднее значение (медиана) изменения по сравнению с началом части II

Часть III: у пациентов, которые в части II исследования получали плацебо и у которых возникло обострение, после включения в расширенную фазу исследования с применением препарата Иларис был достигнут и сохранялся серологический ответ.

Были проведены 2 открытых неконтролируемых долгосрочных исследования III фазы. Одно из них было направлено на оценку безопасности, переносимости и эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS. Общая длительность лечения варьировалась от 6 месяцев до 2 лет. Второе исследование было открытым и проводилось с целью оценки эффективности и безопасности канакинумаба у пациентов с CAPS в Японии. Продолжительность основного исследования составила 24 недели, а фазы пролонгации – до 48 недель. Главная цель состояла в оценке доли пациентов без рецидивов через 24 недели, включая пациентов, которым доза препарата была повышена.

Анализ эффективности, в который были включены объединенные данные обоих исследований, показал, что у 65,6% пациентов, ранее не получавших канакинумаб, полный ответ на лечение был достигнут при дозе 150 мг или 2 мг/кг; при этом доля пациентов, у которых полный ответ на лечение возник на фоне применения канакинумаба в какой-либо дозе, составила 85,2%. Среди пациентов, получавших препарат в дозе 600 мг или 8 мг/кг (или выше), доля тех, у кого возник полный ответ на лечение, составила 43,8%. У детей в возрасте от 2 до < 4 лет полный ответ на лечение достигался реже (57,1%), чем у педиатрических пациентов более старшего возраста и у взрослых. Среди пациентов, у которых был достигнут полный ответ на лечение, доля пациентов без рецидивов составила 89,3%.

Опыт лечения отдельных пациентов, у которых полный ответ достигался после повышения дозы до 600 мг (8 мг/кг) каждые 8 недель, указывает на то, что для пациентов, у которых полный ответ не возникает или не сохраняется на фоне применения препарата в рекомендованных дозах

(150 мг или 2 мг/кг для пациентов с массой тела  $\geq 15$  кг и  $\leq 40$  кг), может оказаться полезной более высокая доза. В повышенной дозе препарат чаще применяли у пациентов в возрасте от 2 до  $< 4$  лет и у пациентов с симптомами NOMID/CINCA (по сравнению с пациентами с FCAS или MWS).

#### Дети и подростки

В исследования препарата Иларис при CAPS были включены 80 детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет. В целом, клинически значимых различий в профилях эффективности, безопасности и переносимости препарата Иларис у педиатрических пациентов по сравнению со всей популяцией пациентов с CAPS выявлено не было (в целом 211 взрослых и педиатрических пациентов). У большинства педиатрических пациентов достигалось улучшение клинических симптомов и объективных маркеров воспаления (например, СРБ и САА).

Было проведено 56-недельное открытое исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости препарата Иларис у детей с CAPS в возрасте  $\leq 4$  лет. В исследовании принимали участие 17 пациентов (включая 6 пациентов младше 2 лет), получавших препарат в начальных дозах 2–8 мг/кг, рассчитанных исходя из массы тела. В исследовании также оценивали эффект канакинумаба на образование антител к стандартным педиатрическим вакцинам. Никаких различий в безопасности и эффективности между пациентами младше 2 лет и пациентами от 2 лет и старше выявлено не было. У всех пациентов, получавших инактивированные стандартные педиатрические вакцины ( $n=7$ ), достигался защитный уровень антител.

#### *TRAPS, HIDS/MKD и FMF*

Эффективность и безопасность применения препарата Иларис для лечения TRAPS, HIDS/MKD и FMF были показаны в единственном ключевом исследовании III фазы, состоящем из 4 частей (N2301), включавшем три отдельные когорты пациентов с разными заболеваниями. Всего в исследование было включено 185 пациентов в возрасте 28 дней и старше. В общей сложности 181 пациент в возрасте 2 лет и выше был рандомизирован в части II исследования.

Часть I: пациентов из каждой когорты в возрасте 2 лет и старше включали в 12-недельный период скрининга, во время которого оценивали, не началось ли у пациента обострение заболевания.

Часть II: в момент начала обострения пациентов рандомизировали в 16-недельный двойной слепой плацебо-контролируемый период лечения, во время которого они каждые 4 недели подкожно получали либо препарат Иларис в дозе 150 мг (2 мг/кг для пациентов с массой тела  $\leq 40$  кг), либо плацебо.

Часть III: пациентов, которые завершили 16 недель лечения и были признаны ответившими на лечение, повторно рандомизировали в 24-недельный двойной слепой период отмены лечения, во время которого они каждые 8 недель получали подкожно либо препарат Иларис в дозе 150 мг (2 мг/кг для пациентов с массой тела  $\leq$  40 кг), либо плацебо.

Часть IV: все пациенты, получавшие препарат Иларис в части III, могли быть включены в 72-недельный дополнительный период открытого лечения.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности в рандомизированном периоде лечения (часть II) была доля пациентов с ответом на лечение в каждой когорте, то есть доля пациентов, у которых произошло разрешение индекса обострения заболевания к 15 дню, а нового обострения заболевания не возникло до конца 16-недельного периода лечения.

По первичной конечной точке эффективности препарат Иларис превосходил плацебо во всех 3 когортах пациентов с разными заболеваниями. Также во всех 3 когортах было показано преимущество препарата Иларис над плацебо по таким вторичным конечным точкам, как доля пациентов с показателем PGA (общая оценка врача активности заболевания)  $< 2$  и доля пациентов с уровнем СРБ  $\leq 10$  мг/л. Доля пациентов с нормализованным уровнем САА ( $\leq 10$  мг/л) на 16 неделе в случае применения препарата Иларис была выше, чем в случае применения плацебо, во всех 3 когортах, однако, разница была статистически значимой только для пациентов с TRAPS.

Таблица 4 Сводная таблица эффективности в исследовании фазы III, опорный плацебо-контролируемый период лечения (часть II)

Исследование фазы III, опорный плацебо-контролируемый период лечения (часть II)			
	Канакинумаб n/N (%)	Плацебо n/N (%)	значение р
<b>Первичная конечная точка (обострение заболевания):</b> процент пациентов с разрешением индексного обострения заболевания к дню 15 и без развития нового обострения в течение оставшейся части 16-недельного периода лечения			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	<0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
<b>Вторичные конечные точки (заболевание и маркеры воспаления)</b>			
Общая оценка врачом $< 2$			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	<0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
С-реактивный белок $\leq 10$ мг/л			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	<0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Сывороточный амилоид А $\leq 10$ мг/л			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286

HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**

n = количество пациентов, отвечающих на лечение; N = количество пациентов, подлежащих оценке  
\* указывает на статистическую достоверность (одностороннюю) при уровне 0,025 на основании точного критерия Фишера  
\*\* Указывает на статистическую значимость (одностороннюю) при уровне 0,025 на основании модели логистической регрессии с группой лечения и исходных значений PGA, уровня СРБ или САА, соответственно, в качестве казуальных переменных для каждой когорты

### Увеличение дозы

Поисковый анализ первичной конечной точки показал, что доля пациентов, ответивших на лечение, увеличивалась во всех трех когортах, если повышение дозы проводили в течение первого месяца до 300 мг (или 4 мг/кг для пациентов с массой тела  $\leq 40$  кг) каждые 4 недели.

### Дети и подростки

В исследование были включены 2 пациента с HIDS/MKD в возрасте  $> 28$  дней, но  $< 2$  лет, которые не прошли рандомизацию и которые получали канакинумаб. У одного пациента обострение разрешилось к 15 дню после однократного применения канакинумаба в дозе 2 мг/кг, однако препарат был ему отменен после первой инъекции по причине серьезных нежелательных явлений (панцитопения и печеночной недостаточности). При включении в исследование у этого пациента имелась иммунная тромбоцитопеническая пурпуря в анамнезе, а также нарушения показателей функции печени на текущий момент. Второй пациент начал получать канакинумаб в дозе 2 мг/кг, а на 3 неделе ему была проведена дополнительная инъекция препарата в дозе 2 мг/кг; на неделе 5 доза ему была увеличена до 4 мг/кг, и в этой дозе он получал препарат 1 раз в 4 недели до конца части II исследования (16 неделя). Обострение заболевания разрешилось к 5 неделе, и нового обострения до конца II части исследования у этого пациента не возникло. Пациент также достиг вторичных конечных точек к концу II части исследования (16 неделя).

### Болезнь Стилла

#### сЮИА

Эффективность препарата Иларис для лечения активного сЮИА оценивали в двух ключевых исследованиях (G2305 и G2301). В исследования включали пациентов в возрасте от 2 до  $< 20$  лет (средний возраст 8,5 лет) с подтвержденным сЮИА по крайней мере за 2 месяца до включения в исследование (средняя продолжительность заболевания в исходной точке – 3,5 года) и активным заболеванием, которое определяли следующим образом:  $\geq 2$  суставов с активным артритом и повышенный уровень СРБ.

#### Исследование G2305

Исследование G2305 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 4 недели, в котором оценивали краткосрочную

эффективность препарата Иларис у 84 пациентов, которые по результату рандомизации однократно получали либо препарат Иларис в дозе 4 мг/кг, либо плацебо. Главная цель состояла в определении доли пациентов, у которых на 15 день достигалось по крайней мере 30% улучшение по адаптированным педиатрическим критериям ответа, принятым Американской коллегией ревматологов (ACR Pedi), включающее ответ ACR30 и отсутствие лихорадки. На фоне применения препарата Иларис отмечалось улучшение ответа по всем критериям ACR Pedi по сравнению с плацебо на 15 и 29 день (таблица 5).

Таблица 5 ACR Pedi и статус заболевания в 15 и 29 день

	15 день		29 день	
	Иларис	Плацебо	Иларис	Плацебо
	N=43	N=41	N=43	N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Неактивное заболевание	33%	0%	30%	0%

Статистически значимая разница между группами по всем показателям ACR Pedi ( $p \leq 0,0001$ ).

По компонентам ACR Pedi, включая определение системных проявлений и поражения суставов, также демонстрировалось улучшение. В день 15 среднее изменение количества суставов с активным артритом и ограничением объема активных движений по сравнению с исходным уровнем составило -67% и -73% в группе канакинумаба (n = 43), соответственно, по сравнению со средним изменением 0% и 0 % в группе плацебо (n = 41). Среднее изменение оценки боли пациентом (визуальная аналоговая шкала, 0-100 мм) в день 15 составило -50,0 мм в группе канакинумаба (n = 43) по сравнению с +4,5 мм в группе плацебо (n = 25). Среднее изменение оценки боли пациентами, получавшими канакинумаб, соответствовало таковому в день 29.

#### Исследование G2301

Исследование G2301 — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с отменой лечения, в котором оценивали эффективность применения препарата Иларис для профилактики обострений. Исследование состояло из двух частей с двумя независимыми первичными конечными точками (успешная постепенная отмена глюкокортикоидов и время до обострения). В части I (открытой) участвовали 177 пациентов, получавших препарат Иларис подкожно в дозе 4 мг/кг (до 300 мг) каждые 4 недели в течение срока до 32 недель. В части II (двойной слепой) пациенты получали либо препарат

Иларис в дозе 4 мг/кг, либо плацебо каждые 4 недели до возникновения 37 обострений.

Постепенное уменьшение дозы глюкокортикоидов

128 пациентов на момент включения в часть I получали глюкокортикоиды. Попытка уменьшить дозу глюкокортикоидов была успешной у 57 из 92 пациентов (62%), причем 42 (46%) пациентам глюкокортикоиды были отменены полностью.

Время до обострения

У пациентов, получавших канакинумаб в части II, риск развития обострения был снижен на 64% по сравнению с группой плацебо (отношение рисков 0,36; 95% ДИ: от 0,17 до 0,75;  $p = 0,0032$ ). У 63 из 100 пациентов, включенных в часть II, независимо от того, получали ли они плацебо или канакинумаб, не было обострений в течение периода наблюдения (максимум до 80 недель).

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, в исследованиях G2305 и G2301

На фоне применения препарата Иларис отмечалось клинически значимое улучшение физического функционирования и качества жизни пациентов.

В исследовании G2305 улучшение средних взвешенных показателей по анкете для оценки состояния здоровья детей (Childhood Health Assessment Questionnaire) в группе препарата Иларис составило -0,69 в сравнении с группой плацебо, что соответствует превышению минимальной клинически значимой разницы (0,19) в 3,6 раза ( $p=0,0002$ ). Медианное улучшение от исходного уровня до конца I части исследования G2301 составило -0,88 (-79%) для показателя по шкале CHAQ, 21,8 (+74%) для индекса физического здоровья по шкале CHQ-PF50 и 8,2 (+22%) для индекса психологического здоровья по шкале CHQ-PF50.

Объединенный анализ эффективности 12-недельного периода лечения

Данные для первых 12 недель применения препарата Иларис в исследованиях G2305, G2301 и дополнительном исследовании были объединены для оценки стойкости эффекта. Эти данные свидетельствовали о том, что ACR Pedi и их компоненты в этих исследованиях улучшались от исходного уровня до 12 недели примерно в той же степени, что и в плацебо-контролируемом исследовании (таблица 6). Данные по эффективности не различались в разных группах по возрасту (от 2 до < 20 лет), полу, продолжительности заболевания, исходной дозе глюкокортикоидов, предшествующей терапии, включая моноклональные антитела к IL-1ra и IL-6r.

Таблица 6 ACR Pedi и медианные срединные значения (медианное процентное изменение относительно исходного уровня) основных компонентов ACR Pedi через 12 недель лечения препаратом Иларис (объединенные данные)

Критерии адаптированного педиатрического ответа Иларис (N=178)		Основные компоненты ACR Pedi	Исходный уровень Иларис (N=178)	12 недель Иларис (N=134)*
ACR30	70%	Суставы с активным артритом	10	0 (-100%)
ACR50	69%	Суставы с ограниченным объемом движений	9	1 (-86%)
ACR70	61%	С-реактивный белок (мг/дл)	158	10 (-94%)
ACR90	49%	Индекс инвалидизации СНАQ	1,75	0,25 (-85%)
ACR100	30%	Глобальная оценка активности заболевания врачом, ВАШ-шкала (мм)	70	3 (-96%)
Неактивная стадия заболевания	28%	Глобальная оценка общего самочувствия родителем/пациентом, ВАШ-шкала (мм)	63	5 (-92%)
<p><i>ВАШ – визуальная аналоговая шкала (0-100 мм)</i>  <i>Отрицательное значение указывает на улучшение относительно исходного уровня</i>  <i>*Представлены только пациенты, для которых имеются значения на исходном уровне и на неделе 12</i></p>				

#### Долгосрочные данные

147 пациентов были включены в долгосрочное дополнительное исследование и получали препарат Иларис в дозе 4 мг/кг каждые 4 недели в открытом режиме. Пациентам, относившимся к категории пациентов с высоким ответом и не получавшим глюкокортикоиды в качестве сопутствующих препаратов, разрешалось уменьшить дозу препарата Иларис до 2 мг/кг каждые 4 недели.

На момент получения промежуточных результатов 26 пациентов по крайней мере три раза подряд получили препарат в дозе 2 мг/кг (медиана – 9 раз); при этом медиана длительности применения препарата в уменьшенной дозе составила 224 дня. У всех 26 пациентов наблюдался ответ ACR Pedi 100 на протяжении всего периода применения сниженной дозы препарата.

Промежуточные результаты, полученные при медиане длительности наблюдения 49 недель, показали, что из 40 пациентов (27%), у которых на момент включения в исследование ответ отсутствовал (< ACR Pedi 30), у 58% пациентов (23/40) удалось вновь получить и сохранить не ниже ACR Pedi 30. У остальных 107 пациентов (73%) ответ на момент включения в исследование присутствовал ( $\geq$  ACR Pedi 30); при этом к моменту проведения промежуточного анализа 94% из них (101/107) сохранили статус ответа на терапию, а 6% (6/107) потеряли его (< ACR Pedi 30). У 76 (52%) из 147 пациентов, включенных в исследование, на момент

проведения промежуточного анализа активность заболевания отсутствовала. Кроме того, у 43% (17/40) пациентов, которым не удалось уменьшить дозу глюкокортикоидов в исследовании G2301, ее удалось уменьшить в этом исследовании; сюда относятся и 10/40 (25%) пациентов, которые смогли полностью прекратить прием глюкокортикоидов.

### Болезнь Стилла взрослых

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 36 пациентов с БСВ (в возрасте от 22 до 70 лет) эффективность канакинумаба, назначаемого в дозе 4 мг/кг (максимально до 300 мг) каждые 4 недели, была сопоставима с той, что наблюдалась у пациентов с сЮИА. В исследовании GDE01T большая доля пациентов с БСВ, получавших канакинумаб (12/18, 66,7%), по сравнению с плацебо (7/17, 41,2%) продемонстрировала улучшение активности заболевания на 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем по показателю Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) (улучшение > 1,2), хотя статистическая значимость не была доказана ( $p=0,1202$ ). К 4-й неделе 7 из 18 пациентов (38,9%), получавших канакинумаб, уже достигли ремиссии по DAS28-ESR по сравнению с 2 из 17 пациентов (11,8%) из группы плацебо. Эти данные согласуются с результатами объединенного анализа 418 пациентов с сЮИА, который показал, что эффективность канакинумаба в подгруппе пациентов в возрасте от 16 до 20 лет ( $n = 34$ ) была сопоставима с эффективностью, наблюдавшейся у пациентов младше 16 лет ( $n = 384$ ).

### *Подагрический артрит*

Эффективность препарата Иларис при лечении острых приступов подагрического артрита была показана в 2 многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с активным контролем у пациентов с частыми приступами подагрического артрита ( $\geq 3$  приступов в течение предыдущих 12 месяцев), которые не могли применять НПВП или колхицин (наличие противопоказаний, непереносимость или недостаточная эффективность). Исследования продолжались 12 недель, после чего следовала двойная слепая фаза пролонгации длительностью 12 недель.

Подкожные инъекции препарата Иларис в дозе 150 мг получили в общей сложности 225 пациентов; 229 пациентов получили внутримышечные инъекции триамцинонона ацетонида (ТА) в дозе 40 мг на момент включения в исследование, а также впоследствии при развитии нового приступа. У большинства пациентов (73%) было от 3 до 6 приступов в течение года до включения в исследование, у остальных пациентов – 7 приступов и более. Около одной трети пациентов, включенных в исследование (76 (33,8%) в группе препарата Иларис и 84 (36,7%) в

группе ТА), не могли применять НПВП и колхицин (документально подтвержденное наличие противопоказаний, непереносимости или недостаточной эффективности), у остальных была отмечена непереносимость, противопоказание или недостаточная эффективность НПВП или колхицина.

Первичными конечными точками обоих исследований были: (i) интенсивность боли, связанная с подагрическим артритом (визуальная аналоговая шкала, ВАШ), через 72 часа после введения препарата и (ii) время до первого нового приступа подагрического артрита. Дизайн исследования был рассчитан на определение, будет ли применение препарата Иларис в дозе 150 мг превосходить показатели применения ТА в дозе 40 мг по обеим конечным точкам.

Во всей популяции участников исследования интенсивность боли была статистически значимо ниже при применении канакинумаба в дозе 150 мг по сравнению с применением триамцинолона ацетонида через 72 часа. Канакинумаб также снижал риск последующих приступов (см. таблицу 7).

Результаты оценки эффективности в подгруппе пациентов, которые не могли применять как НПВП, так и колхицин, и которые получали гипоурикемическую терапию, при ее неэффективности или наличии противопоказаний к ней (N = 101), соответствовали общей популяции участников исследования.

Таблица 7 Эффективность у общей популяции участников исследования и в подгруппе пациентов, которые в настоящее время получают гипоурикемическую терапию и не могут применять НПВП и колхицин

Конечная точка эффективности	Общая популяция участников исследования; N=454	Невозможность применять как НПВП, так и колхицин; применяют гипоурикемическую терапию N=62
<b>Лечение приступов подагрического артрита на основании оценки боли при напряжении (ВАШ) через 72 часа</b>		
Рассчитанное методом наименьших квадратов среднее различие с триамцинолона ацетонидом	-10,7	-3,8
ДИ	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-значение, одностороннее	p < 0,0001*	p = 0,2798
<b>Снижение риска последующих приступов подагрического артрита на основании времени до первого нового приступа (24 недели)</b>		
Отношение рисков по сравнению с триамцинолона ацетонидом	0,44	0,71

ДИ	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
р-значение, одностороннее	p < 0,0001*	p = 0,2337

\* Значимое значение  $p \leq 0,025$

### Пациенты пожилого возраста

В целом, профиль эффективности, безопасности и переносимости препарата Иларис у пожилых пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет был сопоставим с таковым для пациентов в возрасте  $< 65$  лет.

### Пациенты, получающие гипоурикемические средства (ГУС)

В клинических исследованиях была отмечена безопасность применения препарата Иларис вместе с ГУС. Эффективность препарата Иларис сохранялась при лечении острых приступов независимо от использования ГУС. У пациентов, получавших и не получавших ГУС, новый приступ был отмечен у схожего процента пациентов, получавших препарат Иларис (21% против 14% через 12 недель и 33% против 32% через 24 недели соответственно).

### Иммуногенность

При применении препарата Иларис анафилактических реакций не отмечалось.

Антитела к препаратуре Иларис были выявлены примерно у 1,5%, 3% и 2% пациентов, получавших этот препарат по поводу CAPS, сЮИА и подагрического артрита соответственно. В большинстве клинических исследований сЮИА применялся более чувствительный разграничитывающий метод. Нейтрализующих антител выявлено не было. Явной корреляции между образованием антител и клиническим эффектом или нежелательными явлениями не обнаружено.

У пациентов с TRAPS, HIDS/MKD и FMF, получавших препарат Иларис в дозах 150 мг и 300 мг в течение 16 недель, антител к препаратуре Иларис обнаружено не было.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

У взрослых пациентов с различными фенотипами CAPS после однократного подкожного введения 150 мг канакинумаба время достижения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) составляет около 7 дней. Средний конечный период полувыведения составляет 26 дней. При подкожном введении канакинумаба абсолютная биодоступность составляет 66% (популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с CAPS, включая детей в возрасте от 2 лет). Параметры фармакокинетики (площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) и  $C_{max}$ ) повышаются пропорционально дозе в диапазоне доз от 0,30 до 10,0 мг/кг при

внутривенной инфузии или при подкожном введении (в дозе от 150 до 600 мг).

#### Распределение

Канакинумаб связывается с сывороточным ИЛ-1 $\beta$ . Объем распределения ( $V_{ss}$ ) изменяется в зависимости от массы тела.

У пациентов с CAPS  $V_{ss}$  составляет 6,2 л при массе тела 70 кг, 5,0 л – у пациентов с синдромом периодической лихорадки (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) с массой тела 55 кг, у пациентов с сЮИА – 3,2 л при массе тела 33 кг и у пациентов с подагрическим артритом – 7,9 л при массе тела 93 кг. При подкожном введении препарата в течение 6 месяцев в дозе 150 мг каждые 8 недель, в дозе 4 мг/кг каждые 4 недели, 150 мг каждые 12 недель коэффициент кумуляции канакинумаба составляет 1,3, 1,6 и 1,1 соответственно.

#### Элиминация

Клиренс (Cl) изменяется в зависимости от массы тела. Для пациентов с CAPS этот показатель составляет 0,17 л/сут при массе тела 70 кг, 0,14 л/сут - у пациентов с синдромом периодической лихорадки (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) при массе тела 55 кг, у пациентов с сЮИА - 0,11 л/сут при массе тела 33 кг, у пациентов с подагрическим артритом - 0,23 л/сут при массе тела 93 кг. После учета весовых различий существенной разницы в фармакокинетических свойствах канакинумаба у пациентов с подагрическим артритом, различными фенотипами CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и сЮИА выявлено не было. При повторном применении препарата не наблюдается увеличения Cl или изменений каких-либо других, зависимых от времени фармакокинетических параметров канакинумаба. После коррекции дозы по массе тела не отмечено изменения фармакокинетических показателей в зависимости от возраста и пола.

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

##### *Пациенты пожилого возраста*

Не было выявлено разницы в фармакокинетических параметрах, основанных на Cl и  $V_{ss}$ , у пациентов старшей возрастной группы и пациентов в возрасте менее 65 лет.

##### Дети

У пациентов в возрасте от 4 лет и старше после однократного подкожного введения препарата в дозе 150 мг или 2 мг/кг 1 раз время достижения  $C_{max}$  канакинумаба составляет 2–7 дней. Конечный период полувыведения канакинумаба у пациентов данной категории сходен с таковым у взрослых и составляет от 22,9 до 25,7 дней.

По данным анализа популяционного фармакокинетического моделирования фармакокинетические параметры канакинумаба у детей с CAPS в возрасте от 2 до 4 лет сходны

с таковыми у пациентов 4 лет и старше. Дополнительный фармакокинетический анализ показал, что параметры фармакокинетики канакинумаба у 6 детей с CAPS в возрасте младше 2 лет были сходными с таковыми у детей в возрасте старше 2 лет.

Фармакокинетические характеристики у пациентов с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и сЮИА схожи. При подкожном введении канакинумаба в дозе 4 мг/кг каждые 4 недели у пациентов с сЮИА значения AUC и  $C_{max}$  были аналогичны в возрастной группе от 2 до 20 лет.

По данным анализа популяционного фармакокинетического моделирования фармакокинетические параметры канакинумаба у пациентов с сЮИА в возрасте 16–20 лет и возрасте младше 16 лет были схожими. У пациентов с сЮИА в возрасте старше и младше 20 лет расчетная экспозиция канакинумаба в равновесном состоянии при величине дозы 4 мг/кг (максимум 300 мг) были сопоставимы.

У пациентов с синдромом периодической лихорадки (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) экспозиция при минимальной концентрации канакинумаба в плазме крови при подкожном введении препарата в дозе 2 мг/кг каждые 4 недели сопоставима в возрастных группах у пациентов в возрасте от 2 до 20 лет.

### 5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях (перекрестной реактивности, с многократным применением, иммунотоксичности, репродуктивной токсичности и постнатального развития), в которых применяли канакинумаб или мышиные антитела против мышиного ИЛ-1 $\beta$ , каких-либо данных, указывающих на особый риск, связанный с применением канакинумаба у человека, выявлено не было.

Поскольку канакинумаб связывается с ИЛ-1 $\beta$  мармозеток (*C. jacchus*) и человека с примерно одинаковой аффинностью, безопасность канакинумаба изучали в исследованиях на мармозетках. В случае введения канакинумаба мармозеткам с частотой 2 раза в неделю до 26 недель никаких нежелательных эффектов выявлено не было. Показано, что животные хорошо переносят канакинумаб при его концентрациях в плазме, которые как минимум в 42 ( $C_{max}$ ) и 78 ( $C_{avg}$ ) раз превышают его концентрации в плазме педиатрических пациентов с CAPS, получавших подкожные инъекции канакинумаба в дозе до 8 мг/кг каждые 8 недель. Также показано, что животные хорошо переносят канакинумаб при его концентрациях в плазме, которые как минимум в 62 ( $C_{max}$ ) и 104 ( $C_{avg}$ ) раза превышают его концентрации в плазме педиатрических пациентов с сЮИА, получавших канакинумаб в дозе до 4 мг/кг подкожно каждые 4 недели. В этих исследованиях антител к канакинумабу обнаружено не было. При применении канакинумаба с нормальными тканями человека неспецифической перекрестной

реактивности не наблюдалось.

Специальных исследований канцерогенного действия канакинумаба не проводили.

Информация по репродуктивной токсичности представлена в разделе 4.6.

В исследованиях у молодых особей мышей мышиные антитела против мышного ИЛ-1 $\beta$  никаких нежелательных эффектов не оказывали. Высокая доза, использованная в этих исследованиях, по способности подавлять ИЛ-1 $\beta$  и по активности существенно превышала максимальную эффективную дозу.

Иммунотоксикологическое исследование у мышей, в котором использовали мышиные антитела против мышного ИЛ-1 $\beta$ , показало, что нейтрализация ИЛ-1 $\beta$  не оказывает воздействия на иммунологические параметры и не вызывает нарушения функции иммунной системы у мышей.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Гистидин

Гистидина гидрохлорида моногидрат

Полисорбат-80

Вода для инъекций

### 6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C.

Не замораживать.

Хранить в оригинальной картонной пачке.

#### Флакон

С микробиологической точки зрения лекарственный препарат подлежит немедленному применению после первого вскрытия.

#### Предварительно заполненный шприц в ручке (автоинжекторе)

При необходимости невскрытую пачку с автоинжектором можно хранить вне холодильника при

температуре, не превышающей 30 °С, в течение одного периода до 14 дней.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1 мл во флакон из бесцветного стекла гидролитического класса I вместимостью 2 мл, укупоренный пробкой из хлорбутилового каучука, ламинированного фторполимером, обкатанной алюминиевым колпачком с пластиковой отщелкивающейся крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачку картонную. Допускается наличие контроля первого вскрытия на пачке картонной.

По 1 мл в предварительно заполненном шприце в ручке треугольной формы (автоинжекторе) с прозрачным окошком и этикеткой. Предварительно заполненный шприц внутри ручки (автоинжектора) представляет собой стеклянный шприц объемом 1 мл с несъемной иглой (27G x 1/2) с колпачком из стирол-бутадиенового каучука, закупоренный резиновым поршнем с силиконовым покрытием, ламинированным барьерной пленкой.

По 1 предварительно заполненному шприцу в ручке (автоинжекторе) вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в пачке картонной. Допускается наличие контроля первого вскрытия на пачке картонной.

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

##### Флакон

Раствор Иларис 150 мг/мл для подкожного введения поставляется в одноразовом флаконе.

Раствор для инъекций не требует приготовления. Не применяйте препарат, если в растворе обнаруживаются частицы.

##### Инструкция по применению

Перед началом процедуры полностью прочитайте данную инструкцию.

Пожалуйста, подготовьте необходимые материалы.

<u>Входит в состав упаковки</u>  	A. Один флакон с раствором препарата Иларис (до начала подготовки к инъекции хранить охлажденным при температуре от 2°C до 8°C). Перед инъекцией дайте флакону нагреться до комнатной температуры.
--	--

<u>Не входит в состав упаковки</u>	B. Один шприц (объемом 1,0 мл).
	
	C. Одна игла соответствующего размера (например, 21 G или больше) и подходящей длины для извлечения раствора из флакона («игла для извлечения раствора»).
	D. Одна игла для инъекции 27 G x 0,5 мм («инъекционная игла»).
	E. Спиртовые салфетки.
	F. Чистые сухие ватные тампоны.
	G. Лейкопластырь.

	H. Отвечающий требованиям контейнер для использованных игл, шприца и флаконов (контейнер для игл).
---	--

Подготовка к инъекции препарата Иларис:

1. Удалите защитную крышку с флакона (А), не дотрагиваясь до пробки флакона. Протрите пробку флакона спиртовой салфеткой (Е).
2. Откройте упаковку со шприцем (В) и иглой большего размера для извлечения раствора (С), зафиксируйте иглу на шприце.



1

3. Аккуратно снимите с иглы для извлечения раствора защитный колпачок и отложите его в сторону. Введите иглу во флакон с раствором препарата Иларис через центр резиновой пробки (рис. 1).



2

4. Наклоните флакон, чтобы обеспечить извлечение требуемого объема раствора в шприц (рис. 2). Медленно потяните вверх поршень до соответствующей отметки, наполняя шприц раствором препарата Иларис. Если вы заметили пузырьки воздуха в шприце, удалите их, согласно инструкциям, полученным от медицинского работника.

Убедитесь, что в шприц набрано требуемое количество раствора препарата Иларис.

Примечание: требуемое количество раствора зависит от назначенной дозы, инструкции предоставляются медицинским работником.

5. Удалите шприц с иглой из флакона и

наденьте колпачок на иглу. Снимите иглу со шприца и поместите в контейнер для игл. Откройте упаковку с инъекционной иглой и зафиксируйте ее на шприце. Немедленно приступайте к инъекции.

6. Выберите место для инъекции: верхняя часть плеча, верхняя часть бедра, передняя поверхность живота или ягодицы. Не делайте инъекцию в участок кожи с сыпью, покраснением, гематомой, нарушением целостности кожных покровов или при наличии неровной поверхности кожи. Избегайте инъекций в рубцовую ткань, поскольку это может приводить к недостаточному воздействию (экспозиции) канакинумаба. Избегайте попадания в кровеносный сосуд.

7. Протрите предполагаемое место инъекции новой спиртовой салфеткой и подождите, пока поверхность кожи станет сухой. Снимите защитный колпачок с инъекционной иглы.

3



8. Возьмите кожу над местом инъекции в небольшую складку. Возьмите шприц под углом 90 градусов и аккуратным, плавным движением введите иглу полностью в кожу (рис. 3).

4



9. Не вынимайте иглу, пока полностью не введете препарат. Отпустите кожную складку и извлеките иглу (рис. 4). Утилизируйте иглу и шприц в контейнер для использованных игл, при этом не следует надевать защитный колпачок на иглу или отделять иглу от шприца.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном

порядке.

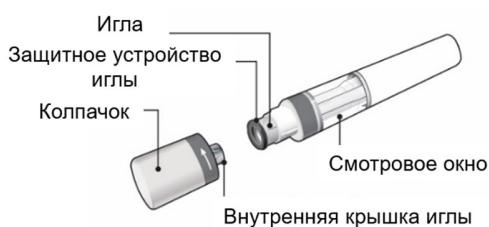
#### Предварительно заполненный шприц в ручке (автоинжекторе)

Раствор Иларис 150 мг/мл для подкожного введения поставляется в одноразовом предварительно заполненном шприце в ручке (автоинжекторе).

#### **Инструкция по использованию автоинжектора с препаратом Иларис**



##### **Препарат Иларис 150 мг/мл в автоинжекторе**



Автоинжектор изображен со снятым колпачком. **Не снимайте** колпачок до тех пор, пока Вы не будете готовы ввести препарат.

**Полностью прочтите эту инструкцию перед инъекцией.**

Данные указания помогут Вам правильно ввести препарат с использованием автоинжектора.

Не пытайтесь самостоятельно вводить препарат, пока Вас не обучил врач или медсестра.

Храните невскрытую пачку с автоинжектором в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C, в недоступном для детей месте. При необходимости невскрытую пачку с автоинжектором можно хранить вне холодильника при температуре, не превышающей 30 °C, в течение одного периода до 14 дней.

- **Не замораживайте** автоинжектор.
- Пока Вы не будете готовы использовать автоинжектор, храните его в оригинальной картонной пачке для защиты от света.
- **Не встряхивайте** автоинжектор.
- **Не используйте** автоинжектор, если он упал без колпачка.
- **Не используйте** автоинжектор, если у Вас гиперчувствительность к латексу.

Достаньте картонную пачку с автоинжектором из холодильника и оставьте ее невскрытой на 30 минут, чтобы она нагрелась до комнатной температуры.

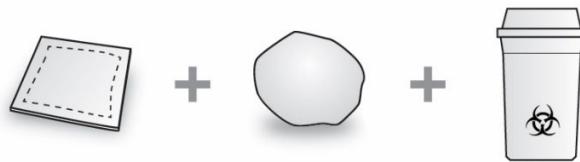
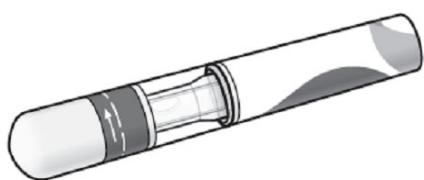
##### **Что Вам необходимо для инъекции:**

Включено в упаковку:

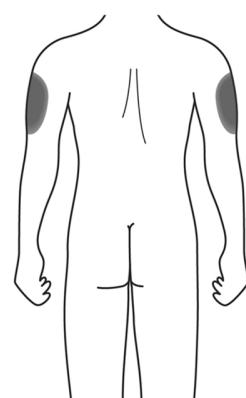
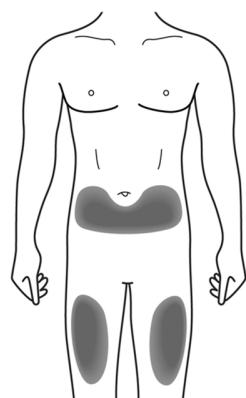
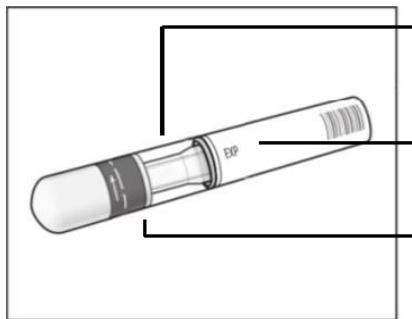
- Автоинжектор с препаратом Иларис 150 мг/мл

Не включено в упаковку:

- Спиртовая салфетка
- Ватный или марлевый тампон
- Контейнер для утилизации острых предметов



**Перед инъекцией**



**1. Что необходимо проверить для безопасного проведения инъекции**

- Раствор должен быть прозрачным или опалесцирующим. Его цвет может варьировать от бесцветного до светло-коричневато-желтого.
- **Не используйте** автоинжектор, если в растворе обнаруживаются видимые частицы или раствор имеет отчетливый коричневый цвет. Вы можете увидеть небольшой пузырек воздуха, что является нормальным.
- **Не используйте** автоинжектор, если срок годности истек.
- **Не используйте** автоинжектор, если защитная пломба повреждена.
- **Не используйте** автоинжектор, если он выглядит поврежденным.

**2a. Выберите место для инъекции**

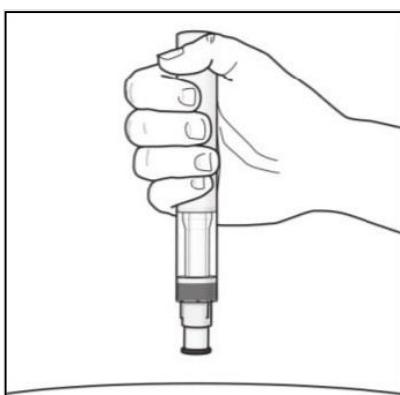
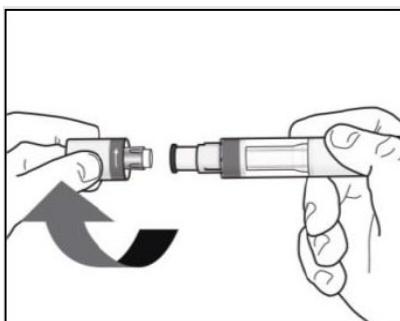
- Рекомендуемые места располагаются на передней поверхности бедер. Вы также можете вводить препарат в нижнюю треть живота, **избегая** пятисантиметровой области вокруг пупка.
- Каждый раз меняйте места инъекции.
- **Не делайте инъекции** в места с поражением кожных покровов (истончение, покраснение, раздражение, уплотнение, шелушение). Избегайте введения в места с наличием рубцов или растяжек.

**2b. Только для лиц, осуществляющих уход за пациентом, и медицинских работников**

- Если инъекцию проводит медицинский работник или лицо, осуществляющее уход за пациентом, инъекция может быть проведена в наружную поверхность плеча.



### Инъекция



### 3. Обработка места инъекции

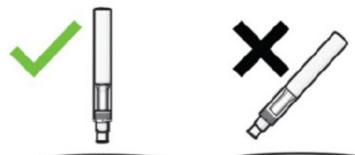
- Вымойте руки горячей водой с мылом.
- Круговыми движениями протрите место инъекции спиртовым тампоном. Дождитесь, пока поверхность кожи высохнет.
- **Не касайтесь** обработанной области до инъекции.

### 4. Снятие колпачка

- Снимите колпачок с автоинжектора, только когда будете готовы ввести препарат.
- Отверните колпачок в направлении стрелки.
- После снятия выбросьте колпачок. **Не пытайтесь** повторно надеть колпачок.
- Используйте препарат в течение 5 минут после снятия колпачка.
- Вы можете увидеть несколько капель раствора, вытекающих из иглы. Это нормально.

### 5. Положение автоинжектора

- Держите автоинжектор под углом 90 градусов к обработанному месту инъекции.



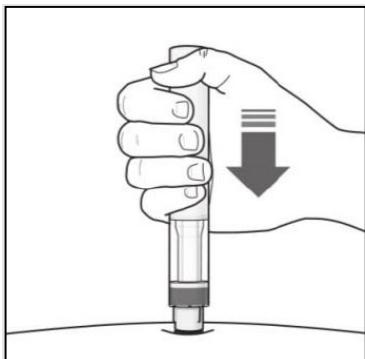
**Правильно**   **Неправильно**

### ОБЯЗАТЕЛЬНО ПРОЧТИТЕ ДАННУЮ ИНФОРМАЦИЮ ПЕРЕД ИНЬЕКЦИЕЙ

Во время инъекции Вы услышите 2 щелчка.

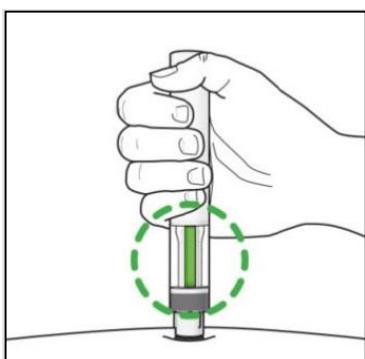
Первый щелчок означает начало инъекции. Через несколько секунд второй щелчок укажет на то, что инъекция почти закончилась.

Прижмайте автоинжектор плотно к коже, пока не увидите, как зеленый индикатор полностью заполнит смотровое окошко и прекратит движение.



## 6. Начало инъекции

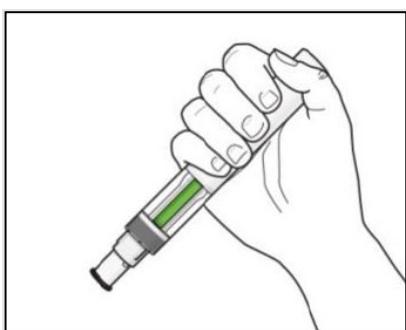
- Прижмите автоинжектор плотно к коже, чтобы начать введение.
- **Первый щелчок** означает, что инъекция началась.
- **Прижмайте** автоинжектор плотно к коже.
- **Зеленый индикатор** показывает ход выполнения инъекции.



## 7. Завершение инъекции

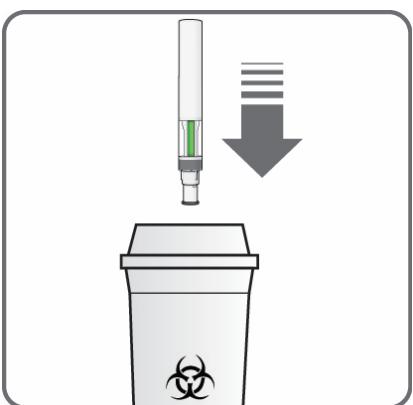
- Дождитесь **второго щелчка**. Он указывает на то, что инъекция **почти** завершена.
- Убедитесь, что **зеленый индикатор** заполнил окно и перестал двигаться.
- Теперь автоинжектор можно извлечь.

## После инъекции



## 8. Убедитесь, что зеленый индикатор заполнил окно

- Это означает, что препарат был введен. Обратитесь к врачу, если зеленый индикатор не виден.
- В месте инъекции может выступить небольшое количество крови. Вы можете прижать ватный или марлевый тампон к месту инъекции на 10 секунд. **Не растирайте** место инъекции. При необходимости можно закрыть место инъекции небольшим пластырем.



## 9. Утилизация

- Поместите использованный автоинжектор в контейнер для острых предметов (закрывающийся устойчивый к проколам контейнер).
- **Недопустимо** использовать автоинжектор повторно.

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

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

#### Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: [drug.safety\\_russia@novartis.com](mailto:drug.safety_russia@novartis.com)

#### Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в

Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)

#### Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003003)-(РГ-RU)

## 9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

14 августа 2023

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Иларис доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>