МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001414- 161117
СОГЛАСОВАНО

ИЛАРИС®

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение №3

Дата внесения изменения «_____» 161117 20____ г.

Старая редакция	Новая редакция
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Иларис®	**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Иларис®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): канакинумаб	**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН):** канакинумаб
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *Фармакодинамика* Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1β (ИЛ-1β). Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1β, нейтрализуя, таким образом его биологическое действие,	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***Механизм действия*** Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1β (ИЛ-1β). Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1β, нейтрализуя, таким образом, его биологическое действие,

Старая редакция	Новая редакция
блокируя взаимодействие ИЛ-1β с его рецепторами, ИЛ-1β-индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. При лечении пациентов с юношеским артритом с системным началом (системным ювенильным идиопатическим артритом, классификация ILAR, международной лиги ревматологических ассоциаций) отмечалось быстрое и продолжительное улучшение суставных и системных проявлений заболевания: значительное уменьшение числа воспаленных суставов, быстрое исчезновение лихорадки и снижение реактантов острой фазы у большинства пациентов. У 33% пациентов на 29 день терапии отмечалось улучшение течения заболевания на 100% по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов в сравнении с отсутствием эффекта в группе плацебо. Применение канакинумаба позволяет существенно снизить или отменить применение глюкокортикостероидов при лечении пациентов с юношеским артритом с системным началом. Канакинумаб позволяет увеличить временной промежуток до обострения заболевания, улучшить качество жизни пациентов и выполнение ими ежедневных задач.	блокируя взаимодействие ИЛ-1β с его рецепторами, ИЛ-1β-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-1β на местном или системном уровне.** ***Фармакодинамика*** **Избыточная продукция ИЛ-1β при воспалительных заболеваниях может приводить к развитию местного или системного воспалительного процесса, избыточной продукции С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А (САА) и лихорадки.**

Старая редакция	Новая редакция
	Криопирин-ассоциированный периодический синдром (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS)
У пациентов с подагрическим артритом и различными фенотипами криопирин-ассоциированного периодического синдрома (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) включая *семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/ Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU), Синдром Макла-Уэльса (Muckle-Wells Syndrome, MWS) и мультисистемное младенческое воспалительное заболевание/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (Neonatal onset multisystemic inflammatory disease/Chronic infantile neurological cutaneous and articular, NOMID/CINCA),* канакинумаб снижает выраженность местных и системных воспалительных реакций, вызванных избыточной продукцией ИЛ-1β.	У пациентов с различными фенотипами CAPS, включая *семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/ Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU), Синдром Макла-Уэльса (Muckle-Wells Syndrome, MWS) и мультисистемное младенческое воспалительное заболевание/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (Neonatal onset multisystemic inflammatory disease/Chronic infantile neurological cutaneous and articular* ***syndrome****, NOMID/CINCA),* с **избыточной неконтролируемой продукцией ИЛ-1β (что проявляется лихорадкой, повышенной утомляемостью, кожной сыпью, артритом, выраженным лейкоцитозом, большим количеством тромбоцитов, а также увеличением концентрации СРБ) отмечен быстрый ответ на терапию канакинумабом. На фоне терапии препаратом такие явления как повышенная концентрация СРБ, САА, лейкоцитоз и повышенное количество тромбоцитов**
В клинических исследованиях у пациентов с синдромом периодической лихорадки (*Tumor Necrosis Factor receptor Associated Periodic Syndrome - периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли* (TRAPS); *Hyperimmunoglobulin D Syndrome (HIDS)/Mevalonate Kinase Deficiency (MKD) - гипер-IgD-синдром/синдром*	

Старая редакция	Новая редакция
дефицита мевалонат-киназы; Familial Mediterranean Fever (FMF) - семейная средиземноморская лихорадка) эффективность терапии канакинумабом изучена при применении в дозах 150 мг и 300 мг или 2 мг/кг и 4 мг/кг подкожно (п/к) каждые 4 недели при массе тела >40 кг и ≤40 кг соответственно. Среди всех трех групп пациентов при применении канакинумаба отмечено статистически значимое увеличение доли пациентов (по сравнению с плацебо), достигнувших полного ответа (общий контроль заболевания, уменьшение индекса активности заболевания <2 («минимальная активность или ее отсутствие»), снижение концентрации С-реактивного белка (СРБ) до нормального уровня или на 70% от исходного уровня, а также уменьшение концентрации сывороточного амилоида А (САА) <10 мг/л.	**быстро возвращались к нормальному уровню.** ***Болезнь Стилла у взрослых и юношеский артрит с системным началом (системный ювенильный идиопатический артрит, сЮИА, классификация ILAR, международной лиги ревматологических ассоциаций)*** **Болезнь Стилла у взрослых и сЮИА - тяжелые аутовоспалительные заболевания, которые обусловлены врожденным иммунитетом посредством провоспалительных цитокинов, ключевым среди которых является ИЛ-1β.** **Общие проявления болезни Стилла взрослых и сЮИА включают лихорадку, кожную сыпь, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию, полисерозит и артрит. Лечение препаратом у большинства данных пациентов приводило к быстрому и устойчивому улучшению со стороны суставных и системных проявлений заболевания со значительным уменьшением количества воспаленных суставов, быстрому разрешению лихорадки и уменьшению концентрации реактантов острой фазы.** ***Подагрический артрит*** **Обострение подагрического артрита обусловлено**

Старая редакция	Новая редакция
При применении препарата у пациентов с острым приступом подагрического артрита снижается концентрация лабораторных маркеров воспаления (СРБ, САА), в течение короткого времени исчезают признаки воспаления пораженного сустава (боль, отек, покраснение). На фоне применения препарата Иларис® 150 мг п/к у пациентов с частыми приступами подагры (как минимум, 3 приступа в течение года) было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) по сравнению с группой контроля (триамцинолон 40 мг). На фоне применения препарата	**активацией гистиоцитов и одновременной гиперпродукцией ИЛ-1β, что приводит к острому воспалительному ответу с выраженным болевым синдромом. Продукция ИЛ-1β провоцируется отложением кристаллов солей мочевой кислоты (мононатрия урат моногидрата) в суставах и окружающих тканях, что приводит к активации комплексов «NALP3-инфламосома». Такие активаторы врожденного иммунитета, как эндогенные агонисты толл-подобных рецепторов, также могут вносить свой вклад в активацию транскрипции гена ИЛ-1β, инициируя обострение подагрического артрита.** При применении препарата у пациентов с острым приступом подагрического артрита снижается концентрация лабораторных маркеров воспаления (СРБ, САА), в течение короткого времени исчезают признаки воспаления пораженного сустава (боль, отек, покраснение).

Старая редакция	Новая редакция
Иларис® снижение интенсивности боли наблюдается начиная с 24 часов и в течение 7 дней после введения. При применении препарата Иларис® было продемонстрировано статистически значимое снижение риска возникновения нового приступа подагры на 62% в течение 12 недель терапии и на 56% в течение 24 недель терапии по сравнению с группой контроля. Эффективность препарата Иларис® при подагрическом артрите была сопоставима у пациентов в возрасте старше 65 и младше 65 лет. При применении канакинумаба у пациентов с различными фенотипами CAPS отмечается уменьшение следующих проявлений заболевания уже в течение первых суток: лихорадки, повышенной утомляемости, кожной сыпи, артралгии, миалгии, головной боли/мигрени, конъюнктивита, слабости, а также снижение (в течение нескольких дней) продукции маркеров воспаления, включая СРБ и САА, и нормализация количества лейкоцитов и тромбоцитов (в случае его повышения). При длительном применении канакинумаба (в течение 48 недель) у пациентов с CAPS полный ответ на терапию, определяемый как сочетание уменьшения (до минимальной степени или полного исчезновения) симптомов	

Старая редакция	Новая редакция
аутовоспалительного заболевания и поражений кожи (сыпь по типу крапивницы), и снижения концентрации СРБ и САА <10 мг/л, наблюдался в 97% случаев в течение 7 дней после начала терапии. При применении канакинумаба у пациентов не отмечалось развития рецидивов заболевания (в группе пациентов, получавших лечение плацебо, рецидивы наблюдались в 81% случаев).	
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Абсорбция	***Всасывание***
У взрослых пациентов с различными фенотипами CAPS после однократного п/к введения 150 мг препарата время достижения максимальной концентрации (C_{max}) канакинумаба составляет около 7 дней. Средний конечный период полувыведения составляет 26 дней. При п/к 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 (в/в) инфузии или при п/к введении (в дозе от 150 до 600 мг).	У взрослых пациентов с различными фенотипами CAPS после однократного подкожного (п/к) введения 150 мг **канакинумаба** время достижения максимальной концентрации (C_{max}) составляет около 7 дней. Средний конечный период полувыведения составляет 26 дней. При п/к 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 (в/в) инфузии или при п/к введении (в дозе от 150 до 600 мг).

Старая редакция	Новая редакция
Распределение Канакинумаб связывается с сывороточным ИЛ-1β. Объем распределения (Vss) изменяется в зависимости от массы тела. У пациентов с CAPS Vss 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 юношеским артритом с системным началом - 3,2 л при массе тела 33 кг и у пациентов с подагрическим артритом - 7,9 л при массе тела 93 кг. При п/к 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. *Выведение* 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 юношеским артритом с системным началом 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	*Распределение* Канакинумаб связывается с сывороточным ИЛ-1β. Объем распределения (Vss) изменяется в зависимости от массы тела. У пациентов с CAPS Vss 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 п/к 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. *Выведение* 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

Старая редакция	Новая редакция
пациентов с подагрическим артритом, различными фенотипами CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и юношеским артритом с системным началом 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.	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.
Фармакокинетика в особых клинических случаях	***Фармакокинетика в особых клинических случаях***
Пациенты в возрасте младше 18 лет	*Пациенты в возрасте младше 18 лет*
У пациентов в возрасте от 4 лет и старше после однократного п/к 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.	У пациентов в возрасте от 4 лет и старше после однократного п/к 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.
Результаты популяционного анализа фармакокинетики канакинумаба у детей в возрасте от 2 до 4 лет сходны с таковыми у пациентов 4 лет и старше.	Результаты популяционного анализа фармакокинетики канакинумаба у детей в возрасте от 2 до 4 лет сходны с таковыми у пациентов 4 лет и старше.
Фармакокинетические характеристики у пациентов с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и юношеским артритом с системным	Фармакокинетические характеристики у пациентов с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и **сЮИА** схожи.

Старая редакция	Новая редакция
началом схожи. При п/к введении канакинумаба в дозе 4 мг/кг каждые 4 недели у пациентов с юношеским артритом с системным началом значения AUC и C_{max} были аналогичны в возрастной группе от 2 до 20 лет.	При п/к 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 популяционного фармакокинетического анализа 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 п/к введении препарата в дозе 2 мг/кг каждые 4 недели сопоставима в возрастных группах у пациентов в возрасте от 2 до 20 лет. *Пациенты в возрасте старше 65 лет* Не было выявлено разницы в фармакокинетических параметрах, основанных на Cl и Vss, у пациентов старшей возрастной группы и пациентов в возрасте менее 65 лет.	У пациентов с синдромом периодической лихорадки (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) экспозиция при минимальной концентрации канакинумаба в плазме крови при п/к введении препарата в дозе 2 мг/кг каждые 4 недели сопоставима в возрастных группах у пациентов в возрасте от 2 до 20 лет. *Пациенты в возрасте старше 65 лет* Не было выявлено разницы в фармакокинетических параметрах, основанных на Cl и Vss, у пациентов старшей возрастной группы и пациентов в возрасте менее 65 лет.

Старая редакция	Новая редакция
Показания к применению *Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки*: • криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая: - семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)/семейная холодовая крапивница (FCU), - синдром Макла-Уэльса (MWS), - младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA); • периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше; • гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше; • семейная средиземноморская лихорадка (FMF) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше в монотерапии при наличии противопоказаний к /непереносимости терапии колхицином или в комбинации с колхицином при отсутствии адекватного терапевтического ответа на монотерапию максимально переносимой дозой колхицина.	**Показания к применению** *Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки*: • криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая: - семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)/семейная холодовая крапивница (FCU), - синдром Макла-Уэльса (MWS), - младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA); • периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше; • гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше; • семейная средиземноморская лихорадка (FMF) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше в монотерапии при наличии противопоказаний к /непереносимости терапии колхицином или в комбинации с колхицином при отсутствии адекватного терапевтического ответа на монотерапию максимально переносимой дозой колхицина.

Старая редакция	Новая редакция
Юношеский артрит с системным началом в активной фазе у пациентов в возрасте 2-х лет и старше.	**Активная фаза 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) с системными кортикостероидными препаратами. Препарат Иларис® можно применять в монотерапии и в комбинации с метотрексатом.**
Острый подагрический артрит с целью лечения частых острых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов.	*Острый подагрический артрит* с целью лечения частых острых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов.
Противопоказания - Повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. - Острые инфекционные заболевания. - Беременность и период грудного вскармливания. Возраст менее 2 лет (безопасность и эффективность для	**Противопоказания** - Повышенная чувствительность к **действующему** веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. - Острые инфекционные заболевания. - Беременность и период грудного вскармливания. Возраст менее 2 лет (безопасность и эффективность для

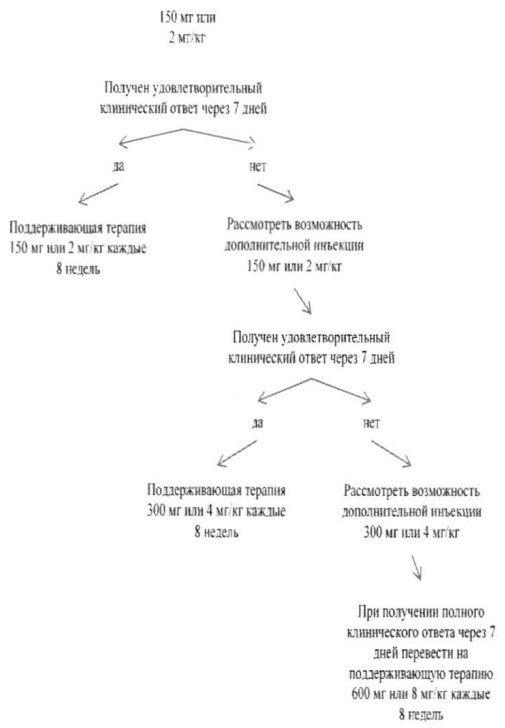
Старая редакция	Новая редакция
пациентов указанной категории изучены недостаточно).	пациентов указанной категории изучены недостаточно).
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ Данные по применению препарата Иларис® у пациенток репродуктивного возраста и у беременных пациенток ограничены. В исследованиях у животных не выявлено какой-либо репродуктивной токсичности. Женщинам следует применять надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Иларис® и в течение 3 месяцев после применения последней дозы препарата. Неизвестно, проникает ли канакинумаб в грудное молоко. При необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** ***Беременность*** Данные по применению препарата Иларис® у пациенток **с сохраненным репродуктивным потенциалом** и у беременных пациенток ограничены. В исследованиях у животных не выявлено какой-либо репродуктивной токсичности. Женщинам следует применять надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Иларис® и в течение 3 месяцев после применения последней дозы препарата. ***Грудное вскармливание*** Неизвестно, проникает ли канакинумаб в грудное молоко. При необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить. ***Пациенты и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом*** **Официальные исследования для оценки возможного влияния препарата Иларис® на фертильность у человека не проводились. Канакинумаб не оказывает влияния на**

Старая редакция	Новая редакция
	фертильность у самцов обезьян *(Callithrix jacchus)*. Антимышиные ИЛ-1 β-антитела не оказывают нежелательного влияния фертильность самок и самцов мышей.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ **У пациентов с аутовоспалительными синдромами периодических лихорадок (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF), а также болезнью Стилла и сЮИА терапия препаратом Иларис® может быть инициирована и проводиться только под контролем врача, имеющего опыт диагностики и лечения соответствующих заболеваний. После обучения технике приготовления раствора, выбору шприцов и игл, пригодных для инъекции, а также технике проведения п/к инъекции, пациенты с вышеуказанными заболеваниями или лица, за ними ухаживающие, могут самостоятельно вводить препарат под надлежащим контролем (если врач сочтет это необходимым).** **У пациентов с подагрическим артритом терапия препаратом Иларис® может быть инициирована и проводиться только под контролем врача, имеющего опыт применения биологических лекарственных препаратов;**

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>
Препарат (лиофилизат) растворяют в 1 мл воды для инъекций (см. раздел «Указания по применению»).
Препарат вводят подкожно, выбирая участки тела с выраженной подкожной клетчаткой, например, передняя поверхность живота, передняя поверхность верхней части бедра, наружная поверхность верхней части плеча (см. раздел «Указания по применению»).
Криопирин-ассоциированный периодический синдром
Рекомендованные начальные дозы препарата Иларис® для пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом указаны в таб.1
Таб.1 Рекомендованные начальные дозы препарата Иларис® для пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом
<table>
<tr><th>Категория пациентов</th><th>Масса тела</th><th>Рекомендованная начальная доза</th></tr>
<tr><td>Дети в возрасте от 2 лет до 4 лет</td><td>≥7,5 кг</td><td>4 мг/кг</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Взрослые и дети старше 4 лет</td><td>>40 кг</td><td>150 мг</td></tr>
<tr><td>≥15 кг - ≤40 кг</td><td>2 мг/кг</td></tr>
<tr><td>≥7,5 кг - <15 кг</td><td>4 мг/кг</td></tr>
</table>
Препарат вводят п/к, 1 инъекция с интервалом 8 недель.
</td><td>
введение препарата должно осуществляться только медицинским работником.
Препарат (лиофилизат) растворяют в 1 мл воды для инъекций (см. раздел «Указания по применению»).
Препарат вводят п/к, выбирая участки тела с выраженной подкожной клетчаткой, например передняя поверхность живота, передняя поверхность верхней части бедра, наружная поверхность верхней части плеча (см. раздел «Указания по применению»).
Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS)
Рекомендованные начальные дозы препарата Иларис® для пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом указаны в таб.1
Таб.1 Рекомендованные начальные дозы препарата Иларис® для пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом
<table>
<tr><th>Категория пациентов</th><th>Масса тела</th><th>Рекомендованная начальная доза</th></tr>
<tr><td>Дети в возрасте от 2 лет до 4 лет</td><td>≥7,5 кг</td><td>4 мг/кг</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Взрослые и дети старше 4 лет</td><td>>40 кг</td><td>150 мг</td></tr>
<tr><td>≥15 кг - ≤40 кг</td><td>2 мг/кг</td></tr>
<tr><td>≥7,5 кг - <15 кг</td><td>4 мг/кг</td></tr>
</table>
Препарат вводят п/к, 1 инъекция с интервалом 8 недель.
</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
Если у пациентов 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 ≥15 кг и ≤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 ≥15 кг и ≤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 ≥15 кг и ≤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	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 ≥15 кг и ≤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 ≥15 кг и ≤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 ≥15 кг и ≤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

Старая редакция	Новая редакция
8 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг) 1 инъекция с интервалом 8 недель. Если у пациентов 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 рекомендуется поддерживающая терапия препаратом в дозе 8 мг/кг 1 инъекция с интервалом 8 недель. Алгоритм подбора дозы для взрослых и детей старше 4 лет с массой тела ≥15 кг представлен на рис 1., для детей от 2 до 4 лет с массой тела ≥7,5 кг <15 кг представлен на рис. 2.	8 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг) 1 инъекция с интервалом 8 недель. 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 рекомендуется поддерживающая терапия препаратом в дозе 8 мг/кг 1 инъекция с интервалом 8 недель. Алгоритм подбора дозы для взрослых и детей старше 4 лет с массой тела ≥15 кг представлен на рис 1, для детей от 2 до 4 лет с массой тела ≥7,5 кг <15 кг представлен на рис. 2.
Рис 1. Алгоритм подбора дозы для взрослых и детей старше 4 лет с массой тела ≥15 кг	Рис 1. Алгоритм подбора дозы для взрослых и детей старше 4 лет с массой тела ≥15 кг

Старая редакция	Новая редакция
	

Старая редакция	Новая редакция
Рис 2. Алгоритм подбора дозы для детей от 2 до 4 лет с массой тела ≥7,5 кг <15 кг  	Рис 2. Алгоритм подбора дозы для детей от 2 до 4 лет с массой тела ≥7,5 кг <15 кг 
Клинический опыт применения препарата с интервалом дозирования менее 4 недель или в дозе более 600 мг или 8 мг/кг ограничен. Повышение дозы препарата Иларис® требовалась наиболее часто для пациентов с NOMID/CINCA по сравнению с FCAS	Клинический опыт применения препарата с интервалом дозирования менее 4 недель или в дозе более 600 мг или 8 мг/кг ограничен. Повышение дозы препарата Иларис® **требовалось** наиболее часто для пациентов с NOMID/CINCA по сравнению с FCAS

Старая редакция	Новая редакция
или MWS. Терапия препаратом может быть инициирована и проводится только врачом, имеющим опыт диагностики и лечения у пациентов с CAPS. Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS) Рекомендованная начальная доза препарата у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше составляет: - 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; - 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤40 кг. Препарат применяют в виде п/к 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 ≤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 п/к инъекции. Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD) Рекомендованная начальная доза препарата у взрослых и детей	или MWS. Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS) Рекомендованная начальная доза препарата у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше составляет: - 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; - 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤40 кг. Препарат применяют в виде п/к 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 ≤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 п/к инъекции. Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD) Рекомендованная начальная доза препарата у взрослых и детей

Старая редакция	Новая редакция
в возрасте 2 лет и старше составляет: - 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; - 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤40 кг. Препарат применяют в виде п/к 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 ≤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 п/к инъекции. <u>Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)</u> Рекомендованная начальная доза препарата у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше составляет: - 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; - 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤40 кг. Препарат применяют в виде п/к 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	в возрасте 2 лет и старше составляет: - 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; - 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤40 кг. Препарат применяют в виде п/к 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 ≤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 п/к инъекции. <u>Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)</u> Рекомендованная начальная доза препарата у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше составляет: - 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; - 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤40 кг. Препарат применяют в виде п/к 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

Старая редакция	Новая редакция
≤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 п/к инъекции. При юношеском артрите с системным началом в активной фазе рекомендованная доза у пациентов с массой тела ≥7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде п/к инъекции. Подагрический артрит Рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят одномоментно п/к 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. Применять препарат Иларис® для терапии приступов	≤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 п/к инъекции. **Болезнь Стилла (болезнь Стилла у взрослых и сЮИА у пациентов в возрасте старше 2 лет)** **Рекомендованная** доза у пациентов с массой тела ≥7,5 кг составляет 4 мг/кг (с **максимальным** увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде п/к инъекции. Подагрический артрит Рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят **однократно** п/к 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. Применять препарат Иларис® для терапии приступов

Старая редакция	Новая редакция
обострения подагрического артрита следует по мере необходимости. Оптимизацию контроля гиперурекимии следует проводить с помощью соответствующих противоподагрических препаратов. Терапия препаратом может быть начата и проводиться только врачом, имеющим опыт обследования и лечения пациентов с подагрическим артритом. После обучения технике п/к инъекций, пациенты или лица, за ними ухаживающие, могут самостоятельно вводить препарат под надлежащим контролем (если врач сочтет это необходимым). Пациенты или лица, ухаживающие за ними, должны быть обучены технике приготовления раствора, а также выбору шприцов и игл, пригодных для проведения инъекции.	обострения подагрического артрита следует по мере необходимости. Оптимизацию контроля гиперурекимии следует проводить с помощью соответствующих противоподагрических препаратов.
Применение у особых групп пациентов *Пациенты в возрасте старше 65 лет* Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет. *Пациенты в возрасте младше 18 лет* Нет данных по применению препарата Иларис® для лечения подагрического артрита у детей и подростков младше 18 лет. Опыт применения канакинумаба у детей младше 2 лет	*Применение у особых групп пациентов* *Пациенты в возрасте старше 65 лет* Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет. *Пациенты в возрасте младше 18 лет* Нет данных по применению препарата Иларис® для лечения подагрического артрита у детей и подростков младше 18 лет. Опыт применения канакинумаба у детей младше 2 лет

Старая редакция	Новая редакция
ограничен по показаниям криопирин-ассоциированный периодический синдром, периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS), гипер-IgD-синдром/синдромом дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD), семейная средиземноморская лихорадка (FMF) и юношеский артрит с системным началом. *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* У пациентов с нарушениями функции печени эффективность и безопасность применения препарата не изучались. Так как канакинумаб является человеческим IgG, предполагается, что нарушение функции печени не влияет на его фармакокинетику.	ограничен по показаниям криопирин-ассоциированный периодический синдром **(CAPS)**, периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS), гипер-IgD-синдром/синдромом дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD), семейная средиземноморская лихорадка (FMF) и **сЮИА**. *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* У пациентов с нарушениями функции печени эффективность и безопасность применения препарата не изучались. Так как канакинумаб является человеческим IgG, предполагается, что нарушение функции печени не влияет на его фармакокинетику.
Побочное действие При применении препарата Иларис® в ходе клинических исследований отмечалось повышение частоты инфекционных заболеваний, преимущественно инфекций верхних дыхательных путей. Течение инфекционных заболеваний чаще	**Побочное действие** При применении препарата Иларис® в ходе клинических исследований отмечалось повышение частоты инфекционных заболеваний, преимущественно инфекций верхних дыхательных путей. Течение инфекционных заболеваний чаще

Старая редакция	Новая редакция
всего было легкой или средней степени тяжести, однако отмечались и случаи тяжелого течения. Отмечены изолированные случаи развития редких или оппортунистических инфекций на фоне лечения препаратом Иларис®, однако связь данных заболеваний с препаратом не известна.	всего было легкой или средней степени тяжести, однако отмечались и случаи тяжелого течения. Отмечены изолированные случаи развития редких или оппортунистических инфекций на фоне лечения препаратом Иларис®, однако связь данных заболеваний с препаратом не известна. **Влияния продолжительной терапии на тип или частоту развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) не наблюдалось.**
Для оценки частоты нежелательных явлений (НЯ), выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (при применении препарата для лечения CAPS в дозе 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг и 2 мг/кг массой тела ≥15 кг и ≤40 кг; при применении у пациентов с TRAPS, HIDS/MKD и FMF в дозах 150 мг или 2 мг/кг при массе тела ≤40 кг и при лечении пациентов в возрасте от 2 до 20 лет с юношеским артритом с системным началом) и для лечения острых приступов подагрического артрита в дозах от 10 мг до 300 мг в исследованиях с активным контролем использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1,000, <1/100); редко	Для оценки частоты **НЛР**, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (при применении препарата для лечения CAPS в дозе 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг и 2 мг/кг массой тела ≥15 кг и ≤40 кг; при применении у пациентов с TRAPS, HIDS/MKD и FMF в дозах 150 мг или 2 мг/кг при массе тела ≤40 кг и при лечении пациентов в возрасте от 2 до 20 лет **с болезнью Стилла)** и для лечения острых приступов подагрического артрита в дозах от 10 мг до 300 мг в исследованиях с активным контролем использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/**1000**, <1/100); редко

Старая редакция	Новая редакция
(≥1/10,000, <1/1,000); очень редко (<1/10,000), включая отдельные сообщения, *частота неизвестна* - недостаточно данных для оценки частоты развития. НЯ сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.	(≥1/**10000**, <1/**1000**); очень редко (<1/**10000**), включая отдельные сообщения, *частота неизвестна* - недостаточно данных для оценки частоты развития. **НЛР** сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.
Криопирин-ассоциированный периодический синдром/CAPS	Криопирин-ассоциированный периодический синдром/CAPS
Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – назофарингит; *часто* - инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, вирусная инфекция.	*Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто* – назофарингит; *часто* - инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, вирусная инфекция.
Нарушения со стороны нервной системы: *очень часто* – головокружение/вертиго*.	*Нарушения со стороны нервной системы*: *очень часто* – головокружение/вертиго*.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: *очень часто* - реакция в месте введения препарата#.	*Общие расстройства и нарушения в месте введения*: *очень часто* - реакция в месте введения препарата#.
*Симптомы вертиго в некоторых случаях рассматривались как серьезные НЯ, все эпизоды вертиго разрешались, несмотря на продолжение терапии препаратом. #Нежелательное явление (НЯ) было выявлено с помощью опросника для врача.	*Симптомы вертиго в некоторых случаях рассматривались как серьезные **НЛР**, все эпизоды вертиго разрешались, несмотря на продолжение терапии препаратом. # **НЛР** выявлено с помощью опросника для врача.
В ходе длительных открытых исследований с эскалацией дозы отмечалось повышение частоты инфекционных заболеваний (гастроэнтерит, инфекции дыхательных путей и инфекции верхних дыхательных путей), тошноты и головокружения в	В ходе длительных открытых исследований с эскалацией дозы отмечалось повышение частоты инфекционных заболеваний (гастроэнтерит, инфекции дыхательных путей и инфекции верхних дыхательных путей), тошноты и головокружения в

Старая редакция	Новая редакция
группе пациентов, получающих дозы препарата 600 мг или 8 мг/кг, по сравнению с группами, получающими другие дозы препарата.	группе пациентов, получающих дозы препарата 600 мг или 8 мг/кг, по сравнению с группами, получающими другие дозы препарата.
Изменения лабораторных показателей	*Изменения лабораторных показателей*
Общий анализ крови	*Общий анализ крови*
При применении препарата в клинических исследованиях у пациентов с CAPS отмечалось повышение концентрации гемоглобина и снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов. Однако данные изменения были, вероятно, связаны со снижением выраженности воспалительного процесса на фоне терапии препаратом и не имели клинической значимости.	При применении препарата в клинических исследованиях у пациентов с CAPS отмечалось повышение концентрации гемоглобина и снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов. Однако данные изменения были, вероятно, связаны со снижением выраженности воспалительного процесса на фоне терапии препаратом и не имели клинической значимости.
Ферменты печени	*Ферменты печени*
В редких случаях у пациентов с CAPS, получавших лечение препаратом, наблюдалось повышение активности «печеночных» трансаминаз.	В редких случаях у пациентов с CAPS, получавших лечение препаратом, наблюдалось повышение активности «печеночных» трансаминаз.
Билирубин	*Билирубин*
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 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.

Старая редакция	Новая редакция
	Применение у пациентов в возрасте младше 18 лет (пациенты с CAPS) У детей в возрасте от 2 до 17 лет не наблюдалось клинически значимых отличий в безопасности и переносимости препарата Иларис®, включая общую частоту и тяжесть инфекций, в сравнении с общей популяцией пациентов. Наиболее часто у детей наблюдались инфекции верхних дыхательных путей.
Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS), гипер-IgD-синдром/синдромом дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD), семейная средиземноморская лихорадка (FMF) *Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто* - инфекции (в частности, назофарингит, синусит инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, тонзиллит, ринит, бронхит, инфекционные заболевания мочевыводящих путей, инфекции уха, гастроэнтерит, фарингит, пневмония, кандидозный вульвовагинит). *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто - реакция в месте введения препарата[1]. *Лабораторные и инструментальные данные:* часто – нейтропения (≥2 степени)[2], тромбоцитопения (≥2 степени)[3]. Ссылки:	Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS), гипер-IgD-синдром/синдромом дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD), семейная средиземноморская лихорадка (FMF) *Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто* - инфекции (в частности, назофарингит, синусит, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, тонзиллит, ринит, бронхит, инфекционные заболевания мочевыводящих путей, инфекции уха, гастроэнтерит, фарингит, пневмония, кандидозный вульвовагинит). *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто - реакция в месте введения препарата[1]. *Лабораторные и инструментальные данные:* часто – нейтропения (≥2 степени)[2]; нечасто - тромбоцитопения (≥2 степени)[3]. Ссылки:

Старая редакция	Новая редакция
[1] - не отмечено случаев прекращения терапии в связи с развитием реакций в месте введения. [2] – при сравнительном анализе у 168 и 79 пациентов, получавших терапию препаратом Иларис и плацебо, соответственно. В одном случае отмечено развитие ассоциированной легкой инфекции верхних дыхательных путей. [3] - при сравнительном анализе у 168 и 79 пациентов, получавших терапию препаратом Иларис и плацебо, соответственно. Случаев ассоциированного кровотечения не отмечено. *Инфекционные и паразитарные заболевания* Инфекции верхних дыхательных путей (24,9%) составили более половины всех отмеченных случаев, за которыми следуют инфекции уха, инфекции нижних отделов дыхательных путей и легочные инфекции (4,1% соответственно). *Применение у пациентов в возрасте младше 18 лет* В исследованиях принимали участие 102 пациента в возрасте от 2-х до 17 лет. В целом, не отмечено клинически значимого отличия профиля безопасности и переносимости препарата по сравнению с общей популяцией. <u>При юношеском артрите с системным началом</u> *Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто* – инфекции (в частности, назофарингит, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, ринит, фарингит,	[1] - не отмечено случаев прекращения терапии в связи с развитием реакций в месте введения. [2] – при сравнительном анализе у 168 и 79 пациентов, получавших терапию препаратом Иларис® и плацебо соответственно. В одном случае отмечено развитие ассоциированной легкой инфекции верхних дыхательных путей. [3] - при сравнительном анализе у **169 и 80** пациентов, получавших терапию препаратом Иларис® и плацебо соответственно. Случаев ассоциированного кровотечения не отмечено. *Инфекционные и паразитарные заболевания* Инфекции верхних дыхательных путей (24,9%) составили более половины всех отмеченных случаев, за которыми следуют инфекции уха, инфекции нижних отделов дыхательных путей и легочные инфекции (4,1% соответственно). *Применение у пациентов в возрасте младше 18 лет* В исследованиях принимали участие 102 пациента в возрасте от 2-х до 17 лет. В целом, не отмечено клинически значимого отличия профиля безопасности и переносимости препарата по сравнению с общей популяцией. **<u>Болезнь Стилла</u>** *Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто* – инфекции (в частности, назофарингит, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, ринит, фарингит,

Старая редакция	Новая редакция
тонзиллит, синусит, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, вирусная инфекция).	тонзиллит, синусит, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, вирусная инфекция).
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в верхней части живота.	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто* – боль в верхней части живота.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - реакция в месте введения препарата легкой степени тяжести*; *часто* - реакция в месте введения препарата средней степени тяжести*.	*Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто* - реакция в месте введения препарата легкой степени тяжести*; *часто* - реакция в месте введения препарата средней степени тяжести*.
* - не приводило к прекращению исследования.	* - не приводило к прекращению исследования.
	Профиль безопасности препарата Иларис® у пациентов с сЮИА в возрастной подгруппе 16-20 лет (N=31) и в группе пациентов младше 16 лет был схожим. По данным литературных отчетов ожидается схожий профиль безопасности препарата Иларис® у пациентов с болезнью Стилла у взрослых и пациентов с сЮИА.
Изменения лабораторных показателей	*Изменения лабораторных показателей*
Общий анализ крови	*Общий анализ крови*
Снижение количества лейкоцитов ≤0,8×нижней границы нормы (НГН) отмечалось у 10,4% пациентов, получавших лечение препаратом Иларис®, по сравнению с 4,0% в группе плацебо.	Снижение количества лейкоцитов ≤0,8×нижней границы нормы (НГН) отмечалось у 10,4% пациентов, получавших лечение препаратом Иларис®, по сравнению с 4,0% в группе плацебо.
Транзиторное снижение абсолютного количества нейтрофилов	Транзиторное снижение абсолютного количества нейтрофилов

Старая редакция	Новая редакция
<1×10^9/л отмечалось у 6,0% пациентов, получавших лечение препаратом Иларис®, по сравнению с 2,0% в группе плацебо. Отмечен один случай снижения абсолютного количества нейтрофилов <0,5×10^9/л при лечении препаратом Иларис®. Умеренное и транзиторное снижение количества тромбоцитов в пределах от 75×10^9/л до НГН отмечалось у 6,3% пациентов, получавших препарат Иларис®, по сравнению с 2,0% в группе плацебо. *Ферменты печени* Трехкратное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) отмечалось у 4,1 % пациентов, получавших лечение препаратом Иларис®, по сравнению с 2,0% в группе плацебо. При последующем обследовании отмечалась нормализация показателей. Подагрический артрит *Инфекционные и паразитарные заболевания*: *очень часто* – инфекции (в частности, назофарингит, синусит, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, пневмония, фарингит, грипп, инфекции мочевыводящих путей, инфекции уха, гастроэнтерит, панникулит).	<1×10^9/л отмечалось у 6,0% пациентов, получавших лечение препаратом Иларис®, по сравнению с 2,0% в группе плацебо. Отмечен один случай снижения абсолютного количества нейтрофилов <0,5×10^9/л при лечении препаратом Иларис®. **Легкое** транзиторное снижение количества тромбоцитов в пределах от 75×10^9/л до НГН отмечалось у 6,3% пациентов, получавших препарат Иларис®, по сравнению с 2,0% в группе плацебо. *Ферменты печени* Трехкратное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) **относительно** верхней границей нормы (ВГН) отмечалось у 4,1% пациентов, получавших лечение препаратом Иларис®, по сравнению с 2,0% в группе плацебо. При последующем обследовании отмечалась нормализация показателей. Подагрический артрит *Инфекционные и паразитарные заболевания*: *очень часто* – инфекции (в частности, назофарингит, синусит, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции уха, **панникулит**, **гастроэнтерит, грипп, фарингит, пневмония**).

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение/вертиго. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто* – боль в спине. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто* - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Общие расстройства и нарушения в месте введения*: *часто* - общая слабость/повышенная утомляемость. *Нарушения в месте введения препарата* наблюдались у 1,2% пациентов, получавших лечение препаратом Иларис® в клинических исследованиях. *Изменения лабораторных показателей* *Общий анализ крови* Снижение количества лейкоцитов равное или менее 0,8×НГН отмечалось у 6,7% пациентов, получавших лечение препаратом Иларис®, по сравнению с 1,4% пациентов, получавших триамцинолон. Снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже 1×10^9/л отмечалось у 2 % пациентов с подагрическим артритом в сравнительных исследованиях. Наблюдались также изолированные случаи снижения количества нейтрофилов ниже $0,5\times10^9$/л. В 12,7% случаев на фоне терапии канакинумабом наблюдалось	*Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головокружение/вертиго. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто* – боль в спине. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто* - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Общие расстройства и нарушения в месте введения*: *часто* - общая слабость/повышенная утомляемость. *Нарушения в месте введения препарата* наблюдались у 1,2% пациентов **с подагрическим артритом,** получавших лечение препаратом Иларис® в клинических исследованиях. *Изменения лабораторных показателей* *Общий анализ крови* Снижение количества лейкоцитов равное или менее 0,8×НГН отмечалось у 6,7% пациентов, получавших лечение препаратом Иларис®, по сравнению с 1,4% пациентов, получавших триамцинолон. Снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже 1×10^9/л отмечалось у 2% пациентов с подагрическим артритом в сравнительных исследованиях. Наблюдались также изолированные случаи снижения количества нейтрофилов ниже $0,5\times10^9$/л. В 12,7% случаев на фоне терапии канакинумабом наблюдалось

Старая редакция	Новая редакция
легкое и преходящее снижение количества тромбоцитов (в пределах от 75×10^9/л) до НГН (у препарата сравнения данное снижение наблюдалось в 7,7% случаев).	легкое и преходящее снижение количества тромбоцитов (в пределах от 75×10^9/л) до НГН (у препарата сравнения данное снижение наблюдалось в 7,7% случаев).
Мочевая кислота	*Мочевая кислота*
На фоне терапии канакинумабом наблюдается преходящее повышение концентрации мочевой кислоты (примерно на 0,6 мг/дл).	**В сравнительных исследованиях у пациентов с подагрическим артритом после лечения препаратом Иларис® наблюдалось повышение концентраций мочевой кислоты (0,7 мг/дл на 12 неделе и 0,5 мг/дл на 24 неделе).**
Препарат Иларис® не уменьшает способность противоподагрических средств снижать концентрацию мочевой кислоты при одновременном применении.	**Препарат Иларис® не уменьшает способность противоподагрических средств снижать концентрацию мочевой кислоты при одновременном применении. В другом исследовании у пациентов, начавших лечение противоподагрическими препаратами, повышения уровня мочевой кислоты не наблюдалось. Повышение концентраций мочевой кислоты в ходе клинических исследований у пациентов с неподагрическим артритом не наблюдалось.**
АСТ/АЛТ	*АСТ/АЛТ*
На фоне терапии канакинумабом возможно развитие слабо и умеренно выраженного повышения активности АСТ/АЛТ.	На фоне терапии канакинумабом возможно развитие слабо и умеренно выраженного повышения активности АСТ/АЛТ.
Триглицериды	*Триглицериды*
На фоне терапии канакинумабом наблюдалось повышение	На фоне терапии канакинумабом наблюдалось повышение

Старая редакция	Новая редакция
концентрации триглицеридов в плазме крови в среднем на 33,5 мг/дл, а в группе применения триамцинолона - 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.	концентрации триглицеридов в плазме крови в среднем на 33,5 мг/дл, а в группе применения триамцинолона - 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.
Реакции гиперчувствительности	*Реакции гиперчувствительности*
При применении препарата Иларис® в клинических исследованиях сообщалось о НЯ, расцененных врачами как реакции гиперчувствительности. В большинстве случаев данные реакции были выражены в легкой степени. При применении препарата 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. У пациентов, получавших лечение препаратом Иларис® по поводу CAPS, юношеского артрита с системным началом и подагрического артрита, выявлялись антитела к препарату в 1,5%, 3% и 2% случаев соответственно.	При применении препарата Иларис® в клинических исследованиях сообщалось о **явлениях**, расцененных врачами как реакции гиперчувствительности. В большинстве случаев данные реакции были выражены в легкой степени. При применении препарата 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. У пациентов, получавших лечение препаратом Иларис® по поводу CAPS, **сЮИА** и подагрического артрита, выявлялись антитела к препарату в 1,5%, 3% и 2% случаев соответственно.

Старая редакция	Новая редакция
Взаимосвязи между образованием антител, клиническим ответом и развитием НЯ не выявлено. *Применение у пациентов в возрасте младше 18 лет (пациенты с CAPS)* У детей в возрасте от 2 до 17 лет не наблюдалось клинически значимых отличий в безопасности и переносимости препарата Иларис®, включая общую частоту и тяжесть инфекций, в сравнении с общей популяцией пациентов. Наиболее часто у детей наблюдались инфекции верхних дыхательных путей. *Применение у пациентов старше 65 лет* Не было выявлено различий в профиле безопасности препарата у пациентов данной группы. *Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***	Взаимосвязи между образованием антител, клиническим ответом и развитием НЯ не выявлено. *Применение у пациентов старше 65 лет* Не было выявлено различий в профиле безопасности препарата у пациентов данной группы. *Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Опыт применения препарата Иларис® у пациентов с CAPS без установленной мутации в NLRP3 гене ограничен. *Нейтропения* На фоне терапии ингибиторами ИЛ-1, включая препарат	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Опыт применения препарата Иларис® у пациентов с CAPS без установленной мутации в NLRP3 гене ограничен. *Нейтропения* На фоне терапии ингибиторами ИЛ-1, включая препарат

Старая редакция	Новая редакция
Иларис®, нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов (АЧН) ниже $1,5\times10^9$/л) в основном отмечалась у пациентов с другими заболеваниями, а не у пациентов с различными фенотипами CAPS. До начала лечения препаратом, через 1-2 месяца после начала и периодически во время терапии необходимо проводить стандартный общеклинический анализ крови с целью выявления нейтропении. У пациентов с нейтропенией лечение препаратом Иларис® следует начинать только после нормализации количества нейтрофилов. При выявлении снижения АЧН на фоне терапии препаратом следует обеспечить надлежащий контроль состояния пациентов и при необходимости рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом. *Злокачественные новообразования* Имеются сообщения о случаях развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих терапию препаратом Иларис®, однако риск развития злокачественных новообразований на фоне терапии антителами, связывающими ИЛ-1, неизвестен. *Инфекционные заболевания* Применение препарата Иларис® может сопровождаться увеличением частоты развития серьезных инфекций, поэтому	Иларис®, нейтропения (абсолютное количество **нейтрофилов ниже** $1,5\times10^9$/л) в основном отмечалась у пациентов с другими заболеваниями, а не у пациентов с различными фенотипами CAPS. До начала лечения препаратом, через 1-2 месяца после начала и периодически во время терапии необходимо проводить стандартный общеклинический анализ крови с целью выявления нейтропении. У пациентов с нейтропенией лечение препаратом Иларис® следует начинать только после нормализации количества нейтрофилов. При выявлении снижения **абсолютного количества нейтрофилов** 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 терапию препаратом Иларис®, однако риск развития злокачественных новообразований на фоне терапии антителами, связывающими ИЛ-1, неизвестен. *Инфекционные заболевания* Применение препарата Иларис® может сопровождаться увеличением частоты развития серьезных инфекций, поэтому

Старая редакция	Новая редакция
пациенты должны находиться под наблюдением врача, с целью выявления симптомов инфекции во время и после терапии препаратом. Лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать у пациентов с активной инфекцией. При применении препарата Иларис® отмечались единичные случаи оппортунистических инфекций (в т.ч. аспергиллёз, атипичные инфекционные заболевания микобактериальной этиологии, опоясывающий лишай). Невозможно исключить причинно-следственную связь между данными явлениями и применением препарата. 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, препарат Иларис®). Перед применением препарата Иларис® необходимо провести обследование всех пациентов с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции (включая сбор анамнеза и проведение соответствующих скрининговых тестов, например	**следует тщательно наблюдать пациента** с целью выявления симптомов инфекции во время и после терапии препаратом. Лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать у пациентов с активной инфекцией. 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. 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, препарат Иларис®). Перед применением препарата Иларис® необходимо провести обследование всех пациентов с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции (включая сбор анамнеза и проведение соответствующих скрининговых тестов, например

Старая редакция	Новая редакция
туберкулиновой пробы, тестов IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assay) или рентгенологического исследования органов грудной клетки. Во время лечения препаратом следует тщательно контролировать состояние пациентов с целью выявления туберкулезной инфекции. Рекомендовано информировать пациентов 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. *Синдром активации макрофагов у пациентов с юношеским артритом с системным началом* Синдром активации макрофагов - известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности, у пациентов с юношеским артритом с системным началом и требовать интенсивной терапии. Врачам следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения	туберкулиновой пробы, тестов IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assay) или рентгенологического **обследования** органов грудной клетки. Во время 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. *Синдром активации макрофагов у пациентов с **болезнью Стилла у 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

Старая редакция	Новая редакция
заболевания, известными как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. Данные клинических исследований указывают на то, что препарат Иларис®, по всей вероятности, не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с юношеским артритом с системным началом, однако, не позволяют сделать окончательных выводов.	заболевания, известными как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. Данные клинических исследований указывают, что препарат Иларис®, по всей вероятности, не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с **сЮИА**, однако, не позволяют сделать окончательных выводов.
ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ: ООО «Новартис Фарма» 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3 тел. (495) 967 12 70 факс (495) 967 12 68	**ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:** ООО «Новартис Фарма» 125315, **г.** Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3 тел. (495) 967 12 70 факс (495) 967 12 68

Никинен С.В.

Менеджер по регистрации новых препаратов
ООО «Новартис Фарма»