

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кинерет, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Анакинра представляет собой рекомбинантную версию антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1ra) человека, продуцированного штаммом *Escherichia coli* с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: анакинра.

Каждый мл раствора содержит 150 мг анакинры

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 100 мг анакинры в 0,67 мл раствора.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, полисорбат 80 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или опалесцирующий, от бесцветного до беловатого цвета раствор, который может содержать аморфные полупрозрачные или белые частицы, относящиеся к препарату.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ревматоидный артрит (РА)

Препарат Кинерет показан для лечения признаков и симптомов РА у взрослых пациентов в сочетании с метотрексатом при неудовлетворительном ответе на монотерапию метотрексатом.

COVID-19

Препарат Кинерет показан для лечения коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) у взрослых пациентов с пневмонией, нуждающихся в дополнительной терапии кислородом (оксигенация низким или высоким потоком), и которые относятся к группе риска прогрессирования до тяжелой дыхательной недостаточности, определяемой по плазменной концентрации растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR) ≥ 6 нг/мл (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1).

Синдромы периодической лихорадки

Препарат Кинерет показан взрослым, подросткам, детям и младенцам в возрасте от 8 месяцев с массой тела от 10 кг и выше для лечения следующих аутовоспалительных синдромов периодической лихорадки:

Криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS)

Препарат Кинерет показан для лечения CAPS, включая:

- Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) / хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA)
- Синдром Макла-Уэллса (MWS)
- Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)

Семейной средиземноморской лихорадки (FMF)

Препарат Кинерет показан для лечения FMF. Пациентам с FMF препарат Кинерет следует назначать, по возможности, совместно с колхицином.

Болезнь Стилла

Препарат Кинерет показан взрослым, подросткам, детям и младенцам в возрасте от 8 месяцев с массой тела от 10 кг и выше для лечения болезни Стилла, включая системный ювенильный идиопатический артрит (SJIA) и болезнь Стилла, диагностированную у взрослых (AOSD), с системными симптомами умеренной и высокой степени активности заболевания, или у пациентов с длительной активностью заболевания после лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или глюкокортикостероидами.

Препарат Кинерет можно назначать в виде монотерапии или в комбинации с другими противовоспалительными препаратами и базисными противоревматическими препаратами (БПРП).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Кинерет должно быть назначено врачами-специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении РА, COVID-19, CAPS, FMF и болезни Стилла, и проводиться под их контролем.

Тест на белок suPAR

Если указано в показаниях, определение уровня белка suPAR ≥ 6 нг/мл при отборе пациентов для лечения препаратом Кинерет следует проводить с помощью валидированного теста (см. раздел 4.1, 4.4 и 5.1).

Режим дозирования

РА: взрослые

Рекомендуемая доза препарата Кинерет составляет 100 мг один раз в сутки в виде подкожной инъекции. Дозу необходимо вводить в одно и то же время каждый день.

COVID-19: взрослые

Рекомендуемая доза препарата Кинерет составляет 100 мг один раз в сутки в виде подкожной инъекции в течение 10 дней.

CAPS: Взрослые, подростки, дети и младенцы в возрасте от 8 месяцев с массой тела от 10 кг и выше

Начальная доза:

Рекомендуемая начальная доза при всех подтипах CAPS составляет 1–2 мг/кг/день в виде подкожной инъекции. Терапевтический ответ проявляется, главным образом, в виде уменьшения клинических симптомов, таких как лихорадка, сыпь, боли в суставах и головная боль, а также снижением уровней острофазных белков (С-реактивного белка (СРБ), амилоида А (САА)) или частоты обострений.

Поддерживающая доза при CAPS легкой степени тяжести (FCAS, MWS легкой степени тяжести):

Как правило, клинические и лабораторные симптомы успешно контролируются путем строгого соблюдения рекомендуемой начальной дозы (1–2 мг/кг/день).

Поддерживающая доза при CAPS тяжелой степени тяжести (MWS и NOMID/CINCA):

В течение 1–2 месяцев может потребоваться увеличение дозы с учетом терапевтического ответа. Обычная поддерживающая доза при CAPS тяжелого течения составляет 3–4 мг/кг/день, и она может быть увеличена до максимальной дозы 8 мг/кг/день.

В дополнение к оценке клинических симптомов и воспалительных маркеров при CAPS тяжелого течения, рекомендуется проводить оценку воспаления центральной нервной системы (ЦНС), в том числе внутреннего уха (с помощью магниторезонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), люмбальной пункции и аудиологического исследования) и органов зрения (офтальмологическая оценка) после первоначального 3-месячного курса лечения, а затем каждые 6 месяцев, до тех пор, пока не будет определен эффективный режим терапии. Когда контроль состояния пациента успешно достигнут, мониторинг клинических, офтальмологических показателей и параметров ЦНС можно проводить ежегодно.

FMF

Рекомендуемая доза для пациентов с массой тела 50 кг и выше составляет 100 мг/день в виде подкожной инъекции. Пациентам с массой тела менее 50 кг следует рассчитать дозу с учетом массы тела и рекомендуемой дозы 1–2 мг/кг/день.

Болезнь Стилла

Рекомендуемая доза для пациентов с массой тела от 50 кг и более составляет 100 мг/день в виде подкожной инъекции. Пациентам с массой тела менее 50 кг следует рассчитать дозу с учетом массы тела и начальной дозы 1–2 мг/кг/день.

Ответ на лечение следует оценить через 1 месяц: в случае стойких системных проявлений доза у детей может быть скорректирована или целесообразность продолжения терапии препаратом Кинерет должна быть повторно оценена лечащим врачом.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

РА и COVID-19: Коррекция дозы препарата не требуется. Режим дозирования и способ введения соответствуют таковым у взрослых пациентов в возрасте от 18 до 64 лет.

CAPS: данные о применении препарата у пожилых пациентов с CAPS ограничены. Предположительно, коррекция дозы препарата не требуется.

Болезнь Стилла: данные о применении препарата у пожилых пациентов ограничены. Предположительно, коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 60–89 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Препарат Кинерет следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30–59 мл/мин).

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности, включая пациентов на диализе, следует предусмотреть введение назначенной дозы препарата Кинерет через день.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) следует проводить терапию препаратом Кинерет с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Кинерет у детей в возрасте от 0 до 8 месяцев не установлены. Данные отсутствуют.

РА: Эффективность препарата Кинерет у детей с РА (JIA) в возрасте от 0 до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

COVID-19: Эффективность препарата Кинерет у детей с COVID-19 в возрасте от 0 до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

CAPS: режим дозирования и способ применения у подростков, детей и младенцев в возрасте от 8 месяцев до 18 лет с массой тела 10 кг и выше соответствует режиму применения у взрослых пациентов с CAPS и зависит от массы тела.

FMF: детям с массой тела менее 50 кг дозу препарата рассчитывают с учетом массы тела и рекомендуемой дозы 1–2 мг/кг/день; пациентам с массой тела от 50 кг и более препарат следует вводить в дозе 100 мг/день. У детей с недостаточным ответом на терапию дозу препарата можно повысить до 4 мг/кг/день.

Данные об эффективности препарата Кинерет у детей с FMF в возрасте от 8 месяцев до 2 лет ограничены.

Болезнь Стилла: детям с массой тела менее 50 кг дозу препарата рассчитывают с учетом массы тела и начальной дозы 1–2 мг/кг/день; пациентам с массой тела от 50 кг и более препарат следует вводить в дозе 100 мг/день. У детей с недостаточным ответом на терапию дозу препарата можно повысить до 4 мг/кг/день.

Способ применения

Препарат Кинерет вводится путем подкожной инъекции.

Препарат Кинерет поставляется готовым к применению в градуированном предварительно заполненном шприце. Градуированный предварительно заполненный шприц предназначен для дозирования от 20 до 100 мг анакинры. Поскольку минимальная доза в шприце составляет 20 мг, он не подходит для лечения детей с массой тела менее 10 кг. Не следует встряхивать градуированный предварительно заполненный шприц. Инструкция по подготовке и выполнению инъекции препарата Кинерет представлена в разделе 6.6.

Во избежание чувства дискомфорта в месте инъекции рекомендуется чередовать места инъекции. Для облегчения симптомов реакций в месте инъекции рекомендуется охлаждение места инъекции, нагревание раствора препарата до комнатной температуры, наложение на

место инъекции холодных пакетов (до ее проведения и после), применение кортикостероидов и антигистаминных препаратов для местного применения.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к анакинре, производным белка *E. coli* или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

Препарат Кинерет не следует назначать пациентам с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов, ANC $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) (см. раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов следует точно записывать название и номер партии вводимого препарата.

Аллергические реакции

Аллергические реакции, включая анафилактические реакции и ангионевротический отек, встречались нечасто. Чаще всего отмечали макулопапулезную или уртикарную сыпь. При появлении признаков тяжелой аллергической реакции введение препарата Кинерет следует прекратить и назначить надлежащее лечение.

Нежелательные явления со стороны печени

В ходе клинических исследований (КИ) были отмечены случаи временного повышения активности печеночных ферментов. Эти повышения не были связаны с признаками или симптомами повреждения клеток печени, за исключением одного пациента с SJIA, у которого развился тяжелый гепатит, ассоциированный с цитомегаловирусной инфекцией.

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о нежелательных явлениях (НЯ) со стороны печени, не оказывавших влияния на ее функцию. Большинство этих пациентов получали лечение по поводу болезни Стилла или имели предрасполагающие факторы в анамнезе, например, повышенную активность трансаминаз. Кроме того, на фоне терапии препаратом Кинерет у пациентов с болезнью Стилла были отмечены случаи неинфекционного гепатита, включая эпизодические случаи острой печеночной недостаточности. Нарушения со стороны печени у пациентов с болезнью Стилла преимущественно возникают в течение первого месяца лечения препаратом Кинерет. Следует рассмотреть вопрос о регулярной оценке активности печеночных ферментов в течение первого месяца терапии, особенно у пациентов с предрасполагающими факторами или при наличии симптомов, указывающих на нарушение функции печени.

Оценку эффективности и безопасности применения препарата Кинерет у пациентов с активностью аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы $\geq 1,5$ раза выше верхней границы нормы не проводили.

Тяжелые инфекции

В ходе КИ препарата Кинерет у пациентов с РА была отмечена взаимосвязь применения препарата Кинерет с увеличением заболеваемости тяжелыми инфекциями (1,8 %) по сравнению с плацебо (0,7 %). У небольшого числа пациентов с бронхиальной астмой заболеваемость острыми инфекциями была выше у пациентов, получавших препарат Кинерет (4,5 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0%); в основном были диагностированы инфекции респираторного тракта. Оценку безопасности и эффективности применения препарата Кинерет у пациентов с хроническими и острыми инфекциями не проводили.

Препарат Кинерет не следует назначать пациентам с активными инфекциями. В случае развития тяжелой инфекции у пациентов с РА терапию препаратом Кинерет следует прекратить. Для пациентов с CAPS или FMF существует риск обострения заболевания после прекращения терапии препаратом Кинерет. При условии тщательного контроля лечение препаратом Кинерет может быть продолжено и во время тяжелой инфекции.

Применение препарата Кинерет для лечения COVID-19 можно продолжить, несмотря на присоединение вторичной инфекции.

Врачи должны соблюдать осторожность при введении препарата Кинерет пациентам, имеющим в анамнезе рецидивирующие инфекции или предрасполагающие факторы, которые могут привести к развитию инфекции.

Безопасность применения препарата Кинерет у пациентов с латентным туберкулезом неизвестна. Имеются сообщения о туберкулезе у пациентов, получивших несколько курсов лечения биологическими противовоспалительными препаратами. Перед назначением препарата Кинерет пациентам необходимо проверять на наличие латентного туберкулеза. Имеющиеся медицинские рекомендации также должны быть приняты во внимание.

Другие виды противоревматической терапии ассоциировались с реактивацией гепатита В.

Скрининг на вирусный гепатит должен быть выполнен в соответствии с опубликованными руководствами перед началом терапии препаратом Кинерет.

Почечная недостаточность

Препарат Кинерет выводится путем клубочковой фильтрации и последующего метаболизма в почечных канальцах. Соответственно, плазменный клиренс препарата Кинерет снижается при ухудшении функции почек.

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 60–89 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30–59 мл/мин) препарат Кинерет следует применять с осторожностью. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) или терминальной почечной недостаточностью, включая пациентов на диализе, следует предусмотреть введение назначенной дозы препарата Кинерет через день.

Нейтропения

Применение препарата Кинерет было, как правило, связано с нейтропенией ($ANC < 1,5 \times 10^9/л$) в плацебо-контролируемых КИ у пациентов с РА, но случаи нейтропении также были отмечены у пациентов с COVID-19, CAPS и болезнью Стилла. Для получения более подробной информации о нейтропении см. разделы 4.3. и 4.8.

Терапию препаратом Кинерет не следует начинать у пациентов с нейтропенией ($ANC < 1,5 \times 10^9/л$). Рекомендуется проводить оценку количества нейтрофилов до начала лечения и во время применения препарата Кинерет ежемесячно в течение первых 6 месяцев лечения и далее – каждые 3 месяца. Пациентам, у которых развивается нейтропения ($ANC < 1,5 \times 10^9/л$), следует проводить тщательный контроль количества нейтрофилов, и лечение препаратом Кинерет у них должно быть прекращено. Оценка безопасности и эффективности применения препарата Кинерет у пациентов с нейтропенией не проводили.

Нежелательные явления со стороны легких

Во время пострегистрационного применения препарата отмечены случаи интерстициального заболевания легких, легочного альвеолярного протеиноза и легочной гипертензии, в основном, у детей с болезнью Стилла, получавших лечение ингибиторами интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-1 (ИЛ-1), включая препарат Кинерет. Пациенты с трисомией по 21-й хромосоме, как оказалось, представлены в большем количестве. В ходе КИ болезни Стилла,

спонсированных компаний, не было зарегистрировано подобных случаев. В долгосрочных неинтервенционных исследованиях безопасности у 306 пациентов детского возраста с болезнью Стилла у одного пациента наблюдалось серьезное легочное явление – неуточненное интерстициальное заболевание легких. Пациентов с легочным альвеолярным протеинозом и легочной гипертензией в исследовании не регистрировали. Причинно-следственная связь между применением препарата Кинерет и НЯ со стороны легких не установлена.

Лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)

В пострегистрационный период в редких случаях наблюдали лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) у пациентов, получавших лечение препаратом Кинерет, главным образом – у педиатрических пациентов с болезнью Стилла [системным ювенильным идиопатическим артритом (SJIA)]. Пациентам с DRESS может потребоваться госпитализация ввиду возможности летального исхода. При появлении признаков и симптомов DRESS и отсутствии обоснования иной причины, следует прекратить применение препарата Кинерет и назначить соответствующее лечение.

Амилоидоз (системный)

У пациентов с NOMID/CINCA, которые получали высокие дозы препарата Кинерет в течение длительного периода времени и у которых в месте инъекции были отмечены отложения амилоида (см. раздел 4.8), во время пострегистрационного применения были зарегистрированы единичные случаи системного амилоидоза AIL1RAP (белок-антагонист рецепторов IL-1). Пациентам с подтвержденными отложениями амилоида в месте инъекций рекомендуется наблюдение за симптомами системного амилоидоза, включая тщательный мониторинг протеинурии.

Иммуносупрессия

Влияние лечения препаратом Кинерет на уже имеющуюся злокачественную опухоль не изучали. Поэтому не рекомендуется назначать препарат Кинерет пациентам с уже имеющимися злокачественными опухолями.

Злокачественные опухоли

У пациентов с РА может быть более высокий риск (в среднем в 2–3 раза) развития лимфомы. В КИ у пациентов, получавших лечение препаратом Кинерет, наблюдалась более высокая частота возникновения лимфомы, чем ожидаемая частота в общей популяции; эта частота, в целом, согласуется с таковой у пациентов с РА.

В рамках КИ препарата Кинерет общая частота случаев злокачественных опухолей была одинаковой в группе пациентов, принимавших препарат Кинерет, и в группе, принимавшей плацебо, и не отличалась от частоты случаев, зарегистрированных в целом в исследуемых популяциях. Кроме того, общая частота случаев злокачественных опухолей не увеличивалась на протяжении трех лет применения препарата Кинерет.

Вакцинация

Данные плацебо-контролируемого КИ (n = 126) не показали различий в выработке антител к столбняку в ответ на введение дифтерийно-столбнячной вакцины пациентам, получавшим препарат Кинерет и плацебо. Данные о результатах вакцинации при введении других инактивированных антигенов или вакцин против вируса COVID-19 пациентам на фоне лечения препаратом Кинерет отсутствуют.

Нет данных и о реакциях на применение живых вакцин или о вторичной передаче инфекции с живыми вакцинами пациентам, получающим Кинерет. Таким образом, живые вакцины не следует назначать пациентам на фоне лечения препаратом Кинерет.

Применение у пожилых пациентов

В рамках КИ препарат Кинерет изучали у 752 пациентов с РА и у 173 пациентов с COVID-19 в возрасте от 65 лет и старше, в том числе у 163 пациентов с РА в возрасте от 75 лет и старше. В целом, не было обнаружено различий в безопасности и эффективности препарата у пациентов пожилого и более молодого возраста. Опыт лечения пожилых пациентов с CAPS, FMF и болезнью Стилла ограничен. Поскольку у пожилых заболеваемость инфекциями более высокая, во время лечения этих пациентов следует соблюдать осторожность.

Одновременное применение препарата Кинерет и антагонистов ФНО-α

При одновременном применении препарата Кинерет и этанерцепта риск развития серьезных инфекций и нейтропении был повышен по сравнению с применением только этанерцепта пациентами с ревматоидным артритом. Эта комбинированная схема лечения не показала увеличения клинической пользы.

Одновременное применение препарата Кинерет и этанерцепта или других антагонистов ФНО-α не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Пациенты с COVID-19

Эффективность препарата Кинерет у пациентов с COVID-19 и уровнем белка suPAR ≤ 6 нг/мл не установлена.

Препарат Кинерет не следует назначать пациентам, которым требуется неинвазивная или инвазивная искусственная вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), так как эффективность препарата у этих пациентов не установлена.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу в 100 мг, то есть, по сути «не содержит натрия».

Данный лекарственный препарат содержит 0,70 мг полисорбата 80 в каждом предварительно заполненном шприце, что эквивалентно 1,04 мг/мл. Полисорбаты могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие между препаратом Кинерет и другими лекарственными средствами направленно не изучали. В рамках КИ не было отмечено взаимодействия между препаратом Кинерет и другими лекарственными средствами (в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами и базисными противоревматическими препаратами (БПРП)).

Одновременное применение препарата Кинерет и антагониста фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α)

В ходе КИ у пациентов РА на фоне основной терапии метотрексатом, которые одновременно получали препарат Кинерет и этанерцепт, частота развития острых инфекций (7 %) и нейтропении была выше, чем у пациентов, получавших только этанерцепт или только препарат Кинерет. Одновременное применение препарата Кинерет и этанерцепта не показало увеличения клинической пользы.

Одновременное применение препарата Кинерет и этанерцепта или другого антагониста фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Субстраты цитохрома P450

При хроническом воспалении образование ферментов CYP450 подавляется вследствие повышения уровня цитокинов (например, ИЛ-1). Таким образом, можно ожидать, что для антагониста рецептора ИЛ-1, такого как анакинра, образование ферментов CYP450 может быть нормализовано в ходе лечения. Это может иметь клиническое значение для субстратов CYP450 с узким терапевтическим индексом (например, варфарина и фенитоина). У пациентов, применяющих препараты данного типа, в начале или конце лечения препаратом Кинерет целесообразно проведение оценки их терапевтического эффекта, а также лабораторных показателей или концентрации этих препаратов с последующей возможной коррекцией их дозы.

Информацию о вакцинации см. в разделе 4.4.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении анакинры у беременных женщин ограничены. Результаты исследований на животных не указывают на наличие прямой или косвенной репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения анакинры во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию.

Лактация

Неизвестно, проникает ли анакинра/метаболиты в грудное молоко. Риск для новорожденного ребенка/младенца не может быть исключен. Во время лечения препаратом Кинерет грудное вскармливание следует прекратить.

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

Препарат Кинерет не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с РА наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) на препарат Кинерет являлись реакции в месте инъекции, которые были легкой или средней степени тяжести у большинства пациентов. Наиболее частой причиной исключения из исследования пациентов с РА, получавших препарат Кинерет, была реакция в месте инъекции. Частота серьезных НЛР в исследованиях РА при введении препарата Кинерет в рекомендованной дозе (100 мг/сутки) была сопоставима с таковой при применении плацебо (7,1 % по сравнению с 6,5 % в группе плацебо). Частота тяжелых инфекций была выше у пациентов, получавших препарат Кинерет, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,8 % в сравнении с 0,7 %). Уменьшение количества нейтрофилов наблюдалось чаще у пациентов, получавших препарат Кинерет, по сравнению с плацебо.

Данные о НЛР при COVID-19 получены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 405 пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, которые получали лечение препаратом Кинерет (исследование SAVE-MORE). Частота серьезных НЛР в группе лечения анакинрой была сопоставима с таковой в группе плацебо. Нейтропению, повышение

активности ферментов печени, сыпь и реакции в месте инъекции чаще отмечали у пациентов, получавших препарат Кинерет, по сравнению с группой плацебо. Общий профиль безопасности у пациентов с COVID-19, получавших препарат Кинерет, аналогичен таковому у пациентов с РА, получавших Кинерет.

Данные о НЛР у пациентов с CAPS получены в открытом КИ у 43 пациентов с NOMID/CINCA на фоне терапии препаратом Кинерет, длительностью до 5 лет и показателем общей экспозиции 159,8 пациенто-лет. В ходе 5-летнего КИ у 14 пациентов (32,6 %) было зарегистрировано 24 серьезных нежелательных явления (СНЯ). Одиннадцать СНЯ у 4 пациентов (9,3 %) были расценены как связанные с применением препарата Кинерет. Ни у одного пациента лечение препаратом Кинерет не было прекращено из-за НЛР.

Данные о нежелательных явлениях (НЯ) у пациентов с болезнью Стилла основаны частично на результатах открытого и на результатах слепого плацебо-контролируемого исследования 15 пациентов с SJA, получавших терапию длительностью до 1,5 лет, а также результатах рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования с участием 11 пациентов взрослого и детского возраста с болезнью Стилла (6 пациентов в группе препарата Кинерет и 5 пациентов в группе плацебо), получавших терапию длительностью 12 недель с дополнительным продлением на 4 недели.

Кроме того, результаты долгосрочных неинтервенционных исследований безопасности на 306 пациентах с болезнью Стилла, пострегистрационные отчеты о НЯ и опубликованные исследования подтверждают эти данные.

Данные о НЯ у пациентов с FMF основаны на пострегистрационных сообщениях о НЯ и результатах опубликованных исследований.

В этих исследованиях и в пострегистрационных сообщениях о НЛР отсутствуют данные о том, что общий профиль безопасности у пациентов с CAPS, FMF или болезнью Стилла отличается от такового у пациентов с РА, за исключением увеличения частоты НЯ со стороны печени у пациентов с болезнью Стилла согласно пострегистрационным наблюдениям. Таким образом, приведенная ниже таблица НЛР применима к препарату Кинерет при лечении РА, CAPS, FMF и болезни Стилла. При долгосрочной терапии РА, CAPS и болезни Стилла профиль безопасности не изменяется.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены НЛР, которые классифицированы в соответствии с поражением органов и систем органов (медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности MedDRA) и частотой возникновения.

Категории частоты определяли в соответствии со следующей градацией: 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 оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Класс системы органов	Частота	Нежелательная лекарственная реакция
Инфекции и инвазии	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Тяжелые инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нейтропения Тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Аллергические реакции, включая анафилактическую реакцию, ангионевротический отек, крапивницу и зуд
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто ($\geq 1/10$)	Головная боль
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Повышение печеночных трансаминаз
	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)	Неинфекционный гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Сыпь
	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)	Амилоидные отложение в месте инъекции Лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто ($\geq 1/10$)	Реакции в месте инъекции
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто ($\geq 1/10$)	Повышение холестерина в крови

Описание отдельных нежелательных реакций

Тяжелые инфекции

Частота развития тяжелых инфекций в исследованиях РА при введении препарата Кинерет в рекомендованной дозе (100 мг/сутки) составила 1,8 % у пациентов, получавших препарат Кинерет, по сравнению с 0,7 % у пациентов, получавших плацебо. В ходе наблюдения длительностью до 3 лет частота тяжелых инфекций оставалась постоянной с течением времени. Наблюдаемые инфекции были вызваны в основном бактериями: воспаление подкожной клетчатки, пневмония, а также инфекции костей и суставов. Большинство пациентов продолжили применение исследуемого лекарственного препарата после разрешения инфекции.

В клиническом исследовании COVID-19 вторичные серьезные инфекции развивались часто, однако реже регистрировались у пациентов, получавших Кинерет, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В КИ у 43 пациентов с CAPS за 5-летний период наблюдения частота тяжелых инфекций составляла 0,1/год, из которых чаще всего встречалась пневмония и гастроэнтерит.

Применение препарата Кинерет было временно прекращено у одного пациента; остальные пациенты продолжили лечение препаратом Кинерет во время течения инфекций.

Во время наблюдения за 15 пациентами с SJIA длительностью 1,5 года, у одного пациента развился тяжелый гепатит на фоне цитомегаловирусной инфекции. В исследовании с участием 11 пациентов с болезнью Стилла (SJIA и AOSD), рандомизированных в группы препарата Кинерет (6 пациентов) и плацебо (5 пациентов) и наблюдаемых на протяжении 16 недель, не сообщалось о развитии серьезных инфекций. В долгосрочном неинтервенционном исследовании безопасности препарата Кинерет с участием 306 пациентов детского возраста с болезнью Стилла на протяжении более 9 лет (средняя продолжительность курса терапии препаратом Кинерет составила 17,0 (стандартное отклонение 21,1) месяцев; медиана продолжительности терапии составила 8,9 месяцев) серьезные инфекции наблюдались у 13 пациентов. Данные пострегистрационного отчета о НЯ и результаты опубликованных исследований не выявили отличий в типе и степени тяжести инфекций у пациентов с FMF и пациентов с РА, CAPS или болезнью Стилла.

В ходе КИ и пострегистрационного применения препарата были отмечены редкие случаи инфекций условно-патогенными организмами, которые включали грибковые, микобактериальные, бактериальные и вирусные патогены. Инфекции были отмечены во всех системах органов и были зарегистрированы у пациентов, получавших препарат Кинерет отдельно или в сочетании с иммунодепрессантами.

Нейтропения

В плацебо-контролируемых КИ препарата Кинерет у пациентов с РА было отмечено незначительное уменьшение средних значений общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов. Нейтропения ($ANC < 1,5 \times 10^9/л$) была зарегистрирована у 2,4 % пациентов, получавших препарат Кинерет по сравнению с 0,4 % пациентов, получавших плацебо. Ни у одного из этих пациентов не было диагностировано острых инфекций, связанных с нейтропенией.

В клиническом исследовании COVID-19 случаи нейтропении были зарегистрированы у 3,0 % пациентов, получавших Кинерет, и у 0,5 % пациентов, получавших плацебо. Все НЛР в виде нейтропении были легкой или средней степени тяжести.

Из 43 пациентов с CAPS, наблюдавшихся в течение пяти лет в рамках КИ, нейтропения была отмечена у 2 пациентов. В обоих случаях нейтропения разрешилась в ходе продолжения лечения препаратом Кинерет.

За полтора года наблюдения за 15 пациентами с SJIA у одного пациента был отмечен один эпизод транзиторной нейтропении. В исследовании с участием 11 пациентов с болезнью Стилла (SJIA и AOSD), рандомизированных в группы препарата Кинерет (6 пациентов) и плацебо (5 пациентов) и наблюдаемых на протяжении 16 недель, не сообщалось о развитии нейтропении. В долгосрочном неинтервенционном исследовании безопасности препарата Кинерет с участием 306 пациентов детского возраста с болезнью Стилла на протяжении более 9 лет (средняя продолжительность курса терапии препаратом Кинерет составила 17,0 (стандартное отклонение 21,1) месяцев; медиана продолжительности терапии составила 8,9 месяцев) сообщалось о 5 случаях нейтропении, включая 1 случай фебрильной нейтропении.

Тромбоцитопения

В ходе КИ препарата Кинерет у пациентов с РА тромбоцитопения была зарегистрирована у 1,9 % пациентов в группе препарата Кинерет по сравнению с 0,3 % пациентов в группе плацебо. Тромбоцитопения была легкой (количество тромбоцитов $> 75 \times 10^9/л$). У пациентов с CAPS также наблюдали легкую тромбоцитопению. В ходе пострегистрационного применения препарата Кинерет была зарегистрирована тромбоцитопения, в том числе,

эпизодически отмечали случаи тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$).

Аллергические реакции

Аллергические реакции на препарат Кинерет, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивницу, сыпь и зуд, встречались нечасто. Большинство из этих реакций были представлены макулопапулезной или уртикарной сыпью.

У 43 пациентов с CAPS, наблюдавшихся в течение пяти лет в рамках КИ, не было серьезных аллергических реакций и случаев, требующих досрочного прекращения лечения препаратом Кинерет.

Во время полугодового наблюдения за 15 пациентами с SJIA не зарегистрировано НЯ или требующих отмены терапии препаратом Кинерет аллергических реакций. В исследовании с участием 11 пациентов с болезнью Стилла (SJIA и AOSD), рандомизированных в группы препарата Кинерет (6 пациентов) и плацебо (5 пациентов) и наблюдаемых на протяжении 16 недель, не сообщалось о развитии аллергических реакций.

В опубликованном рандомизированном контролируемом исследовании у 12 пациентов с FMF, получавших Кинерет в течение 4 месяцев, не было зарегистрировано ни одной серьезной аллергической реакции, и ни одно НЯ не потребовало отмены терапии препаратом Кинерет.

В клиническом исследовании COVID-19 не было отмечено аллергических реакций, связанных с препаратом Кинерет.

Иммуногенность

В клинических исследованиях РА примерно у 3 % взрослых пациентов хотя бы один раз за время исследования были выявлены нейтрализующие антитела к анакинре. Продукция антител обычно была временной и не ассоциировалась с клиническими НЛР или снижением эффективности терапии. Кроме того, в КИ у 6 % из 86 детей с ЛА, по крайней мере, один раз за время исследования обнаружены нейтрализующие антитела к препарату анакинра, при этом, антитела не были выявлены среди 15 пациентов с подтипом SJIA. В КИ с участием 6 пациентов с болезнью Стилла (SJIA и AOSD), рандомизированных в группу анакинры и получавших терапию на протяжении 12 недель, в какой-то период терапии были обнаружены антитела к препарату у каждого пациента, но ни у одного из них не было обнаружено нейтрализующих антител к анакинре.

В ходе КИ у большинства пациентов с CAPS были обнаружены антитела к анакинре. Не было отмечено клинически значимого влияния наличия антител к анакинре на фармакокинетику, эффективность и безопасность препарата Кинерет.

Изменения функции печени

В ходе КИ наблюдали случаи транзиторного повышения активности печеночных ферментов. Это повышение не было связано с признаками или симптомами повреждения клеток печени, за исключением одного пациента с SJIA, у которого развился тяжелый гепатит, ассоциированный с цитомегаловирусной инфекцией. В ходе пострегистрационного применения препарата Кинерет были получены сообщения о единичных случаях неинфекционного гепатита.

В пострегистрационном периоде изменения функции печени были отмечены преимущественно у пациентов с болезнью Стилла и у пациентов с предрасполагающими факторами в анамнезе, например, имевших повышенную активность трансаминаз до назначения препарата Кинерет.

Реакции в месте инъекции

Реакции в месте инъекции обычно возникают в течение 2 недель с момента введения препарата и исчезают в течение 4–6 недель. У пациентов, у которых ранее не регистрировали реакций в месте инъекции, эти реакции редко развивались после первого месяца терапии.

У пациентов с РА наиболее частыми НЛР, ассоциируемыми с применением препарата Кинерет, были реакции в месте инъекции. Большинство (95 %) реакций в месте инъекции были от легкой до умеренной степени тяжести. Реакции в месте инъекции обычно характеризовались одним или несколькими признаками, такими как: эритема, эхимоз, воспаление и боль. При введении препарата в дозе 100 мг/сутки у 71 % пациентов с РА развились реакции в месте инъекции по сравнению с 28 % пациентов, получивших плацебо.

Из 43 пациентов с CAPS, наблюдавшихся в течение пяти лет в рамках КИ, ни один пациент не прекратил лечение препаратом Кинерет и не приостановил его временно в связи с реакциями в месте инъекции.

Во время полугодового наблюдения за 15 пациентами с SJA наиболее частыми НЛР, ассоциируемыми с применением препарата Кинерет, были реакции в месте инъекции. Один из 15 пациентов прекратил терапию в связи с развитием реакции в месте инъекции.

В исследовании с участием 11 пациентов с болезнью Стилла (SJA и AOSD), рандомизированных в группы препарата Кинерет (6 пациентов) и плацебо (5 пациентов) и наблюдаемых на протяжении 12 недель, реакции в месте инъекции средней степени тяжести развились в обеих группах лечения. Ни один из пациентов не был исключен из исследования из-за этих реакций. В долгосрочном неинтервенционном исследовании безопасности с участием 306 пациентов детского возраста с болезнью Стилла на протяжении более 9 лет (средняя продолжительность курса терапии препаратом Кинерет составила 17,0 (стандартное отклонение 21,1) месяцев; медиана продолжительности терапии составила 8,9 месяцев) частота развития реакций в месте инъекции средней или тяжелой степени тяжести составила 1,6/100 пациенто-лет.

У пациентов с FMF тип и частота реакций в месте инъекции были аналогичны таковым при лечении РА и SJA. Случаи отмены терапии в связи с развитием реакций в месте инъекции наблюдались также у пациентов с FMF.

У пациентов с COVID-19, получавших препарат Кинерет, частота развития реакций в месте инъекции была низкой.

Отложения амилоида в месте инъекции

В пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения об отложениях амилоида в месте инъекции у пациентов с NOMID/CINCA, которые получали высокие дозы препарата Кинерет п/к в одни и те же места инъекций в течение продолжительного времени. В связи с этим рекомендуется чередовать места инъекций.

Лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)

В пострегистрационный период в редких случаях наблюдали лекарственно-индуцированную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) у пациентов, получавших лечение препаратом Кинерет, главным образом – у педиатрических пациентов с болезнью Стилла [системным ювенильным идиопатическим артритом (SJA)]. См. раздел 4.4.

Повышение холестерина в крови

У 775 пациентов с РА, которые в рамках КИ получали препарат Кинерет в суточных дозах 30 мг, 75 мг, 150 мг, 1 мг/кг или 2 мг/кг, наблюдали увеличение общего содержания холестерина от 2,4 % до 5,3 % через 2 недели после начала лечения препаратом Кинерет вне зависимости от дозы препарата. Подобные изменения показателей общего холестерина

отмечали и через 24 недели лечения препаратом Кинерет. Лечение плацебо (n = 213) сопровождалось уменьшением общего содержания холестерина приблизительно на 2,2 % на неделе 2 и на 2,3 % на неделе 24. Данных о липопротеинах низкой плотности и липопротеинах высокой плотности не имеется.

Дети

Препарат Кинерет изучали у пациентов в возрасте от 8 месяцев до 18 лет в течение 5 лет у 36 пациентов с CAPS, у 21 пациента с SJA и 71 пациента с другими вариантами ЛА. За исключением инфекций и связанных с ними симптомов, которые чаще отмечались у пациентов в возрасте от 0 до 2 лет, профиль безопасности был сходным у детей всех возрастных групп. Помимо этого, в долгосрочном неинтервенционном исследовании безопасности более 9 лет проводили наблюдение за 306 пациентами детского возраста с болезнью Стилла. Педиатрическая и взрослая популяции пациентов имели сходный профиль безопасности; новых клинически значимых НЛР отмечено не было.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта:

pharm@roszdravnadzor.gov.ru (для держателей регистрационных удостоверений)

npr@roszdravnadzor.gov.ru (для пациентов и медицинских работников)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В ходе КИ не было отмечено ограничивающей дозу токсичности. В исследованиях сепсиса 1015 пациентов получали препарат Кинерет внутривенно в дозах до 2 мг/кг/час (~ 35 раз выше рекомендованной дозы при лечении РА) на протяжении 72 часов. Профиль нежелательных явлений в этих КИ не отличался от профиля безопасности в КИ ревматоидного артрита.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов; анакинра.

Код АТХ: L04AC03.

Механизм действия

Анакинра блокирует биологическую активность интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) путем конкурентного ингибирования их связей с рецептором интерлейкина-1 типа I. ИЛ-1 является ключевым провоспалительным цитокином, медиатором многих клеточных ответов, включая те, которые имеют важное значение при синовиальном воспалении.

Фармакодинамические эффекты

ИЛ-1 обнаруживается в плазме и синовиальной жидкости пациентов с РА, и между концентрацией ИЛ-1 в плазме крови и активностью заболевания была отмечена взаимосвязь.

Анакинра ингибирует реакции, индуцированные ИЛ-1 *in vitro*, в том числе, индукцию оксида азота и простагландина E2 и/или синтез коллагеназы синовиальными клетками, фибробластами и хондроцитами.

У пациентов с COVID-19 прогрессирование инфекции нижних дыхательных путей (LRTI) до тяжелой дыхательной недостаточности (SRF) зависит от раннего высвобождения ИЛ-1 α из инфицированных вирусом эпителиальных клеток легких, что, в свою очередь, стимулирует дальнейшую выработку цитокинов, включая ИЛ-1 β из альвеолярных макрофагов.

Спонтанные мутации в гене CIAS1/NLRP3 были обнаружены у большинства пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). CIAS1/NLRP3 кодирует криопирин, компонент инфламмосомы. Активация инфламмосомы приводит к протеолитической матурации и секреции ИЛ-1 β , который вызывает широкий спектр реакций, включая системное воспаление. У пациентов с CAPS, не получавших лечение, отмечают повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), амилоида А (САА) и ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с нормальными уровнями. Было отмечено, что назначение препарата Кинерет приводит к снижению уровней острофазных белков и уменьшению экспрессии ИЛ-6. Снижение уровней острофазных белков было зарегистрировано в течение первых недель лечения.

У пациентов с FMF мутация гена MEFV, кодирующего пирин, приводит к нарушению функции и избыточной продукции интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в инфламмосоме пациента с FMF. У пациентов с FMF, не получавших лечения, наблюдается увеличение уровней СРБ и САА. Применение препарата Кинерет приводит к уменьшению уровней острофазных белков (например, СРБ и САА).

Болезнь Стилла, помимо артрита различной степени тяжести, характеризуется системными воспалительными явлениями, такими как резкая лихорадка, кожная сыпь, гепатоспленомегалия, серозит и повышение уровней острофазных белков, обусловленными активностью ИЛ-1. Системное действие ИЛ-1 проявляется в виде температурной реакции гипоталамуса и гипералгезии. Роль ИЛ-1 в патогенезе болезни Стилла была продемонстрирована *ex vivo* и в исследованиях экспрессии генов.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность и безопасность при РА

Безопасность и эффективность анакинры в комбинации с метотрексатом подтверждены у 1790 пациентов в возрасте от 18 лет и старше с ревматоидным артритом различной степени тяжести.

Клинический ответ на анакинру обычно появлялся в течение 2 недель после начала лечения и сохранялся при продолжении применения препарата. Максимальный клинический ответ обычно наблюдали в течение 12 недель после начала лечения.

Комбинированное лечение анакинрой и метотрексатом демонстрирует статистически и клинически значимое уменьшение выраженности признаков и симптомов ревматоидного

артрита у пациентов с неудовлетворительным ответом на монотерапию метотрексатом (38 % по сравнению с 22 % ответа на терапию по критериям ACR20). Значительное улучшение наблюдали в отношении боли, количества болезненных суставов, физической функции (оценка HAQ), белков острой фазы воспаления, а также в отношении глобальной оценки пациента и врача.

В одном клиническом исследовании анакинры выполнены рентгеновские исследования. Они не выявили отрицательного воздействия на суставной хрящ.

Клиническая эффективность и безопасность при COVID-19

Безопасность и эффективность препарата Кинерет оценивали у пациентов в возрасте от 18 лет и старше с пневмонией COVID-19 и риском развития тяжелой дыхательной недостаточности (ТДН) в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Пациенты, включенные в исследование SAVE-MORE, были госпитализированы с подтвержденной пневмонией COVID-19 (инфекцией нижних дыхательных путей (ИНДП), подтвержденной рентгенографическим исследованием органов грудной клетки или КТ) и входили в группу риска развития ТДН в связи с повышением показателя suPAR (≥ 6 нг/мл). По результатам измерения suPARnostic Quick Triage уровень suPAR у пациентов составлял ≥ 6 нг/мл. У данной группы пациентов еще не развилась ТДН (т. е. критериями невключения являлись соотношение pO_2/FiO_2 менее 150 мм рт. ст. или необходимость искусственной вентиляции, неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)). На момент скрининга большинство пациентов получали высокопоточную или низкопоточную оксигенотерапию (81,6 %). В исследование были включены 606 пациентов. Анализ эффективности был проведен в группе проходящих лечение (ITT) 594 пациентов: 189 пациентов этой группы были рандомизированы в группу плацебо + стандартное лечение (СЛ), 405 пациентов — в группу терапии анакинрой + СЛ. В начале лечения большинству пациентов (91,4 %) диагностировали тяжелую пневмонию COVID-19, 8,6 % пациентов — умеренную пневмонию COVID-19. 85,9 % пациентов получали дексаметазон. Средняя со стандартным отклонением (СО) продолжительность лечения препаратом Кинерет составила 8,4 (2,1) дня. Первичной конечной точкой исследования была сравнительная 11-балльная порядковая Шкала клинического течения Всемирной организации здравоохранения (CPS), применяемая для двух групп терапии на день 28. 11-балльная шкала ВОЗ-CPS позволяет оценить тяжесть заболевания в следующем диапазоне: 0 (не инфицирован); 1–3 (легкое течение заболевания), 4–5 (госпитализация, умеренное течение заболевания), 6–9 (госпитализация, тяжелое течение заболевания с возрастающей степенью НИВЛ, ИВЛ и ЭКМО) до 10 (летальный исход). В группе пациентов, рандомизированных в исследовании SAVE-MORE, 8,6 % пациентов имели исходный уровень 4 по шкале ВОЗ-CPS; у 84,7 % пациентов исходный уровень ВОЗ-CPS составлял 5, у 6,7 % пациентов исходный уровень ВОЗ-CPS был равен 6.

Пациенты, получавшие препарат Кинерет до 10 дней, ко дню 28 демонстрировали значительное улучшение клинического состояния по шкале ВОЗ-CPS по сравнению с группой плацебо (отношение шансов (ОШ): 0,36 [95 % ДИ 0,26 до 0,50] $P < 0,001$). Улучшение клинического состояния пациентов наблюдали ко дню 14. О пользе терапии препаратом Кинерет свидетельствовало увеличение числа пациентов, состояние которых полностью восстановилось, и снижение числа пациентов с развитием тяжелой дыхательной недостаточности или летальным исходом, в сравнении с группой плацебо. При применении препарата Кинерет для терапии COVID-19 новых сигналов безопасности или проблем безопасности выявлено не было.

Клиническая эффективность и безопасность при CAPS

Безопасность и эффективность препарата Кинерет подтверждены у пациентов с CAPS различной степени тяжести. В клиническом исследовании с участием 43 пациентов взрослого

и детского возраста (36 пациентов в возрасте от 8 месяцев до 18 лет) с тяжелой формой CAPS (NOMID/CINCA и MWS), клинический ответ на анакинру наблюдался в течение 10 дней после начала лечения у всех пациентов и сохранялся до 5 лет при постоянном применении препарата Кинерет.

Применение препарата Кинерет значительно уменьшает проявления CAPS, включая снижение частоты возникновения симптомов, а именно лихорадки, сыпи, боли в суставах, головной боли, утомления, красноты глаз. Наблюдается быстрое и устойчивое снижение уровня биомаркеров воспаления: сывороточного амилоида А (SAA), С-реактивного белка (CRP) и скорости оседания эритроцитов (ESR), а также нормализация воспалительных гематологических изменений. При тяжелой форме CAPS длительное лечение улучшает системные воспалительные органые проявления в глазах, внутреннем ухе и ЦНС. Во время лечения анакинрой слух и острота зрения не ухудшались.

Анализ связанных с лечением нежелательных реакций, классифицированных по наличию мутации CIAS1, не выявил существенных различий общей частоты сообщений о нежелательных реакциях между группами с мутацией CIAS1 и без мутации CIAS1 — 7,4 и 9,2 соответственно. Аналогичные показатели были получены для групп на уровне системно-органных классов, за исключением заболеваний глаз с 55 нежелательными реакциями (показатель 0,5), в том числе 35 гиперемий глаза (которые также могут быть симптомом CAPS) в группе CIAS1 и 4 нежелательных реакций в группе не-CIAS1 (показатель 0,1).

Клиническая эффективность и безопасность при FMF

Безопасность и эффективность препарата Кинерет в лечении пациентов с колхицин-резистентной FMF подтверждена в опубликованном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с периодом лечения 4 месяца. Первичные показатели эффективности включали количество приступов в месяц, а также количество пациентов со средним числом приступов ≤ 1 в месяц. Было включено 25 пациентов с колхицин-резистентной FMF; 12 из них были рандомизированы в группу анакинры, 13 — в группу плацебо. Среднее количество приступов на пациента в месяц было значительно меньше у пациентов, получавших Кинерет (1,7), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (3,5). Количество пациентов, у которых происходило менее 1 приступа в месяц, было значительно больше в группе терапии препаратом Кинерет: 6 пациентов, тогда как в группе применения плацебо таких пациентов не было.

Дополнительные опубликованные данные для пациентов с FMF с непереносимостью колхицина или с колхицин-резистентной FMF показывают, что клинический эффект препарата Кинерет проявляется как в клинических симптомах приступов, так и в снижении уровня маркеров воспаления, таких как CRP и SAA. В опубликованных исследованиях профиль безопасности анакинры у пациентов с FMF был в целом схож с таковым при других показаниях.

Клиническая эффективность и безопасность при болезни Стилла

Эффективность и безопасность препарата Кинерет для лечения болезни Стилла (системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла, диагностированная у взрослых) оценены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании у 11 пациентов (в возрасте от 1 до 51 года), получавших лечение в течение 12 недель, причем 6 пациентов получали препарат Кинерет. Препарат Кинерет эффективен в терапии болезни Стилла, что подтверждается превосходством над плацебо по первичной конечной точке ACR30 с отсутствием лихорадки на второй неделе (значение $p = 0,0022$). Продemonстрированная эффективность препарата Кинерет в отношении ответов ACR30, ACR50, ACR70 и ACR90 на второй неделе лечения сохранялась на протяжении всего 12-недельного периода лечения. Исследование не выявило каких-либо неожиданных

нарушений, относящихся к безопасности, а полученные результаты соответствовали известному профилю безопасности препарата Кинерет.

Безопасность и эффективность подтверждены в опубликованном рандомизированном контролируемом исследовании у 24 пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, получавших препарат Кинерет в течение 1 года. После слепой фазы длительностью 1 месяц у 8 из 12 пациентов в группе, получавшей препарат Кинерет, отметили модифицированный ответ ACRpedi30 по сравнению с 1 из 12 пациентов в группе плацебо. В тот же период 7 из 12 пациентов в группе, получавшей препарат Кинерет, были классифицированы как пациенты с ответом ACRpedi50 и 5 из 12 — как пациенты с ответом ACRpedi70, в то время как в группе плацебо таких ответов не было. 16 пациентов завершили последующую открытую фазу, и среди 7 ответивших на 12 месяце 6 прекратили лечение глюкокортикостероидами, а у 5 из них болезнь была неактивной.

В опубликованном проспективном, неконтролируемом, обсервационном когортном исследовании 20 пациентов с впервые возникшим системным ювенильным идиопатическим артритом препарат Кинерет применяли в качестве начальной терапии после отсутствия реакции на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), но до применения базисных противоревматических препаратов, системных глюкокортикостероидов или других биологических агентов. Лечение препаратом Кинерет привело к нормализации температуры тела у 18 из 20 пациентов. При наблюдении в течение 1 года 18 из 20 пациентов показали по крайней мере адаптированный ответ ACRpedi 70, а 17 из 20 пациентов достигли адаптированного ответа ACRpedi 90, а также стадии ремиссии.

Неинтервенционное исследование безопасности с участием 306 пациентов детского возраста с болезнью Стилла подтвердило долгосрочный профиль безопасности препарата Кинерет, не выявив никаких новых нарушений, относящихся к безопасности. Примерно половина (46,1 %) пациентов получали препарат Кинерет непрерывно в течение не менее 1 года, а 28,1 % — в течение не менее 2 лет. Характер и частота нежелательных реакций, включая серьезные нежелательные реакции, соответствовали известному профилю безопасности препарата Кинерет. В целом частота НЯ была наиболее высокой в течение первых 6 месяцев терапии и значительно ниже в последующие периоды. Во время терапии препаратом Кинерет летальных исходов не было. Несколько пациентов досрочно завершили терапию по причине развития нежелательных реакций. Основной причиной прекращения применения препарата Кинерет была неэффективность, второй по частоте причиной прекращения была ремиссия заболевания. Длительное лечение препаратом Кинерет у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом хорошо переносилось без общего увеличения частоты нежелательных реакций, включая синдром активации макрофагов (САМ), с течением времени.

Безопасность и эффективность препарата Кинерет в сравнении с базисными противоревматическими препаратами (БПРП) подтверждены в опубликованном 24-недельном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании, в котором приняли участие 22 пациента с глюкокортикостероид-зависимой трудно поддающейся лечению болезнью Стилла, диагностированной у взрослых. На 24 неделе 6 из 12 пациентов, получавших препарат Кинерет, находились в состоянии ремиссии по сравнению с 2 из 10 пациентов, принимавших базисные противоревматические препараты. Во время открытой расширенной фазы можно было перейти на другой препарат или добавить к нему препарат сравнения, если улучшение не наступало в течение 24 недель. 17 пациентов завершили открытую продолженную фазу (52 неделя), из них 7 из 14 пациентов, получавших препарат Кинерет, и 2 из 3 пациентов, получавших БПРП, достигли ремиссии к этому моменту времени.

Дополнительные опубликованные данные по болезни Стилла свидетельствуют о том, что препарат Кинерет быстро устраняет системные признаки, такие как лихорадка, сыпь и

повышение белков острой фазы воспаления. Дозы глюкокортикостероидов во многих случаях можно снизить после начала терапии препаратом Кинерет.

Дети

В целом эффективность и безопасность препарата Кинерет сопоставимы для пациентов взрослого и детского возраста с CAPS или болезнью Стилла.

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило обязательство по предоставлению результатов исследований препарата Кинерет в одной или нескольких подгруппах пациентов детского возраста для лечения CAPS и ревматоидного артрита (ювенильного идиопатического артрита) (применение у пациентов детского возраста см. раздел 4.2).

Безопасность у педиатрических пациентов с РА (JIA)

Препарат Кинерет изучен в одном рандомизированном слепом многоцентровом исследовании с участием 86 пациентов с полиартикулярным течением ювенильного идиопатического артрита (возраст от 2 до 17 лет), получавших препарат в дозе 1 мг/кг подкожно ежедневно, вплоть до максимальной дозы 100 мг. 50 пациентов, продемонстрировавших клинический ответ после 12-недельного вводного периода открытого исследования, были рандомизированы на группы препарата Кинерет (25 пациентов) или плацебо (25 пациентов), которые применяли ежедневно в течение дополнительных 16 недель. Часть этих пациентов продолжила открытое лечение препаратом Кинерет в течение 1 года в сопутствующем расширенном исследовании. В этих исследованиях наблюдался профиль нежелательных реакций, сходный с наблюдавшимся у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. Данные этих исследований недостаточны для подтверждения эффективности, поэтому препарат Кинерет не рекомендуется для применения в педиатрии при ювенильном идиопатическом артрите.

Иммуногенность

См. раздел 4.8.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсолютная биодоступность анакинры после подкожной болюсной инъекции в дозе 70 мг у здоровых субъектов ($n = 11$) составляет 95 %. Процесс абсорбции является фактором, ограничивающим скорость выведения анакинры из плазмы после подкожной инъекции.

У пациентов с РА максимальные концентрации анакинры в плазме обнаруживали спустя 3–7 часов после подкожного введения анакинры в клинически значимых дозах (от 1 до 2 мг/кг; $n = 18$). Концентрация в плазме уменьшалась без очевидной фазы распределения, а период полувыведения составлял от 4 до 6 часов. У пациентов с РА не наблюдали непредвиденного накопления анакинры после ежедневного подкожного введения в течение до 24 недель. Средние (SD) показатели клиренса (CL/F) и объема распределения (Vd/F) по результатам популяционного фармакокинетического анализа данных двух исследований фармакокинетики у 35 пациентов с РА составили 105 (27) мл/мин и 18,5 (11) л соответственно. Данные, полученные в исследованиях на людях и животных, показали, что почки являются основным органом, ответственным за выведение анакинры. Клиренс анакинры у пациентов с РА возрастал с увеличением клиренса креатинина (КК).

Влияние демографических параметров на фармакокинетику анакинры оценивали с помощью популяционного фармакокинетического анализа данных 341 пациента, получавшего ежедневно подкожно анакинру в дозах 30, 75 и 150 мг в течение до 24 недель. Оцениваемый клиренс анакинры увеличивался с увеличением КК и массы тела. Результаты популяционного фармакокинетического анализа показали, что среднее значение плазменного клиренса после подкожной болюсной инъекции приблизительно на 14 % выше у мужчин, чем у женщин, и

приблизительно на 10 % выше у лиц в возрасте младше 65 лет, чем у испытуемых лиц в возрасте 65 лет и старше. Тем не менее, после коррекции по КК, массе тела, полу и возрасту существенных факторов, влияющих на показатель среднего плазменного клиренса, выявлено не было. Коррекция дозы препарата не требуется с учетом возраста или пола.

В целом параметры фармакокинетики у пациентов с CAPS и PA схожи. У пациентов с CAPS была отмечена приблизительная линейность дозы с незначительной тенденцией к более высокому, чем пропорциональному ее увеличению. Фармакокинетические данные у детей младше 4 лет недостаточны, но имеется клинический опыт применения у детей в возрасте от 8 месяцев. При инициации лечения в рекомендуемой суточной дозе 1–2 мг/кг проблем с безопасностью применения препарата выявлено не было. Фармакокинетические данные отсутствуют в пожилой возрастной группе пациентов с CAPS. Было продемонстрировано распределение препарата в спинномозговой жидкости.

Медиана равновесной нормализованной по дозе концентрации анакинры у пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с системным ювенильным идиопатическим артритом (SJIA) в течение 28 недель была сопоставима с таковой у пациентов с PA.

Печеночная недостаточность

Исследование было проведено у 12 пациентов с дисфункцией печени (класс В по классификации Чайлд-Пью), получивших однократную дозу 1 мг/кг внутривенно. Фармакокинетические параметры пациентов и здоровых добровольцев значительно не различались, за исключением показателя клиренса, который у пациентов был ниже примерно на 30 %. Соответствующее снижение КК было отмечено у пациентов с печеночной недостаточностью. Таким образом, снижение клиренса, наиболее вероятно, объясняется снижением функции почек у данной популяции пациентов. Эти данные подтверждают, что для пациентов с печеночной недостаточностью класса В по классификации Чайлд-Пью коррекция дозы не требуется. См. раздел 4.2.

Почечная недостаточность

Среднее значение плазменного клиренса на фоне лечения препаратом Кинерет пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 50–80 мл/мин) и средней (КК 30–49 мл/мин) степени тяжести было снижено на 16 % и 50 %, соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести и терминальной стадией (КК <30 мл/мин) среднее значение клиренса плазмы было снижено на 70 % и 75 %, соответственно. Менее 2,5 % от введенной дозы препарата Кинерет было выведено с использованием гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа. Эти данные подтверждают, что для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 50–80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. См. раздел 4.2.

5.3. Данные доклинической безопасности

Анакинра не оказывала никакого влияния на фертильность, раннее развитие, внутриутробное развитие, а также пери- и постнатальное развитие крыс в дозах, в 100 раз превышающих дозу для человека (2 мг/кг/день). При дозах, в 100 раз превышающих дозу для человека, не наблюдали влияния на внутриутробное развитие кроликов.

В стандартном наборе исследований, направленных на выявление опасностей в отношении ДНК, анакинра не вызывала мутаций генов бактерий и клеток млекопитающих. Анакинра также не увеличивала частоту хромосомных аномалий или микроядер в клетках костного мозга у мышей. Долгосрочные исследования для оценки возможного канцерогенного действия анакинры не проводили. Данные, полученные на мышях с избыточной экспрессией ИЛ-1 α и мышях, нокаутированных по мутации ИЛ-1 α , не указывали на повышенный риск развития опухолей.

Формальное токсикологическое и токсикокинетическое исследование взаимодействия на крысах не подтвердило изменения токсикологического или фармакокинетического профиля метотрексата под действием препарата Кинерет.

У молодых крыс, получавших дозу, в 100 раз превышающую дозу для человека, начиная с 7 дня послеродового периода и до подросткового возраста, не наблюдали признаков негативных последствий лечения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лимонная кислота

Натрия хлорид

Динатрия эдетата дигидрат

Полисорбат-80

Натрия гидроксид

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 при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

Не замораживать.

Препарат Кинерет допустимо хранить в течение 72 часов при температуре не выше 25 °C. После извлечения из холодильника препарат Кинерет должен быть применен в течение 72 часов или утилизирован. После хранения при комнатной температуре препарат не следует помещать обратно в холодильник.

6.5. Характер и содержание упаковки

Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл.

0,67 мл раствора (100 мг) в градуированном предварительно заполненном шприце, состоящем из стеклянного цилиндра (боросиликатное стекло I типа USP) со встроенной нержавеющей стальной иглой для подкожного введения (размер 29G), закрытой эластомерным колпачком с дополнительным внешним жестким полипропиленовым колпачком, поршня и плунжера.

7 градуированных предварительно заполненных шприцев помещают в ПВХ блистер (поддон). 1 блистер (поддон) вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку (вторичную упаковку) – индивидуальная упаковка.

4 картонные пачки, содержащие по 7 шприцев, упакованы в картонную коробку (третичную упаковку) – групповая упаковка.

На каждую картонную пачку и картонную коробку наклеивают прозрачную защитную этикетку для контроля первого вскрытия.

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

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

Инструкция по подготовке и выполнению инъекции препарата Кинерет

Препарат Кинерет представляет собой стерильный раствор.

Только для однократного применения.

Шприц не следует встряхивать. Перед инъекцией необходимо дать нагреться шприцу до комнатной температуры.

Перед введением нужно проверить внешний вид раствора на наличие механических включений и изменения цвета. Вводить можно только прозрачный или опалесцирующий, от бесцветного до беловатого цвета раствор, который может содержать аморфные полупрозрачные или белые частицы, относящиеся к препарату.

Присутствие таких частиц не влияет на качество препарата.

Шприц предназначен только для одноразового применения. Любые неиспользованные остатки препарата следует утилизировать.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

Сведиш Орфан Биовитрум АБ (пабл) / Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Стокгольм / SE-112 76 Stockholm

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»

119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр. 1, ком. 12, этаж 5

Телефон: +7 (495) 748 84 79; +7 (495) 641 37 30

Адрес электронной почты: PV.Russia@sobi.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010763)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кинерет доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):

https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC