

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лимирис, 150 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Препарат Лимирис (канакинумаб) представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1 β . Получено в модифицированной перевиваемой линии клеток СНО по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: канакинумаб.

Каждый флакон содержит 150 мг канакинумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Аморфная масса белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки

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

- криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), включая:
 - синдром Макла-Уэльса (MWS),
 - младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA),
 - тяжелые формы семейного холодового аутовоспалительного синдрома (FCAS)/семейная холодовая крапивница (FCU) с признаками и симптомами, помимо холодовой крапивницы на коже;

- периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS);
- синдром гипериммуноглобулинемии D/синдром дефицита мевалонаткиназы (HIDS/MKD);
- семейная средиземноморская лихорадка (FMF). При необходимости препарат Лимирис следует назначать в комбинации с колхицином.

Болезнь Стилла

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

Подагрический артрит

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

Режим дозирования

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

Рекомендованные начальные дозы препарата Лимирис для пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом указаны в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендованные начальные дозы препарата Лимирис для пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом

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

Препарат вводят подкожно, 1 инъекция с интервалом 8 недель.

Если при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг не получен удовлетворительный клинический ответ, а именно процесс разрешения сыпи и других симптомов воспаления не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции препарата Лимирис, 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 Лимирис 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 Лимирис 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 Лимирис в дозе 600 мг 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела >40 кг) или 8 мг/кг (при массе тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг) 1 инъекция с интервалом 8 недель на основании индивидуальной клинической оценки.

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

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

Рисунок 1. Алгоритм подбора дозы для взрослых и детей старше 4 лет с массой тела ≥ 15 кг

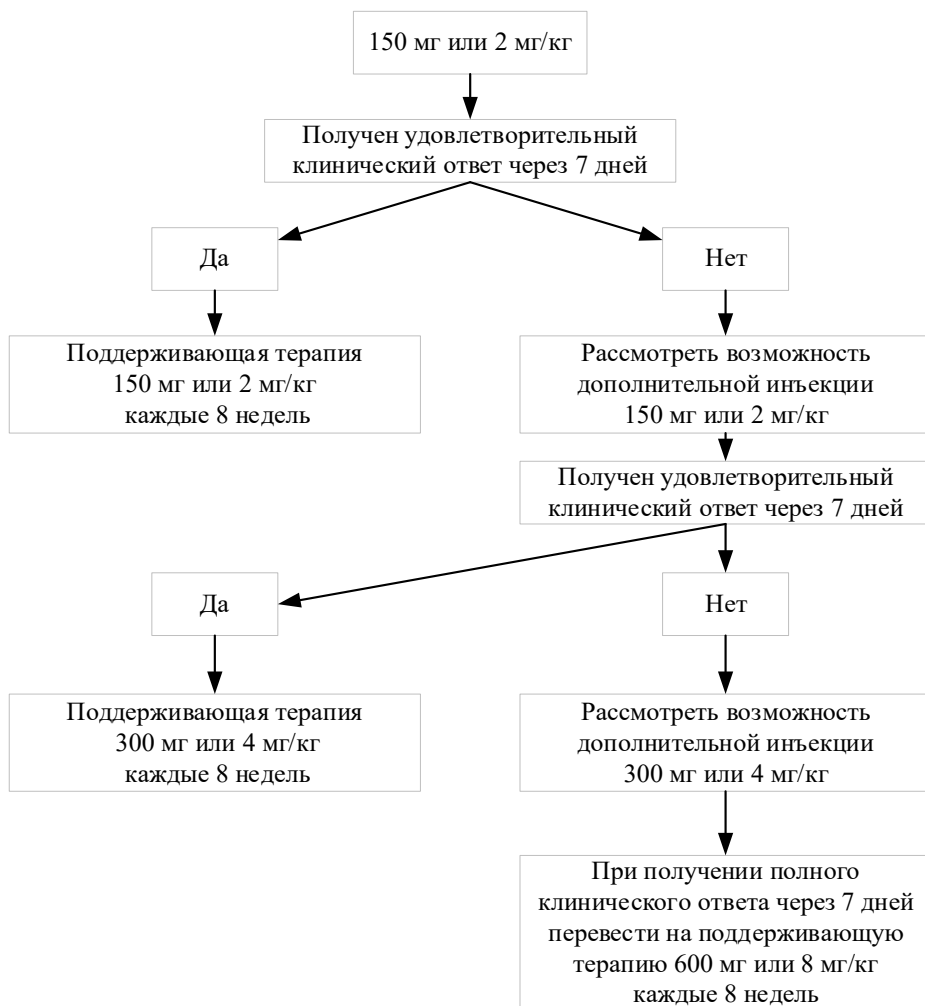
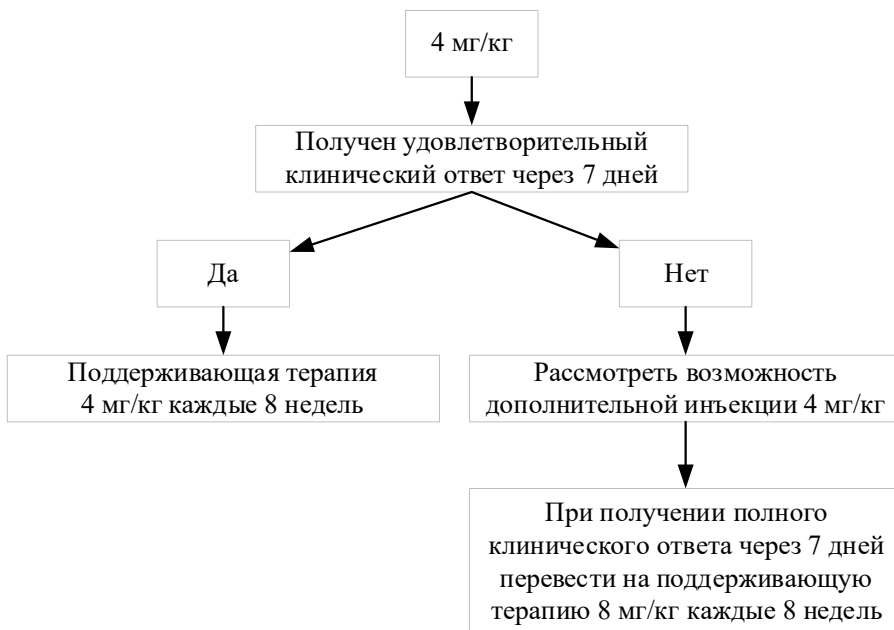


Рисунок 2. Алгоритм подбора дозы для детей от 2 до 4 лет с массой тела $\geq 7,5$ кг < 15 кг



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

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

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

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

Препарат применяют в виде подкожной инъекции каждые 4 недели.

При отсутствии удовлетворительного клинического ответа в течение 7 дней после первой инъекции препарата Лимирис 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 Лимирис в дозе 300 мг или 4 мг/кг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции.

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

Алгоритм подбора дозы для пациентов с массой тела >40 кг представлен на *рисунке 3*, для пациентов с массой тела $\geq 7,5$ кг и ≤ 40 кг представлен на *рисунке 4*.

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

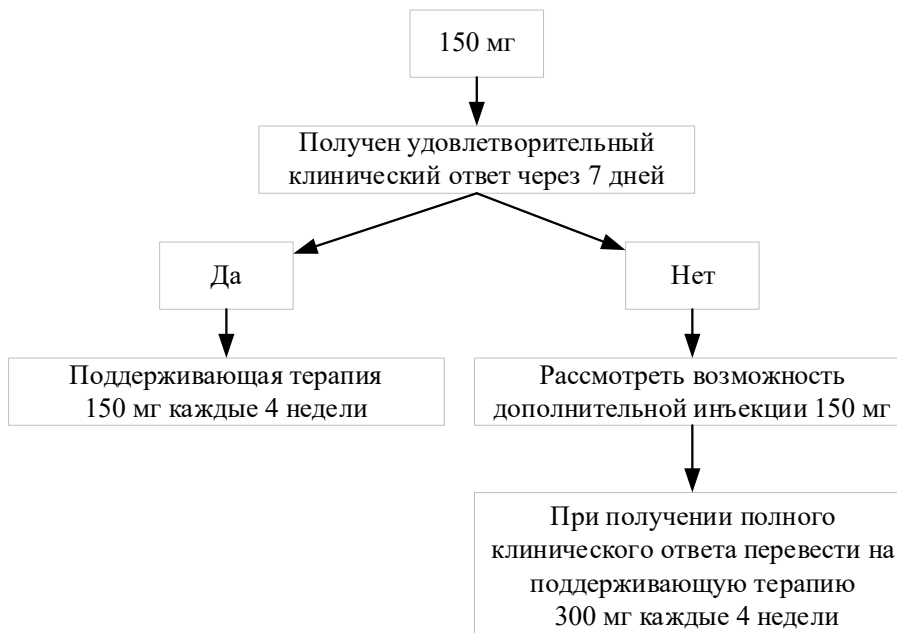
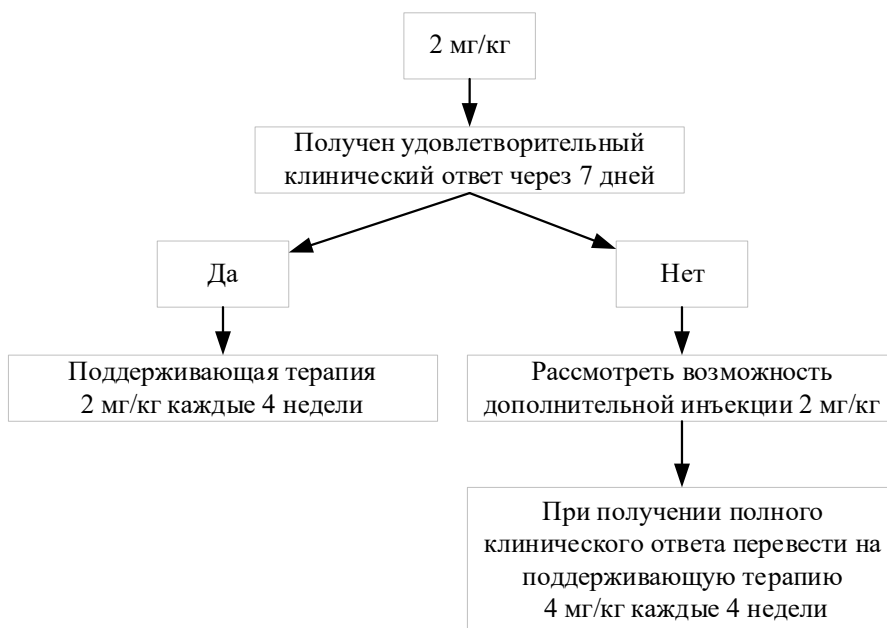


Рисунок 4. Алгоритм подбора дозы у пациентов с TRAPS, HIDS/MKD, FMF с массой тела $\geq 7,5$ кг и ≤ 40 кг



Болезнь Стилла (БСВ и сЮИА у пациентов в возрасте старше 2 лет)

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

Подагрический артрит у взрослых пациентов

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

Препарат Лимирис следует применять для терапии приступов обострения подагрического артрита по мере необходимости.

Рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят однократно подкожно во время приступа подагрического артрита. Для достижения максимальной эффективности препарат необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. Пациентам с отсутствием терапевтического ответа на первую инъекцию не следует вводить препарат повторно. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение препарата возможно не ранее чем через 12 недель после предыдущей инъекции.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата.

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. Рекомендации по дозированию отсутствуют.

Дети

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

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

Способ применения

Препарат (лиофилизат) растворяют в 1 мл воды для инъекций.

Препарат вводят подкожно. Подходящими для инъекций являются следующие участки тела: передняя поверхность живота, передняя поверхность верхней части бедра, наружная поверхность верхней части плеча или ягодицы.

Во избежание болезненных ощущений следует менять место введения при каждой последующей инъекции. Следует избегать введения препарата в участки с нарушением целостности кожных покровов, области ушибов или с наличием сыпи. Следует избегать введения препарата в рубцовую ткань в связи с возможным снижением экспозиции канакинумаба.

Каждый флакон препарата Лимирис предназначен для однократного использования у одного пациента для введения однократной дозы.

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

Инструкции по подготовке лекарственного препарата перед применением и проведению инъекции см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

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

Инфекционные заболевания

Применение препарата Лимирис может сопровождаться увеличением частоты развития серьезных инфекций, поэтому следует тщательно наблюдать пациента с целью выявления симптомов инфекции во время и после терапии препаратом. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с инфекциями, рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе или сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций. При CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болезни Стилла лечение препаратом Лимирис не следует начинать или продолжать у пациентов с активной инфекцией, требующей медицинского вмешательства. У пациентов с подагрическим артритом не следует начинать терапию препаратом в активный период инфекции. Не следует применять препарат одновременно с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО), так как это может приводить к увеличению риска развития серьезных инфекций.

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

Влияние на серологические тесты

При применении препарата приблизительно у 12% пациентов с различными фенотипами CAPS наблюдались положительные результаты туберкулиновой пробы без каких-либо признаков туберкулезной инфекции (латентной или активной). Нет данных об увеличении риска реактивации туберкулезной инфекции при лечении моноклональными антителами к ИЛ-1 (например, канакинумабом). Перед применением препарата Лимирис необходимо обследовать всех пациентов с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции (включая сбор анамнеза и проведение соответствующих скрининговых тестов, например, туберкулиновой пробы, тестов IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assay) или рентгенологического обследования органов грудной клетки. Во время и после лечения препаратом Лимирис 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 канакинумабом: 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 Лимирис не следует начинать или продолжать.

Нейтропения и лейкопения

На фоне терапии ингибиторами ИЛ-1, включая канакинумаб, отмечено развитие нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$) и лейкопении. Не следует начинать лечение препаратом у пациентов с нейтропенией или лейкопенией. Перед началом терапии препаратом следует определить количество лейкоцитов, в том числе нейтрофилов, и повторно оценить данные показатели через 1-2 месяца. В случае длительной или повторной терапии следует периодически контролировать данные показатели во время лечения. При выявлении снижения абсолютного количества нейтрофилов и лейкоцитов на фоне терапии препаратом следует обеспечить надлежащий

контроль состояния пациента и, при необходимости, рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом.

Злокачественные новообразования

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

Реакции гиперчувствительности

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

Нарушение функции печени

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

Вакцинация

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

Мутация в гене NLRP3 у пациентов с CAPS

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

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 заболевания, известными как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. Данные клинических исследований указывают, что канакинумаб, по всей вероятности, не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА, однако, не позволяют сделать окончательных выводов.

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

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

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований по взаимодействию канакиумаба с другими лекарственными препаратами не проводилось.

При применении одного из ингибиторов ИЛ-1 с ингибиторами ФНО отмечалось увеличение частоты развития серьезных инфекций. В этой связи одновременное применение препарата Лимирис с ингибиторами ФНО не рекомендовано.

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

В клинических исследованиях отмечено безопасное применение канакиумаба с противовоспалительными средствами.

Следует провести все рекомендованные местным календарем прививок вакцинации (включая пневмококковую вакцину и инактивированную вакцину против гриппа) до начала терапии препаратом Лимирис. В случае необходимости вакцинацию живыми вакцинами проводят после начала терапии препаратом (по крайней мере через 3 месяца после последней инъекции препарата и за 3 месяца до следующей). Данные проведенных клинических исследований у взрослых здоровых добровольцев показывают, что однократное введение канакиумаба в дозе 300 мг не влияет на начало выработки антител и персистенцию поствакцинального ответа при вакцинации против гриппа и менингококковой инфекции (гликозилированной белковой вакциной). В 56-недельном открытом клиническом исследовании у пациентов с CAPS в возрасте 4 лет и младше отмечено развитие достаточного количества антител у всех пациентов, получивших иммунизацию стандартными неживыми вакцинами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом. Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Лимирис и в течение 3 месяцев после применения последней дозы препарата.

Беременность

Данные по применению канакиумаба у беременных пациенток ограничены. В исследованиях у животных не выявлено признаков репродуктивной токсичности.

Риск для плода/матери неизвестен. В связи с вышесказанным применение препарата у беременных пациенток или у пациенток, планирующих беременность, возможно только после тщательной оценки отношения польза-риск.

В исследованиях у животных показано, что канакинумаб проникает через плаценту и обнаруживается у плода. Данные у человека отсутствуют, однако, поскольку канакинумаб является иммуноглобулином класса G (IgG1), ожидается трансплацентарная передача у человека. Клиническое влияние данного явления неизвестно. Тем не менее, не рекомендовано применение живых вакцин у новорожденного, подвергшегося действию канакинумаба *in utero*, в течение 16 недель после получения матерью последней дозы канакинумаба до родов.

Пациенток, получавших препарат во время беременности, следует проинформировать о необходимости сообщить о данном факте медицинскому работнику до проведения какой-либо вакцинации новорожденного.

Лактация

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

В исследованиях у животных антимышиные ИЛ-1 β -антитела передавались с молоком потомству и не оказывали какого-либо неблагоприятного воздействия на его развитие.

Фертильность

Официальные исследования для оценки возможного влияния канакинумаба на фертильность у человека не проводились. По данным исследований у самцов обезьян (*Callithrix jacchus*) канакинумаб не оказывает влияния на мужскую фертильность. Антимышиные ИЛ-1 β -антитела не оказывают нежелательного влияния на фертильность самок и самцов мышей.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

Резюме нежелательных реакций

Лечение препаратом Лимирис может сопровождаться развитием нежелательных реакций, частота которых представлена в *таблице 2*. Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органными классами MedDRA, а в пределах каждого системно-

органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты возникновения. Частота возникновения охарактеризована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных определить невозможно).

Таблица 2. Резюме нежелательных реакций

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

¹ – при сЮИА;

² – при подагрическом артрите;

³ – исходя из расчетного клиренса креатинина, большинство случаев носили преходящий характер;

⁴ – в большинстве случаев при помощи тест-полоски определялись «следы белка» или «1+»;

⁵ – см. информацию ниже.

Болезнь Стилла (сЮИА и БСВ)

Анализ объединенных данных пациентов с сЮИА и БСВ

В общей сложности 445 пациентов с сЮИА в возрасте от 2 до < 20 лет получали канакинумаб в рамках клинических исследований, в том числе 321 пациент в возрасте от 2 до < 12 лет, 88 пациентов в возрасте от 12 до < 16 лет и 36 пациентов в возрасте от 16 до < 20 лет. Объединенный анализ безопасности всех пациентов с сЮИА показал, что профиль

безопасности канакинумаба у молодых пациентов с сЮИА в возрастной подгруппе от 16 до <20 лет и в подгруппе пациентов младше 16 лет был схожим. Профиль безопасности канакинумаба у пациентов с БСВ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (GDE01T) у 36 взрослых пациентов (в возрасте от 22 до 70 лет) был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у пациентов с сЮИА.

Описание отдельных нежелательных реакций

Долгосрочные данные и изменения лабораторных показателей у пациентов с CAPS

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

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

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

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

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

Нейтрофилы

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

Тромбоциты

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

Лабораторные показатели у пациентов с сЮИА

Гематологические показатели

В программе клинической разработки при сЮИА транзиторное уменьшение количества лейкоцитов (Л) $\leq 0,8$ х нижняя граница нормы (НГН) было отмечено у 33 пациентов (16,5%). В программе клинической разработки при сЮИА транзиторное уменьшение абсолютного количества нейтрофилов до $<1 \times 10^9/\text{л}$ отмечено у 12 пациентов (6,0%).

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

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) и/или аспаратаминотрансфераза (АСТ)

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

Лабораторные показатели у пациентов с подагрическим артритом

Гематологические показатели

Снижение количества лейкоцитов $\leq 0,8 \times \text{НГН}$ отмечалось у 6,7% пациентов, получавших лечение канакинумабом, по сравнению с 1,4% пациентов, получавших триамцинолон. В сравнительных исследованиях снижение абсолютного количества нейтрофилов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у 2% пациентов с подагрическим артритом. Наблюдались также изолированные случаи снижения количества нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (см. раздел 4.4). В 12,7% случаев на фоне терапии канакинумабом наблюдалось легкое ($< \text{НГН}$ и $> 75 \times 10^9/\text{л}$) и преходящее снижение количества тромбоцитов (у препарата сравнения данное снижение наблюдалось в 7,7% случаев).

Мочевая кислота

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

АЛТ/АСТ

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

Триглицериды

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

Долгосрочные данные наблюдательного исследования

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

Дети

В интервенционных клинических исследованиях канакинумаб получили 80 педиатрических пациентов с CAPS (в возрасте от 2 до 17 лет). В целом не отмечено

клинически значимых различий безопасности и профиля переносимости препарата по сравнению с общей популяцией пациентов с CAPS (в целом 211 взрослых и педиатрических пациентов), включая общую частоту развития и тяжести эпизодов инфекций. Инфекции верхних дыхательных путей являлись наиболее часто отмечаемыми инфекционными заболеваниями.

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

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

Прочие особые популяции

Применение у пациентов старше 65 лет

Не было выявлено различий профиля безопасности канакинумаба у пациентов данной группы.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов.

Код АТХ: L04AC08.

Лимирис является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1 β (ИЛ-1 β). Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1 β , нейтрализуя его биологическое действие и блокируя взаимодействие ИЛ-1 β с его рецепторами, ИЛ-1 β -индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. Таким образом, канакинумаб подходит для коррекции заболеваний и состояний, характеризующихся гиперпродукцией ИЛ-1 β на местном или системном уровне.

Фармакодинамические эффекты

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF

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

Болезнь Стилла (сЮИА и БСВ)

БСВ и сЮИА – тяжелые аутовоспалительные заболевания, которые обусловлены врожденным иммунитетом посредством провоспалительных цитокинов, ключевым среди которых является ИЛ-1 β .

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

Подагрический артрит

Обострение подагрического артрита обусловлено отложением кристаллов солей мочевой кислоты (мононатрия урат моногидрата) в суставах и окружающих тканях, что активирует макрофаги для гиперпродукции ИЛ-1 β посредством активации комплекса «NALP3-инфламосома». Активация макрофагов и одновременная гиперпродукция ИЛ-1 β приводят к острому воспалительному ответу с выраженным болевым синдромом. Такие активаторы врожденного иммунитета, как эндогенные агонисты толл-подобных рецепторов, также могут вносить свой вклад в активацию транскрипции гена ИЛ-1 β , инициируя обострение подагрического артрита. После терапии канакинумабом в течение короткого времени

отмечается снижение концентрации лабораторных маркеров воспаления (СРБ, САА) и исчезают признаки воспаления пораженного сустава (боль, отек, покраснение).

Клиническая эффективность и безопасность

CAPS

Эффективность и безопасность применения канакинумаба были показаны у 211 пациентов (взрослых и детей) с различной степенью тяжести заболевания и различными фенотипами CAPS (включая FCAS/FCU, MWS и NOMID/CINCA).

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

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

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

Часть II: в периоде отмены лечения ни у одного из пациентов, получавших канакинумаб, обострения зафиксировано не было, в то время как при применении плацебо оно возникало у 87% пациентов (первичная конечная точка) (см. таблицу 3).

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

Исследование фазы III, опорный плацебо-контролируемый период отмены (часть II)			
	Канакинумаб N=15 n (%)	Плацебо N=16 n (%)	значение p
Первичная конечная точка (обострение)			
Доля пациентов с обострением заболевания в части II	0 (0%)	13 (81%)	$< 0,001$
Маркеры воспаления*			
С-реактивный белок, мг/л	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$< 0,001$

Сывороточный амилоид А, мг/л	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* среднее значение (медиана) изменения по сравнению с началом части II			

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

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

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

Опыт лечения отдельных пациентов, у которых полный ответ достигался после повышения дозы до 600 мг (8 мг/кг) каждые 8 недель, указывает на то, что для пациентов, у которых полный ответ не возникает или не сохраняется на фоне применения препарата в рекомендованных дозах (150 мг или 2 мг/кг для пациентов с массой тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг), может оказаться полезной более высокая доза. В повышенной дозе препарат чаще применяли у пациентов в возрасте от 2 до <4 лет и у пациентов с симптомами NOMID/CINCA (по сравнению с пациентами с FCAS или MWS).

Дети и подростки

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

Было проведено 56-недельное открытое исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости канакинумаба у детей с CAPS в возрасте ≤ 4 лет. В исследовании принимали участие 17 пациентов (включая 6 пациентов младше 2 лет), получавших препарат в начальных дозах 2–8 мг/кг, рассчитанных исходя из массы тела. В исследовании также оценивали эффект канакинумаба на образование антител к стандартным педиатрическим вакцинам. Никаких различий в безопасности и

эффективности между пациентами младше 2 лет и пациентами от 2 лет и старше выявлено не было. У всех пациентов, получавших инактивированные стандартные педиатрические вакцины (n=7), достигался защитный уровень антител.

TRAPS, HIDS/MKD и FMF

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

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

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

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

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

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

По первичной конечной точке эффективности канакинумаб превосходил плацебо во всех 3 когортах пациентов с разными заболеваниями. Также во всех 3 когортах было показано преимущество канакинумаба над плацебо по таким вторичным конечным точкам, как доля пациентов с показателем PGA (общая оценка врача активности заболевания) < 2 и доля пациентов с уровнем СРБ ≤ 10 мг/л. Доля пациентов с нормализованным уровнем САА (≤ 10 мг/л) на 16 неделе в случае применения канакинумаба была выше, чем в случае применения плацебо, во всех 3 когортах, однако, разница была статистически значимой только для пациентов с TRAPS (см. таблицу 4).

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

Исследование фазы III, опорный плацебо-контролируемый период лечения (часть II)			
	Канакинумаб n/N (%)	Плацебо n/N (%)	значение p
Первичная конечная точка (обострение заболевания): процент пациентов с разрешением индекса обострения заболевания к дню 15 и без развития нового обострения в течение оставшейся части 16-недельного периода лечения			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	$< 0,0001^*$

HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	1-/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Вторичные конечные точки (заболевание и маркеры воспаления)			
Общая оценка врачом <2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	<0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
С-реактивный белок ≤10 мг/л			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	<0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Сывороточный амилоид А ≤10 мг/л			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
п- количество пациентов, отвечающих на лечение; N- количество пациентов, подлежащих оценке * указывает на статистическую достоверность (одностороннюю) при уровне 0,025 на основании точного критерия Фишера ** указывает на статистическую значимость (одностороннюю) при уровне 0,025 на основании модели логистической регрессии с группой лечения и исходных значений PGA, уровня СРБ или САА соответственно в качестве казуальных переменных для каждой когорты			

Увеличение дозы

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

Дети и подростки

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

Пациент также достиг вторичных конечных точек к концу II части исследования (16 неделя).

Болезнь Стилла

сЮИА

Эффективность канакинумаба для лечения активного сЮИА оценивали в двух ключевых исследованиях (G2305 и G2301). В исследования включали пациентов в возрасте от 2 до <20 лет (средний возраст 8,5 лет) с подтвержденным сЮИА по крайней мере за 2 месяца до включения в исследование (средняя продолжительность заболевания в исходной точке – 3,5

года) и активным заболеванием, которое определяли следующим образом: ≥ 2 суставов с активным артритом и повышенный уровень СРБ.

Исследование G2305

Исследование G2305 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 4 недели, в котором оценивали краткосрочную эффективность канакинумаба у 84 пациентов, которые по результату рандомизации однократно получали либо канакинумаб в дозе 4 мг/кг, либо плацебо. Главная цель состояла в определении доли пациентов, у которых на 15 день достигалось по крайней мере 30% улучшение по адаптированным педиатрическим критериям ответа, принятым Американской коллегией ревматологов (ACR Pedi), включающее ответ ACR30 и отсутствие лихорадки. На фоне применения канакинумаба отмечалось улучшение ответа по всем критериям ACR Pedi по сравнению с плацебо на 15 и 29 день (таблица 5).

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

	15 день		29 день	
	Канакинумаб	Плацебо	Канакинумаб	Плацебо
	N=43	N=41	N=43	N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Неактивное заболевание	33%	0%	30%	0%
Статистически значимая разница между группами по всем показателям ACR Pedi ($p \leq 0,0001$).				

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

Исследование G2301

Исследование G2301 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с отменой лечения, в котором оценивали эффективность применения канакинумаба для профилактики обострений. Исследование состояло из двух частей с двумя независимыми первичными конечными точками (успешная постепенная отмена глюкокортикостероидов и время до обострения). В части I (открытой) участвовали 177 пациентов, получавших канакинумаб подкожно в дозе 4 мг/кг (до 300 мг) каждые 4 недели в течение срока до 32 недель. В части II (двойной слепой) пациенты получали либо канакинумаб в дозе 4 мг/кг, либо плацебо каждые 4 недели до возникновения 37 обострений.

Постепенное уменьшение дозы глюкокортикостероидов

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

Время до обострения

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

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

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

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

Объединенный анализ эффективности 12-недельного периода лечения

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

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

Критерии адаптированного педиатрического ответа Канакинумаб (N=178)		Основные компоненты ACR Pedi	Исходный уровень Канакинумаб (N=178)	12 недель Канакинумаб (N=134)*
ACR30	70%	Суставы с активным артритом	10	0 (-100%)
ACR50	69%	Суставы с ограниченным объемом движений	9	1 (-86%)
ACR70	61%	С-реактивный белок (мг/дл)	158	10 (-94%)

ACR90	49%	Индекс инвалидизации CHAQ	1,75	0,25 (-85%)
ACR100	30%	Глобальная оценка активности заболевания врачом, ВАШ-шкала (мм)	70	3 (-96%)
Неактивная стадия заболевания	28%	Глобальная оценка общего самочувствия родителем/пациентом, ВАШ-шкала (мм)	63	5 (-92%)
<i>ВАШ – визуальная аналоговая шкала (0-100 мм)</i> <i>Отрицательное значение указывает на улучшение относительно исходного уровня</i> <i>*Представлены только пациенты, для которых имеются значения на исходном уровне и на неделе 12</i>				

Долгосрочные данные

Сто сорок семь пациентов были включены в долгосрочное дополнительное исследование и получали канакинумаб в дозе 4 мг/кг каждые 4 недели в открытом режиме. Пациентам, относившимся к категории пациентов с высоким ответом и не получавшим глюкокортикостероиды в качестве сопутствующих препаратов, разрешалось уменьшить дозу канакинумаба до 2 мг/кг каждые 4 недели.

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

Промежуточные результаты, полученные при медиане длительности наблюдения 49 недель, показали, что из 40 пациентов (27%), у которых на момент включения в исследование ответ отсутствовал (<ACR Pedi 30), у 58% пациентов (23/40) удалось вновь получить и сохранить не ниже ACR Pedi30. У остальных 107 пациентов (73%) ответ на момент включения в исследование присутствовал ($\geq$ ACR Pedi 30); при этом к моменту проведения промежуточного анализа 94% из них (101/107) сохранили статус ответа на терапию, а 6% (6/107) потеряли его (<ACR Pedi 30). У 76 (52%) из 147 пациентов, включенных в исследование, на момент проведения промежуточного анализа активность заболевания отсутствовала. Кроме того, у 43% (17/40) пациентов, которым не удалось уменьшить дозу глюкокортикостероидов в исследовании G2301, ее удалось уменьшить в этом исследовании; сюда относятся и 10/40 (25%) пациентов, которые смогли полностью прекратить прием глюкокортикостероидов.

сЮИА у взрослых пациентов молодого возраста и БСВ

В подгруппе взрослых пациентов с сЮИА в возрасте от 16 до 20 лет эффективность канакинумаба была сопоставима с таковой у пациентов с сЮИА младше 16 лет. Исходя из опубликованных сообщений можно ожидать сходства профилей эффективности канакинумаба у пациентов с БСВ и сЮИА.

Подагрический артрит

Эффективность канакинумаба при лечении острых приступов подагрического артрита была показана в 2 многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с активным контролем у пациентов с частыми приступами подагрического артрита (≥ 3 приступов в течение предыдущих 12 месяцев), которые не могли применять

НПВП или колхицин (наличие противопоказаний, непереносимость или недостаточная эффективность). Исследования продолжались 12 недель, после чего следовала двойная слепая фаза пролонгации длительностью 12 недель.

Подкожные инъекции препарата канакинумаб в дозе 150 мг получили в общей сложности 225 пациентов; 229 пациентов получили внутримышечные инъекции триамцинолона ацетонида (ТА) в дозе 40 мг на момент включения в исследование, а также впоследствии при развитии нового приступа. У большинства пациентов (73%) было от 3 до 6 приступов в течение года до включения в исследование, у остальных пациентов – 7 приступов и более. Около одной трети пациентов, включенных в исследование (76 (33,8%) в группе канакинумаб и 84 (36,7%) в группе ТА), не могли применять НПВП и колхицин (документально подтвержденное наличие противопоказаний, непереносимости или недостаточной эффективности), у остальных была отмечена непереносимость, противопоказание или недостаточная эффективность НПВП или колхицина.

Первичными конечными точками обоих исследований были: (i) интенсивность боли, связанная с подагрическим артритом (визуальная аналоговая шкала, ВАШ), через 72 часа после введения препарата и (ii) время до первого нового приступа подагрического артрита.

Дизайн исследования был рассчитан на определение будет ли применение канакинумаба в дозе 150 мг превосходить показатели применения ТА в дозе 40 мг по обоим конечным точкам. Во всей популяции участников исследования интенсивность боли была статистически значимо ниже при применении канакинумаба в дозе 150 мг по сравнению с применением триамцинолона ацетонида через 72 часа. Канакинумаб также снижал риск последующих приступов (см. таблицу 7).

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

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

Конечная точка эффективности	Общая популяция участников исследования; N=454	Невозможность применять как НПВП, так и колхицин; применяют гипоурикемическую терапию N=62
Лечение приступов подагрического артрита на основании оценки боли при напряжении (ВАШ) через 72 часа		
Рассчитанное методом наименьших квадратов среднее	-10,7	-3,8
различие с триамцинолона ацетонидом ДИ	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-значение, одностороннее	<0,0001*	p = 0,2798
Снижение риска последующих приступов подагрического артрита на основании времени до первого нового приступа (24 недели)		
Отношение рисков по сравнению с триамцинолона ацетонидом	0,44	0,71
ДИ	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)

р-значение, одностороннее	<0,0001*	р = 0,2337
*Значимое значение $p \leq 0,025$		

Пациенты пожилого возраста

В целом, профиль эффективности, безопасности и переносимости канакинумаба у пожилых пациентов в возрасте ≥ 65 лет был сопоставим с таковым для пациентов в возрасте < 65 лет.

Пациенты, получающие гипоурикемические средства (ГУС)

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

Иммуногенность

При применении канакинумаба анафилактических реакций не отмечалось.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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).

Распределение

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

У пациентов с CAPS V_{ss} составляет 6,2 л при массе тела 70 кг, 5,0 л у пациентов с синдромом периодической лихорадки (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) с массой тела 55 кг, у пациентов с сЮИА - 3,2 л при массе тела 33 кг и у пациентов с подагрическим артритом - 7,9 л при массе тела 93 кг. При 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.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте старше 65 лет

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

Дети

Пациенты в возрасте младше 18 лет

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

По данным анализа популяционного фармакокинетического моделирования фармакокинетические параметры канакинумаба у детей с CAPS в возрасте от 2 до 4 лет сходны с таковыми у пациентов 4 лет и старше. Дополнительный фармакокинетический анализ показал, что параметры фармакокинетики канакинумаба у 6 детей с CAPS в возрасте младше 2 лет были сходными с таковыми у детей в возрасте старше 2 лет.

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

гистидин

гистидина гидрохлорид моногидрат

сахароза

полисорбат 80

хлороводородная кислота (для коррекции pH)

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)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Непосредственно перед применением допускается хранение приготовленного раствора в течение 1 часа при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (пачке картонной). Если приготовленный раствор не используется в течение 1 часа, его необходимо поместить в холодильник при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке (пачке картонной) и использовать до 24 часов с момента восстановления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения приготовленного раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

150 мг действующего вещества во флаконе формата 6R бесцветного гидролитического стекла I класса, укупоренном пробкой бромбутиловой лиофильной с обкаткой колпачком алюминиево-пластиковым с контролем первого вскрытия.

На флакон с препаратом наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют этикетками самоклеящимися.

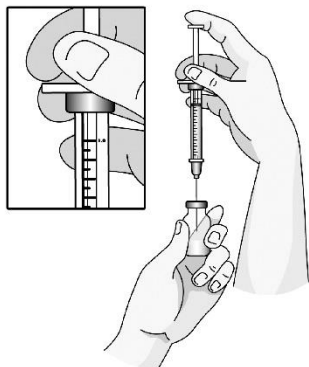
6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по подготовке лекарственного препарата перед применением и проведению инъекции

Процедура приготовления раствора и выполнение инъекции должны проводиться с соблюдением правил асептики.

Проверьте даты срока годности на флаконах и шприцах. Не используйте препарат при истекшем сроке годности (последний день месяца, указанного на флаконе). Всегда используйте новые неоткрытые иглы и шприцы. Избегайте касания игл и верхних частей флаконов.

- Найдите чистое, удобное место.
- Вымойте руки с мылом.
- Приготовьте флакон с растворителем (вода для инъекций). Достаньте препарат из холодильника и оставьте закрытый флакон на 10 минут, чтобы он согрелся до комнатной температуры.
- Не нагревайте флакон с препаратом.
- Удалите защитные крышки с флаконов с препаратом и растворителем, не дотрагиваясь до пробок флаконов. Протрите пробки флаконов спиртовой салфеткой.
- Откройте упаковку со шприцем и иглой для разведения, зафиксируйте иглу на шприце.

1. Аккуратно снимите с иглы защитный колпачок и отложите его в сторону. Оттяните поршень шприца назад до отметки 1,0 мл, заполняя шприц воздухом. Введите иглу во флакон с водой для инъекций через центр резиновой пробки (Рис. 1). Осторожно надавливайте на поршень шприца сверху вниз, чтобы воздух вошел во флакон с водой.	Рис. 1 
2. Переверните флакон с вставленной в него иглой и шприцем и поднесите его к глазам (Рис. 2). Убедитесь в том, что конец иглы покрыт водой, и медленно передвигайте поршень шприца вниз немного ниже отметки 1,0 мл. Если вы заметили пузырьки воздуха в шприце, удалите их. Убедитесь, что 1,0 мл воды для инъекций находится в шприце, а затем вытащите иглу из флакона.	Рис. 2 

3. Вставьте иглу со шприцем в центр пробки флакона, содержащего препарат Лимирис, не касаясь иглы или пробки флакона. Медленно, не допуская вспенивания, выпустите всю воду для инъекций (1,0 мл) из шприца во флакон (Рис. 3). Осторожно извлеките шприц с иглой из флакона, наденьте на иглу защитный колпачок.	Рис. 3 
4. Не дотрагиваясь до резиновой пробки флакона, наклоните его под углом 45° и вращайте в течение 1 минуты. Не встряхивайте (Рис. 4а). Затем оставьте флакон на 5 минут. 5. Затем осторожно поворачивайте флакон во фронтальной плоскости десять раз, не дотрагиваясь до резиновой пробки (Рис. 4б). Снова оставьте флакон примерно на 15 минут при комнатной температуре для получения прозрачного раствора. Не встряхивайте. Не используйте раствор, если в нем присутствуют нерастворенные частицы.	Рис. 4а  Рис. 4б 
6. Убедитесь, что весь раствор находится внизу флакона. Если капли раствора остались на пробке, слегка постучите по стенке флакона, чтобы их удалить. Приготовленный раствор представляет собой прозрачную или слабо опалесцирующую, от бесцветного до светло-желтого или светло-коричнево-желтого цвета жидкость. Раствор должен быть прозрачным и практически свободным от видимых частиц. Непосредственно перед применением допускается хранение приготовленного раствора в течение 1 часа при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной). Если приготовленный раствор не используется в течение 1 часа, его необходимо поместить в холодильник при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной) и использовать до 24 часов с момента восстановления.	

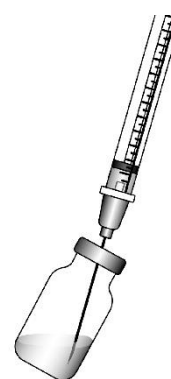
7. Протрите резиновую пробку флакона с приготовленным раствором препарата Лимирис новой спиртовой салфеткой. Снимите защитный колпачок с иглы (игла для приготовления раствора), оттяните поршень шприца до отметки 1,0 мл, набрав тем самым в него воздух. Вставьте иглу в центр резиновой пробки флакона с препаратом Лимирис и выпустите в него весь воздух из шприца (не выпускайте воздух непосредственно в раствор).

Рис. 5а



8. Не переворачивайте флакон со шприцем (Рис. 5а). Введите иглу до конца во флакон, пока она не достигнет дна сосуда. Наклоните флакон, чтобы было возможно набрать необходимое количество раствора (Рис. 5б).
ПРИМЕЧАНИЕ: требуемое количество соответствует назначенной лечащим врачом дозе (от 0,2 мл до 1,0 мл).

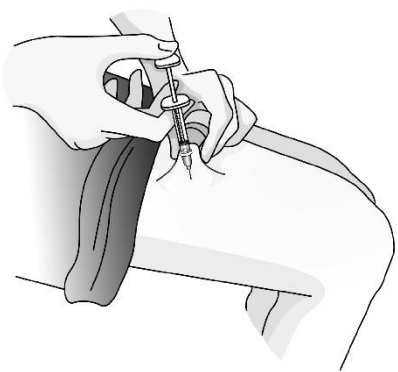
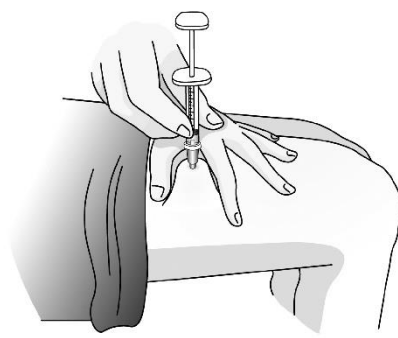
Рис. 5б



9. Медленно оттягивая поршень до необходимой метки (от 0,2 мл до 1,0 мл), наберите требуемое количество приготовленного раствора препарата Лимирис. Если в шприце появились пузырьки воздуха, удалите их. Убедитесь, что в шприце находится необходимое для инъекции количество раствора.

10. Удалите шприц и иглу из флакона (неиспользованный раствор препарата Лимирис может остаться во флаконе). Наденьте защитный колпачок на иглу, с помощью которой набирали препарат, и снимите ее со шприца. Поместите использованную иглу в контейнер для использованных игл. Откройте упаковку с инъекционной иглой и зафиксируйте ее на шприце. Отложите шприц в сторону.

11. Выберите место для инъекции: верхняя часть плеча, верхняя часть бедра, передняя поверхность живота или ягодица. Не делайте инъекцию в то место, где наблюдаются покраснение, сыпь, гематома, нарушение целостности кожных покровов или поверхность кожи неровная. Избегайте инъекций в рубцовую ткань, поскольку это может приводить к недостаточному воздействию (экспозиции) канакинумаба. Избегайте попадания в кровеносный сосуд.

12. Протрите предполагаемое место инъекции новой спиртовой салфеткой и подождите, чтобы поверхность кожи стала сухой. Снимите защитный колпачок с инъекционной иглы. Возьмите кожу над местом инъекции в небольшую складку. Возьмите шприц под углом 90 градусов и аккуратным, плавным движением введите иглу полностью в кожу (Рис. 6).	Рис. 6 
13. Не вынимайте иглу до тех пор, пока полностью не введете препарат. Отпустите кожную складку и извлеките иглу (Рис. 7). Уберите иглу и шприц в контейнер для использованных игл, при этом не следует надевать защитный колпачок на иглу или отделять иглу от шприца.	Рис. 7 

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

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

Тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

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

Тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

Адрес электронной почты: generium@generium.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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