

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Кинерет®**

**Регистрационный номер:** ЛП-006746

**Торговое наименование:** Кинерет®

**Международное непатентованное или группировочное наименование (МНН):**

анакинра

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения

**Состав:**

В 0,67 мл раствора в одном предварительно заполненном шприце содержится:

*Действующее вещество:* анакинра - 100 мг

*Вспомогательные вещества:* лимонная кислота, натрия хлорид, динатрия эдетата дигидрат, полисорбат-80, вода для инъекций.

**Описание**

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

**Характеристики**

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

**Фармакотерапевтическая группа**

Иммунодепрессанты: ингибиторы интерлейкина

**Код АТХ**

L04AC03

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Анакинра блокирует биологическую активность интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) путем конкурентного ингибирования их связей с рецептором интерлейкина-1 типа I. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) является ключевым провоспалительным цитокином, медиатором многих клеточных ответов, включая те, которые имеют важное значение при синовиальном воспалении. ИЛ-1 обнаруживается в плазме и синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом (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 E<sub>2</sub> 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-1α из инфицированных вирусом эпителиальных клеток легких, что, в свою очередь, стимулирует дальнейшую выработку цитокинов, включая ИЛ-1β 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-1β, 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 семейной средиземноморской лихорадкой (Family Mediterranean Fever, FMF) мутация гена MEFV, кодирующего пирин, приводит к нарушению функции и избыточной продукции интерлейкина-1β (ИЛ-1β) 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.

### **Фармакокинетика**

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 час 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 час. 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 ФК 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 <65 лет, чем у испытуемых лиц в возрасте 65 лет. 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 РА схожи. У пациентов с CAPS была отмечена приблизительно линейность дозы с незначительной тенденцией к более высокому, чем пропорциональному ее увеличению. Фармакокинетические данные у детей <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 3-17 лет с системным ювенильным идиопатическим артритом (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA) в течение 28 недель была сопоставима с таковой у пациентов с РА.

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

### 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.

### **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

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)  $\geq 6$  нг/мл.

#### Синдромы периодической лихорадки

Препарат Кинерет<sup>®</sup> показан взрослым, подросткам и детям в возрасте от 8 месяцев и старше с массой тела от 10 кг и выше для лечения следующих аутовоспалительных синдромов периодической лихорадки:

Криопирин-ассоциированных периодических синдромов (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)

Пациентам с FMF препарат Кинерет<sup>®</sup> следует назначать, по возможности, совместно с колхицином.

#### Болезнь Стилла

Препарат Кинерет<sup>®</sup> показан взрослым, подросткам и детям в возрасте от 8 месяцев и старше с массой тела от 10 кг и выше для лечения, 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<sup>®</sup> можно назначать в виде монотерапии или в комбинации с другими противовоспалительными препаратами и базисными противоревматическими препаратами (БПРП).

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к анакире или любым вспомогательным веществам или производным белка E. coli.

Препарат Кинерет<sup>®</sup> не следует назначать пациентам с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов, ANC  $< 1,5 \times 10^9$ /л).

### **С осторожностью**

- У пациентов, имеющих в анамнезе рецидивирующие инфекции или предрасполагающие факторы, которые могут привести к развитию инфекции; повышение активности печеночных ферментов в анамнезе или печеночную недостаточность тяжелой степени тяжести; почечную недостаточность средней степени тяжести (КК 30 - 59 мл/мин); бронхиальную астму; злокачественные новообразования, в том числе, в анамнезе (см. раздел «Особые указания»);
- У пациентов, которым требуется вакцинация (см. раздел «Особые указания»);
- У пожилых пациентов (см. раздел «Особые указания»);
- У пациентов, принимающих одновременно варфарин или фенитоин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

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

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

#### *Грудное вскармливание*

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.

### **Способ применения и дозы**

Раствор для подкожного введения.

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.

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.



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.

#### Тест на белок suPAR

Если указано в показаниях, определение уровня белка suPAR  $\geq 6$  нг/мл при отборе пациентов для лечения препаратом Кинерет следует проводить с помощью валидированного теста (см. раздел «Особые указания»).

#### РА: взрослые

Рекомендуемая доза препарата Кинерет<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> составляет 100 мг один раз в сутки в виде подкожной инъекции в течение 10 дней.

#### CAPS: Взрослые, подростки и дети в возрасте от 8 месяцев и старше и 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 (СРБ/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.

#### Применение у пожилых пациентов ( $\geq 65$ лет)

*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.

#### Применение у детей (в возрасте $<18$ лет)

Данные о применении препарата у детей в возрасте до 8 месяцев отсутствуют.

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



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

*CAPS*: режим дозирования и способ применения у детей в возрасте 8 месяцев и старше 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 младше 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.

#### Применение у пациентов с нарушением функции печени

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.

#### Применение у пациентов с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (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.

#### Если препарат Кинерет® введен в большей дозе, чем это было необходимо

При случайном введении препарата Кинерет® в дозе, превышающей необходимую, не должно возникнуть серьезных проблем. Тем не менее, в подобном случае пациенту следует обратиться к врачу. В любом случае, если пациент почувствовал себя плохо, он/она должен/должна незамедлительно обратиться к врачу.

### Если пропущено введение дозы препарата Кинерет®

Если пропущено введение дозы препарата Кинерет®, пациенту следует обратиться к врачу, чтобы обсудить, когда следует вводить следующую дозу.

### **Инструкция по подготовке и выполнению инъекции препарата Кинерет®**

Данный раздел содержит информацию о том, как сделать себе или своему ребенку инъекцию препарата Кинерет®. Не следует вводить препарат Кинерет® себе или своему ребенку, если Вы не прошли инструктаж у врача или медицинской сестры. Если у вас есть вопросы о том, как вводить препарат, пожалуйста, обратитесь за помощью к врачу или медицинской сестре.

Препарат Кинерет® представляет собой стерильный раствор, не содержащий консервантов. 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 слабо опалесцирующий, от бесцветного до беловатого цвета раствор, который может содержать аморфные полупрозрачные или белые частицы, относящиеся к препарату.

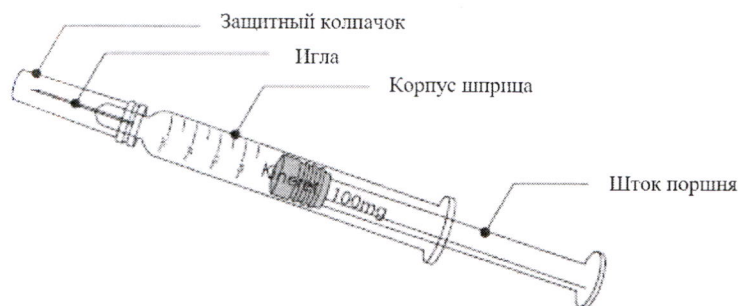
Присутствие таких частиц не влияет на качество препарата.

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

### **Как сделать инъекцию самостоятельно или с помощью другого лица с использованием препарата Кинерет® в градуированном предварительно заполненном шприце**

Вводить препарат себе или своему ребенку необходимо в одно и то же время каждый день. Поскольку препарат Кинерет® предназначен для подкожных инъекций, его вводят только под кожу.





Для выполнения подкожной инъекции препарата себе или своему ребенку вам понадобятся:

- Препарат Кинерет® в градуированном предварительно заполненном шприце;
- Спиртовые салфетки или аналоги;
- Стерильная марля или ткань.

**Что вам следует сделать перед подкожным введением препарата Кинерет® себе или своему ребенку?**

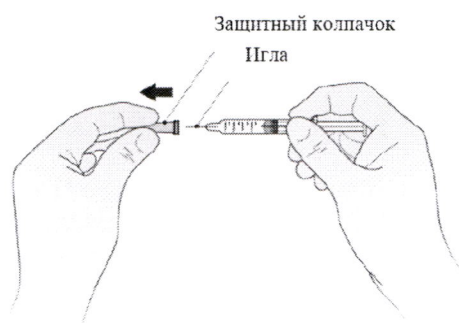
1. Достаньте препарат Кинерет® в градуированном предварительно заполненном шприце из холодильника.
2. Не встряхивайте шприц.
3. Проверьте дату истечения срока годности на этикетке предварительно заполненного шприца (в редакции «До:»). Не используйте препарат Кинерет® после истечения срока годности, указанного на упаковке.
4. Проверьте внешний вид раствора препарата Кинерет® в шприце. Раствор должен быть прозрачным или слабо опалесцирующим, от бесцветного до беловатого цвета. Раствор может содержать аморфные полупрозрачные или белые частицы, относящиеся к препарату. Присутствие этих частиц не влияет на качество препарата. Раствор не следует вводить, если он изменил цвет или стал непрозрачным, или если имеются какие-либо другие частицы, отличные от прозрачно-белых частиц.
5. Для облегчения симптомов реакций в месте инъекции препарата оставьте шприц при комнатной температуре в течение приблизительно 30 минут или осторожно подержите его в руке в течение нескольких минут. **Не** нагревайте Кинерет® каким-либо иным способом (например, **не** нагревайте его в микроволновой печи или при помощи горячей воды).
6. **Не** снимайте защитный колпачок со шприца, если Вы не готовы вводить препарат.
7. **Тщательно вымойте руки.**

8. Найдите удобную, хорошо освещенную и чистую поверхность и поместите все необходимое оборудование перед собой.
9. Убедитесь, что Вы знаете, какую дозу препарата Кинерет® назначил ваш врач; от 20 до 90 мг, 100 мг или выше.
  - Если врач назначил дозу 100 мг, смотрите раздел «**Как приготовить дозу 100 мг**».
  - Если врач назначил более низкую дозу, смотрите раздел «**Как приготовить дозу от 20 до 90 мг**».

### **Как приготовить дозу 100 мг**

Перед введением препарата Кинерет® вам следует выполнить следующее:

1. Возьмите шприц и осторожно снимите с иглы защитный колпачок, не вращая его. Потяните колпачок прямо, как показано на **Рис. А**. Не прикасайтесь к игле и не нажимайте на поршень. Сразу выбросьте колпачок от иглы.



**Рисунок А**

2. Вы можете заметить наличие небольшого пузырька воздуха в шприце. Вам **не** следует удалять пузырьки воздуха перед инъекцией. Введение раствора с пузырьком воздуха безопасно.
3. Теперь Вы можете использовать предварительно заполненный шприц согласно описанию в следующих разделах «**Куда следует делать себе инъекцию?**» и «**Как сделать себе инъекцию?**».

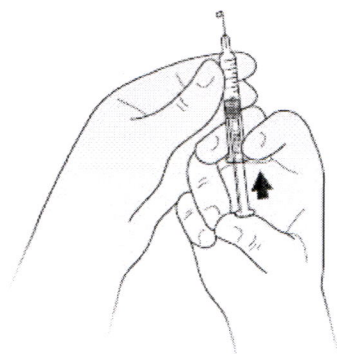
### **Как приготовить дозу от 20 до 90 мг**

Перед введением препарата Кинерет® вам следует выполнить следующее:

1. Возьмите шприц и осторожно снимите с иглы колпачок, не вращая его. Потяните колпачок прямо, как показано на **Рис. А**. Не прикасайтесь к игле и не нажимайте на поршень. Сразу выбросьте колпачок от иглы.

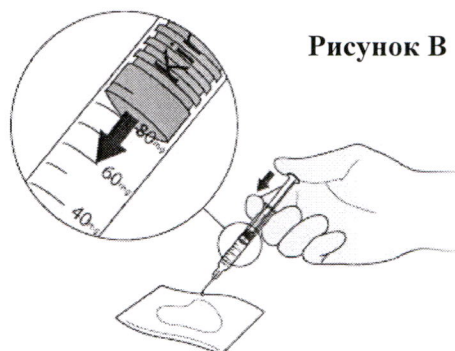


2. Вам следует держать шприц в одной руке, направляя иглу прямо вверх, как показано на **Рис. Б**. Поместите и держите большой палец на штоке поршня до тех пор, пока на кончике иглы не появится крошечная капля жидкости.



**Рисунок Б**

3. Переверните шприц таким образом, чтобы игла теперь была направлена вниз. Поместите стерильную марлю или ткань на плоскую поверхность и держите над ней шприц с иглой, направленной в сторону марли или ткани, как показано на **Рис. В**. Убедитесь в том, что игла не касается марли или ткани.



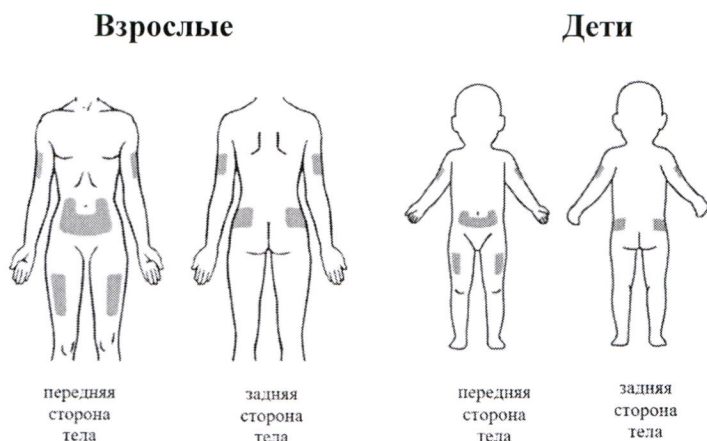
**Рисунок В**

4. Поместите большой палец на шток поршня и нажимайте на него до тех пор, пока передняя часть поршня не дойдет до метки на шкале, указывающей на необходимую вам дозу препарата Кинерет® (ваш врач проинформирует вас о назначенной дозе препарата). Выпущенная струя жидкости впитается марлей или тканью, как показано на **Рис. В**.
5. Если вы не смогли установить правильную дозу, утилизируйте шприц и используйте новый.
6. Теперь вы можете использовать предварительно заполненный шприц согласно описанию в следующих разделах «Куда следует делать себе инъекцию?» и «Как сделать себе инъекцию?».

## Куда следует делать себе инъекцию?

Наиболее подходящие участки для выполнения инъекции себе или своему ребенку (смотрите **Рис. Г**):

- живот (за исключением области вокруг пупка)
- верхняя часть бедра
- верхние наружные области ягодиц;
- наружная область плеча



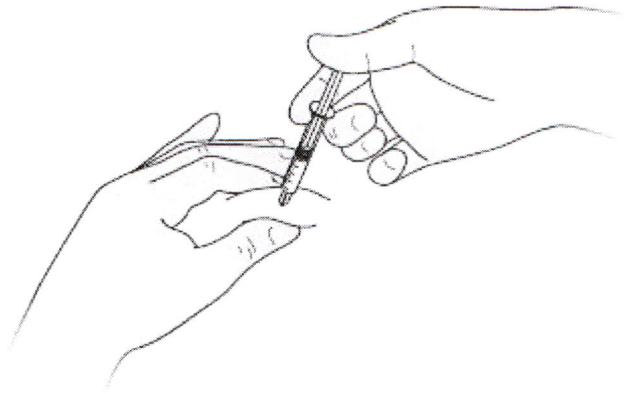
**Рисунок Г**

Каждый раз меняйте место инъекции, чтобы избежать развития болезненности в одной области. При введении препарата с посторонней помощью может быть также задействована задняя поверхность вашего плеча.

## Как сделать себе инъекцию?

1. Продезинфицируйте кожу с помощью спиртовых салфеток и зажмите кожу между большим и указательным пальцами, не сдавливая ее.
2. Введите иглу в кожу полностью, как было вам показано медицинской сестрой или врачом.
3. Вводите раствор препарата медленно и равномерно в образовавшуюся кожную складку, как показано на **Рис. Д**.





**Рисунок Д**

4. После введения препарата, извлеките иглу и отпустите кожу.
5. Любые неиспользованные остатки препарата должны быть утилизированы. Используйте один шприц только для одной инъекции. Не используйте шприц повторно, поскольку это может стать причиной развития инфекции.

### **Запомните**

Если у вас есть какие-либо проблемы, пожалуйста, незамедлительно обращайтесь к своему врачу или медицинской сестре за помощью и советом.

### **Утилизация использованных шприцев и материалов**

- Не надевайте колпачок на использованные иглы
- Держите использованные шприцы в недоступном для детей месте
- Если вам нужна доза препарата менее 100 мг, как было сказано выше, следует удалить избыток препарата из шприца на марлю или ткань. После инъекции утилизируйте мокрую марлю или ткань с вашим шприцем и очистите поверхность чистой тканью
- Использованные шприцы и марлю или ткань следует утилизировать согласно местным законодательным актам. Никогда не кладите использованный шприц в обычное мусорное ведро с бытовыми отходами. Данные меры помогут защитить окружающую среду.

### **Побочное действие**

#### *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 использовании 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. Нейтропения, повышение активности ферментов печени, сыпь и реакции в месте инъекции чаще отмечались 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 12 пациентов взрослого и детского возраста с болезнью Стилла (6 пациентов в группе препарата Кинерет® и 6 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.

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

<b>Класс системы органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательная лекарственная реакция</b>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Тяжелые инфекции
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нейтропения Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	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 (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Повышение печеночных трансаминаз
	Частота неизвестна (не может быть идентифицирована по имеющимся данным)	Неинфекционный гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Сыпь
Общие нарушения и реакции в месте инъекции	Очень часто ( $\geq 1/10$ )	Реакции в месте инъекции
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто ( $\geq 1/10$ )	Повышение холестерина в крови

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

#### 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> было временно прекращено у одного пациента; остальные пациенты продолжили лечение препаратом Кинерет<sup>®</sup> во время течения инфекций.

Во время наблюдения за 15 пациентами с SJA длительностью 1,5 года, у одного пациента развился тяжелый гепатит на фоне цитомегаловирусной инфекции. В исследовании с участием 11 пациентов с болезнью Стилла (SJA и AOSD), рандомизированных в группы препарата Кинерет<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> с участием 306 пациентов детского возраста с болезнью Стилла на протяжении более 9 лет (средняя продолжительность курса терапии препаратом Кинерет<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> отдельно или в сочетании с иммунодепрессантами.

### Нейтропения

В плацебо-контролируемых КИ препарата Кинерет<sup>®</sup> у пациентов с РА было отмечено незначительное уменьшение средних значений общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов. Нейтропения ( $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ ) 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 SJA у одного пациента был отмечен один эпизод транзиторной нейтропении. 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 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  $>75 \times 10^9/\text{л}$ ). 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  $<10 \times 10^9/\text{л}$ ).

#### 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®.

#### Синдром активации макрофагов (Macrophage activation syndrome, MAS)

В ходе пострегистрационного применения препарата были получены сообщения о развитии MAS у пациентов с болезнью Стилла, получавших лечение препаратом Кинерет®. Пациенты с болезнью Стилла имеют повышенный риск спонтанного развития MAS. Причинно-следственная связь между терапией препаратом Кинеретом® и развитием MAS не установлена.

#### 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 SJA не зарегистрировано НЯ или требующих отмены терапии препаратом Кинерет® аллергических реакций. 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 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 JIA, 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, экхимоз, 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 полуторагодичного наблюдения за 15 пациентами с SJIA наиболее частыми НЛР, ассоциируемыми с применением препарата Кинерет<sup>®</sup>, 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 (SJIA и AOSD), рандомизированных в группы препарата Кинерет<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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 SJIA. 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<sup>®</sup>, частота развития реакций в месте инъекции была низкой.

#### Повышение холестерина в крови

У 775 пациентов с РА, которые в рамках КИ получали препарат Кинерет<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> вне зависимости от дозы препарата. Подобные изменения показателей общего холестерина отмечали и через 24 недели лечения препаратом Кинерет<sup>®</sup>. 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.

#### Применение у детей

Препарат Кинерет<sup>®</sup> изучали у пациентов в возрасте от 8 месяцев до <18 лет в течение 5 лет у 36 пациентов с CAPS, у 21 пациента с SJIA и 71 пациента с другими вариантами JA. За исключением инфекций и связанных с ними симптомов, которые чаще отмечались у пациентов в возрасте <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.

### **Передозировка**

В ходе КИ не было отмечено ограничивающей дозу токсичности. В исследованиях сепсиса 1015 пациентов получали препарат Кинерет<sup>®</sup> 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.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

### Одновременное применение препарата Кинерет<sup>®</sup> и антагониста фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α)

В ходе КИ у пациентов РА на фоне основной терапии метотрексатом, которые одновременно получали препарат Кинерет<sup>®</sup> и этанерцепт, частота развития острых инфекций (7%) и нейтропении была выше, чем у пациентов, получавших только этанерцепт или только препарат Кинерет<sup>®</sup>. Одновременный прием препарата Кинерет<sup>®</sup> и этанерцепта или другого антагониста фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) не рекомендуется.

### 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<sup>®</sup> целесообразно проведение оценки их терапевтического эффекта, а



также лабораторных показателей или концентрации этих препаратов с последующей возможной коррекцией их дозы.

## **Особые указания**

### 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 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 SJA, у которого развился тяжелый гепатит, ассоциированный с цитомегаловирусной инфекцией.

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о 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 аспаратаминотрансферазы/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.

Синдром активации макрофагов (MAS) – это известное, опасное для жизни состояние, которое может развиваться у пациентов с болезнью Стилла. При возникновении или подозрении на MAS необходимо как можно раньше начать обследование и соответствующее лечение. Врачам следует внимательно относиться к симптомам инфекции или обострению болезни Стилла, поскольку они являются триггерами MAS. Доступные данные о возможности продолжать лечение препаратом Кинерет® при тяжелых инфекциях у пациентов с болезнью Стилла ограничены. В случае продолжения терапии препаратом Кинерет® на фоне тяжелых инфекций для снижения риска обострения болезни, необходимо проводить строгий контроль состояния пациента.

Пациенты с болезнью Стилла имеют повышенный риск развития MAS. В ходе пострегистрационного применения препарата были получены сообщения о случаях развития MAS у пациентов с болезнью Стилла, получавших лечение препаратом Кинерет®. В ходе КИ болезни Стилла, спонсированных компанией, случаи MAS не были зарегистрированы. В долгосрочных неинтервенционных исследованиях безопасности у 306 пациентов детского возраста с болезнью Стилла не сообщалось о повышении частоты MAS во время и непосредственно после лечения препаратом Кинерет®. Частота проявления MAS составляет 2,4 случая на 100 пациенто-лет, что соответствует ожидаемым значениям для пациентов детского возраста с болезнью Стилла. Причинно-следственная связь между терапией препаратом Кинерет® и развитием MAS не установлена.



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 x 10<sup>9</sup>/л) в плацебо-контролируемых КИ у пациентов с РА, но случаи нейтропии также были отмечены у пациентов с COVID-19, CAPS и болезнью Стилла. Для получения более подробной информации о нейтропии см. разделы «Противопоказания» и «Нежелательные реакции».

Терапию препаратом Кинерет® не следует начинать у пациентов с нейтропенией (ANC <1,5 x 10<sup>9</sup>/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 x 10<sup>9</sup>/л), следует проводить тщательный контроль количества нейтрофилов, и лечение препаратом Кинерет® у них должно быть прекращено. Оценку 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 ИЛ-6 и ИЛ-1, включая препарат Кинерет®. Пациенты с трисомией по 21-й хромосоме, как оказалось, представлены в большем количестве. В ходе КИ болезни Стилла, спонсированных компанией, 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 зарегистрировали. Причинно-следственная связь между применением препарата Кинерет® и НЯ со стороны легких не установлена.

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

Лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) наблюдалась у пациентов, получавших лечение препаратом Кинерет®, в редких случаях, главным образом – у пациентов с 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 прием препарата Кинерет® и назначить соответствующее лечение.

#### Иммуносупрессия

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

#### 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 (≥65 лет)

В рамках КИ препарат Кинерет® изучали у 752 пациентов с РА и у 173 пациентов с COVID-19 в возрасте ≥65 лет, в том числе у 163 пациентов в возрасте ≥75 лет. 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.

#### 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 (ЕСМО), так как эффективность препарата у этих пациентов не установлена.

#### Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на каждую дозу в 100 мг, что практически означает отсутствие натрия в препарате.

#### **Влияние на способность управлять автотранспортными средствами, механизмами**

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

#### **Форма выпуска**

*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 инструкцией по применению 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.

### **Условия хранения**

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

Не замораживать.

Храните в местах, недоступных для детей.

Препарат Кинерет® допустимо хранить в течение 12 часов при температуре не выше 25°C.

По истечению этого периода препарат необходимо выбросить.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения:**

Сведиш Орфан Биовитрум АБ (публ) / Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE-112 76 Стокгольм, Швеция / SE-112 76 Stockholm, Sweden

### **Производитель (выпускающий контроль качества):**

Сведиш Орфан Биовитрум АБ (публ) / Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Страндбергсгатан 49, 112 76, Стокгольм, Швеция / Strandbergsgatan 49, 112 76, Stockholm, Sweden

### **Производитель и первичный упаковщик:**

Патеон Италия С.П.А. / Patheon Italia S.P.A. Виале Дж.Б. Стукки 110 20900 Монца (МБ), Италия / Viale G.B. Stucchi 110 20900 Monza (MB), Italy



**Адрес для направления претензий потребителей:**

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»

С/О Шведский Торговый Совет

119034, Москва, ул. Пречистенка 40/2, дом 1, 4 подъезд, 2 этаж

Тел.: +7 (495) 641 37 30, +7 (495) 748 84 79

e-mail: PV.Russia@sobi.com

Представитель компании



Д.В. Дмитриев