

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Paris 150 mg/ml инжекционен разтвор

Paris 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Paris 150 mg/ml инжекционен разтвор във флакон

Всеки флакон съдържа 150 mg канакинумаб (canakinumab) в 1 ml.

Paris 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg канакинумаб (canakinumab) в 1 ml.

Канакинумаб е човешко моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология в миши миеломни Sp2/0 клетки.

Помощно вещество с известно действие

Инжекционният разтвор съдържа 0,4 mg/ml полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (писалка SensoReady)

Разтворът е бистър до опалесциращ и безцветен до леко кафеникаво-жълт с рН приблизително 6,5 и осмоалитет от 350 до 450 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Периодични фебрилни синдроми

Paris е показан за лечение на следните автоинфламаторни периодични фебрилни синдроми при възрастни, юноши и деца на възраст 2 години и по-големи:

Периодични синдроми, свързани с криопирин

Paris е показан за лечение на периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS), включително:

- Синдром на Muckle-Wells (MWS),
- Мултисистемно възпалително заболяване с начало в неонаталния период (NOMID) / хроничен инфантилен неврологично-кожно-ставен синдром (CINCA),
- Тежки форми на фамилен студов автоинфламаторен синдром (FCAS) / фамилна студова уртикария (FCU), изявяващи се с признаци и симптоми отвъд студово индуцирания уртикариален кожен обрив.

Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS)

Paris е показан за лечение на периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TNF) (TRAPS).

Синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD)

Paris е показан за лечение на синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD).

Фамилна средиземноморска треска (FMF)

Paris е показан за лечение на фамилна средиземноморска треска (FMF). Препоръчва се Paris да се прилага в комбинация с колхицин, ако е необходимо.

Paris е показан също за лечение на:

Болест на Still

Paris е показан за лечение на активна болест на Still, включително болест на Still при възрастни (Adult-Onset Still's Disease - AOSD) и системен ювенилен идиопатичен артрит (SJIA) при пациенти на възраст 2 и повече години, които не са се повлияли от предшестващата терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и системни кортикостероиди. Paris може да се прилага като монотерапия или в комбинация с метотрексат.

Подагрозен артрит

Paris е показан за симптоматично лечение при възрастни пациенти с чести пристъпи на подагрозен артрит (поне 3 пристъпа през изминалите 12 месеца), при които лечението с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и колхицин е противопоказано, не се толерира добре или не води до задоволителен терапевтичен отговор и при които е неподходящо провеждането на повторни кортикостероидни курсове (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

При CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болест на Still лечението трябва да се започва и проследява от лекар специалист, с опит в диагностиката и лечението на съответното показание.

При подагрозен артрит лекуващият лекар трябва да има опит в употребата на биологични лекарствени продукти и Paris трябва да се прилага само от медицински специалист.

Дозировка

CAPS: Възрастни, юноши и деца на възраст 2 години и по-големи

Препоръчителната начална доза на канакинумаб при пациенти с CAPS е:

Възрастни, юноши и деца на възраст ≥ 4 години:

- 150 mg при пациенти с телесно тегло > 40 kg
- 2 mg/kg при пациенти с телесно тегло ≥ 15 kg и ≤ 40 kg
- 4 mg/kg при пациенти с телесно тегло $\geq 7,5$ kg и < 15 kg

Деца на възраст 2 до < 4 години:

- 4 mg/kg при пациенти с телесно тегло $\geq 7,5$ kg

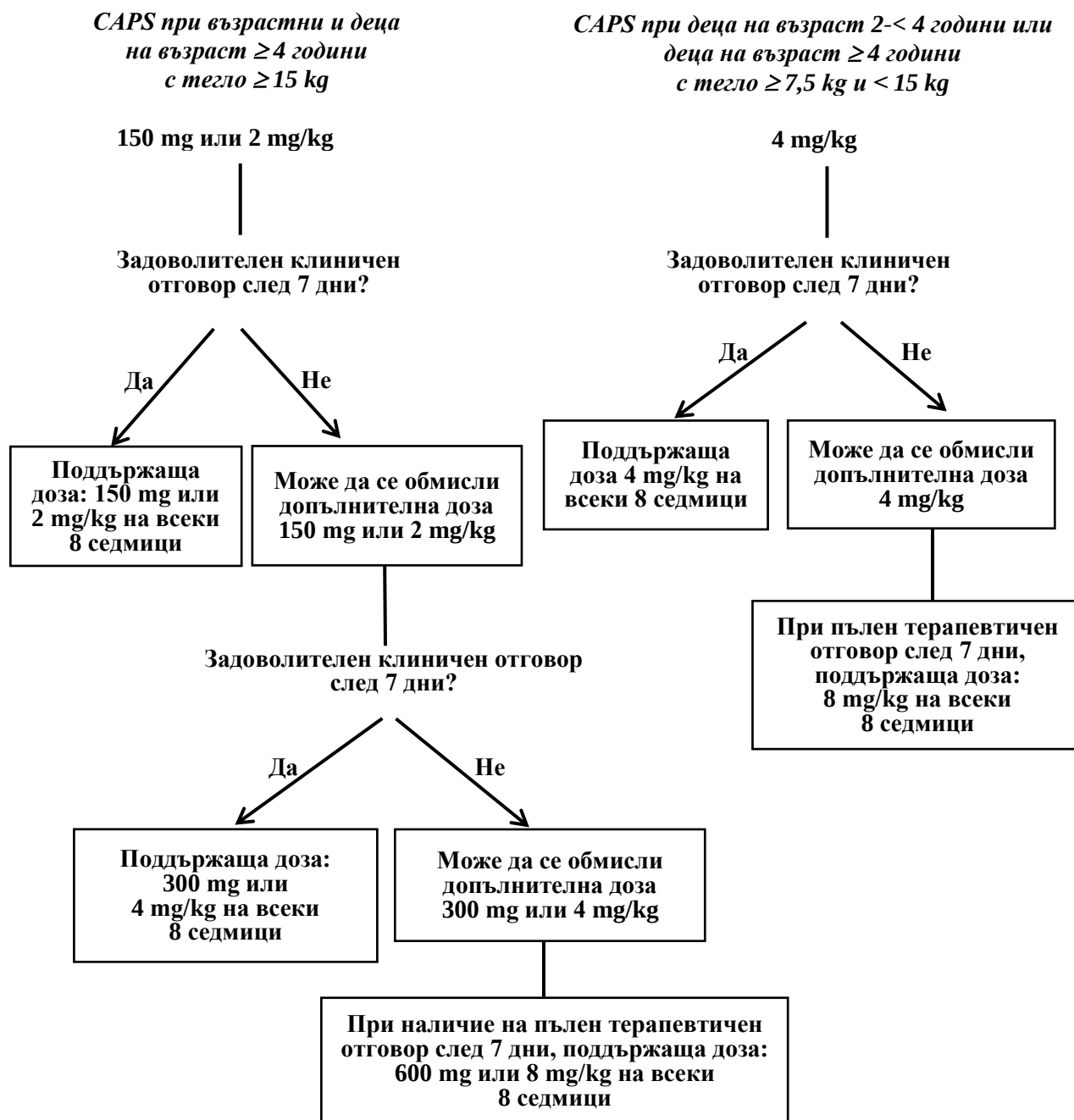
Прилага се на всеки осем седмици като единична доза чрез подкожна инжекция.

При пациентите с начална доза 150 mg или 2 mg/kg, ако не се постигне задоволителен клиничен отговор (отшумяване на обрива и останалите системни признаци на възпаление) 7 дни след започване на лечението, може да се обмисли прилагане на втора доза канакинумаб 150 mg или 2 mg/kg. Ако впоследствие се постигне пълен клиничен отговор, интензифицираната схема на прилагане с 300 mg или 4 mg/kg на всеки 8 седмици трябва да се запази. Ако не се постигне задоволителен клиничен отговор 7 дни след прилагането на по-високата доза, може да се обмисли прилагане на трета доза канакинумаб 300 mg или 4 mg/kg. Ако впоследствие се постигне пълен терапевтичен отговор, може да се обмисли запазване на интензифицираната

схема на лечение с 600 mg или 8 mg/kg на всеки 8 седмици, на базата на индивидуална клинична преценка.

Ако при пациентите с начална доза 4 mg/kg не се постигне задоволителен клиничен отговор 7 дни след започване на лечението, може да се обмисли прилагане на втора доза канакинумаб 4 mg/kg. Ако впоследствие се постигне пълен терапевтичен отговор, може да се обмисли запазване на интензифицираната схема на лечение с 8 mg/kg на всеки 8 седмици, на базата на индивидуална клинична преценка.

Клиничният опит с дозиране на интервали, по-малки от 4 седмици, или прилагане на дози над 600 mg или 8 mg/kg е ограничен.



TRAPS, HIDS/MKD и FMF: Възрастни, юноши и деца на възраст 2 години и по-големи

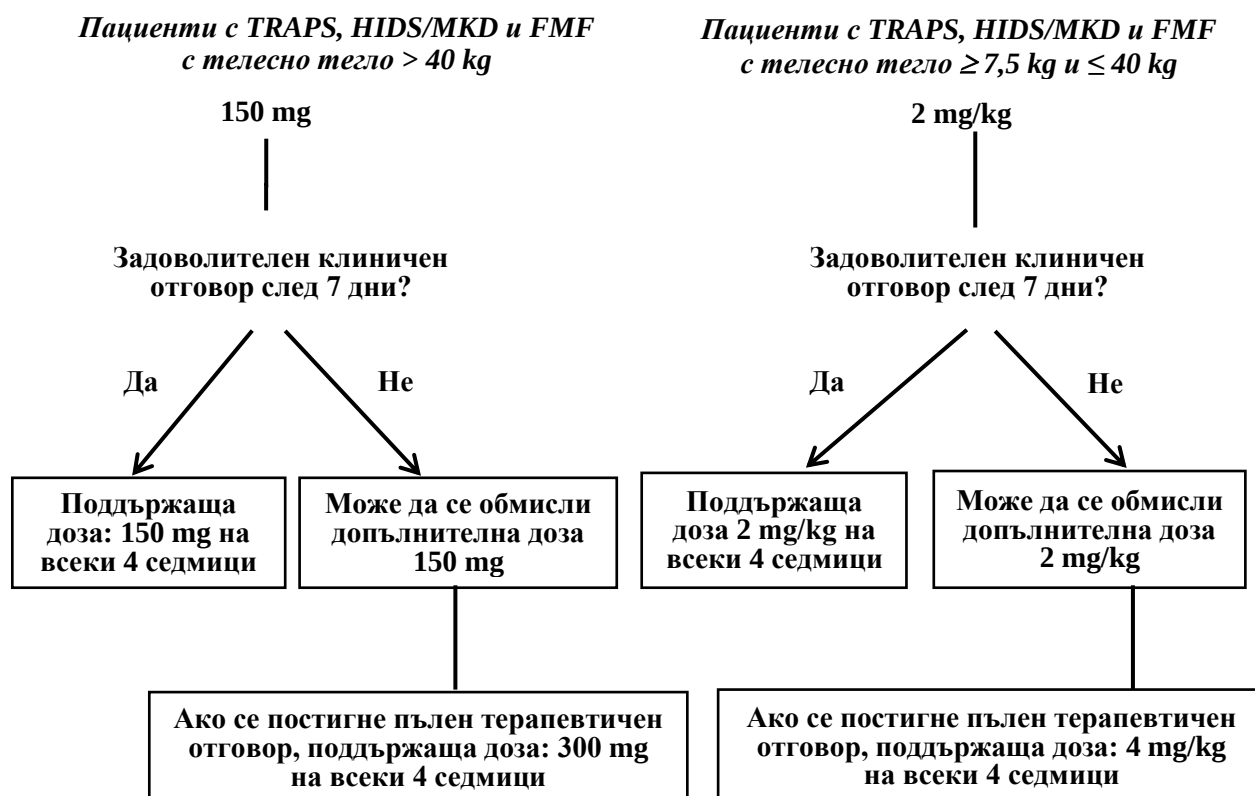
Препоръчителната начална доза канакинумаб при пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF е:

- 150 mg при пациенти с телесно тегло > 40 kg
- 2 mg/kg при пациенти с телесно тегло $\geq 7,5$ kg и ≤ 40 kg

Прилага се на всеки четири седмици като единична доза чрез подкожна инжекция.

Ако не се постигне задоволителен клиничен отговор 7 дни след започване на лечението, може да се обмисли прилагането на втора доза канакинумаб 150 mg или 2 mg/kg. Ако впоследствие се постигне пълен терапевтичен отговор, интензифицираната схема на прилагане с 300 mg (или 4 mg/kg при пациенти с тегло ≤ 40 kg) на всеки 4 седмици трябва да се запази.

При пациенти без клинично подобрене се препоръчва лекуващият лекар да преразгледа продължаването на лечението с канакинумаб.



Болест на Still (SJIA и AOSD)

Препоръчителната доза на канакинумаб при пациенти с болест на Still с телесно тегло $\geq 7,5$ kg е 4 mg/kg (до максимум 300 mg), приложена на всеки четири седмици чрез подкожна инжекция. При пациенти без клинично подобрене се препоръчва лекуващият лекар да преразгледа продължаването на лечението с канакинумаб.

Подагрозен артрит

Трябва да се започне или да се оптимизира овладяването на хиперурикемията със съответна урат-понижаваща терапия (УПТ). Канакинумаб трябва да се използва като терапия при нужда за лечение на пристъпите на подагрозен артрит.

Препоръчителната доза канакинумаб при възрастни пациенти с подагрозен артрит е 150 mg, приложени подкожно, като единична доза по време на пристъпа. За постигане на максимален ефект се препоръчва прилагане на канакинумаб колкото е възможно по-рано след появата на пристъпа на подагрозен артрит.

Препоръчва се пациентите, които не се повлияят от първоначалното лечение, да не бъдат повторно лекувани с канакинумаб. При пациентите, които се повлияват и се нуждаят от повторно лечение, трябва да има интервал от поне 12 седмици преди прилагането на новата доза канакинумаб (вж. точка 5.2).

Пропуснати дози

Ако се пропусне инжекция при пациенти с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Still (AOSD или SJIA), тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро, без да се чака следващата планирана доза. Следващите дози трябва да се прилагат през препоръчителните интервали.

Специални популации

Педиатрична популация

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF

Безопасността и ефикасността на канакинумаб при пациенти с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

SJIA

Безопасността и ефикасността на канакинумаб при пациенти със SJIA на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Подагрозен артрит

Няма съответна употреба на канакинумаб в педиатричната популация за показанието подагрозен артрит.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Канакинумаб не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, но клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Карта на пациента

Всички лекари, които предписват Paris, трябва да са запознати с КХП и да информират пациентите/болногледачите относно съдържанието на Картата на пациента, в която се обяснява какво да правят, ако получат симптоми на инфекция или синдром на активиране на макрофагите (MAS), или в случай на ваксиниране преди лечението. Лекарят ще предостави Картата на пациента на всеки пациент/болногледач.

Начин на приложение

За подкожно приложение.

Подходящи за инжектиране са следните места: горната част на бедрото, корема, горната част на ръката или областта на седалището. За да се избегне болезненост на мястото на инжектиране, се препоръчва всеки път, когато продуктът се инжектира, да се избира различно място на инжектиране. Участъци, където целостта на кожата е нарушена, които са с кръвонасядания или покрити с обрив трябва да се избягват. Инжектирането в ръбцова тъкан трябва да се избягва, тъй като може да доведе до недостатъчна експозиция на канакинумаб.

Флакон

Всеки флакон е за еднократна употреба, при един пациент, за една доза.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болест на Still (AOSD и SJIA)

След съответно обучение за правилната инжекционна техника пациентите или тези, които се грижат за тях, могат да инжектират канакинумаб, ако лекарят сметне това за уместно, и под медицински контрол, когато е необходимо (вж. точка 6.6).

За указания относно прилагането на лекарствения продукт, вижте точка 6.6.

Предварително напълнена писалка

Писалката не трябва да се разклаща.

Всяка предварително напълнена писалка е за еднократна употреба, при един пациент, за една доза.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болест на Still (AOSD и SJIA)

След подходящо обучение за правилната техника на инжектиране, възрастните пациенти и пациентите в юношеска възраст на 12 години или по-големи и с тегло над 40 килограма, или техните болногледачи, могат да инжектират канакинумаб, ако лекарят сметне това за уместно, и под медицински контрол, когато е необходимо. Пациентите в юношеска възраст може да се нуждаят от наблюдение от възрастен болногледач, за да се инжектират сами (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни, тежки инфекции (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Канакинумаб е свързан с повишена честота на тежки инфекции. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на инфекции по време на и след провеждане на лечение с канакинумаб (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да бъдат внимателни, когато прилагат канакинумаб при пациенти с инфекции, анамнеза за рецидивиращи инфекции или подлежащи състояния, които предразполагат към инфекции.

Лечение на CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болест на Still (SJIA и AOSD)

Лечението с канакинумаб не трябва да бъде започвано или продължавано при пациенти с активни инфекции, изискващи медицинска намеса.

Лечение на подагрозен артрит

Канакинумаб не трябва да се прилага по време на активна инфекция.

Едновременното прилагане на канакинумаб и инхибитори на тумор-некротизиращия фактор (TNF) не се препоръчва, защото може да се повиши риска от тежки инфекции (вж. точка 4.5).

Съобщава се за изолирани случаи на необичайни или опортюнистични инфекции (включително аспергилоза, атипични микобактериални инфекции, херпес зостер) по време на лечението с канакинумаб. Причинно-следствена връзка между канакинумаб и тези събития не може да се изключи.

Скрининг за туберкулоза

Приблизително 12% от пациентите с CAPS, тествани с ППД (пречистен протеинов дериват) кожен тест в хода на клиничните изпитвания, при проследяване показват позитивни резултати от теста, докато са на лечение с канакинумаб, без да имат клинични прояви на латентна или активна туберкулозна инфекция.

Не е известно, дали прилагането на инхибитори на интерлевкин-1 (IL-1) като канакинумаб, повишава риска от реактивиране на туберкулоза. Преди започване на терапията пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на активна и на латентна туберкулозна инфекция. Препоръчва се изследването да включва подробна медицинска анамнеза, особено ако става въпрос за възрастни пациенти. Препоръчва се при всички пациенти да се направят съответните скринингови тестове (напр. туберкулинов кожен тест, тестове за освобождаване на интерферон гама или рентгенография на бял дроб) (могат да се приложат местните препоръки). Пациентите трябва да се следят внимателно за поява на признаци и симптоми на туберкулоза по време на и след приключване на лечението с канакинумаб. На всички пациенти трябва да бъдат дадени указания да потърсят лекарска помощ при поява на признаци и симптоми, предполагащи наличието на туберкулоза (напр. персистираща кашлица, загуба на тегло, субфебрилна температура) по време на лечението с канакинумаб. В случай на преминаване от негативен към позитивен ППД тест, особено при високорискови пациенти, може да се обмислят алтернативни методи за скрининг за туберкулозна инфекция.

Неутропения и левкопения

Неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $[ANC] < 1,5 \times 10^9/l$) и левкопения се наблюдават при прилагане на лекарствени продукти, които инхибират IL-1, включително канакинумаб. Не трябва да се започва лечение с канакинумаб при пациенти с неутропения или левкопения. Препоръчва се броят на белите кръвни клетки (WBC), включително броят на неутрофилите, да се оцени преди започване на лечението и отново след 1 до 2 месеца. При продължително или повторно лечение, се препоръчва също така периодично да се определя броят на WBC в хода на лечението. Ако пациентът получи неутропения или левкопения, броят на WBC трябва да се следи внимателно и да се обмисли преустановяване на лечението.

Неоплазми

Съобщава се за случаи на неоплазми при пациенти, лекувани с канакинумаб. Рискът от развитие на неоплазма при провеждане на анти-интерлевкин (IL)-1 терапия не е установен.

Реакции на свръхчувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на свръхчувствителност при лечение с канакинумаб. Болшинството от тези събития са леки по тежест. По време на клиничното разработване на канакинумаб при повече от 2 600 пациенти не се съобщава за анафилактични или анафилактоидни реакции, които се дължат на лечението с канакинумаб. Въпреки това рискът от тежки реакции на свръхчувствителност, които не са редки при инжектиране на протеини, не може да се изключи (вж. точка 4.3).

Чернодробна функция

В хода на клиничните изпитвания се съобщава за случаи на транзиторно и асимптоматично повишаване на серумните трансаминази или билирубина (вж. точка 4.8).

Ваксинации

Няма налични данни относно риска от вторично предаване на инфекции чрез живи (атенюирани) ваксини при пациенти, лекувани с канакинумаб. Поради тази причина не трябва да се прилагат живи ваксини едновременно с канакинумаб, освен ако ползите не превъзхождат категорично рисковете (вж. точка 4.5).

Препоръчва се преди започване на лечение с канакинумаб при възрастните и при педиатричните пациенти да бъдат направени всички ваксини, според необходимостта, включително пневмококова ваксина и инактивирана противогрипна ваксина (вж. точка 4.5).

Мутация в NLRP3 гена при пациенти с CAPS

Клиничният опит при пациенти с CAPS без потвърдена мутация в NLRP3 гена е ограничен.

Синдром на активиране на макрофагите при пациенти с болест на Still (SJA и AOSD)

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е познато, животозастрашаващо нарушение, което може да се развие при пациенти с ревматични заболявания, особено с болест на Still. Ако се развие MAS или има съмнения за това, изследванията и лечението трябва да започнат колкото се може по-бързо. Лекарите трябва да внимават за появата на симптоми на инфекция или влошаване на болестта на Still, тъй като те могат да доведат до отключване на MAS. Въз основа на опита от клиничните изпитвания канакинумаб не води до повишаване на честотата на MAS при пациентите с болест на Still, но окончателни заключения не могат да се направят.

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Рядко се съобщава за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при пациенти, лекувани с París, предимно при пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит (sJIA). Пациентите с DRESS може да се нуждаят от хоспитализация, тъй като този синдром може да бъде летален. Ако се появят признаци и симптоми на DRESS и не може да се установи алтернативна етиология, París трябва да се преустанови и да се обмисли друго лечение.

Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml инжекционен разтвор. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. На пациента/болногледача трябва да бъдат дадени указания да уведомят лекаря, ако те или тяхното дете имат/има установени алергии.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействията между канакинумаб и другите лекарствени продукти не са изследвани в официални проучвания.

Прилагането на друг IL-1 блокер в комбинация с инхибитори на TNF е свързано с повишена честота на тежки инфекции. Не се препоръчва употребата на канакинумаб с инхибитори на TNF, защото може да се повиши рискът от сериозни инфекции.

Експресията на хепатитните CYP450 ензими може да бъде потисната от цитокините, които стимулират хроничното възпаление, като интерлевкин-1 бета (IL-1 бета). Следователно експресията на CYP450 може да бъде възобновена при прилагане на мощна, инхибираща цитокините терапия, като канакинумаб. Това е от клинично значение за субстратите на CYP450 с тесен терапевтичен индекс, при които дозата се адаптира индивидуално. При започване на лечение с канакинумаб при пациенти, лекувани с лекарствени продукти от този вид, се препоръчва да се проведе терапевтичен мониторинг по отношение на ефекта или

концентрацията на активното вещество и ако е необходимо да се коригират индивидуалните дози на лекарствения продукт.

Липсват данни както за ефектите на живите ваксини върху пациенти, получаващи канакинумаб, така и относно вторично предаване на инфекции при живи ваксини. Поради тази причина живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно с канакинумаб, освен ако ползите не превъзхождат категорично рисковете. В случай, че е показано прилагането на жива ваксина след започване на лечение с канакинумаб, се препоръчва да се изчака поне 3 месеца след прилагане на последната инжекция канакинумаб и преди следващата доза (вж. точка 4.4).

Резултатите от проучване при здрави възрастни индивиди показват, че прилагането на единична доза канакинумаб 300 mg не оказва влияние върху индукцията и продължителността на антицяло-отговорите след имунизация с противогрипни ваксини или менингококови ваксини, базирани на гликопротеини.

Резултатите от 56-седмично открито проучване при пациенти с CAPS на възраст 4 години и по-малки показва, че всички пациенти, при които са приложени неживи стандартни ваксини в детска възраст, са образували протективни нива на антителата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Препоръчва се жените да използват ефективна контрацепция по време на лечението с канакинумаб и в продължение на 3 месеца след прилагане на последната доза.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на канакинумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Рискът за плода/майка не е установен. Поради това се препоръчва жените, които са бременни или желаят да забременеят, да бъдат лекувани само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Проучвания при животни показват, че канакинумаб преминава през плацентата и може да бъде установен в плода. Липсват данни при хора, но, тъй като канакинумаб е имуноглобулин от клас G (IgG1), се очаква трансплацентарен транспорт при хора. Клиничната значимост на този факт е неизвестна. Независимо от това, не се препоръчва прилагането на живи ваксини при новородени с експозиция на канакинумаб *in utero*, в продължение на 16 седмици след прилагане на последната доза канакинумаб на майката преди раждането. Препоръчва се на жените, при които е прилаган канакинумаб по време на бременността, да бъдат дадени указания да предупредят лекаря на бебето за това, преди да бъдат приложени каквито и да е ваксини на новороденото дете.

Кърмене

Не е известно дали канакинумаб се екскретира в кърмата. Поради това се препоръчва решението дали да се кърми по време на терапията с канакинумаб да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Проучвания при животни показват, че мишите анти-миши IL-1 бета-антитела нямат нежелани ефекти върху развитието на кърмените малки на мишки и че антителата преминават в тях (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Официални проучвания относно потенциалното влияние на канакинумаб върху фертилитета при хора не са провеждани. Канакинумаб няма ефект върху параметрите на мъжкия фертилитет при мармозетки (*C. jacchus*). Мишите анти-миши IL-1 бета-антитела нямат нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски мишки (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Paris повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Лечението с Paris може да доведе до замаяност/световъртеж или астения (вж. точка 4.8). Пациенти, които получават такива симптоми по време на лечението с Paris, трябва да изчакат това състояние да отшуми напълно, преди да извършват задачи, които изискват преценка или двигателни умения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са инфекции, предимно на горните дихателни пътища. Не се наблюдава промяна във вида или честотата на нежеланите реакции при дългосрочно приложение.

Съобщава се за случаи на реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с канакинумаб (вж. точки 4.3 и 4.4).

Съобщава се за случаи на опортюнистични инфекции при пациенти, лекувани с канакинумаб (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA – по системно-органи класове. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота, най-честите на първо място. Категориите по честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Табличен списък на нежеланите реакции

MedDRA Системо-органен клас	Показания: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJA, подагрозен артрит
Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително пневмония, бронхит, грип, вирусна инфекция, синусит, ринит, фарингит, тонзилит, назофарингит, инфекция на горни дихателни пътища) Инфекция на ухото Целулит Гастроентерит Инфекция на пикочните пътища
Чести	Вулвовагинална кандидоза
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност/световъртеж
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Болка в горната част на корема ¹
Нечести	Гастроезофагеална рефлуксна болест ²
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Реакция на мястото на инжектиране
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия ¹
Чести	Мускулно-скелетна болка ¹ Болка в гърба ²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Умора/астения ²
Изследвания	
Много чести	Намаляване на креатининовия бъбречен клирънс ^{1,3} Протеинурия ^{1,4} Левкопения ^{1,5}
Чести	Неутропения ⁵
Нечести	Намаляване на броя на тромбоцитите ⁵
¹ При SJA ² При подагрозен артрит ³ Въз основа на изчисления креатининов клирънс, в повечето случаи е транзиторно ⁴ В повечето случаи представена като транзиторни следи на белтък в урината до 1+, определен чрез тест-лента ⁵ Вижте по-долу за повече информация	

Болест на Still (SJA и AOSD)

Сборен анализ за SJA и AOSD

В клиничните проучвания общо 445 пациенти със SJA на възраст от 2 до < 20 години са получавали канакинумаб, включително 321 пациенти на възраст от 2 до < 12 години, 88 пациенти на възраст от 12 до < 16 години и 36 пациенти на възраст от 16 до < 20 години. Сборният анализ за безопасност за всички пациенти със SJA показва, че в подгрупата на млади възрастни пациенти със SJA на възраст от 16 до < 20 години, профилът на безопасност на канакинумаб е в съответствие с този, наблюдаван при пациенти със SJA на възраст под 16 години. Профилът на безопасност на канакинумаб при пациенти с AOSD в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (GDE01T), проведено при 36 възрастни пациенти (на възраст от 22 до 70 години) е подобен на този, наблюдаван при пациенти със SJA.

Описание на избрани нежелани реакции

Дългосрочни данни и лабораторни отклонения при пациенти с CAPS

По време на клиничните изпитвания с канакинумаб при пациенти с CAPS средните стойности на хемоглобина се повишават, а тези на белите кръвни клетки, неутрофилите и тромбоцитите се понижават.

Повишаване на трансаминазите се наблюдава рядко при пациенти с CAPS.

Асимптоматично и леко повишаване на серумния билирубин се наблюдава при лекувани с канакинумаб пациенти с CAPS, без да има съпътстващо повишаване на трансаминазите.

При дългосрочните отворени проучвания с повишаване на дозата, случаите на инфекции (гастроентерит, инфекция на дихателните пътища, инфекция на горните дихателни пътища), повръщане и замаяност са по-чести в групата с доза 600 mg или 8 mg/kg, отколкото в групите с друга доза.

Лабораторни отклонения при пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF

Неутрофили

Въпреки че понижение на броя на неутрофилите $\geq$ Степен 2 възниква при 6,5% от пациентите (често), а понижение Степен 1 възниква при 9,5% от пациентите, пониженията като цяло са транзиторни и инфекция, свързана с неутропения, не е била идентифицирана като нежелана реакция.

Тромбоцити

Въпреки че понижение на броя на тромбоцитите ($\geq$ Степен 2) настъпва при 0,6% от пациентите, кървене не е било идентифицирано като нежелана реакция. Леко и транзиторно понижение на броя на тромбоцитите Степен 1 настъпва при 15,9% от пациентите, без да има никакви нежелани събития, свързани с кървене.

Лабораторни отклонения при пациенти със SJIA

Хематология

В цялостната програма при SJIA, преходно понижаване на броя на белите кръвни клетки ($WBC \leq 0,8 \times ДГН$) се съобщава при 33 пациенти (16,5%).

В цялостната програма при SJIA, преходно понижаване в абсолютния брой на неутрофилите (ANC) до под $1 \times 10^9/l$ се съобщава при 12 пациенти (6,0%).

В цялостната програма при SJIA, преходно понижаване в броя на тромбоцитите ($< ДГН$) е наблюдавано при 19 пациенти (9,5%).

ALT/AST

В цялостната програма при SJIA висок ALT и/или $AST > 3 \times$ горна граница на нормата (ГГН) се съобщават при 19 пациенти (9,5%).

Лабораторни отклонения при пациенти с подагрозен артрит

Хематология

Понижение в броя на белите кръвни клетки ($WBC \leq 0,8 \times$ долна граница на нормата (ДГН)) се съобщава при 6,7% от пациентите, лекувани с канакинумаб спрямо 1,4% от пациентите, лекувани с триамцинолон ацетонид. Понижение в абсолютния брой на неутрофилите (ANC) до под $1 \times 10^9/l$ се съобщава при 2% от пациентите в сравнителните изпитвания. Наблюдавани са също така изолирани случаи на $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (вж. точка 4.4).

Леко ($< ДГН$ и $> 75 \times 10^9/l$) и преходно понижаване в броя на тромбоцитите се наблюдава с по-висока честота (12,7%) при канакинумаб спрямо сравнителното лекарство (7,7%) по време на активно контролираните клинични проучвания при пациенти с подагрозен артрит.

Пикочна киселина

В хода на сравнителни проучвания при подагрозен артрит след лечение с канакинумаб се наблюдава повишение в нивото на пикочната киселина (0,7 mg/dl на 12-та седмица и 0,5 mg/dl на 24-та седмица). В друго проучване, при пациенти, започнали УПТ, не се наблюдава повишение на пикочната киселина. Повишаване на пикочната киселина не се наблюдава при клинични изпитвания в популация без подагрозен артрит (вж. точка 5.1).

АЛАТ/АСАТ

Наблюдавани са средно повишение и медиана на повишението на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) съответно 3,0 U/l и 2,0 U/l и на аспартат аминотрансферазата (АСАТ) съответно 2,7 U/l и 2,0 U/l, от изходно ниво до края на проучването, в групите на лечение с канакинумаб спрямо групите на триамцинолон ацетонид, обаче честотата на клинично значимите промени (≥ 3 x горна граница на нормата) е по-висока при пациентите, лекувани с триамцинолон ацетонид (2,5% както за АСАТ, така и за АЛАТ) спрямо пациентите, лекувани с канакинумаб (1,6% за АЛАТ и 0,8% за АСАТ).

Триглицериди

В активно контролирани проучвания при подагрозен артрит се наблюдава средно повишение на триглицеридите от 33,5 mg/dl при пациентите на лечение с канакинумаб спрямо слабо понижение от -3,1 mg/dl при пациентите на триамцинолон ацетонид. Процентът на пациентите с повишение на триглицеридите > 5 x горна граница на нормата (ГН) е 2,4% при канакинумаб и 0,7% при триамцинолон ацетонид. Клиничната значимост на тези наблюдения е неизвестна.

Дългосрочни данни от обсервационно проучване

Общо 243 пациенти с CAPS (85 педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 до ≤ 17 години и 158 възрастни пациенти на възраст ≥ 18 години) са лекувани с канакинумаб в рутинна клинична практика при дългосрочно проучване по регистър (средно 3,8 години експозиция на канакинумаб). Профилът на безопасност на канакинумаб, наблюдаван след дългосрочно лечение при тези условия, е в съответствие с наблюденията по време на интервенционалните проучвания при пациенти с CAPS.

Педиатрична популация

Има 80 педиатрични пациенти с CAPS (на възраст 2-17 години), лекувани с канакинумаб по време на интервенционалните проучвания. Като цяло няма клинично значима разлика в профила на безопасност и поносимост на канакинумаб при педиатрични пациенти спрямо общата CAPS популация (включваща възрастни и педиатрични пациенти, N=211), включително общата честота и тежест на инфекциозните епизоди. Инфекции на горните дихателни пътища са най-често съобщаваните случаи на инфекция.

Освен това 6 педиатрични пациенти на възраст под 2 години са оценени в рамките на малко отворено клинично проучване. Профилът на безопасност на канакинумаб изглежда подобен на този при пациентите на възраст 2 години и повече.

Има 102 пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF (на възраст 2-17 години), които са лекувани с канакинумаб по време на 16-седмично проучване. Като цяло няма клинично значима разлика в профила на безопасност и поносимост на канакинумаб при педиатричните пациенти спрямо общата популация.

Популация в старческа възраст

Няма значима разлика в профила на безопасност, наблюдаван при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Докладваният опит при предозиране е ограничен. В ранни клинични проучвания, пациенти и здрави доброволци получават високи дози до 10 mg/kg, приложени интравенозно или подкожно, без данни за остра токсичност.

В случай на предозиране се препоръчва пациентите да бъдат наблюдавани за поява на симптоми и признаци на нежелани реакции и незабавно да се започне съответното симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC08

Механизъм на действие

Канакинумаб е човешко IgG1/κ моноклонално антитяло, насочено срещу човешкия интерлевкин-1 бета (IL-1 бета). Канакинумаб се свързва с висок афинитет специфично към човешкия IL-1 бета и неутрализира биологичната му активност, блокирайки взаимодействието му с IL-1 рецепторите, като по този начин предотвратява индуцираната от IL-1 бета генна активация и продукцията на медиатори на възпалението.

Фармакодинамични ефекти

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF

В клиничните проучвания пациентите с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF, които имат неконтролируема свръхпродукция на IL-1 бета, показват бърз и траен клиничен отговор към терапията с канакинумаб, т.е. лабораторните показатели като С-реактивен протеин (CRP), серумни нива на амилоид А (SAA), повишен брой неутрофили и тромбоцити и левкоцитоза бързо се връщат към нормалните стойности.

Болест на Still (SJIA и AOSD)

Болестта на Still при възрастни и системният ювенилен хроничен артрит са тежки автоинфламаторни заболявания, предизвикани от вродения имунитет чрез освобождаване на проинфламаторни цитокини, ключовият от които е IL-1-beta.

Най-честите характеристики на SJIA и AOSD включват повишена температура, обрив, хепатоспленомегалия, лимфаденопатия, полисерозит и артрит. Лечението с канакинумаб води до бързо и трайно подобрение, както на ставните, така и на системните характеристики на SJIA със значимо понижаване на броя на възпалените стави, бързо преминаване на състоянието на повишена температура и намаляване на острофазовите маркери при болшинството от пациентите (вж. “Клинична ефикасност и безопасност”).

Подагрозен артрит

Пристъпът на подагрозен артрит се предизвиква от уратни кристали (мононатриев урат монохидрат), отложени в ставите и заобикалящата ги тъкан, които активират присъстващите макрофаги да произвеждат IL-1 бета чрез комплекса NALP3 инфламазома. Активирането на макрофагите и съпътстващата свръхпродукция на IL-1 бета води до остър, болезнен възпалителен отговор. Други активатори на вродения имунитет, такива като ендогенни агонисти на toll-like рецепторите, могат да допринесат за транскрипционната активация на IL-1 бета гена, иницирайки пристъп на подагрозен артрит. След лечение с канакинумаб възпалителните маркери като CRP или SAA и признаците на остро възпаление (напр. болка, оток, зачервяване) в засегнатата става бързо отшумяват.

Клинична ефикасност и безопасност

CAPS

Ефикасността и безопасността на канакинумаб са доказани при общо 211 възрастни и педиатрични пациенти с вариращи степени на тежест на заболяването и различни фенотипове на CAPS (включват се FCAS/FCU, MWS, и NOMID/CINCA). В основното проучване са включени само пациенти с доказана мутация на NLRP3.

В проучването фаза I/II лечението с канакинумаб показва бърз лечебен ефект с изчезване или клинично значимо повлияване на симптомите в рамките на един ден след прилагане на дозата. Лабораторните показатели като високи CRP и SAA, повишен брой на неутрофилите и тромбоцитите бързо се нормализират в рамките на дни след прилагане на инжекцията с канакинумаб.

Основното многоцентрово 48-седмично проучване се състои от три етапа, т.е. 8-седмичен отворен период (Етап I), 24-седмичен рандомизиран, двойносляп, плацебо-контролиран период с прекъсване на терапията (Етап II), следван от 16-седмичен отворен период (Етап III). Целта на проучването е да се оцени ефикасността, безопасността и поносимостта на канакинумаб (150 mg или 2 mg/kg на всеки 8 седмици) при пациенти с CAPS.

- Етап I: Пълен клиничен и имунологичен отговор към канакинумаб (дефинира се на базата на цялостната лекарска оценка на автоинфламаторния статус и кожното заболяване $\leq$ минимални и стойностите на CRP или SAA < 10 mg/l) се наблюдава при 97% от пациентите и възниква в рамките на 7 дни от започване на лечението. При направената от лекаря клинична оценка се наблюдава значимо повлияване на активността на автоинфламаторното заболяване: цялостна оценка на активността на автоинфламаторното заболяване, оценка на кожното заболяване (уртикариален кожен обрив), артралгия, миалгия, главоболие/мигрена, конюнктивит, умора/неразположение, оценка на други свързани симптоми и оценка на пациентите по отношение на симптомите.
- Етап II: В периода на прекъсване на терапията по време на основното проучване, първичната крайна точка е определена като процентът пациенти, при които има рецидив/обостряне на заболяването: нито един (0%) от пациентите, рандомизирани на канакинумаб, няма обостряне на заболяването спрямо 81% от пациентите, рандомизирани на плацебо.
- Етап III: Пациентите, които са лекувани с плацебо през Етап II и имат обостряне на заболяването, след като се връщат към отворен прием на канакинумаб в продължението на проучването, отново получават и запазват клиничния и серологичен отговор.

Таблица 2 Таблично представено обобщение на ефикасността в проучване фаза III, основен плацебо-контролиран период на прекъсване на терапията (Етап II)

Проучване фаза III, основен плацебо-контролиран период на прекъсване на терапията (Етап II)			
	Канакинумаб N=15 n(%)	Плацебо N=16 n(%)	р- стойност
Първична крайна точка (обостряне на заболяването)			
Процент пациенти с обостряне на заболяването през Етап II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Маркери за възпаление*			
С-реактивен протеин, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Серумен амилоид А, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* средна (медиана) промяна от началото на Етап II			

Проведени са две отворени, неконтролирани, дългосрочни, фаза III проучвания. Едното от тях е проучване за безопасност, поносимост и ефикасност на канакинумаб при пациенти с CAPS. Общата продължителност на лечението варира от 6 месеца до 2 години. Другото е отворено проучване, което оценява ефикасността и безопасността на канакинумаб при пациенти от японски произход с CAPS в продължение на 24 седмици, с фаза на продължение до 48 седмици. Първичната цел е да се оцени процентът пациенти без рецидив на 24-та седмица, включително тези, при които дозата е била повишена.

В сборния анализ на ефикасността в рамките на двете проучвания, 65,6% от пациентите, които преди това не са били лекувани с канакинумаб, постигат пълен терапевтичен отговор при доза 150 mg или 2 mg/kg, докато 85,2% от пациентите постигат пълен терапевтичен отговор при всяка доза. От пациентите, лекувани с 600 mg или 8 mg/kg (или дори с по-висока доза), 43,8% постигат пълен терапевтичен отговор. При пациентите на възраст 2 до < 4 години по-малко постигат пълен терапевтичен отговор (57,1%), отколкото при по-големите педиатрични пациенти и възрастните пациенти. От пациентите, постигнали пълен терапевтичен отговор, 89,3% го поддържат без рецидив.

Опитът от отделни пациенти, постигнали пълен терапевтичен отговор след повишаване на дозата до 600 mg (8 mg/kg) на всеки 8 седмици, предполага, че по-високата доза може да бъде от полза при пациенти, непостигнали пълен терапевтичен отговор или които не успяват да го поддържат с препоръчителните дози (150 mg или 2 mg/kg при пациенти с телесно тегло ≥ 15 kg и ≤ 40 kg). По-висока доза е прилагана по-често при пациенти на възраст 2 до < 4 години и при пациенти със симптоми на NOMID/CINCA, отколкото при пациентите с FCAS или MWS.

Проведено е 6-годишно обсервационно проучване по регистър за предоставяне на данни за дългосрочната безопасност и ефикасност на лечението с канакинумаб при педиатрични и възрастни пациенти с CAPS в рутинната клинична практика. Проучването включва 243 пациенти с CAPS (включително 85 пациенти на възраст под 18 години). Активността на заболяването е оценена като липса на активност или лека/умерена активност при повече от 90% от пациентите във всички времеви точки на проучването след изходното ниво и медианата на серологичните маркери на възпаление (CRP и SAA) е в границите на нормата (< 10 mg/литър) във всички времеви точки след изходното ниво. Въпреки че приблизително 22% от пациентите, получаващи канакинумаб, са имали нужда от коригиране на дозата, само малък процент пациенти (1,2%) са преустановили лечението с канакинумаб поради липса на терапевтичен ефект.

Педиатрична популация

Интервенционалните изпитвания с канакинумаб при пациенти с CAPS включват общо 80 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 17 години (приблизително половината от тях са

лекувани на база mg/kg). Като цяло няма клинично значими разлики в ефикасността и профилите на безопасност и поносимост на канакинумаб при педиатричните пациенти спрямо общата CAPS популация. Болшинството от педиатричните пациенти постигат подобрене на клиничните симптоми и на маркерите за възпаление (напр. SAA и CRP).

Проведено е 56-седмично отворено проучване за оценка на ефикасността, безопасността и поносимостта на канакинумаб при педиатрични пациенти с CAPS на възраст ≤ 4 години. Седемнадесет пациенти (включително 6 пациенти на възраст под 2 години) са оценени, като са използвани базирани на теглото начални дози от 2-8 mg/kg. Проучването също така оценява ефекта на канакинумаб върху образуването на антитела след прилагане на стандартните ваксини в детска възраст. Не се наблюдава разлика по отношение на безопасността или ефикасността при пациентите на възраст под 2 години спрямо пациентите на възраст 2 години и повече. Всички пациенти, при които са приложени неживи стандартни ваксини в детска възраст (N=7), са образували протективни нива на антителата.

TRAPS, HIDS/MKD и FMF

Ефикасността и безопасността на канакинумаб при лечение на TRAPS, HIDS/MKD и FMF са доказани в едно основно 4-етапно проучване фаза III (N2301), включващо три отделни кохорти с различни заболявания.

- Етап I: Пациентите от всяка кохорта на възраст 2 години и по-големи са включени в 12-седмичен скринингов период, по време на който биват оценени по отношение на настъпване на рецидив на заболяването.
- Етап II: Пациентите с рецидив на заболяването са рандомизирани за 16-седмичен, двойнослеп, плацебо-контролиран период на лечение да получават или 150 mg канакинумаб (2 mg/kg при пациентите с телесно тегло ≤ 40 kg) подкожно (s.c.) или плацебо на всеки 4 седмици. За пациентите на възраст > 28 дни, но < 2 години, е било позволено да бъдат включени в проучването директно в откритото рамо на Етап II като нерандомизирани пациенти (и са били изключени от първичния анализ за ефикасност).
- Етап III: Пациентите, завършили 16-седмичния период на лечение и класифицирани като респондери, са рандомизирани отново за 24-седмичен, двойнослеп период на намаляване на дозата, по време на който получават или канакинумаб 150 mg (2 mg/kg при пациенти ≤ 40 kg) s.c., или плацебо на всеки 8 седмици.
- Етап IV: На всички пациенти от Етап III, лекувани с канакинумаб, е било позволено да се включат в 72-седмичен открит период на продължаване на лечението.

Общо 185 пациенти на възраст 28 дни и по-големи са включени в проучването и общо 181 пациенти на възраст 2 години и по-големи са били рандомизирани в Етап II на проучването.

Първичната крайна точка за ефикасност за рандомизирания период на лечение (Етап II) е процентът на респондерите в рамките на всяка кохорта, при които има намаляване на индекса за рецидив на заболяването на ден 15 и нямат нов рецидив през остатъка от 16-седмичния период на лечение (дефинирано като пълен отговор). Намаляване на индекса за рецидив на заболяването се дефинира като наличие на Глобална оценка на лекаря (Physician's Global Assessment - PGA) на активността на заболяването < 2 („минимална активност“ или „липса на заболяване“) и CRP в рамките на нормата (≤ 10 mg/l) или понижение $\geq 70\%$ от изходното ниво. Нов рецидив се дефинира като PGA скор ≥ 2 („леко, умерено или тежко заболяване“) и CRP ≥ 30 mg/l. Вторичните крайни точки, всичките базирани на резултатите от 16-седмичния период на лечение (края на Етап II), включват процента пациенти, постигнали PGA скор < 2 , процента пациенти със серологична ремисия (дефинирана като CRP ≤ 10 mg/l) и процента пациенти с нормализирани нива на серумен амилоид А (SAA) (дефинирани като SAA ≤ 10 mg/l).

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност канакинумаб превъзхожда плацебо във всичките три кохорти със съответно заболяване. Канакинумаб също така показва по-висока ефикасност спрямо плацебо и по отношение на вторичните крайни точки за PGA < 2 и CRP ≤ 10 mg/l във всичките три кохорти. По-висок процент пациенти имат нормализиране на SAA (≤ 10 mg/l) на седмица 16 при лечение с канакинумаб спрямо плацебо във всичките три

кохорти, със статистически значима разлика, наблюдавана при пациентите с TRAPS (вж. по-долу Таблица 3 с резултатите от проучването).

Таблица 3 Таблично обобщение на ефикасността в проучване фаза III, основен, рандомизиран, плацебо-контролиран период на лечение (Етап II)

Проучване фаза III, основен, рандомизиран, плацебо-контролиран период на лечение (Етап II)			
	Канакинумаб n/N (%)	Плацебо n/N (%)	p-стойност
Първична крайна точка (рецидив на заболяването) – Процент пациенти, при които има намаляване на индекса за рецидив на заболяването на ден 15 и нямат нов рецидив през остатъка от 16-седмичния период на лечение			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	< 0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Вторични крайни точки (заболяване и маркери на възпаление)			
Глобална оценка на лекаря < 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**
C-реактивен протеин ≤ 10 mg/l			
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**
Серумен амилоид A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=брой отговорили; N=брой оценени пациенти			
* Показва статистическа значимост (едностранно) при ниво 0,025 въз основа на точен тест на Фишер			
** Показва статистическа значимост (едностранно) при ниво 0,025 въз основа на логистичен регресионен модел в съответната терапевтична група и съответните изходни нива на PGA, CRP или SAA, като пояснителни променливи във всяка кохорта			

Възходящо титриране

В Етап II на проучването пациентите, лекувани с канакинумаб, при които продължава да има активност на заболяването, получават допълнителна доза 150 mg (или 2 mg/kg при пациентите ≤ 40 kg) в рамките на първия месец. Тази допълнителна доза може да се приложи 7 дни след прилагане на първата лечебна доза. Всички пациенти, при които има възходящо титриране, остават на повишената доза 300 mg (или 4 mg/kg при пациентите ≤ 40 kg) на всеки 4 седмици.

В експлораторен анализ на първичната крайна точка се наблюдава, че при пациентите с незадоволителен отговор към лечението след прилагане на първата доза, възходящото титриране в рамките на първия месец до доза 300 mg (или 4 mg/kg) на всеки 4 седмици е довело до допълнително подобрене по отношение на контрола на рецидива, намалило е активността на заболяването и е нормализирало нивата на CRP и SAA.

Педиатрични пациенти:

Двама нерандомизирани пациенти с HIDS/MKD на възраст > 28 дни, но < 2 години, са включени в проучването и получават канакинумаб. Единият пациент има намаляване на индекса за рецидив на заболяването на ден 15 след получаване на единична доза канакинумаб 2 mg/kg, но е спрял лечението след тази първа доза поради получаване на сериозни нежелани събития (панцитопения и чернодробна недостатъчност). Този пациент е включен в проучването с анамнеза за имунна тромбоцитопенична пурпура и активно заболяване, свързано с нарушена чернодробна функция. Вторият пациент е получил стандартна начална доза канакинумаб

2 mg/kg и допълнителна доза 2 mg/kg на седмица 3, която е титрирана възходящо на седмица 5 така, че да получава доза 4 mg/kg на всеки 4 седмици до края на Етап II на проучването. Намаляване на индекса за рецидив на заболяването е постигнато на седмица 5 и пациентът не е имал нов рецидив до края на Етап II на проучването (седмица 16).

Болест на Still (SJIA и AOSD)

SJIA

Ефикасността на канакинумаб за лечение на активен SJIA е оценена в две основни проучвания фаза III (G2305 и G2301). Включените пациенти са на възраст 2 до < 20 години (средна възраст 8,5 години и средна продължителност на заболяването 3,5 години на изходно ниво) и имат активно заболяване, дефинирано като ≥ 2 стави с активен артрит, повишена температура и повишен CRP.

Проучване G2305

Проучване G2305 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, 4-седмично проучване, оценяващо краткосрочната ефикасност на канакинумаб при 84 пациенти, рандомизирани да получават единична доза от 4 mg/kg (до 300 mg) канакинумаб или плацебо. Първичната крайна цел е процентът пациенти на 15-ия ден, постигнали минимум 30% подобрене в педиатричните критерии за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR), адаптирани да включват и липса на фебрилитет. Лечението с канакинумаб подобрява всички педиатрични ACR скорове на отговора при сравнение с плацебо на 15-ия и 29-ия ден (Таблица 4).

Таблица 4 Педиатричен ACR отговор и статус на заболяването на 15-ия и 29-ия ден

	Ден 15		Ден 29	
	Канакинумаб N=43	Плацебо N=41	Канакинумаб N=43	Плацебо 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%
Неактивно заболяване	33%	0%	30%	0%
Терапевтичната разлика за всички ACR скорове е сигнификантна ($p \leq 0,0001$)				

Резултатите за компонентите на адаптирания педиатричен ACR, включващ системни и свързани с артрит компоненти, са в съответствие с общите резултати на ACR отговора. На 15-ия ден медианата на промяната спрямо изходно ниво в броя на ставите с активен артрит и ограничена подвижност е -67% и -73% за канакинумаб (N=43), съответно при сравнение с медианата на промяната от 0% и 0% за плацебо (N=41). Средната промяна в скор за болка на пациентите (0-100 mm зрителна аналогова скала) на 15-ия ден е -50,0 mm за канакинумаб (N=43), при сравнение с +4,5 mm за плацебо (N=25). Средната промяна в скор за болка при пациентите, лекувани с канакинумаб, е съпоставима на 29-ия ден.

Проучване G2301

Проучване G2301 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, проучване с прекъсване на лечението за превенция на рецидив с канакинумаб. Проучването се състои от две части с две независими първични крайни точки (успешно намаляване на кортикостероида и време до рецидива). В Етап I (отворено проучване) са включени 177 пациенти, които получават 4 mg/kg (до 300 mg) канакинумаб, приложен на всеки 4 седмици до максимум 32 седмици. Пациентите в Етап II (двойносляпо) получават или канакинумаб 4 mg/kg, или плацебо на всеки 4 седмици до появата на 37 случая на рецидив.

Намаляване на дозата на кортикостероида:

От общо 128 пациенти, които са включени в Етап I и приемат кортикостероиди, 92 се опитват да намалят дозата на кортикостероида. Петдесет и седем (62%) от 92-мата пациенти, които се опитват да намалят дозата на кортикостероида, успяват да намалят дозата, а 42 (46%) спират кортикостероида.

Време до рецидива:

Пациентите, приемащи канакинумаб в Етап II, имат 64% по-нисък риск от рецидив спрямо пациентите от групата на плацебо (коефициент на риска 0,36; 95% CI: 0,17 до 0,75; $p=0,0032$). Шестдесет и трима от 100-те пациенти, включени в Етап II, независимо от това дали в групата на плацебо или канакинумаб, не получават рецидив по време на периода на наблюдение (до максимум 80 седмици).

Резултати, свързани със здравето и качеството на живот, в проучвания G2305 и G2301

Лечението с канакинумаб води до клинично значимо подобрене във физическото състояние и качеството на живот на пациентите. В проучване G2305 подобрието по въпросника за оценка на здравето в детството, оценено по метода на най-малките квадрати (Childhood Health Assessment Questionnaire Least Squares means) е 0,69 за канакинумаб спрямо плацебо, което представлява 3,6 пъти минималната клинично значима разлика от 0,19 ($p=0,0002$). Медианата на подобрието спрямо изходното ниво в края на Етап I на проучване G2301 е 0,88 (79%). Статистически значимо подобрене на скората на въпросника за детско здраве-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) се съобщава при канакинумаб спрямо плацебо в проучване G2305 (физическо състояние $p=0,0012$; психосоциално състояние $p=0,0017$).

Сборен анализ на ефикасността

Данните от първите 12 седмици на лечение с канакинумаб от проучвания G2305, G2301 и продължението на проучването са обединени да оценят поддържането на ефикасност. Тези данни показват подобно подобрене спрямо изходното ниво до 12-та седмица в адаптирания педиатричен ACR отговор и неговите компоненти спрямо тези, наблюдавани в плацебо-контролираното проучване (G2305). На 12-та седмица адаптираните педиатрични ACR30, 50, 70, 90 и 100 отговори са съответно: 70%, 69%, 61%, 49% и 30%, а 28% от пациентите имат неактивно заболяване ($N=178$).

Въпреки ограничените данни от клиничните изпитвания се предполага, че пациентите, които не се повлияват от тоцилизумаб или анакинра, може да се повлияят от канакинумаб.

Проучване G2301E1

Ефикасността, наблюдавана в проучвания G2305 и G2301, се поддържа в отвореното дългосрочно продължение на проучването G2301E1. От 270 пациенти със SJA в проучването, 147 пациенти са получавали лечение с канакинумаб в проучвания G2305 или G2301 (Кохорта I), а 123 пациенти не са лекувани с канакинумаб (Кохорта II). Медианата на продължителността на лечението при пациентите в Кохорта I е 3,2 години (най-много до 5,2 години), а при пациентите в Кохорта II е 1,8 години (най-много до 2,8 години). В продължението на проучването, на всички пациенти се прилага канакинумаб 4 mg/kg (до максимум 300 mg) на всеки 4 седмици. В двете кохорти, на пациентите които са добре контролирани респондери (ретроспективно дефиниран като адаптиран педиатричен ACR ≥ 90) и не са изисквали съпътстващо приложение на кортикостероиди, е позволено да бъде намалена дозата канакинумаб до 2 mg/kg на всеки 4 седмици (62/270; 23%).

Проучване G2306

Проучване G2306 е отворено проучване, оценяващо запазването на терапевтичния отговор при намаляване на дозата канакинумаб (2 mg/kg на всеки 4 седмици) или удължаване на интервалите на приложение на дозата (4 mg/kg на всеки 8 седмици) при пациенти със SJA, при които се прилага канакинумаб 4 mg/kg на всеки 4 седмици. Седемдесет и пет пациенти на възраст от 2 до 22 години с неактивен статус на заболяването в продължение на поне 6 последователни месеца (клинична ремисия) при приложение на канакинумаб като монотерапия, включително пациенти с неактивен статус на заболяването след преустановяване

на съпътстващ прием на кортикостероиди и/или метотрексат в продължение на поне 4 седмици, са рандомизирани да получават канакинумаб 2 mg/kg на всеки 4 седмици (N=38) или канакинумаб 4 mg/kg на всеки 8 седмици (N=37). След 24 седмици 71% (27/38) от пациентите, при които е прилагана намалената доза (2 mg/kg на всеки 4 седмици) и 84% (31/37) от пациентите, при които дозата е прилагана на по-големи интервали (4 mg/kg на всеки 8 седмици), са успели да запазят неактивен статус на заболяването в продължение на 6 месеца. От пациентите в клинична ремисия, които са продължили с допълнително намаляване на дозата (1 mg/kg на всеки 4 седмици) или удължаване на интервалите на приложение (4 mg/kg на всеки 12 седмици), съответно 93% (26/28) и 91% (30/33) са успели да запазят неактивен статус на заболяването в продължение на 6 месеца. На пациентите с неактивно заболяване в продължение на 6 допълнителни месеца, при приложение на тази най-ниска доза, е позволено да преустановят лечението с канакинумаб. Общо 33% (25/75) от пациентите, рандомизирани в рамената с намаляване на дозата или удължаване на интервалите на приложение на дозата, са успели да преустановят лечението с канакинумаб и да запазят неактивен статус на заболяването в продължение на 6 месеца. Честотата на нежеланите събития в двете терапевтични рамена е подобна на честотата, наблюдавана при пациентите, лекувани с канакинумаб 4 mg/kg на всеки 4 седмици.

AOSD

Ефикасността на канакинумаб 4 mg/kg (до максимум 300 mg), прилаган на всеки 4 седмици при пациенти с AOSD в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 36 пациенти (на възраст от 22 до 70 години) е сравнима с тази, наблюдавана при пациенти със SJA. В проучването GDE01T по-голямата част от пациентите (12/18, 66,7%) в групата с канакинумаб, спрямо групата с плацебо (7/17, 41,2%), са показали подобрение спрямо изходното ниво в Скората за активност на заболяването 28 и скорост на утаяване на еритроцитите (DAS28-ESR) > 1,2 на седмица 12, което не достига статистическа значимост (вероятностно съотношение 2,86, разлика в лечението [%] 25,49 [95% CI: 9,43, 55,80]). До седмица 4, 7 от 18 пациенти (38,9%), лекувани с канакинумаб, вече са постигнали DAS28-ESR ремисия, спрямо 2 от 17 пациенти (11,8%), приемащи плацебо. Тези данни са в съответствие с резултатите от сборния анализ за ефикасност на 418 пациенти със SJA, които показват, че ефикасността на канакинумаб в подгрупата пациенти със SJA на възраст 16 до < 20 години (n=34) съответства на ефикасността, наблюдавана при пациенти на възраст под 16 години (n=384).

Подагрозен артрит

Ефикасността на канакинумаб за лечение на остър пристъп на подагрозен артрит е демонстрирана в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, активноконтролирани проучвания при пациенти с честа изява на подагрозен артрит (≥ 3 пристъпа през последните 12 месеца), които не могат да използват НСПВС или колхицин (поради противопоказания, непоносимост или липса на ефикасност). Проучванията са с продължителност 12 седмици, след което следва 12-седмично двойнослепо продължение. Общо 225 пациенти са лекувани с канакинумаб 150 mg, приложен подкожно, а 229 пациенти са лекувани с триамцинолон ацетонид (ТА), приложен интрамускулно в доза от 40 mg в началото на проучването и при поява на нов пристъп след това. Средният брой на пристъпите на подагрозен артрит в предшестващите 12 месеца е 6,5. При над 85% от пациентите се наблюдава коморбидност, включително хипертония (60%), диабет (15%), исхемична болест на сърцето (12%) и хронична бъбречна недостатъчност ≥ 3 степен (25%). Приблизително една трета от включените пациенти (76 [33,8%] в групата на канакинумаб и 84 [36,7%] в групата на триамцинолон ацетонид) имат документирана невъзможност (непоносимост, противопоказание или липса на ефект) да използват както НСПВС, така и колхицин. Едновременно лечение с УПТ се съобщава при 42% от пациентите в началото на проучването.

Съвместните първични крайни точки са: (i) интензитет на болката на подагрозния артрит (зрителна аналогова скала, VAS) на 72-рия час след прилагане на дозата и (ii) време до новия пристъп на подагрозен артрит.

При цялата популация на проучването интензитетът на болката е статистически значимо по-нисък при канакинумаб 150 mg спрямо триамцинолон ацетонид на 72-рия час. Канакинумаб също така намалява риска от следващи пристъпи (вж. Таблица 5).

Резултатите за ефикасност при подгрупа пациенти, които не могат да използват НСПВС и колхицин, с проведена УПТ, без резултат от проведена УПТ или с противопоказание за провеждане на УПТ (N=101) съответстват на общата популация на проучването със статистически значима разлика в сравнение с триамцинолон ацетонид по отношение на интензитета на болката на 72-рия час (-10,2 mm, p=0,0208) и понижението на риска от следващи пристъпи (коефициент на риска 0,39, p=0,0047 на 24-та седмица).

Резултатите за ефикасност в по-тясна подгрупа, ограничена до пациенти, при които в момента се прилага УПТ (N=62), са представени в Таблица 5. Лечението с канакинумаб води до намаляване на болката и понижава риска от следващи пристъпи при пациенти, при които се прилага УПТ, но не могат да използват както НСПВС, така и колхицин, въпреки че наблюдаваната разлика в лечението в сравнение с триамцинолон ацетонид е по-слабо изразена, отколкото в общата популация на проучването.

Таблица 5 Ефикасност за общата популация на проучването и в подгрупа от пациенти, при които в момента се прилага УПТ, и които не могат да използват както НСПВС, така и колхицин

Крайна точка за ефикасност	Обща популация в проучването; N=454	Пациенти, които не могат да използват както НСПВС, така и колхицин; провеждащи УПТ N=62
Лечение на пристъпи на подагрозен артрит, оценено чрез интензитета на болката (VAS) на 72-рия час		
Изчислена по метода на най-малките квадрати средна разлика спрямо триамцинолон ацетонид	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
1-странна p-стойност	p < 0,0001*	p=0,2798
Намаляване на риска за следващи пристъпи на подагрозен артрит, оценено чрез времето до първия нов пристъп (24 седмици)		
Коефициент на риска спрямо триамцинолон ацетонид	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
1-странна p-стойност	p < 0,0001*	p=0,2337
* Означава значима p-стойност ≤ 0,025		

Резултатите за безопасност показват повишена честота на нежелани събития при канакинумаб в сравнение с триамцинолон ацетонид, 66% спрямо 53% от пациентите съобщават за някакво нежелано събитие, а 20% спрямо 10% от пациентите съобщават за нежелано събитие, свързано с инфекция, възникнала в рамките на 24 седмици.

Популация в старческа възраст

Като цяло профилът на ефикасност, безопасност и поносимост на канакинумаб при пациенти в старческа възраст ≥ 65 години е сравним с този при пациенти на възраст < 65 години.

Пациенти на урат-понижаваща терапия (УПТ)

По време на клиничните изпитвания канакинумаб е прилаган безопасно с УПТ. В общата популация на проучването, при пациентите, провеждащи УПТ, се наблюдава по-слабо изразена разлика в лечението, както по отношение на намаляването на болката, така и по отношение на

понижаването на риска от следващи подагрозни пристъпи в сравнение с пациентите, непровеждащи УПТ.

Имуногенност

Антитела срещу канакинумаб се наблюдават приблизително при 1,5%, 3% и 2% от пациентите, лекувани с канакинумаб, съответно за CAPS, SJIA и подагрозен артрит. Не са установени неутрализиращи антитела. Няма видима корелация между развитието на антитела и клиничния отговор или наблюдаваните нежелани реакции.

Не се наблюдават антитела срещу канакинумаб при пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF, лекувани с дози 150 mg и 300 mg в продължение на 16 седмици. Също и при AOSD не се наблюдават антитела срещу канакинумаб.

Установяването на имунен отговор е силно зависимо от чувствителността и специфичността на използвания анализ и условията на тестване. Поради тези причини сравнението на честотата на образуване на антитела срещу канакинумаб с честотата на образуване на антитела срещу други продукти може да бъде подвеждащо.

Педиатрична популация

Притежателят на разрешението за употреба е изпълнил четири педиатрични изследователски плана за канакинумаб (съответно за CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD и TRAPS). Тази продуктова информация е актуализирана, за да включва резултатите от проучванията с канакинумаб в педиатричната популация.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с канакинумаб във всички подгрупи на педиатричната популация при подагрозен артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

CAPS

Абсорбция

Пиковата серумна концентрация на канакинумаб ($C_{\max}$) се достига приблизително 7 дни след еднократно подкожно прилагане на 150 mg при възрастни пациенти с CAPS. Средното време на терминалния полуживот е 26 дни. Средните стойности на $C_{\max}$ и площта под кривата плазмена концентрация/време, екстраполирана до безкрайност (AUC_{inf}), след единична доза 150 mg, приложена подкожно, при типичен възрастен пациент с CAPS (70 kg) са 15,9 $\mu\text{g/ml}$ и 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Абсолютната бионаличност на подкожно приложени канакинумаб е изчислена на 66%. Параметрите на експозиция (като AUC и $C_{\max}$) се повишават пропорционално на дозата в диапазона от 0,30 до 10,0 mg/kg, приложени като интравенозна инфузия, или от 150 до 600 mg, приложени като подкожна инжекция. Прогнозираните стойности на експозицията в стационарно състояние ($C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) след 150 mg подкожно приложение (или съответно 2 mg/kg) на всеки 8 седмици, са малко по-високи при пациентите с телесно тегло 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$), отколкото при тези с телесно тегло < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) и > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Очакваният коефициент на кумулиране е 1,3 пъти след 6 месеца подкожно прилагане на 150 mg канакинумаб на всеки 8 седмици.

Разпределение

Канакинумаб се свързва със серумния IL-1 бета. Обемът на разпределение (V_{ss}) на канакинумаб варира в зависимост от телесното тегло. Очаква се да бъде 6,2 литра при пациент с CAPS с телесно тегло 70 kg.

Елиминиране

Привидният клирънс (CL/F) на канакинумаб се повишава в зависимост от телесното тегло. Очаква се да бъде 0,17 l/ден при пациент с CAPS, с тегло 70 kg и 0,11 l/ден при пациент със SJIA с телесно тегло 33 kg. След определяне на разликата в телесното тегло, не се наблюдава клинично значима разлика във фармакокинетичните свойства на канакинумаб между пациентите с CAPS и SJIA.

Няма данни за ускорен клирънс или времезависими промени във фармакокинетичните свойства на канакинумаб след многократно прилагане. Не се наблюдават свързани с пола или с възрастта различия във фармакокинетиката след коригиране на дозата спрямо теглото.

TRAPS, HIDS/MKD и FMF

Бионаличността при пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF не е определяна самостоятелно. Привидният клирънс (CL/F) в популацията с TRAPS, HIDS/MKD и FMF при телесно тегло 55 kg (0,14 l/d) е сравним с този при CAPS популацията при телесно тегло 70 kg (0,17 l/d). Привидният обем на разпределение (V/F) е 4,96 l при тегло 55 kg.

След многократно подкожно прилагане на 150 mg на всеки 4 седмици, минималната концентрация на канакинумаб на седмица 16 (C_{min}) е изчислена на $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. Изчислената AUC_{tau} в стационарно състояние е $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Болест на Still (SJIA и AOSD)

Бионаличността при пациенти със SJIA не е определяна самостоятелно. Привидният клирънс на kg телесно тегло (CL/F на kg) е сравним между SJIA и CAPS популациите (0,004 l/ден на kg). Привидният обем на разпределение на kg (V/F на kg) е 0,14 l/kg. Малкото налични фармакокинетични (ФК) данни при пациенти с AOSD предполагат подобна ФК на канакинумаб, при сравнение с пациенти със SJIA и други популации пациенти.

След многократно приложение на 4 mg/kg на всеки 4 седмици, коефициентът на кумулиране на канакинумаб е 1,6 пъти при пациентите със SJIA. Стационарно състояние се достига след 110 дни. Прогнозираните средни стойности ($\pm$ SD) за $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ и AUC_{ss4w} са съответно $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ и $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

AUC_{ss4w} във всяка възрастова група е 692, 615, 707 и 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ съответно за 2-3, 4-5, 6-11 и 12-19 години. При стратифициране в зависимост от телесното тегло, се наблюдава по-ниска (30-40%) медиана на експозиция за $C_{min,ss}$ (11,4 спрямо 19 $\mu\text{g/ml}$) и AUC_{ss} (594 спрямо 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) при по-ниската категория телесно тегло (≤ 40 kg) спрямо по-високата категория телесно тегло (> 40 kg).

Въз основа на популационен анализ при фармакокинетично моделиране, фармакокинетиката на канакинумаб при млади възрастни пациенти със SJIA на възраст 16 до 20 години е подобна на тази при пациентите на възраст под 16 години. Очакваната експозиция на канакинумаб в стационарно състояние при доза 4 mg/kg (максимум 300 mg) при пациенти на възраст над 20 години е сравнима с тази при пациенти със SJIA на възраст под 20 години.

Популация с подагрозен артрит

Бионаличността при пациенти с подагрозен артрит не е определяна самостоятелно. Привидният клирънс на килограм телесно тегло (CL/F на kg) е сравним между популацията с подагрозен артрит и CAPS популацията (0,004 l/d/kg). Средната експозиция при типичен пациент с подагрозен артрит (93 kg) след единична доза 150 mg, приложена подкожно (C_{max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ и AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) е по-ниска спрямо типичния 70 kg CAPS пациент (15,9 $\mu\text{g/ml}$ и 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Това съответства на наблюдаваното повишаване на CL/F с телесното тегло.

Очакваният коефициент на кумулиране е 1,1 пъти, след подкожно прилагане на 150 mg канакинумаб на всеки 12 седмици.

Педиатрична популация

Пикови концентрации на канакинумаб се достигат между 2 до 7 дни (T_{max}) след еднократно подкожно прилагане на 150 mg канакинумаб или 2 mg/kg при педиатрични пациенти на възраст 4 години и по-големи. Терминалният полуживот е в диапазона от 22,9 до 25,7 дни, подобно на фармакокинетичните свойства, наблюдавани при възрастни. Въз основа на анализ на популационен фармакокинетичен модел, фармакокинетиката на канакинумаб при деца на възраст 2 до < 4 години е подобна на тази при пациентите на 4 години и по-големи. Скоростта на абсорбция при подкожно приложение се очаква да намалява с възрастта и е най-висока при най-младите пациенти. Съответно, T_{max} е по-кратко (3,6 дни) при по-младите пациенти със SJIA (2-3 години) при сравнение с по-възрастните пациенти със SJIA (12-19 години; T_{max} 6 дни). Бионаличността (AUC_{ss}) не се повлиява.

Допълнителен фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на канакинумаб при 6 педиатрични пациенти с CAPS на възраст под 2 години е подобна на фармакокинетиката при пациентите на възраст 2-4 години. Въз основа на анализ при популационно фармакокинетично моделиране, определената експозиция при доза 2 mg/kg е сравнима между отделните педиатрични възрастови групи с CAPS, но е приблизително с 40% по-ниска при педиатричните пациенти с много ниско телесно тегло (напр. 10 kg) спрямо възрастните пациенти (при доза 150 mg). Това е в съответствие с наблюдаваната по-висока експозиция при групите с по-високо телесно тегло при пациенти с CAPS.

При TRAPS, HIDS/MKD и FMF експозиционните параметри (най-ниски концентрации) са подобни между възрастовите групи от 2 до < 20 години след подкожно приложение на канакинумаб 2 mg/kg на всеки 4 седмици.

Фармакокинетичните свойства са подобни в педиатричната популация с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и SJIA.

Популация в старческа възраст

Не се наблюдават промени във фармакокинетичните параметри на база клирънс или обем на разпределение между пациентите в старческа възраст и възрастните пациенти < 65 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за кръстосана реактивност, токсичност при многократно прилагане, имунотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са провеждани официални проучвания с канакинумаб за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)
Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (Е 433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Флакон

3 години

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно след първото отваряне.

Предварително напълнена писалка

3 години

След изваждане от хладилника да се използва в рамките на 14 дни (но не по-късно от срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“). Да не се съхранява при температура над 30°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Флакон

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнена писалка

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

След изваждане от хладилника да се използва в рамките на 14 дни (но не по-късно от срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“). Да не се съхранява при температура над 30°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон

Инжекционен разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (ламинирана хлоробутилова гума) и отчупваща се капачка (алуминиева).

Опаковки, съдържащи 1 флакон.

Предварително напълнена писалка

Инжекционният разтвор в предварително напълнена писалка се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, поставена в писалка с триъгълна форма с прозрачно прозорче и етикет. Предварително напълнената спринцовка вътре в писалката е стъклена спринцовка с вместимост 1 ml, с прикрепена игла (27 G x 0,5 инча) и твърд предпазител на иглата, съдържащ съединението стирен-бутадиенов каучук, с глава на буталото от гума със силиконово покритие, ламинирана с предпазващо фолио.

Опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флакон

Paris 150 mg/ml инжекционен разтвор се доставя във флакон за еднократна употреба.

Указания за приложение

Оставете флакона да се затопли на стайна температура преди инжектиране. Разтворът не трябва да съдържа видими частици и трябва да бъде бистър до опалесциращ. Разтворът трябва да бъде безцветен или може да има лек кафеникаво-жълт оттенък. Използвайте игла 18 G или 21 G x 2 инча (или подобна, каквато има налична на пазара) и спринцовка от 1 ml, внимателно изтеглете необходимия обем в зависимост от дозата, която трябва да бъде приложена. След като сте изтеглили необходимия обем, поставете обратно капачката и отстранете иглата, която сте използвали за изтегляне, от спринцовката и поставете нова игла 27 G x 0,5 инча (или подобна, каквато има налична на пазара), за да инжектирате незабавно разтвора подкожно. Подробни указания за употреба са предоставени в листовката.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Предварително напълнена писалка

Paris 150 mg инжекционен разтвор се доставя в предварително напълнена писалка.

Указания за приложение

След изваждане на картонената опаковка от хладилника предварително напълнената писалка трябва да се остави да достигне стайна температура (да не превишава 30°C) за период от 30 минути.

Препоръчва се преди употреба да се направи визуална проверка на предварително напълнената писалка. Течността трябва да е бистра до опалесцираща. Цветът ѝ може да варира от безцветен до леко кафеникаво-жълт. Може да се вижда малко въздушно мехурче, което е нормално. Не използвайте, ако течността съдържа видими частици или ако е отчетливо кафява. Подробни указания за употреба са предоставени в листовката.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Флакон

EU/1/09/564/004

Предварително напълнена писалка

EU/1/09/564/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 октомври 2009 г.

Дата на последно подновяване: 06 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Paris 150 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 150 mg канакинумаб (canakinumab).

След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 150 mg канакинумаб.

Канакинумаб е човешко моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология в миши миеломни Sp2/0 клетки.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 0,6 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Периодични фебрилни синдроми

Paris е показан за лечение на следните автоинфламаторни периодични фебрилни синдроми при възрастни, юноши и деца на възраст 2 години и по-големи:

Периодични синдроми, свързани с криопирин

Paris е показан за лечение на периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS), включително:

- Синдром на Muckle-Wells (MWS),
- Мултисистемно възпалително заболяване с начало в неонаталния период (NOMID) / хроничен инфантилен неврологично-кожно-ставен синдром (CINCA),
- Тежки форми на фамилен студов автоинфламаторен синдром (FCAS) / фамилна студова уртикария (FCU), изявяващи се с признаци и симптоми отвъд студово индуцирания уртикариален кожен обрив.

Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS)

Paris е показан за лечение на периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TNF) (TRAPS).

Синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD)

Paris е показан за лечение на синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD).

Фамилна средиземноморска треска (FMF)

Paris е показан за лечение на фамилна средиземноморска треска (FMF). Препоръчва се Paris да се прилага в комбинация с колхицин, ако е необходимо.

Paris е показан също за лечение на:

Болест на Still

Paris е показан за лечение на активна болест на Still, включително болест на Still при възрастни (Adult-Onset Still's Disease - AOSD) и системен ювенилен идиопатичен артрит (SJA) при пациенти на възраст 2 и повече години, които не са се повлияли от предшестващата терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и системни кортикостероиди. Paris може да се прилага като монотерапия или в комбинация с метотрексат.

Подагрозен артрит

Paris е показан за симптоматично лечение при възрастни пациенти с чести пристъпи на подагрозен артрит (поне 3 пристъпа през изминалите 12 месеца), при които лечението с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и колхицин е противопоказано, не се толерира добре или не води до задоволителен терапевтичен отговор и при които е неподходящо провеждането на повторни кортикостероидни курсове (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

При CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болест на Still лечението трябва да се започва и проследява от лекар специалист, с опит в диагностиката и лечението на съответното показание.

При подагрозен артрит лекуващият лекар трябва да има опит в употребата на биологични лекарствени продукти и Paris трябва да се прилага само от медицински специалист.

Дозировка

CAPS: Възрастни, юноши и деца на възраст 2 години и по-големи

Препоръчителната начална доза на канакинумаб при пациенти с CAPS е:

Възрастни, юноши и деца на възраст ≥ 4 години:

- 150 mg при пациенти с телесно тегло > 40 kg
- 2 mg/kg при пациенти с телесно тегло ≥ 15 kg и ≤ 40 kg
- 4 mg/kg при пациенти с телесно тегло $\geq 7,5$ kg и < 15 kg

Деца на възраст 2 до < 4 години:

- 4 mg/kg при пациенти с телесно тегло $\geq 7,5$ kg

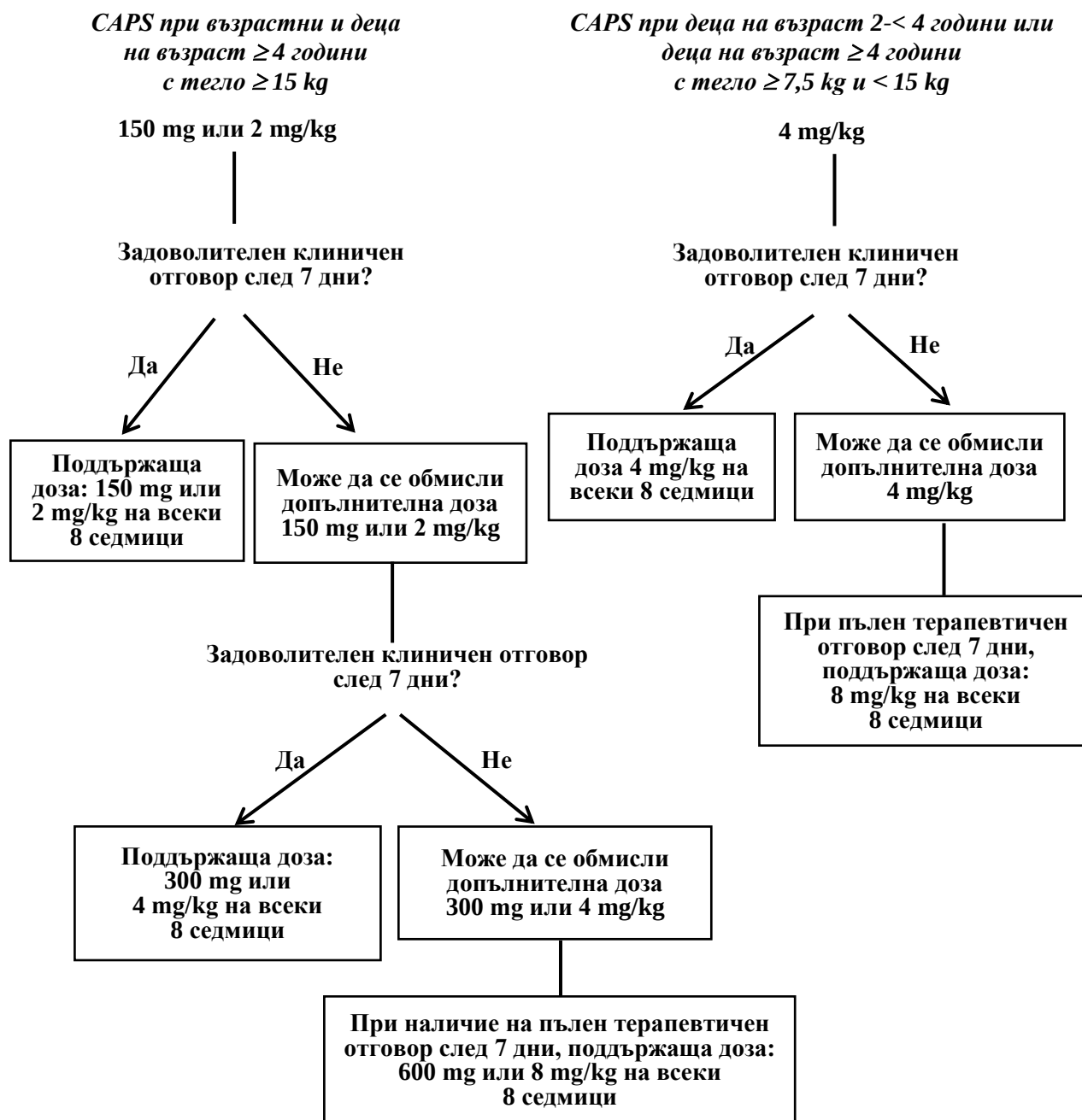
Прилага се на всеки осем седмици като единична доза чрез подкожна инжекция.

При пациентите с начална доза 150 mg или 2 mg/kg, ако не се постигне задоволителен клиничен отговор (отшумяване на обрива и останалите системни признаци на възпаление) 7 дни след започване на лечението, може да се обмисли прилагане на втора доза канакинумаб 150 mg или 2 mg/kg. Ако впоследствие се постигне пълен клиничен отговор, интензифицираната схема на прилагане с 300 mg или 4 mg/kg на всеки 8 седмици трябва да се запази. Ако не се постигне задоволителен клиничен отговор 7 дни след прилагането на по-високата доза, може да се обмисли прилагане на трета доза канакинумаб 300 mg или 4 mg/kg. Ако впоследствие се постигне пълен терапевтичен отговор, може да се обмисли запазване на интензифицираната схема на лечение с 600 mg или 8 mg/kg на всеки 8 седмици, на базата на индивидуална клинична преценка.

Ако при пациентите с начална доза 4 mg/kg не се постигне задоволителен клиничен отговор 7 дни след започване на лечението, може да се обмисли прилагане на втора доза канакинумаб 4 mg/kg. Ако впоследствие се постигне пълен терапевтичен отговор, може да се обмисли

запазване на интензифицираната схема на лечение с 8 mg/kg на всеки 8 седмици, на базата на индивидуална клинична преценка.

Клиничният опит с дозиране на интервали, по-малки от 4 седмици, или прилагане на дози над 600 mg или 8 mg/kg е ограничен.



TRAPS, HIDS/MKD и FMF: Възрастни, юноши и деца на възраст 2 години и по-големи

Препоръчителната начална доза канакинумаб при пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF е:

- 150 mg при пациенти с телесно тегло > 40 kg
- 2 mg/kg при пациенти с телесно тегло $\geq 7,5$ kg и ≤ 40 kg

Прилага се на всеки четири седмици като единична доза чрез подкожна инжекция.

Ако не се постигне задоволителен клиничен отговор 7 дни след започване на лечението, може да се обмисли прилагането на втора доза канакинумаб 150 mg или 2 mg/kg. Ако впоследствие се постигне пълен терапевтичен отговор, интензифицираната схема на прилагане с 300 mg (или 4 mg/kg при пациенти с тегло ≤ 40 kg) на всеки 4 седмици трябва да се запази.

При пациенти без клинично подобрене се препоръчва лекуващият лекар да преразгледа продължаването на лечението с канакинумаб.



Болест на Still (SJIA и AOSD)

Препоръчителната доза на канакинумаб при пациенти с болест на Still с телесно тегло $\geq 7,5$ kg е 4 mg/kg (до максимум 300 mg), приложена на всеки четири седмици чрез подкожна инжекция. При пациенти без клинично подобрене се препоръчва лекуващият лекар да преразгледа продължаването на лечението с канакинумаб.

Подагрозен артрит

Трябва да се започне или да се оптимизира овладяването на хиперурикемията със съответна урат-понижаваща терапия (УПТ). Канакинумаб трябва да се използва като терапия при нужда за лечение на пристъпите на подагрозен артрит.

Препоръчителната доза канакинумаб при възрастни пациенти с подагрозен артрит е 150 mg, приложени подкожно, като единична доза по време на пристъпа. За постигане на максимален ефект се препоръчва прилагане на канакинумаб колкото е възможно по-рано след появата на пристъпа на подагрозен артрит.

Препоръчва се пациентите, които не се повлияят от първоначалното лечение, да не бъдат повторно лекувани с канакинумаб. При пациентите, които се повлияват и се нуждаят от повторно лечение, трябва да има интервал от поне 12 седмици преди прилагането на новата доза канакинумаб (вж. точка 5.2).

Пропуснати дози

Ако се пропусне инжекция при пациенти с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Still (AOSD или SJIA), тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро, без да се чака следващата планирана доза. Следващите дози трябва да се прилагат през препоръчителните интервали.

Специални популации

Педиатрична популация

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF

Безопасността и ефикасността на канакинумаб при пациенти с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

SJIA

Безопасността и ефикасността на канакинумаб при пациенти със SJIA на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Подагрозен артрит

Няма съответна употреба на канакинумаб в педиатричната популация за показанието подагрозен артрит.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Канакинумаб не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, но клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Карта на пациента

Всички лекари, които предписват Parix, трябва да са запознати с КХП и да информират пациентите/болногледачите относно съдържанието на Картата на пациента, в която се обяснява какво да правят, ако получат симптоми на инфекция или синдром на активиране на макрофагите (MAS), или в случай на ваксиниране преди лечението. Лекарят ще предостави Картата на пациента на всеки пациент/болногледач.

Начин на приложение

За подкожно приложение.

Подходящи за инжектиране са следните места: горната част на бедрото, корема, горната част на ръката или областта на седалището. За да се избегне болезненост на мястото на инжектиране, се препоръчва всеки път, когато продуктът се инжектира, да се избира различно място на инжектиране. Участъци, където целостта на кожата е нарушена, които са с кръвонасядания или покрити с обрив трябва да се избягват. Инжектирането в ръбцова тъкан трябва да се избягва, тъй като може да доведе до недостатъчна експозиция на канакинумаб.

Всеки флакон е за еднократна употреба, при един пациент, за една доза.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болест на Still (AOSD и SJIA)

След подходящо обучение за правилната техника на инжектиране, пациентите или тези, които се грижат за тях, могат да инжектират канакинумаб, ако лекарят сметне това за уместно, и под медицински контрол, когато е необходимо (вж. точка 6.6).

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни, тежки инфекции (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Канакинумаб е свързан с повишена честота на тежки инфекции. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на инфекции по време на и след провеждане на лечение с канакинумаб (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да бъдат внимателни, когато прилагат канакинумаб при пациенти с инфекции, анамнеза за рецидивиращи инфекции или подлежащи състояния, които предразполагат към инфекции.

Лечение на CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и болест на Still (SJA и AOSD)

Лечението с канакинумаб не трябва да бъде започвано или продължавано при пациенти с активни инфекции, изискващи медицинска намеса.

Лечение на подагрозен артрит

Канакинумаб не трябва да се прилага по време на активна инфекция.

Едновременното прилагане на канакинумаб и инхибитори на тумор-некротизиращия фактор (TNF) не се препоръчва, защото може да се повиши риска от тежки инфекции (вж. точка 4.5).

Съобщава се за изолирани случаи на необичайни или опортюнистични инфекции (включително аспергилоза, атипични микобактериални инфекции, херпес зостер) по време на лечението с канакинумаб. Причинно-следствена връзка между канакинумаб и тези събития не може да се изключи.

Скрининг за туберкулоза

Приблизително 12% от пациентите с CAPS, тествани с ППД (пречистен протеинов дериват) кожен тест в хода на клиничните изпитвания, при проследяване показват позитивни резултати от теста, докато са на лечение с канакинумаб, без да имат клинични прояви на латентна или активна туберкуозна инфекция.

Не е известно, дали прилагането на инхибитори на интерлевкин-1 (IL-1) като канакинумаб, повишава риска от реактивиране на туберкулоза. Преди започване на терапията пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на активна и на латентна туберкуозна инфекция. Препоръчва се изследването да включва подробна медицинска анамнеза, особено ако става въпрос за възрастни пациенти. Препоръчва се при всички пациенти да се направят съответните скринингови тестове (напр. туберкулинов кожен тест, тестове за освобождаване на интерферон гама или рентгенография на бял дроб) (могат да се приложат местните препоръки). Пациентите трябва да се следят внимателно за поява на признаци и симптоми на туберкулоза по време на и след приключване на лечението с канакинумаб. На всички пациенти трябва да бъдат дадени указания да потърсят лекарска помощ при поява на признаци и симптоми, предполагащи наличието на туберкулоза (напр. персистираща кашлица, загуба на тегло, субфебрилна температура) по време на лечението с канакинумаб. В случай на преминаване от негативен към позитивен ППД тест, особено при високорискови пациенти, може да се обмислят алтернативни методи за скрининг за туберкуозна инфекция.

Неутропения и левкопения

Неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $[ANC] < 1,5 \times 10^9/l$) и левкопения се наблюдават при прилагане на лекарствени продукти, които инхибират IL-1, включително канакинумаб. Не трябва да се започва лечение с канакинумаб при пациенти с неутропения или левкопения. Препоръчва се броят на белите кръвни клетки (WBC), включително броят на неутрофилите, да се оцени преди започване на лечението и отново след 1 до 2 месеца. При продължително или повторно лечение, се препоръчва също така периодично да се определя броя на WBC в хода на лечението. Ако пациентът получи неутропения или левкопения, броят на WBC трябва да се следи внимателно и да се обмисли преустановяване на лечението.

Неоплазми

Съобщава се за случаи на неоплазми при пациенти, лекувани с канакинумаб. Рискът от развитие на неоплазма при провеждане на анти-интерлевкин (IL)-1 терапия не е установен.

Реакции на свръхчувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на свръхчувствителност при лечение с канакинумаб. Болшинството от тези събития са леки по тежест. По време на клиничното разработване на канакинумаб при повече от 2 600 пациенти не се съобщава за анафилактоидни или анафилактични реакции, които се дължат на лечението с канакинумаб. Въпреки това рискът от тежки реакции на свръхчувствителност, които не са редки при инжектиране на протеини, не може да се изключи (вж. точка 4.3).

Чернодробна функция

В хода на клиничните изпитвания се съобщава за случаи на транзиторно и асимптоматично повишаване на серумните трансаминази или билирубина (вж. точка 4.8).

Ваксинации

Няма налични данни относно риска от вторично предаване на инфекции чрез живи (атенюирани) ваксини при пациенти, лекувани с канакинумаб. Поради тази причина не трябва да се прилагат живи ваксини едновременно с канакинумаб, освен ако ползите не превъзхождат категорично рисковете (вж. точка 4.5).

Препоръчва се преди започване на лечение с канакинумаб при възрастните и при педиатричните пациенти да бъдат направени всички ваксини, според необходимостта, включително пневмококова ваксина и инактивирана противогрипна ваксина (вж. точка 4.5).

Мутация в NLRP3 гена при пациенти с CAPS

Клиничният опит при пациенти с CAPS без потвърдена мутация в NLRP3 гена е ограничен.

Синдром на активиране на макрофагите при пациенти с болест на Still (SJA и AOSD)

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е познато, животозастрашаващо нарушение, което може да се развие при пациенти с ревматични заболявания, особено с болест на Still. Ако се развие MAS или има съмнения за това, изследванията и лечението трябва да започнат колкото се може по-бързо. Лекарите трябва да внимават за появата на симптоми на инфекция или влошаване на болестта на Still, тъй като те могат да доведат до отключване на MAS. Въз основа на опита от клиничните изпитвания канакинумаб не води до повишаване на честотата на MAS при пациентите с болест на Still, но окончателни заключения не могат да се направят.

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Рядко се съобщава за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при пациенти, лекувани с Paris, предимно при пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит (sJIA). Пациентите с DRESS може да се нуждаят от хоспитализация, тъй като този синдром може да бъде летален. Ако се появят признаци и симптоми на DRESS и не може да се установи алтернативна етиология, Paris трябва да се преустанови и да се обмисли друго лечение.

Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,6 mg полисорбат 80 във всеки флакон. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. На пациента/болногледача трябва да бъдат дадени указания да уведомят лекаря, ако те или тяхното дете имат/има установени алергии.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействията между канакинумаб и другите лекарствени продукти не са изследвани в официални проучвания.

Прилагането на друг IL-1 блокер в комбинация с инхибитори на TNF е свързано с повишена честота на тежки инфекции. Не се препоръчва употребата на канакинумаб с инхибитори на TNF, защото може да се повиши рискът от сериозни инфекции.

Експресията на хепатитните CYP450 ензими може да бъде потисната от цитокините, които стимулират хроничното възпаление, като интерлевкин-1 бета (IL-1 бета). Следователно експресията на CYP450 може да бъде възобновена при прилагане на мощна, инхибираща цитокините терапия, като канакинумаб. Това е от клинично значение за субстратите на CYP450 с тесен терапевтичен индекс, при които дозата се адаптира индивидуално. При започване на лечение с канакинумаб при пациенти, лекувани с лекарствени продукти от този вид, се препоръчва да се проведе терапевтичен мониторинг по отношение на ефекта или концентрацията на активното вещество и ако е необходимо да се коригират индивидуалните дози на лекарствения продукт.

Липсват данни както за ефектите на живите ваксини върху пациенти, получаващи канакинумаб, така и относно вторично предаване на инфекции при живи ваксини. Поради тази причина живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно с канакинумаб, освен ако ползите не превъзхождат категорично рисковете. В случай, че е показано прилагането на жива ваксина след започване на лечение с канакинумаб, се препоръчва да се изчака поне 3 месеца след прилагане на последната инжекция канакинумаб и преди следващата доза (вж. точка 4.4).

Резултатите от проучване при здрави възрастни индивиди показват, че прилагането на единична доза канакинумаб 300 mg не оказва влияние върху индукцията и продължителността на анти тяло-отговорите след имунизация с противогрипни ваксини или менингококови ваксини, базирани на гликопротеини.

Резултатите от 56-седмично открито проучване при пациенти с CAPS на възраст 4 години и по-малки показва, че всички пациенти, при които са приложени неживи стандартни ваксини в детска възраст, са образували протективни нива на антителата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Препоръчва се жените да използват ефективна контрацепция по време на лечението с канакинумаб и в продължение на 3 месеца след прилагане на последната доза.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на канакинумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Рискът за плода/майката не е установен. Поради това се препоръчва жените, които са бременни или желаят да забременеят, да бъдат лекувани само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Проучванията при животни показват, че канакинумаб преминава през плацентата и може да бъде установен в плода. Липсват данни при хора, но, тъй като канакинумаб е имуноглобулин от клас G (IgG1), се очаква трансплацентарен транспорт при хора. Клиничната значимост на този факт е неизвестна. Независимо от това, не се препоръчва прилагането на живи ваксини при новородени с експозиция на канакинумаб *in utero*, в продължение на 16 седмици след прилагане на последната доза канакинумаб на майката преди раждането. Препоръчва се на жените, при които е прилаган канакинумаб по време на бременността, да бъдат дадени указания да предупредят лекаря на бебето за това, преди да бъдат приложени каквито и да е ваксини на новороденото дете.

Кърмене

Не е известно дали канакинумаб се екскретира в кърмата. Поради това се препоръчва решението дали да се кърми по време на терапията с канакинумаб да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Проучванията при животни показват, че мишите анти-миши IL-1 бета-антитела нямат нежелани ефекти върху развитието на кърмените малки на мишки и че антителата преминават в тях (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Официални проучвания относно потенциалното влияние на канакинумаб върху фертилитета при хора не са провеждани. Канакинумаб няма ефект върху параметрите на мъжкия фертилитет при мармозетки (*C. jacchus*). Мишите анти-миши IL-1 бета-антитела нямат нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски мишки (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Paris повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Лечението с Paris може да доведе до замаяност/световъртеж или астения (вж. точка 4.8). Пациенти, които получат такива симптоми по време на лечението с Paris, трябва да изчакат това състояние да отшуми напълно, преди да извършват задачи, които изискват преценка или двигателни умения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са инфекции, предимно на горните дихателни пътища. Не се наблюдава промяна във вида или честотата на нежеланите реакции при дългосрочно приложение.

Съобщава се за случаи на реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с канакинумаб (вж. точки 4.3 и 4.4).

Съобщава се за случаи на опортюнистични инфекции при пациенти, лекувани с канакинумаб (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA – по системно-органни класове. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота, най-честите на първо място. Категориите по честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Табличен списък на нежеланите реакции

MedDRA Системо- органен клас	Показания: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, подагрозен артрит
Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително пневмония, бронхит, грип, вирусна инфекция, синусит, ринит, фарингит, тонзилит, назофарингит, инфекция на горни дихателни пътища) Инфекция на ухото Целулит Гастроентерит Инфекция на пикочните пътища
Чести	Вулвовагинална кандидоза
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност/световъртеж
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Болка в горната част на корема ¹
Нечести	Гастроезофагеална рефлуксна болест ²
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Реакция на мястото на инжектиране
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Атралгия ¹
Чести	Мускулно-скелетна болка ¹ Болка в гърба ²
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Умора/астения ²
Изследвания	
Много чести	Намаляване на креатининовия бъбречен клирънс ^{1,3} Протеинурия ^{1,4} Левкопения ^{1,5}
Чести	Неутропения ⁵
Нечести	Намаляване на броя на тромбоцитите ⁵
¹ При SJIA ² При подагрозен артрит ³ Въз основа на изчисления креатининов клирънс, в повечето случаи е транзиторно ⁴ В повечето случаи представена като транзиторни следи на белтък в урината до 1+, определен чрез тест-лента ⁵ Вижте по-долу за повече информация	

Болест на Still (SJIA и AOSD)

Сборен анализ за SJIA и AOSD

В клиничните проучвания общо 445 пациенти със SJIA на възраст от 2 до < 20 години са получавали канакинумаб, включително 321 пациенти на възраст от 2 до < 12 години, 88 пациенти на възраст от 12 до < 16 години и 36 пациенти на възраст от 16 до < 20 години. Сборният анализ за безопасност за всички пациенти със SJIA показва, че в подгрупата на млади възрастни пациенти със SJIA на възраст от 16 до < 20 години, профилът на безопасност на

канакинумаб е в съответствие с този, наблюдаван при пациенти със SJIA на възраст под 16 години. Профилът на безопасност на канакинумаб при пациенти с AOSD в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (GDE01T), проведено при 36 възрастни пациенти (на възраст от 22 до 70 години) е подобен на този, наблюдаван при пациенти със SJIA.

Описание на избрани нежелани реакции

Дългосрочни данни и лабораторни отклонения при пациенти с CAPS

По време на клиничните изпитвания с канакинумаб при пациенти с CAPS средните стойности на хемоглобина се повишават, а тези на белите кръвни клетки, неутрофилите и тромбоцитите се понижават.

Повишаване на трансаминазите се наблюдава рядко при пациенти с CAPS.

Асимптоматично и леко повишаване на серумния билирубин се наблюдава при лекувани с канакинумаб пациенти с CAPS, без да има съпътстващо повишаване на трансаминазите.

При дългосрочните отворени проучвания с повишаване на дозата, случаите на инфекции (гастроентерит, инфекция на дихателните пътища, инфекция на горните дихателни пътища), повръщане и замаяност са по-чести в групата с доза 600 mg или 8 mg/kg, отколкото в групите с друга доза.

Лабораторни отклонения при пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF

Неутрофили

Въпреки че понижение на броя на неутрофилите $\geq$ Степен 2 възниква при 6,5% от пациентите (често), а понижение Степен 1 възниква при 9,5% от пациентите, пониженията като цяло са транзиторни и инфекция, свързана с неутропения, не е била идентифицирана като нежелана реакция.

Тромбоцити

Въпреки че понижение на броя на тромбоцитите ($\geq$ Степен 2) настъпва при 0,6% от пациентите, кръвене не е било идентифицирано като нежелана реакция. Леко и транзиторно понижение на броя на тромбоцитите Степен 1 настъпва при 15,9% от пациентите, без да има никакви нежелани събития, свързани с кръвене.

Лабораторни отклонения при пациенти със SJIA

Хематология

В цялостната програма при SJIA, преходно понижаване на броя на белите кръвни клетки (WBC) $\leq 0,8 \times$ ДГН се съобщава при 33 пациенти (16,5%).

В цялостната програма при SJIA, преходно понижаване в абсолютния брой на неутрофилите (ANC) до под $1 \times 10^9/l$ се съобщава при 12 пациенти (6,0%).

В цялостната програма при SJIA, преходно понижаване в броя на тромбоцитите ($<$ ДГН) е наблюдавано при 19 пациенти (9,5%).

ALT/AST

В цялостната програма при SJIA висок ALT и/или AST $> 3 \times$ горна граница на нормата (ГГН) се съобщават при 19 пациенти (9,5%).

Лабораторни отклонения при пациенти с подагрозен артрит

Хематология

Понижение в броя на белите кръвни клетки (WBC) $\leq 0,8 \times$ долна граница на нормата (ДГН) се съобщава при 6,7% от пациентите, лекувани с канакинумаб спрямо 1,4% от пациентите, лекувани с триамцинолон ацетонид. Понижение в абсолютния брой на неутрофилите (ANC) до

под $1 \times 10^9/l$ се съобщава при 2% от пациентите в сравнителните изпитвания. Наблюдавани са също така изолирани случаи на $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (вж. точка 4.4).

Леко ($< ДГН$ и $> 75 \times 10^9/l$) и преходно понижение в броя на тромбоцитите се наблюдава с по-висока честота (12,7%) при канакинумаб спрямо сравнителното лекарство (7,7%) по време на активно контролираните клинични проучвания при пациенти с подагрозен артрит.

Пикочна киселина

В хода на сравнителни проучвания при подагрозен артрит след лечение с канакинумаб се наблюдава повишение в нивото на пикочната киселина (0,7 mg/dl на 12-та седмица и 0,5 mg/dl на 24-та седмица). В друго проучване, при пациенти, започнали УПТ, не се наблюдава повишение на пикочната киселина. Повишаване на пикочната киселина не се наблюдава при клинични изпитвания в популация без подагрозен артрит (вж. точка 5.1).

АЛАТ/АСАТ

Наблюдавани са средно повишение и медиана на повишението на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) съответно 3,0 U/l и 2,0 U/l и на аспартат аминотрансферазата (АСАТ) съответно 2,7 U/l и 2,0 U/l, от изходно ниво до края на проучването, в групите на лечение с канакинумаб спрямо групите на триамцинолон ацетонид, обаче честотата на клинично значимите промени (≥ 3 x горна граница на нормата) е по-висока при пациентите, лекувани с триамцинолон ацетонид (2,5% както за АСАТ, така и за АЛАТ) спрямо пациентите, лекувани с канакинумаб (1,6% за АЛАТ и 0,8% за АСАТ).

Триглицериди

В активно контролирани проучвания при подагрозен артрит се наблюдава средно повишение на триглицеридите от 33,5 mg/dl при пациентите на лечение с канакинумаб спрямо слабо понижение от -3,1 mg/dl при пациентите на триамцинолон ацетонид. Процентът на пациентите с повишение на триглицеридите > 5 x горна граница на нормата (ГГН) е 2,4% при канакинумаб и 0,7% при триамцинолон ацетонид. Клиничната значимост на тези наблюдения е неизвестна.

Дългосрочни данни от обсервационно проучване

Общо 243 пациенти с CAPS (85 педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 до ≤ 17 години и 158 възрастни пациенти на възраст ≥ 18 години) са лекувани с канакинумаб в рутинна клинична практика при дългосрочно проучване по регистър (средно 3,8 години експозиция на канакинумаб). Профилът на безопасност на канакинумаб, наблюдаван след дългосрочно лечение при тези условия, е в съответствие с наблюденията по време на интервенционалните проучвания при пациенти с CAPS.

Педиатрична популация

Има 80 педиатрични пациенти с CAPS (на възраст 2-17 години), лекувани с канакинумаб по време на интервенционалните проучвания. Като цяло няма клинично значима разлика в профила на безопасност и поносимост на канакинумаб при педиатрични пациенти спрямо общата CAPS популация (включваща възрастни и педиатрични пациенти, $N=211$), включително общата честота и тежест на инфекциозните епизоди. Инфекции на горните дихателни пътища са най-често съобщаваните случаи на инфекция.

Освен това 6 педиатрични пациенти на възраст под 2 години са оценени в рамките на малко отворено клинично проучване. Профилът на безопасност на канакинумаб изглежда подобен на този при пациентите на възраст 2 години и повече.

Има 102 пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF (на възраст 2-17 години), които са лекувани с канакинумаб по време на 16-седмично проучване. Като цяло няма клинично значима разлика в профила на безопасност и поносимост на канакинумаб при педиатричните пациенти спрямо общата популация.

Популация в старческа възраст

Няма значима разлика в профила на безопасност, наблюдаван при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Докладваният опит при предозиране е ограничен. В ранни клинични проучвания, пациенти и здрави доброволци получават високи дози до 10 mg/kg, приложени интравенозно или подкожно, без данни за остра токсичност.

В случай на предозиране се препоръчва пациентите да бъдат наблюдавани за поява на симптоми и признаци на нежелани реакции и незабавно да се започне съответното симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC08

Механизъм на действие

Канакинумаб е човешко IgG1/κ моноклонално антитяло, насочено срещу човешкия интерлевкин-1 бета (IL-1 бета). Канакинумаб се свързва с висок афинитет специфично към човешкия IL-1 бета и неутрализира биологичната му активност, блокирайки взаимодействието му с IL-1 рецепторите, като по този начин предотвратява индуцираната от IL-1 бета генна активация и продукцията на медиатори на възпалението.

Фармакодинамични ефекти

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF

В клиничните проучвания пациентите с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF, които имат неконтролируема свръхпродукция на IL-1 бета, показват бърз и траен клиничен отговор към терапията с канакинумаб, т.е. лабораторните показатели като С-реактивен протеин (CRP), серумни нива на амилоид А (SAA), повишен брой неутрофили и тромбоцити и левкоцитоза бързо се връщат към нормалните стойности.

Болест на Still (SJIA и AOSD)

Болестта на Still при възрастни и системният ювенилен хроничен артрит са тежки автоинфламаторни заболявания, предизвикани от вродения имунитет чрез освобождаване на проинфламаторни цитокини, ключовият от които е IL-1-beta.

Най-честите характеристики на SJIA и AOSD включват повишена температура, обрив, хепатоспленомегалия, лимфаденопатия, полисерозит и артрит. Лечението с канакинумаб води до бързо и трайно подобрене, както на ставните, така и на системните характеристики на SJIA

със значимо понижаване на броя на възпалените стави, бързо преминаване на състоянието на повишена температура и намаляване на острофазовите маркери при болшинството от пациентите (вж. “Клинична ефикасност и безопасност”).

Подагрозен артрит

Пристъпът на подагрозен артрит се предизвиква от уратни кристали (мононатриев урат монохидрат), отложени в ставите и заобикалящата ги тъкан, които активират присъстващите макрофаги да произвеждат IL-1 бета чрез комплекса NALP3 инфламазома. Активирането на макрофагите и съпътстващата свръхпродукция на IL-1 бета води до остър, болезнен възпалителен отговор. Други активатори на вродения имунитет, такива като ендогенни агонисти на toll-like рецепторите, могат да допринесат за транскрипционната активация на IL-1 бета гена, иницирайки пристъп на подагрозен артрит. След лечение с канакинумаб възпалителните маркери като CRP или SAA и признаците на остро възпаление (напр. болка, оток, зачервяване) в засегнатата става бързо отшумяват.

Клинична ефикасност и безопасност

CAPS

Ефикасността и безопасността на канакинумаб са доказани при общо 211 възрастни и педиатрични пациенти с вариращи степени на тежест на заболяването и различни фенотипове на CAPS (включват се FCAS/FCU, MWS, и NOMID/CINCA). В основното проучване са включени само пациенти с доказана мутация на NLRP3.

В проучването фаза I/II лечението с канакинумаб показва бърз лечебен ефект с изчезване или клинично значимо повлияване на симптомите в рамките на един ден след прилагане на дозата. Лабораторните показатели като високи CRP и SAA, повишен брой на неутрофилите и тромбоцитите бързо се нормализират в рамките на дни след прилагане на инжекцията с канакинумаб.

Основното многоцентрово 48-седмично проучване се състои от три етапа, т.е. 8-седмичен отворен период (Етап I), 24-седмичен рандомизиран, двойносляп, плацебо-контролиран период с прекъсване на терапията (Етап II), следван от 16-седмичен отворен период (Етап III). Целта на проучването е да се оцени ефикасността, безопасността и поносимостта на канакинумаб (150 mg или 2 mg/kg на всеки 8 седмици) при пациенти с CAPS.

- Етап I: Пълен клиничен и имунологичен отговор към канакинумаб (дефинира се на базата на цялостната лекарска оценка на автоинфламаторния статус и кожното заболяване $\leq$ минимални и стойностите на CRP или SAA < 10 mg/l) се наблюдава при 97% от пациентите и възниква в рамките на 7 дни от започване на лечението. При направената от лекаря клинична оценка се наблюдава значимо повлияване на активността на автоинфламаторното заболяване: цялостна оценка на активността на автоинфламаторното заболяване, оценка на кожното заболяване (уртикариален кожен обрив), артралгия, миалгия, главоболие/мигрена, конюнктивит, умора/неразположение, оценка на други свързани симптоми и оценка на пациентите по отношение на симптомите.
- Етап II: В периода на прекъсване на терапията по време на основното проучване, първичната крайна точка е определена като процентът пациенти, при които има рецидив/обостряне на заболяването: нито един (0%) от пациентите, рандомизирани на канакинумаб, няма обостряне на заболяването спрямо 81% от пациентите, рандомизирани на плацебо.
- Етап III: Пациентите, които са лекувани с плацебо през Етап II и имат обостряне на заболяването, след като се връщат към отворен прием на канакинумаб в продължението на проучването, отново получават и запазват клиничния и серологичен отговор.

Таблица 2 Таблично представено обобщение на ефикасността в проучване фаза III, основен плацебо-контролиран период на прекъсване на терапията (Етап II)

Проучване фаза III, основен плацебо-контролиран период на прекъсване на терапията (Етап II)			
	Канакинумаб N=15 n(%)	Плацебо N=16 n(%)	р- стойност
Първична крайна точка (обостряне на заболяването)			
Процент пациенти с обостряне на заболяването през Етап II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Маркери за възпаление*			
С-реактивен протеин, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Серумен амилоид А, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* средна (медиана) промяна от началото на Етап II			

Проведени са две отворени, неконтролирани, дългосрочни, фаза III проучвания. Едното от тях е проучване за безопасност, поносимост и ефикасност на канакинумаб при пациенти с CAPS. Общата продължителност на лечението варира от 6 месеца до 2 години. Другото е отворено проучване, което оценява ефикасността и безопасността на канакинумаб при пациенти от японски произход с CAPS в продължение на 24 седмици, с фаза на продължение до 48 седмици. Първичната цел е да се оцени процентът пациенти без рецидив на 24-та седмица, включително тези, при които дозата е била повишена.

В сборния анализ на ефикасността в рамките на двете проучвания, 65,6% от пациентите, които преди това не са били лекувани с канакинумаб, постигат пълен терапевтичен отговор при доза 150 mg или 2 mg/kg, докато 85,2% от пациентите постигат пълен терапевтичен отговор при всяка доза. От пациентите, лекувани с 600 mg или 8 mg/kg (или дори с по-висока доза), 43,8% постигат пълен терапевтичен отговор. При пациентите на възраст 2 до < 4 години по-малко постигат пълен терапевтичен отговор (57,1%), отколкото при по-големите педиатрични пациенти и възрастните пациенти. От пациентите, постигнали пълен терапевтичен отговор, 89,3% го поддържат без рецидив.

Опитът от отделни пациенти, постигнали пълен терапевтичен отговор след повишаване на дозата до 600 mg (8 mg/kg) на всеки 8 седмици, предполага, че по-високата доза може да бъде от полза при пациенти, непостигнали пълен терапевтичен отговор или които не успяват да го поддържат с препоръчителните дози (150 mg или 2 mg/kg при пациенти с телесно тегло ≥ 15 kg и ≤ 40 kg). По-висока доза е прилагана по-често при пациенти на възраст 2 до < 4 години и при пациенти със симптоми на NOMID/CINCA, отколкото при пациентите с FCAS или MWS.

Проведено е 6-годишно обсервационно проучване по регистър за предоставяне на данни за дългосрочната безопасност и ефикасност на лечението с канакинумаб при педиатрични и възрастни пациенти с CAPS в рутинната клинична практика. Проучването включва 243 пациенти с CAPS (включително 85 пациенти на възраст под 18 години). Активността на заболяването е оценена като липса на активност или лека/умерена активност при повече от 90% от пациентите във всички времеви точки на проучването след изходното ниво и медианата на серологичните маркери на възпаление (CRP и SAA) е в границите на нормата (< 10 mg/литър) във всички времеви точки след изходното ниво. Въпреки че приблизително 22% от пациентите, получаващи канакинумаб, са имали нужда от коригиране на дозата, само малък процент пациенти (1,2%) са преустановили лечението с канакинумаб поради липса на терапевтичен ефект.

Педиатрична популация

Интервенционалните изпитвания с канакинумаб при пациенти с CAPS включват общо 80 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 17 години (приблизително половината от тях са лекувани на база mg/kg). Като цяло няма клинично значими разлики в ефикасността и профилите на безопасност и поносимост на канакинумаб при педиатричните пациенти спрямо общата CAPS популация. Болшинството от педиатричните пациенти постигат подобрене на клиничните симптоми и на маркерите за възпаление (напр. SAA и CRP).

Проведено е 56-седмично отворено проучване за оценка на ефикасността, безопасността и поносимостта на канакинумаб при педиатрични пациенти с CAPS на възраст ≤ 4 години. Седемнадесет пациенти (включително 6 пациенти на възраст под 2 години) са оценени, като са използвани базирани на теглото начални дози от 2-8 mg/kg. Проучването също така оценява ефекта на канакинумаб върху образуването на антитела след прилагане на стандартните ваксини в детска възраст. Не се наблюдава разлика по отношение на безопасността или ефикасността при пациентите на възраст под 2 години спрямо пациентите на възраст 2 години и повече. Всички пациенти, при които са приложени неживи стандартни ваксини в детска възраст (N=7), са образували протективни нива на антителата.

TRAPS, HIDS/MKD и FMF

Ефикасността и безопасността на канакинумаб при лечение на TRAPS, HIDS/MKD и FMF са доказани в едно основно 4-етапно проучване фаза III (N2301), включващо три отделни кохорти с различни заболявания.

- Етап I: Пациентите от всяка кохорта на възраст 2 години и по-големи са включени в 12-седмичен скринингов период, по време на който биват оценени по отношение на настъпване на рецидив на заболяването.
- Етап II: Пациентите с рецидив на заболяването са рандомизирани за 16-седмичен, двойнослеп, плацебо-контролиран период на лечение да получават или 150 mg канакинумаб (2 mg/kg при пациентите с телесно тегло ≤ 40 kg) подкожно (s.c.) или плацебо на всеки 4 седмици. За пациентите на възраст > 28 дни, но < 2 години, е било позволено да бъдат включени в проучването директно в откритото рамо на Етап II като нерандомизирани пациенти (и са били изключени от първичния анализ за ефикасност).
- Етап III: Пациентите, завършили 16-седмичния период на лечение и класифицирани като респондери, са рандомизирани отново за 24-седмичен, двойнослеп период на намаляване на дозата, по време на който получават или канакинумаб 150 mg (2 mg/kg при пациенти ≤ 40 kg) s.c., или плацебо на всеки 8 седмици.
- Етап IV: На всички пациенти от Етап III, лекувани с канакинумаб, е било позволено да се включат в 72-седмичен открит период на продължаване на лечението.

Общо 185 пациенти на възраст 28 дни и по-големи са включени в проучването и общо 181 пациенти на възраст 2 години и по-големи са били рандомизирани в Етап II на проучването.

Първичната крайна точка за ефикасност за рандомизирания период на лечение (Етап II) е процентът на респондерите в рамките на всяка кохорта, при които има намаляване на индекса за рецидив на заболяването на ден 15 и нямат нов рецидив през остатъка от 16-седмичния период на лечение (дефинирано като пълен отговор). Намаляване на индекса за рецидив на заболяването се дефинира като наличие на Глобална оценка на лекаря (Physician's Global Assessment - PGA) на активността на заболяването < 2 („минимална активност“ или „липса на заболяване“) и CRP в рамките на нормата (≤ 10 mg/l) или понижение $\geq 70\%$ от изходното ниво. Нов рецидив се дефинира като PGA скор ≥ 2 („леко, умерено или тежко заболяване“) и CRP ≥ 30 mg/l. Вторичните крайни точки, всичките базирани на резултатите от 16-седмичния период на лечение (края на Етап II), включват процента пациенти, постигнали PGA скор < 2 , процента пациенти със серологична ремисия (дефинирана като CRP ≤ 10 mg/l) и процента пациенти с нормализирани нива на серумен амилоид А (SAA) (дефинирани като SAA ≤ 10 mg/l).

По отношение на първичната крайна точка за ефикасност канакинумаб превъзхожда плацебо във всичките три кохорти със съответно заболяване. Канакинумаб също така показва по-висока ефикасност спрямо плацебо и по отношение на вторичните крайни точки за PGA < 2 и CRP

≤ 10 mg/l във всичките три кохорти. По-висок процент пациенти имат нормализиране на SAA (≤ 10 mg/l) на седмица 16 при лечение с канакинумаб спрямо плацебо във всичките три кохорти, със статистически значима разлика, наблюдавана при пациентите с TRAPS (вж. по-долу Таблица 3 с резултатите от проучването).

Таблица 3 Таблично обобщение на ефикасността в проучване фаза III, основен, рандомизиран, плацебо-контролиран период на лечение (Етап II)

Проучване фаза III, основен, рандомизиран, плацебо-контролиран период на лечение (Етап II)			
	Канакинумаб n/N (%)	Плацебо n/N (%)	p-стойност
Първична крайна точка (рецидив на заболяването) – Процент пациенти, при които има намаляване на индекса за рецидив на заболяването на ден 15 и нямат нов рецидив през остатъка от 16-седмичния период на лечение			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	< 0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Вторични крайни точки (заболяване и маркери на възпаление)			
Глобална оценка на лекаря < 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**
C-реактивен протеин ≤ 10 mg/l			
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**
Серумен амилоид A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=брой отговорили; N=брой оценени пациенти			
* Показва статистическа значимост (едностранно) при ниво 0,025 въз основа на точен тест на Фишер			
** Показва статистическа значимост (едностранно) при ниво 0,025 въз основа на логистичен регресионен модел в съответната терапевтична група и съответните изходни нива на PGA, CRP или SAA, като пояснителни променливи във всяка кохорта			

Възходящо титриране

В Етап II на проучването пациентите, лекувани с канакинумаб, при които продължава да има активност на заболяването, получават допълнителна доза 150 mg (или 2 mg/kg при пациентите ≤ 40 kg) в рамките на първия месец. Тази допълнителна доза може да се приложи 7 дни след прилагане на първата лечебна доза. Всички пациенти, при които има възходящо титриране, остават на повишената доза 300 mg (или 4 mg/kg при пациентите ≤ 40 kg) на всеки 4 седмици.

В експлораторен анализ на първичната крайна точка се наблюдава, че при пациентите с незадоволителен отговор към лечението след прилагане на първата доза, възходящото титриране в рамките на първия месец до доза 300 mg (или 4 mg/kg) на всеки 4 седмици е довело до допълнително подобрение по отношение на контрола на рецидива, намалило е активността на заболяването и е нормализирало нивата на CRP и SAA.

Педиатрични пациенти:

Двама нерандомизирани пациенти с HIDS/MKD на възраст > 28 дни, но < 2 години, са включени в проучването и получават канакинумаб. Единият пациент има намаляване на индекса за рецидив на заболяването на ден 15 след получаване на единична доза канакинумаб 2 mg/kg, но е спрял лечението след тази първа доза поради получаване на сериозни нежелани събития (панцитопения и чернодробна недостатъчност). Този пациент е включен в проучването

с анамнеза за имунна тромбоцитопенична пурпура и активно заболяване, свързано с нарушена чернодробна функция. Вторият пациент е получил стандартна начална доза канакинумаб 2 mg/kg и допълнителна доза 2 mg/kg на седмица 3, която е титрирана възходящо на седмица 5 така, че да получава доза 4 mg/kg на всеки 4 седмици до края на Етап II на проучването. Намаляване на индекса за рецидив на заболяването е постигнато на седмица 5 и пациентът не е имал нов рецидив до края на Етап II на проучването (седмица 16).

Болест на Still (SJIA и AOSD)

SJIA

Ефикасността на канакинумаб за лечение на активен SJIA е оценена в две основни проучвания фаза III (G2305 и G2301). Включените пациенти са на възраст 2 до < 20 години (средна възраст 8,5 години и средна продължителност на заболяването 3,5 години на изходно ниво) и имат активно заболяване, дефинирано като ≥ 2 стави с активен артрит, повишена температура и повишен CRP.

Проучване G2305

Проучване G2305 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, 4-седмично проучване, оценяващо краткосрочната ефикасност на канакинумаб при 84 пациенти, рандомизирани да получават единична доза от 4 mg/kg (до 300 mg) канакинумаб или плацебо. Първичната крайна цел е процентът пациенти на 15-ия ден, постигнали минимум 30% подобрене в педиатричните критерии за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR), адаптирани да включват и липса на фебрилитет. Лечението с канакинумаб подобрява всички педиатрични ACR скорове на отговора при сравнение с плацебо на 15-ия и 29-ия ден (Таблица 4).

Таблица 4 Педиатричен ACR отговор и статус на заболяването на 15-ия и 29-ия ден

	Ден 15		Ден 29	
	Канакинумаб N=43	Плацебо N=41	Канакинумаб N=43	Плацебо 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%
Неактивно заболяване	33%	0%	30%	0%
Терапевтичната разлика за всички ACR скорове е сигнификантна ($p \leq 0,0001$)				

Резултатите за компонентите на адаптирания педиатричен ACR, включващ системни и свързани с артрит компоненти, са в съответствие с общите резултати на ACR отговора. На 15-ия ден медианата на промяната спрямо изходно ниво в броя на ставите с активен артрит и ограничена подвижност е -67% и -73% за канакинумаб (N=43), съответно при сравнение с медианата на промяната от 0% и 0% за плацебо (N=41). Средната промяна в скор за болка на пациентите (0-100 mm зрителна аналогова скала) на 15-ия ден е -50,0 mm за канакинумаб (N=43), при сравнение с +4,5 mm за плацебо (N=25). Средната промяна в скор за болка при пациентите, лекувани с канакинумаб, е съпоставима на 29-ия ден.

Проучване G2301

Проучване G2301 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, проучване с прекъсване на лечението за превенция на рецидив с канакинумаб. Проучването се състои от две части с две независими първични крайни точки (успешно намаляване на кортикостероида и време до рецидива). В Етап I (отворено проучване) са включени 177 пациенти, които получават 4 mg/kg (до 300 mg) канакинумаб, приложен на всеки 4 седмици до максимум 32 седмици. Пациентите в Етап II (двойносляпо) получават или канакинумаб 4 mg/kg, или плацебо на всеки 4 седмици до появата на 37 случая на рецидив.

Намаляване на дозата на кортикостероида:

От общо 128 пациенти, които са включени в Етап I и приемат кортикостероиди, 92 се опитват да намалят дозата на кортикостероида. Петдесет и седем (62%) от 92-мата пациенти, които се опитват да намалят дозата на кортикостероида, успяват да намалят дозата, а 42 (46%) спират кортикостероида.

Време до рецидива:

Пациентите, приемащи канакинумаб в Етап II, имат 64% по-нисък риск от рецидив спрямо пациентите от групата на плацебо (коефициент на риска 0,36; 95% CI: 0,17 до 0,75; $p=0,0032$). Шестдесет и трима от 100-те пациенти, включени в Етап II, независимо от това дали в групата на плацебо или канакинумаб, не получават рецидив по време на периода на наблюдение (до максимум 80 седмици).

Резултати, свързани със здравето и качеството на живот, в проучвания G2305 и G2301

Лечението с канакинумаб води до клинично значимо подобрене във физическото състояние и качеството на живот на пациентите. В проучване G2305 подобрието по въпросника за оценка на здравето в детството, оценено по метода на най-малките квадрати (Childhood Health Assessment Questionnaire Least Squares means) е 0,69 за канакинумаб спрямо плацебо, което представлява 3,6 пъти минималната клинично значима разлика от 0,19 ($p=0,0002$). Медианата на подобрието спрямо изходното ниво в края на Етап I на проучване G2301 е 0,88 (79%). Статистически значимо подобрене на скората на въпросника за детско здраве-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) се съобщава при канакинумаб спрямо плацебо в проучване G2305 (физическо състояние $p=0,0012$; психосоциално състояние $p=0,0017$).

Сборен анализ на ефикасността

Данните от първите 12 седмици на лечение с канакинумаб от проучвания G2305, G2301 и продължението на проучването са обединени да оценят поддържането на ефикасност. Тези данни показват подобно подобрене спрямо изходното ниво до 12-та седмица в адаптирания педиатричен ACR отговор и неговите компоненти спрямо тези, наблюдавани в плацебо-контролираното проучване (G2305). На 12-та седмица адаптираните педиатрични ACR30, 50, 70, 90 и 100 отговори са съответно: 70%, 69%, 61%, 49% и 30%, а 28% от пациентите имат неактивно заболяване ($N=178$).

Въпреки ограничените данни от клиничните изпитвания се предполага, че пациентите, които не се повлияват от тоцилизумаб или анакинра, може да се повлияят от канакинумаб.

Проучване G2301E1

Ефикасността, наблюдавана в проучвания G2305 и G2301, се поддържа в отвореното дългосрочно продължение на проучването G2301E1. От 270 пациенти със SJA в проучването, 147 пациенти са получавали лечение с канакинумаб в проучвания G2305 или G2301 (Кохорта I), а 123 пациенти не са лекувани с канакинумаб (Кохорта II). Медианата на продължителността на лечението при пациентите в Кохорта I е 3,2 години (най-много до 5,2 години), а при пациентите в Кохорта II е 1,8 години (най-много до 2,8 години). В продължението на проучването, на всички пациенти се прилага канакинумаб 4 mg/kg (до максимум 300 mg) на всеки 4 седмици. В двете кохорти, на пациентите които са добре контролирани респондери (ретроспективно дефиниран като адаптиран педиатричен ACR ≥ 90) и не са изисквали съпътстващо приложение на кортикостероиди, е позволено да бъде намалена дозата канакинумаб до 2 mg/kg на всеки 4 седмици (62/270; 23%).

Проучване G2306

Проучване G2306 е отворено проучване, оценяващо запазването на терапевтичния отговор при намаляване на дозата канакинумаб (2 mg/kg на всеки 4 седмици) или удължаване на интервалите на приложение на дозата (4 mg/kg на всеки 8 седмици) при пациенти със SJA, при които се прилага канакинумаб 4 mg/kg на всеки 4 седмици. Седемдесет и пет пациенти на възраст от 2 до 22 години с неактивен статус на заболяването в продължение на поне 6 последователни месеца (клинична ремисия) при приложение на канакинумаб като монотерапия, включително пациенти с неактивен статус на заболяването след преустановяване

на съпътстващ прием на кортикостероиди и/или метотрексат в продължение на поне 4 седмици, са рандомизирани да получават канакинумаб 2 mg/kg на всеки 4 седмици (N=38) или канакинумаб 4 mg/kg на всеки 8 седмици (N=37). След 24 седмици 71% (27/38) от пациентите, при които е прилагана намалената доза (2 mg/kg на всеки 4 седмици) и 84% (31/37) от пациентите, при които дозата е прилагана на по-големи интервали (4 mg/kg на всеки 8 седмици), са успели да запазят неактивен статус на заболяването в продължение на 6 месеца. От пациентите в клинична ремисия, които са продължили с допълнително намаляване на дозата (1 mg/kg на всеки 4 седмици) или удължаване на интервалите на приложение (4 mg/kg на всеки 12 седмици), съответно 93% (26/28) и 91% (30/33) са успели да запазят неактивен статус на заболяването в продължение на 6 месеца. На пациентите с неактивно заболяване в продължение на 6 допълнителни месеца, при приложение на тази най-ниска доза, е позволено да преустановят лечението с канакинумаб. Общо 33% (25/75) от пациентите, рандомизирани в рамената с намаляване на дозата или удължаване на интервалите на приложение на дозата, са успели да преустановят лечението с канакинумаб и да запазят неактивен статус на заболяването в продължение на 6 месеца. Честотата на нежеланите събития в двете терапевтични рамена е подобна на честотата, наблюдавана при пациентите, лекувани с канакинумаб 4 mg/kg на всеки 4 седмици.

AOSD

Ефикасността на канакинумаб 4 mg/kg (до максимум 300 mg), прилаган на всеки 4 седмици при пациенти с AOSD в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 36 пациенти (на възраст от 22 до 70 години) е сравнима с тази, наблюдавана при пациенти със SJA. В проучването GDE01T по-голямата част от пациентите (12/18, 66,7%) в групата с канакинумаб, спрямо групата с плацебо (7/17, 41,2%), са показали подобрение спрямо изходното ниво в Скората за активност на заболяването 28 и скорост на утаяване на еритроцитите (DAS28-ESR) > 1,2 на седмица 12, което не достига статистическа значимост (вероятностно съотношение 2,86, разлика в лечението [%] 25,49 [95% CI: 9,43, 55,80]). До седмица 4, 7 от 18 пациенти (38,9%), лекувани с канакинумаб, вече са постигнали DAS28-ESR ремисия, спрямо 2 от 17 пациенти (11,8%), приемащи плацебо. Тези данни са в съответствие с резултатите от сборния анализ за ефикасност на 418 пациенти със SJA, които показват, че ефикасността на канакинумаб в подгрупата пациенти със SJA на възраст 16 до < 20 години (n=34) съответства на ефикасността, наблюдавана при пациенти на възраст под 16 години (n=384).

Подагрозен артрит

Ефикасността на канакинумаб за лечение на остър пристъп на подагрозен артрит е демонстрирана в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, активноконтролирани проучвания при пациенти с честа изява на подагрозен артрит (≥ 3 пристъпа през последните 12 месеца), които не могат да използват НСПВС или колхицин (поради противопоказания, непоносимост или липса на ефикасност). Проучванията са с продължителност 12 седмици, след което следва 12-седмично двойнослепо продължение. Общо 225 пациенти са лекувани с канакинумаб 150 mg, приложен подкожно, а 229 пациенти са лекувани с триамцинолон ацетонид (ТА), приложен интрамускулно в доза от 40 mg в началото на проучването и при поява на нов пристъп след това. Средният брой на пристъпите на подагрозен артрит в предшестващите 12 месеца е 6,5. При над 85% от пациентите се наблюдава коморбидност, включително хипертония (60%), диабет (15%), исхемична болест на сърцето (12%) и хронична бъбречна недостатъчност ≥ 3 степен (25%). Приблизително една трета от включените пациенти (76 [33,8%] в групата на канакинумаб и 84 [36,7%] в групата на триамцинолон ацетонид) имат документирана невъзможност (непоносимост, противопоказание или липса на ефект) да използват както НСПВС, така и колхицин. Едновременно лечение с УПТ се съобщава при 42% от пациентите в началото на проучването.

Съвместните първични крайни точки са: (i) интензитет на болката на подагрозния артрит (зрителна аналогова скала, VAS) на 72-рия час след прилагане на дозата и (ii) време до новия пристъп на подагрозен артрит.

При цялата популация на проучването интензитетът на болката е статистически значимо по-нисък при канакинумаб 150 mg спрямо триамцинолон ацетонид на 72-рия час. Канакинумаб също така намалява риска от следващи пристъпи (вж. Таблица 5).

Резултатите за ефикасност при подгрупа пациенти, които не могат да използват НСПВС и колхицин, с проведена УПТ, без резултат от проведена УПТ или с противопоказание за провеждане на УПТ (N=101) съответстват на общата популация на проучването със статистически значима разлика в сравнение с триамцинолон ацетонид по отношение на интензитета на болката на 72-рия час (-10,2 mm, $p=0,0208$) и понижението на риска от следващи пристъпи (коефициент на риска 0,39, $p=0,0047$ на 24-та седмица).

Резултатите за ефикасност в по-тясна подгрупа, ограничена до пациенти, при които в момента се прилага УПТ (N=62), са представени в Таблица 5. Лечението с канакинумаб води до намаляване на болката и понижава риска от следващи пристъпи при пациенти, при които се прилага УПТ, но не могат да използват както НСПВС, така и колхицин, въпреки че наблюдаваната разлика в лечението в сравнение с триамцинолон ацетонид е по-слабо изразена, отколкото в общата популация на проучването.

Таблица 5 Ефикасност за общата популация на проучването и в подгрупа от пациенти, при които в момента се прилага УПТ, и които не могат да използват както НСПВС, така и колхицин

Крайна точка за ефикасност	Обща популация в проучването; N=454	Пациенти, които не могат да използват както НСПВС, така и колхицин; провеждащи УПТ N=62
Лечение на пристъпи на подагрозен артрит, оценено чрез интензитета на болката (VAS) на 72-рия час		
Изчислена по метода на най-малките квадрати средна разлика спрямо триамцинолон ацетонид	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
1-странна p-стойност	$p < 0,0001^*$	$p=0,2798$
Намаляване на риска за следващи пристъпи на подагрозен артрит, оценено чрез времето до първия нов пристъп (24 седмици)		
Коефициент на риска спрямо триамцинолон ацетонид	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
1-странна p-стойност	$p < 0,0001^*$	$p=0,2337$
* Означава значима p-стойност $\leq 0,025$		

Резултатите за безопасност показват повишена честота на нежелани събития при канакинумаб в сравнение с триамцинолон ацетонид, 66% спрямо 53% от пациентите съобщават за някакво нежелано събитие, а 20% спрямо 10% от пациентите съобщават за нежелано събитие, свързано с инфекция, възникнала в рамките на 24 седмици.

Популация в старческа възраст

Като цяло профилът на ефикасност, безопасност и поносимост на канакинумаб при пациенти в старческа възраст ≥ 65 години е сравним с този при пациенти на възраст < 65 години.

Пациенти на урат-понижаваща терапия (УПТ)

По време на клиничните изпитвания канакинумаб е прилаган безопасно с УПТ. В общата популация на проучването, при пациентите, провеждащи УПТ, се наблюдава по-слабо изразена разлика в лечението, както по отношение на намаляването на болката, така и по отношение на

понижаването на риска от следващи подагрозни пристъпи в сравнение с пациентите, непровеждащи УПТ.

Имуногенност

Антитела срещу канакинумаб се наблюдават приблизително при 1,5%, 3% и 2% от пациентите, лекувани с канакинумаб, съответно за CAPS, SJIA и подагрозен артрит. Не са установени неутрализиращи антитела. Няма видима корелация между развитието на антитела и клиничния отговор или наблюдаваните нежелани реакции.

Не се наблюдават антитела срещу канакинумаб при пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF, лекувани с дози 150 mg и 300 mg в продължение на 16 седмици. Също и при AOSD не се наблюдават антитела срещу канакинумаб.

Установяването на имунен отговор е силно зависимо от чувствителността и специфичността на използвания анализ и условията на тестване. Поради тези причини сравнението на честотата на образуване на антитела срещу канакинумаб с честотата на образуване на антитела срещу други продукти може да бъде подвеждащо.

Педиатрична популация

Притежателят на разрешението за употреба е изпълнил четири педиатрични изследователски плана за канакинумаб (съответно за CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD и TRAPS). Тази продуктова информация е актуализирана, за да включва резултатите от проучванията с канакинумаб в педиатричната популация.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с канакинумаб във всички подгрупи на педиатричната популация при подагрозен артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

CAPS

Абсорбция

Пиковата серумна концентрация на канакинумаб ($C_{\max}$) се достига приблизително 7 дни след еднократно подкожно прилагане на 150 mg при възрастни пациенти с CAPS. Средното време на терминалния полуживот е 26 дни. Средните стойности на $C_{\max}$ и площта под кривата плазмена концентрация/време, екстраполирана до безкрайност (AUC_{inf}), след единична доза 150 mg, приложена подкожно, при типичен възрастен пациент с CAPS (70 kg) са 15,9 $\mu\text{g/ml}$ и 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Абсолютната бионаличност на подкожно приложени канакинумаб е изчислена на 66%. Параметрите на експозиция (като AUC и $C_{\max}$) се повишават пропорционално на дозата в диапазона от 0,30 до 10,0 mg/kg, приложени като интравенозна инфузия, или от 150 до 600 mg, приложени като подкожна инжекция. Прогнозираните стойности на експозицията в стационарно състояние ($C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) след 150 mg подкожно приложение (или съответно 2 mg/kg) на всеки 8 седмици, са малко по-високи при пациентите с телесно тегло 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$), отколкото при тези с телесно тегло < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) и > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Очакваният коефициент на кумулиране е 1,3 пъти след 6 месеца подкожно прилагане на 150 mg канакинумаб на всеки 8 седмици.

Разпределение

Канакинумаб се свързва със серумния IL-1 бета. Обемът на разпределение (V_{ss}) на канакинумаб варира в зависимост от телесното тегло. Очаква се да бъде 6,2 литра при пациент с CAPS с телесно тегло 70 kg.

Елиминиране

Привидният клирънс (CL/F) на канакинумаб се повишава в зависимост от телесното тегло. Очаква се да бъде 0,17 l/ден при пациент с CAPS, с тегло 70 kg и 0,11 l/ден при пациент със SJIA с телесно тегло 33 kg. След определяне на разликата в телесното тегло, не се наблюдава клинично значима разлика във фармакокинетичните свойства на канакинумаб между пациентите с CAPS и SJIA.

Няма данни за ускорен клирънс или времезависими промени във фармакокинетичните свойства на канакинумаб след многократно прилагане. Не се наблюдават свързани с пола или с възрастта различия във фармакокинетиката след коригиране на дозата спрямо теглото.

TRAPS, HIDS/MKD и FMF

Бионаличността при пациенти с TRAPS, HIDS/MKD и FMF не е определяна самостоятелно. Привидният клирънс (CL/F) в популацията с TRAPS, HIDS/MKD и FMF при телесно тегло 55 kg (0,14 l/d) е сравним с този при CAPS популацията при телесно тегло 70 kg (0,17 l/d). Привидният обем на разпределение (V/F) е 4,96 l при тегло 55 kg.

След многократно подкожно прилагане на 150 mg на всеки 4 седмици, минималната концентрация на канакинумаб на седмица 16 (C_{min}) е изчислена на $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. Изчислената AUC_{tau} в стационарно състояние е $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Болест на Still (SJIA и AOSD)

Бионаличността при пациенти със SJIA не е определяна самостоятелно. Привидният клирънс на kg телесно тегло (CL/F на kg) е сравним между SJIA и CAPS популациите (0,004 l/ден на kg). Привидният обем на разпределение на kg (V/F на kg) е 0,14 l/kg. Малкото налични фармакокинетични (ФК) данни при пациенти с AOSD предполагат подобна ФК на канакинумаб, при сравнение с пациенти със SJIA и други популации пациенти.

След многократно приложение на 4 mg/kg на всеки 4 седмици, коефициентът на кумулиране на канакинумаб е 1,6 пъти при пациентите със SJIA. Стационарно състояние се достига след 110 дни. Прогнозираните средни стойности ($\pm$ SD) за $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ и AUC_{ss4w} са съответно $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ и $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

AUC_{ss4w} във всяка възрастова група е 692, 615, 707 и 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ съответно за 2-3, 4-5, 6-11 и 12-19 години. При стратифициране в зависимост от телесното тегло, се наблюдава по-ниска (30-40%) медиана на експозиция за $C_{min,ss}$ (11,4 спрямо 19 $\mu\text{g/ml}$) и AUC_{ss} (594 спрямо 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) при по-ниската категория телесно тегло (≤ 40 kg) спрямо по-високата категория телесно тегло (> 40 kg).

Въз основа на популационен анализ при фармакокинетично моделиране, фармакокинетиката на канакинумаб при млади възрастни пациенти със SJIA на възраст 16 до 20 години е подобна на тази при пациентите на възраст под 16 години. Очакваната експозиция на канакинумаб в стационарно състояние при доза 4 mg/kg (максимум 300 mg) при пациенти на възраст над 20 години е сравнима с тази при пациенти със SJIA на възраст под 20 години.

Популация с подагрозен артрит

Бионаличността при пациенти с подагрозен артрит не е определяна самостоятелно. Привидният клирънс на килограм телесно тегло (CL/F на kg) е сравним между популацията с подагрозен артрит и CAPS популацията (0,004 l/d/kg). Средната експозиция при типичен пациент с подагрозен артрит (93 kg) след единична доза 150 mg, приложена подкожно (C_{max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ и AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) е по-ниска спрямо типичния 70 kg CAPS пациент (15,9 $\mu\text{g/ml}$ и 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Това съответства на наблюдаваното повишаване на CL/F с телесното тегло.

Очакваният коефициент на кумулиране е 1,1 пъти, след подкожно прилагане на 150 mg канакинумаб на всеки 12 седмици.

Педиатрична популация

Пикови концентрации на канакинумаб се достигат между 2 до 7 дни (T_{max}) след еднократно подкожно прилагане на 150 mg канакинумаб или 2 mg/kg при педиатрични пациенти на възраст 4 години и по-големи. Терминалният полуживот е в диапазона от 22,9 до 25,7 дни, подобно на фармакокинетичните свойства, наблюдавани при възрастни. Въз основа на анализ на популационен фармакокинетичен модел, фармакокинетиката на канакинумаб при деца на възраст 2 до < 4 години е подобна на тази при пациентите на 4 години и по-големи. Скоростта на абсорбция при подкожно приложение се очаква да намалява с възрастта и е най-висока при най-младите пациенти. Съответно, T_{max} е по-кратко (3,6 дни) при по-младите пациенти със SJIA (2-3 години) при сравнение с по-възрастните пациенти със SJIA (12-19 години; T_{max} 6 дни). Бионаличността (AUC_{ss}) не се повлиява.

Допълнителен фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на канакинумаб при 6 педиатрични пациенти с CAPS на възраст под 2 години е подобна на фармакокинетиката при пациентите на възраст 2-4 години. Въз основа на анализ при популационно фармакокинетично моделиране, определената експозиция при доза 2 mg/kg е сравнима между отделните педиатрични възрастови групи с CAPS, но е приблизително с 40% по-ниска при педиатричните пациенти с много ниско телесно тегло (напр. 10 kg) спрямо възрастните пациенти (при доза 150 mg). Това е в съответствие с наблюдаваната по-висока експозиция при групите с по-високо телесно тегло при пациенти с CAPS.

При TRAPS, HIDS/MKD и FMF експозиционните параметри (най-ниски концентрации) са подобни между възрастовите групи от 2 до < 20 години след подкожно приложение на канакинумаб 2 mg/kg на всеки 4 седмици.

Фармакокинетичните свойства са подобни в педиатричната популация с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и SJIA.

Популация в старческа възраст

Не се наблюдават промени във фармакокинетичните параметри на база клирънс или обем на разпределение между пациентите в старческа възраст и възрастните пациенти < 65 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за кръстосана реактивност, токсичност при многократно прилагане, имунотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са провеждани официални проучвания с канакинумаб за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (E 433)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране, от микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение в периода на използване преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C - 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах за инжекционен разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (хлоробутилова гума с покритие) и отчупваща се капачка (алуминиева).

Опаковки, съдържащи 1 флакон или групови опаковки, съдържащи 4 (4x1) флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Paris 150 mg прах за инжекционен разтвор се доставя във флакон за еднократна употреба за индивидуално приложение.

Указания за реконституиране

С помощта на асептична техника реконституирайте всеки флакон канакинумаб на стайна температура (обикновено 15°C до 25°C), като бавно инжектирате в него 1 ml вода за инжекции със спринцовка от 1 ml и игла 18 G x 2 инча (50 mm). Завъртете флакона бавно, под ъгъл от около 45°, за приблизително 1 минута и го оставете изправен за около 5 минути. След това внимателно обърнете флакона с дъното нагоре и обратно десет пъти. Ако е възможно, избягвайте да пипате гумената капачка с пръсти. Оставете флакона изправен на стайна температура за около 15 минути, за да получите бистър до опалесциращ разтвор. Не разклащайте флакона. Не го използвайте, ако забележите видими частици в разтвора.

Потупайте флакона от страни, за да отстраните евентуално останала в капачката течност. Разтворът не трябва да съдържа видими частици и да бъде бистър до опалесциращ. Разтворът трябва да бъде безцветен или да има лек кафеникаво-жълт оттенък. Ако разтворът е с отчетливо кафяв цвят, не трябва да се използва. Ако не се използва веднага след реконституирането, разтворът трябва да се съхранява на температура 2°C до 8°C и да се използва в рамките на 24 часа.

Указания за приложение

Внимателно изтеглете необходимия обем в зависимост от дозата, която трябва да бъде приложена (0,1 ml до 1 ml) и го инжектирайте подкожно, като използвате игла 27 G x 0,5 инча (13 mm).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/564/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 октомври 2009 г.

Дата на последно подновяване: 06 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подобна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Novartis Pharma S.A.S.
Centre de Biotechnologie
8, rue de l'Industrie
68330 Huningue
Франция

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Прах за инжекционен разтвор

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Инжекционен разтвор

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Словения

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че преди пускане на лекарствения продукт на пазара всички лекари, от които се очаква да предписват/използват Paris, ще бъдат снабдени с информационен пакет за лекаря, съдържащ следното:

- Кратка характеристика на продукта
- Карта на пациента

Карта на пациента

Основни послания, свързани с допълнителната мярка за свеждане на риска до минимум:
На пациентите ще бъде предоставена карта на пациента, която ги предупреждава за рисковете, свързани с употребата на канакинумаб, като риск от инфекции.

Обучителни материали за пациента

За да се подобри разбирането за безопасната и ефективна употреба на Ilaris, лекарите трябва да предоставят на пациента или на болногледача карта на пациента, подчертаваща следните аспекти:

Съдържание: Карта на пациента

Инфекция

- Повишеният риск от инфекции, включително сериозни инфекции, свързани с лечението с канакинумаб.
- Необходимостта да се информира лекаря и незабавно да се потърси медицинска помощ, ако пациентът получи повишена температура, продължаваща повече от 3 дни, или други симптоми, които могат да се дължат на инфекция като: (А) продължително време наличие на повишена температура, кашлица или главоболие; (Б) локализирано зачервяване, топлина или подуване на кожата; или (В) упорита кашлица, загуба на тегло и субфебрилна температура.
- При периодични синдроми на повишена температура и болест на Still: не се препоръчва лечение с канакинумаб, ако пациентът има активна инфекция, изискваща медицинска намеса.
- При подагрозен артрит: не се препоръчва лечение с канакинумаб, ако пациентът има активна инфекция.

Ваксинации

- Необходимостта пациентите да говорят с лекаря си за всички ваксинации, които е необходимо да се поставят, преди да започнат лечение с канакинумаб.

Бременност

- Ако сте приемали канакинумаб по време на бременността, е важно да информирате педиатъра на бебето или медицинската сестра, преди да бъдат поставени каквито и да е ваксини на Вашето бебе. Вашето бебе не трябва да получава живи ваксини за период най-малко 16 седмици след като Вие сте получили последната си доза канакинумаб преди раждането.

Синдром на активиране на макрофагите (само при болест на Still)

- Пациентите с болестта на Still могат да развият състояние, наречено синдром на активиране на макрофагите (вид бели кръвни клетки) (MAS), което може да бъде животозастрашаващо. Пациентите се наблюдават за известни симптоми, които могат да доведат до отключване на MAS, които включват инфекции и влошаване на болестта на Still.

Освен това е оставено място за медицинския специалист да въведе данните на пациентите и детайлите за лечението с канакинумаб (доза, дата на прилагане на първата доза канакинумаб и т.н.) и място за данните на подписващия лекар.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plaris 150 mg/ml инжекционен разтвор
канакинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 150 mg канакинумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: манитол, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва незабавно след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/564/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ilaris 150 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Paris 150 mg/ml инжекция
канакинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА – предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Paris 150 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
канакинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg канакинумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: манитол, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена SensoReady писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Дата на изваждане от хладилника: .../.../...

След изваждане от хладилника да се използва в рамките на 14 дни (но не по-късно от срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“). Да не се съхранява при температура над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/564/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ilaris 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Paris 150 mg инжекция
канакинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

SensoReady писалка

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Paris 150 mg прах за инжекционен разтвор
канакинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 150 mg канакинумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

В най-добрия случай приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно, но може да се използва в рамките на 24 часа, ако се съхранява в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/564/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ilaris 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Paris 150 mg прах за инжекционен разтвор
канакинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 150 mg канакинумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

Групова опаковка: 4 (4x1) флакона.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

В най-добрия случай приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно, но може да се използва в рамките на 24 часа, ако се съхранява в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/564/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ilaris 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Paris 150 mg прах за инжекционен разтвор
канакинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 150 mg канакинумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

1 флакон. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

В най-добрия случай приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно, но може да се използва в рамките на 24 часа, ако се съхранява в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/564/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ilaris 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Paris 150 mg прах за инжекционен разтвор
канакинумаб
s.c. след разтваряне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

150 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ilaris 150 mg/ml инжекционен разтвор канакинумаб (canakinumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вие ще получите карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, която Ви е необходима преди и по време на лечението с Ilaris.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ilaris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ilaris
3. Как да използвате Ilaris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ilaris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ilaris и за какво се използва

Какво представлява Ilaris

Ilaris съдържа активното вещество канакинумаб, моноклонално антитяло, което принадлежи към група лекарства, наречени интерлевкинови инхибитори. То блокира активността на едно вещество, наречено интерлевкин-1 бета (IL-1 бета) в организма, чиито нива са повишени при възпалителни заболявания.

За какво се използва Ilaris

Ilaris е показан за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Периодични фебрилни синдроми:
 - Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS),
 - Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS),
 - Синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD),
 - Фамилна средиземноморска треска (FMF).
- Болест на Стил, включително болест на Стил при възрастни (AOSD) и системен ювенилен идиопатичен артрит (SJIA)
- Подагрозен артрит

Повече информация за всяко от тези заболявания е дадена по-долу.

Периодични фебрилни синдроми

Ilaris се използва при възрастни и деца на възраст 2 години и по-големи за лечение на следните заболявания:

- Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS) – това е група автоинфламаторни заболявания, която включва:
 - Синдром на Мъкъл Уелс (MWS),

- Мултисистемно възпалително заболяване с начало в неонаталния период (NOMID), известно също като хроничен инфантилен неврологично-кожно-ставен синдром (CINCA),
- Тежки форми на фамилен студов автоинфламаторен синдром (FCAS) / фамилна студова уртикария (FCU), изявяващи се с признаци и симптоми отвъд студово индуцирания уртикариален кожен обрив.
- Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS)
- Синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS), познат също като мевалонат киназен дефицит (MKD)
- Фамилна средиземноморска треска (FMF): Parlis се използва за лечение на FMF. Parlis може да се прилага заедно с колхицин, ако е необходимо.

При пациенти с периодични фебрилни синдроми (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF) организъмът произвежда прекалено много IL-1 бета. Това може да предизвика симптоми като повишена температура, главоболие, умора, кожен обрив или болки по ставите и мускулите. Блокирайки активността на IL-1 бета, Parlis може да повлияе благоприятно тези симптоми.

Болест на Стил

Parlis се използва при възрастни, юноши и деца за лечение на активна болест на Стил, включително болест на Стил при възрастни (AOSD) и системен ювенилен идиопатичен артрит (SJIA) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, ако другите методи за лечение не са достатъчно ефикасни. Parlis може да се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат.

Болестта на Стил, включително SJIA и AOSD, е възпалително заболяване, което може да предизвика болка, оток и възпаление на една или повече стави, както и обрив и повишена температура. Провъзпалителен протеин, наречен IL-1 бета, играе важна роля в процеса на възпаление при болестта на Стил. Parlis блокира активността на IL-1 бета, като по този начин повлиява благоприятно признаците и симптомите на болестта на Стил.

Подагрозен артрит

Parlis се използва при възрастни за симптоматично лечение при чести пристъпи на подагрозен артрит, ако другите методи за лечение не са били достатъчно ефикасни.

Подагрозният артрит се причинява от образуването на уратни кристали. Тези кристали причиняват свръхпродукция на IL-1 бета, което от своя страна може да доведе до внезапна остра болка, зачервяване, затопляне и оток на ставата (известно като пристъп на подагрозен артрит). Блокирайки активността на IL-1 бета, Parlis може да доведе до благоприятно повлияване на тези симптоми.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Parlis

Не използвайте Parlis

- ако сте алергични към канакинумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате или подозирате, че имате активна и тежка инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Parlis, ако някое от изброените по-долу се отнася за Вас:

- ако понастоящем имате инфекция или ако сте имали повтарящи се инфекции или състояние, известно като намален брой на белите кръвни клетки, което да Ви прави по-склонни към инфекции;
- ако имате или сте имали туберкулоза или директен контакт с човек с активна туберкулозна инфекция. Вашият лекар може да провери, дали сте болен от туберкулоза с помощта на специфичен тест;

- ако имате признаци на чернодробно заболяване като пожълтяване на кожата и очите, гадене, безапетитие, тъмно оцветяване на урината и светло оцветяване на изпражненията;
- ако Ви предстоят някакви ваксинации. Препоръчва се да избягвате ваксинирането с определени типове ваксини, наречени живи ваксини, докато сте на лечение с Paris (вижте също “Други лекарства и Paris”);
- Това лекарство съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml инжекционен разтвор. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

Свържете се незабавно с Вашия лекар

- ако някога сте получавали нетипичен, широко разпространен обрив или белене на кожата след приложение на Paris.
Сериозната кожна реакция DRESS (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми) се съобщава рядко във връзка с лечението с Paris, предимно при пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит (sJIA). Незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите нетипичен, широко разпространен обрив, който може да се появи, придружен от висока телесна температура и увеличени лимфни възли.

Болест на Стил

- Пациентите с болест на Стил могат да развият състояние, наречено синдром на активиране на макрофагите (MAS), което може да бъде животозастрашаващо. Вашият лекар ще Ви проследява за появата на потенциални отключващи фактори за развитие на MAS, включващи инфекция и реактивиране на подлежаща болест на Стил (пристъп).

Проследимост

Всеки път, когато Вие/Вашето дете получите нова опаковка Paris, е важно да запишете името на лекарството и датата на прилагане, заедно с партидният номер, и да пазите тази информация на сигурно място.

Деца и юноши

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и SJIA:** Paris може да се използва при деца на възраст 2 години и по-големи.
- **Подагрозен артрит:** Paris не се препоръчва при деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Paris

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- **Живи ваксини:** Докато сте на лечение с Paris, се препоръчва да избягвате ваксинирането с определени ваксини, наречени живи ваксини. Вашият лекар може да поиска да погледне имунизационния Ви картон и да Ви направи някои ваксини, които сте пропуснали, преди да започнете лечението с Paris. Ако трябва да Ви се приложи жива ваксина след започване на лечението с Paris, обсъдете го с Вашия лекар. Обикновено жива ваксина може да се прилага 3 месеца след прилагане на последната инжекция Paris и 3 месеца преди следващата инжекция.
- **Лекарства, наречени инхибитори на тумор-некротизиращия фактор (TNF),** като етанерцепт, адалимумаб или инфликсимаб. Те се използват предимно при ревматични и автоимунни заболявания. Не трябва да се използват заедно с Paris, защото могат да повишат риска от развитие на инфекции.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Препоръчва се да избягвате да забременявате и трябва да използвате адекватни методи за контрацепция, докато употребявате Paris и поне 3 месеца след прилагане на последната доза Paris. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или мислите, че може да

- сте бременна, или планирате бременност. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Paris по време на бременността.
- Ако сте получавали канакинумаб, докато сте бременна, е важно да информирате лекаря на Вашето бебе или медицинската сестра, преди да бъдат приложени каквито и да е ваксини на Вашето бебе. На Вашето бебе не трябва да се прилагат живи ваксини в продължение на поне 16 седмици, след като Ви е била приложена последната доза канакинумаб, преди раждането.
 - Не е известно дали Paris преминава в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Paris, преди да започнете да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Лечението с Paris може да предизвика усещане за виене на свят (замаяност или вертиго) или изразена умора (астения). Това трябва да се има предвид, когато имате намерение да изпълнявате задачи, които изискват преценка или двигателни умения. Ако почувствате, че Ви се вие свят или се почувствате уморени, не шофирайте и не работете с инструменти и машини, докато не се почувствате отново нормално.

3. Как да използвате Paris

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Информирайте Вашия лекар за Вашето състояние и за налични симптоми преди да използвате или да Ви бъде приложен Paris (вж. точка 2). Вашият лекар може да реши да отложи или да прекъсне лечението Ви, но само ако е необходимо.

Paris е предназначен за подкожно приложение. Това значи, че се инжектира с къса игла в мастната тъкан точно под кожата.

Ако имате подагрозен артрит, Вашето лечение ще бъде ръководено от специално обучен лекар. Paris трябва да се инжектира само от медицински специалист.

Ако имате CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA), може сами да си инжектирате Paris след съответно обучение, или да Ви бъде инжектиран от болногледач.

Какво количество Paris да се прилага

Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS)

Препоръчителната начална доза на Paris се базира на телесното тегло:

- *Възрастни и деца на възраст 4 години или по-големи:*
 - 150 mg при пациенти, които тежат над 40 kg
 - 2 mg/kg при пациенти, които тежат между 15 kg и 40 kg
 - 4 mg/kg при пациенти, които тежат между 7,5 kg и по-малко от 15 kg
- *Деца на 2 или 3 години:*
 - 4 mg/kg при пациенти с тегло 7,5 kg или повече

Paris се инжектира като единична доза на всеки 8 седмици.

- Ако не се повлияете достатъчно добре от лечението след 7 дни, Вашият лекар може да Ви приложи нова доза 150 mg или 2 mg/kg.
- Ако отговорите достатъчно добре на втората доза, лечението ще продължи с 300 mg или 4 mg/kg на всеки 8 седмици.
- Ако не отговорите достатъчно добре на втората доза, може да Ви се приложи трета доза Paris 300 mg или 4 mg/kg.
- Ако отговорите достатъчно добре на третата доза, лечението ще продължи с 600 mg и 8 mg/kg на всеки 8 седмици.

При деца, при които се прилага начална доза 4 mg/kg и при които няма достатъчно добро повлияване след 7 дни, лекарят може да приложи втора доза 4 mg/kg. Ако детето се повлияе достатъчно добре, лечението може да продължи с доза 8 mg/kg на всеки 8 седмици.

Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS), синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD) и фамилна средиземноморска треска (FMF)

Препоръчителната начална доза на Ilaris се базира на телесното тегло:

- *Възрастни и деца на възраст 2 години или по-големи*
 - 150 mg при пациенти, които тежат над 40 kg
 - 2 mg/kg при пациенти, които тежат между 7,5 kg и по-малко от 40 kg

Ilaris се инжектира като единична доза на всеки 4 седмици.

- Ако не отговорите достатъчно добре на лечението след 7 дни, Вашият лекар може да Ви приложи нова доза 150 mg или 2 mg/kg.
- Ако отговорите достатъчно добре на това, лечението ще продължи с 300 mg или 4 mg/kg на всеки 4 седмици.

Болест на Стил (SJIA и AOSD)

Препоръчителната доза на Ilaris при пациенти с болест на Стил с телесно тегло 7,5 kg и повече е 4 mg/kg (до максимум 300 mg). Ilaris се инжектира като единична доза на всеки 4 седмици.

Подагрозен артрит

Вашият лекар ще обсъди с Вас необходимостта да започнете или да коригирате урат-понижаващата терапия, за да намали нивото на пикочната киселина в кръвта Ви.

Препоръчителната доза Ilaris при възрастни пациенти с подагрозен артрит е 150 mg, приложени като единична доза при пристъп на подагрозен артрит.

Ако е необходимо да продължите лечението с Ilaris и имате облекчение от прилагането на последната доза, трябва да изчакате поне 12 седмици преди прилагането на следващата доза.

Как да си инжектирате Ilaris сами или да инжектирате Ilaris на пациент

Ако сте пациент с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA) или се грижите за пациент с някое от тези заболявания, можете да поставите инжекциите Ilaris сами, след съответно обучение за правилна инжекционна техника.

- Пациентът или болногледачът и лекарят трябва заедно да решат кой ще поставя инжекциите Ilaris.
- Лекарят или сестрата ще покажат как се прилага инжекцията Ilaris.
- Не се опитвайте да поставите инжекция сами, ако не сте били съответно обучени за това или ако не сте сигурни как да го направите.
- Ilaris 150 mg/ml инжекционен разтвор се доставя във флакон за индивидуална еднократна употреба.
- Никога не използвайте отново останалия разтвор.

За указания как да поставяте инжекциите Ilaris, моля, прочетете раздел “Указания за употреба” в края на тази листовка. Ако имате някакви въпроси, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко време да се прилага Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA):** Трябва да продължите да използвате Ilaris толкова дълго, колкото Ви каже лекарят.
- **Подагрозен артрит:** Ако имате пристъп на подагрозен артрит, ще Ви бъде приложена единична доза Ilaris. Ако получите нов пристъп, Вашият лекар може да реши да Ви бъде приложена нова доза Ilaris, но не по-рано от 12 седмици след прилагане на предишната доза.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Paris

Ако случайно сте инжектирали повече Paris, отколкото е препоръчаната доза, е малко вероятно да има сериозни последици, но трябва да информирате Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра колкото е възможно по-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Paris

Ако имате CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA) и сте пропуснали да си инжектирате една доза Paris, инжектирайте следващата доза веднага след като се сетите. След което говорете с Вашия лекар, за да обсъдите кога трябва да се инжектира следващата доза. Трябва да продължите с инжекциите в препоръчителните интервали, както преди.

Ако сте спрели употребата на Paris

Спирането на лечението с Paris може да влоши Вашето състояние. Не спирайте приложението на Paris, докато не Ви каже Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някоя от описаните по-долу нежелани реакции:

- Повишена температура, продължаваща повече от 3 дни или някои други симптоми, които предполагат наличие на сериозна инфекция. Това включва треперене, втрисане, неразположение, загуба на апетит, болки по тялото, обикновено свързани с внезапна поява на заболяването, възпалено гърло или афти в устата, кашлица, хрипки, гръдна болка, затруднено дишане, болка в ухото, продължително главоболие или локално зачервяване, затопляне или подуване на кожата или възпаление на съединителната тъкан (целулит). Тези симптоми могат да се дължат на сериозна инфекция, необичайна инфекция (опортюнистична инфекция) или да бъдат свързани с понижен брой на белите кръвни клетки (наречено левкопения или неутропения). Вашият лекар може да Ви прави редовно кръвни изследвания, ако сметне, че е необходимо.
- Алергични реакции с обрив и сърбеж, а също така и уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност, сърцебиене или ниско кръвно налягане.

Други нежелани реакции на Paris включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекции от всякакъв вид. Те включват:
 - Респираторни инфекции, като инфекция на долните дихателни пътища и белите дробове, грип, възпалено гърло, хрема, запушен нос, кихане, усещане за напрежение или болка в бузите или челото със или без повишена температура (пневмония, бронхит, грип, синусит, ринит, фарингит, тонзилит, назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища).
 - Други инфекции като инфекция на ухото, кожна инфекция (целулит), коремна болка и гадене (гастроентерит) и болезнено и често уриниране със или без повишена температура (инфекция на пикочните пътища).
- Болка в горната част на корема.
- Болки в ставите (артралгия).
- Спадане на нивата на белите кръвни клетки (левкопения).
- Отклонения в резултатите от бъбречните функционални тестове (намаляване на креатининовия клирънс, протеинурия).

- Реакция на мястото на инжектиране (като зачервяване, подуване, затопляне и сърбеж).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Кандида – вагинална гъбична инфекция (вулвовагинална кандидоза).
- Усещане на замаяност, световъртеж (замаяност или вертиго).
- Болки в гърба или мускулите.
- Слабост или силна умора (умора, астения).
- Спадане на нивата на белите кръвни клетки, които предотвратяват възникването на инфекция (неутропения).
- Отклонения в нивата на триглицеридите в кръвта (нарушение на липидния метаболизъм).
- Отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове (повишени трансаминази) или повишен билирубин в кръвта със или без пожълтяване на кожата и очите (хипербилирубинемия).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Киселини (гастроезофагеална рефлуксна болест).
- Спадане на нивата на кръвните клетки, които спомагат за съсирването на кръвта (тромбоцити).

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или на лекаря на Вашето дете, ако забележите някой от тези симптоми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Paris

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Разтворът трябва да се използва незабавно след първия пробив на запушалката на флакона за приготвяне на инжекцията.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър до опалесциращ или съдържа видими частици.
- Всяко неизползвано количество от лекарството трябва да се изхвърли след изтегляне на дозата.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Paris

- Активно вещество: канакинумаб. Всеки флакон съдържа 150 mg канакинумаб в 1 ml разтвор.
- Други съставки: манитол, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (вижте точка 2), вода за инжекции.

Как изглежда Paris и какво съдържа опаковката

- Paris се доставя като инжекционен разтвор в 2 ml стъклен флакон.
- Разтворът е бистра до опалесцираща течност. Безцветен е до леко кафеникаво-жълт. Не използвайте, ако течността съдържа видими частици, мътна е или отчетливо кафява.
- Paris се предлага в опаковки, съдържащи един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Словения

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Указания за употреба на Paris инжекционен разтвор

Прочетете тези указания от начало до край преди да инжектирате.

- Важно е да не се опитвате да се самоинжектирате, докато не бъдете обучени от Вашият медицински специалист.
- Вижте също точка 3, “Как да си инжектирате Paris сами или да инжектирате Paris на пациент”.

Основна подготовка

- Намерете чисто място, където да можете да пригответе и да си поставите инжекцията.
- Измийте си ръцете със сапун и вода, след което ги подсушете с чиста кърпа.
- След като вземете флакона от хладилника, проверете срока на годност върху флакона. Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Оставете флакона неотворен в продължение на 10 минути, за да достигне съдържимото стайна температура. Не се опитвайте да затоплите флакона. Оставете го да се затопли от само себе си.
- Винаги използвайте нови, неотворени игли и спринцовки. Не пипайте иглите и горния край на флакона.

Набавете необходимите Ви неща

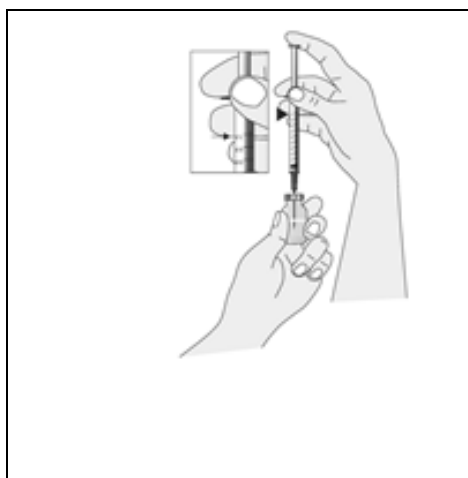
Включени в опаковката

- един флакон Paris инжекционен разтвор (съхранявайте в хладилник)

Невключени в опаковката

- една спринцовка от 1,0 ml
- една игла (18 G или 21 G x 2 инча или подобна, каквато има налична на пазара), за да изтеглите разтвора от флакона („игла за изтегляне“)
- една игла 27 G x 0,5 инча (или подобна, каквато има налична на пазара) за инжектиране (“инжекционна игла”)
- тампони, напоени със спирт
- чисти, сухи памучни тампони
- адхезивна лепенка
- подходящ контейнер за изхвърляне на използваните игли, спринцовката и флакона (контейнер за остри предмети)

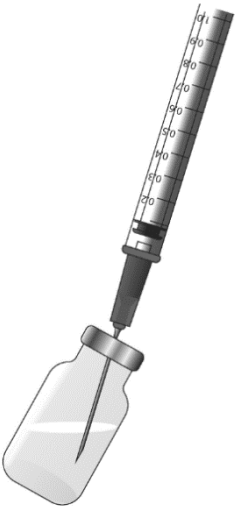
Приготвяне на инжекцията



1. Махнете защитното капаче от флакона Paris. Не пипайте запушалката на флакона. Почистете гумената запушалка на флакона с напоен със спирт тампон.

Отворете опаковките, съдържащи спринцовката и иглата за изтегляне.

- Поставете иглата за изтегляне върху спринцовката.
- Махнете капачето на иглата за изтегляне.
- Вкарайте иглата за изтегляне във флакона с разтвор на Paris през центъра на гумената запушалка.

	2. Наклонете флакона, за да осигурите изтеглянето на необходимото количество разтвор в спринцовката. ЗАБЕЛЕЖКА: Необходимото количество разтвор зависи от дозата, която трябва да бъде приложена. Вашият лекар ще Ви даде указания за точното количество, от което се нуждаете. 3. Бавно изтеглете буталото на спринцовката до нужното деление (количеството, което ще бъде приложено съгласно указанията на лекаря), като изпълвате спринцовката с Paris разтвор. Ако видите, че в спринцовката има въздушни мехурчета, ги отстранете, както Ви е показал Вашият лекар. Уверете се, че в спринцовката се съдържа правилното количество разтвор. 4. Отстранете спринцовката с иглата за изтегляне от флакона. (Възможно е във флакона да има останал разтвор). Поставете капачето върху иглата за изтегляне, както Ви е било показано от Вашия лекар или фармацевт. Отстранете иглата за изтегляне от спринцовката и я изхвърлете в контейнера за остри предмети. 5. Отворете опаковката, съдържаща инжекционната игла, и поставете иглата върху спринцовката. Незабавно пристъпете към прилагане на инжекцията.
---	---

Прилагане на инжекцията

	6. Изберете място на инжектиране в горната част на бедрото, корема, горната част на ръката или в областта на седалището. Не използвайте място, където има обрив или нарушаване на целостта на кожата, или което е насинено или подуто. Не инжектирайте в ръбцова тъкан, тъй като по този начин може да не получите достатъчно лекарство. Избягвайте да инжектирате във вена. 7. Почистете инжекционното място с тампон, напоен със спирт. Оставете мястото да изсъхне. Махнете капачето на инжекционната игла. 8. Леко захванете и повдигнете нагоре кожата на мястото за инжектиране. Задръжте спринцовката под ъгъл от 90 градуса и с еднократно плавно движение вкарайте иглата право надолу и изцяло в кожата.
	9. Дръжте иглата през цялото време в кожата, докато бавно, натискайки буталото на спринцовката, изпразните съдържанието ѝ. Пуснете захванатата кожа и изтеглете иглата право нагоре. Изхвърлете иглата и спринцовката в контейнера за остри предмети, без да поставите обратно капачето на иглата или да я отделяте от спринцовката.

След прилагане на инжекцията

	10. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако се появи кървене, поставете чист, сух памучен тампон върху мястото и притиснете леко за 1-2 минути или докато спре кървенето. След това поставете адхезивна лепенка.
	11. Безопасно изхвърлете иглите и спринцовката в контейнера за остри предмети или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Никога не използвайте спринцовките и иглите повторно. 12. Внимателно изхвърлете флаконите, съдържащи останалия Paris разтвор (ако има), както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят съгласно местните разпоредби. Никога не използвайте повторно останалия разтвор. Съхранявайте контейнера за остри предмети на място, недостъпно за деца. Изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.

Листовка: информация за потребителя

Ilaris 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка канакинумаб (canakinumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вие ще получите карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, която Ви е необходима преди и по време на лечението с Ilaris.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ilaris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ilaris
3. Как да използвате Ilaris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ilaris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ilaris и за какво се използва

Какво представлява Ilaris

Ilaris съдържа активното вещество канакинумаб, моноклонално антитяло, което принадлежи към група лекарства, наречени интерлевкинови инхибитори. То блокира активността на едно вещество, наречено интерлевкин-1 бета (IL-1 бета) в организма, чиито нива са повишени при възпалителни заболявания.

За какво се използва Ilaris

Ilaris е показан за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Периодични фебрилни синдроми:
 - Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS),
 - Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS),
 - Синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD),
 - Фамилна средиземноморска треска (FMF).
- Болест на Стил, включително болест на Стил при възрастни (AOSD) и системен ювенилен идиопатичен артрит (SJIA)
- Подагрозен артрит

Повече информация за всяко от тези заболявания е дадена по-долу.

Периодични фебрилни синдроми

Ilaris се използва при възрастни и деца на възраст 2 години и по-големи за лечение на следните заболявания:

- Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS) – това е група автоинфламаторни заболявания, която включва:
 - Синдром на Мъкъл Уелс (MWS),

- Мултисистемно възпалително заболяване с начало в неонаталния период (NOMID), известно също като хроничен инфантилен неврологично-кожно-ставен синдром (CINCA),
- Тежки форми на фамилен студов автоинфламаторен синдром (FCAS) / фамилна студова уртикария (FCU), изявяващи се с признаци и симптоми отвъд студово индуцирания уртикариален кожен обрив.
- Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS)
- Синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS), познат също като мевалонат киназен дефицит (MKD)
- Фамилна средиземноморска треска (FMF): Par1s се използва за лечение на FMF. Par1s може да се прилага заедно с колхицин, ако е необходимо.

При пациенти с периодични фебрилни синдроми (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF) организъмът произвежда прекалено много IL-1 бета. Това може да предизвика симптоми като повишена температура, главоболие, умора, кожен обрив или болки по ставите и мускулите. Блокирайки активността на IL-1 бета, Par1s може да повлияе благоприятно тези симптоми.

Болест на Стил

Par1s се използва при възрастни, юноши и деца за лечение на активна болест на Стил, включително болест на Стил при възрастни (AOSD) и системен ювенилен идиопатичен артрит (SJIA) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, ако другите методи за лечение не са достатъчно ефикасни. Par1s може да се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат.

Болестта на Стил, включително SJIA и AOSD, е възпалително заболяване, което може да предизвика болка, оток и възпаление на една или повече стави, както и обрив и повишена температура. Провъзпалителен протеин, наречен IL-1 бета, играе важна роля в процеса на възпаление при болестта на Стил. Par1s блокира активността на IL-1 бета, като по този начин повлиява благоприятно признаците и симптомите на болестта на Стил.

Подагрозен артрит

Par1s се използва при възрастни за симптоматично лечение при чести пристъпи на подагрозен артрит, ако другите методи за лечение не са били достатъчно ефикасни.

Подагрозният артрит се причинява от образуването на уратни кристали. Тези кристали причиняват свръхпродукция на IL-1 бета, което от своя страна може да доведе до внезапна остра болка, зачервяване, затопляне и оток на ставата (известно като пристъп на подагрозен артрит). Блокирайки активността на IL-1 бета, Par1s може да доведе до благоприятно повлияване на тези симптоми.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Par1s

Не използвайте Par1s

- ако сте алергични към канакинумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате или подозирате, че имате активна и тежка инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Par1s, ако някое от изброените по-долу се отнася за Вас:

- ако понастоящем имате инфекция или ако сте имали повтарящи се инфекции или състояние, известно като намален брой на белите кръвни клетки, което да Ви прави по-склонни към инфекции;
- ако имате или сте имали туберкулоза или директен контакт с човек с активна туберкулозна инфекция. Вашият лекар може да провери, дали сте болен от туберкулоза с помощта на специфичен тест;

- ако имате признаци на чернодробно заболяване като пожълтяване на кожата и очите, гадене, безапетитие, тъмно оцветяване на урината и светло оцветяване на изпражненията;
- ако Ви предстоят някакви ваксинации. Препоръчва се да избягвате ваксинирането с определени типове ваксини, наречени живи ваксини, докато сте на лечение с Paris (вижте също “Други лекарства и Paris”);
- Това лекарство съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всеки 1 ml инжекционен разтвор. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

Свържете се незабавно с Вашия лекар

- ако някога сте получавали нетипичен, широко разпространен обрив или белене на кожата след приложение на Paris.
Сериозната кожна реакция DRESS (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми) се съобщава рядко във връзка с лечението с Paris, предимно при пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит (sJIA). Незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите нетипичен, широко разпространен обрив, който може да се появи, придружен от висока телесна температура и увеличени лимфни възли.

Болест на Стил

- Пациентите с болест на Стил могат да развият състояние, наречено синдром на активиране на макрофагите (MAS), което може да бъде животозастрашаващо. Вашият лекар ще Ви проследява за появата на потенциални отключващи фактори за развитие на MAS, включващи инфекция и реактивиране на подлежаща болест на Стил (пристъп).

Проследимост

Всеки път, когато Вие/Вашето дете получите нова опаковка Paris, е важно да запишете името на лекарството и датата на прилагане, заедно с партидния номер, и да пазите тази информация на сигурно място.

Деца и юноши

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и SJIA:** Paris може да се използва при деца на възраст 2 години и по-големи.
- **Подагрозен артрит:** Paris не се препоръчва при деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Paris

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- **Живи ваксини:** Докато сте на лечение с Paris, се препоръчва да избягвате ваксинирането с определени ваксини, наречени живи ваксини. Вашият лекар може да поиска да погледне имунизационния Ви картон и да Ви направи някои ваксини, които сте пропуснали, преди да започнете лечението с Paris. Ако трябва да Ви се приложи жива ваксина след започване на лечението с Paris, обсъдете го с Вашия лекар. Обикновено жива ваксина може да се прилага 3 месеца след прилагане на последната инжекция Paris и 3 месеца преди следващата инжекция.
- **Лекарства, наречени инхибитори на тумор-некротизиращия фактор (TNF),** като етанерцепт, адалимумаб или инфликсимаб. Те се използват предимно при ревматични и автоимунни заболявания. Не трябва да се използват заедно с Paris, защото могат да повишат риска от развитие на инфекции.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Препоръчва се да избягвате да забременявате и трябва да използвате адекватни методи за контрацепция, докато употребявате Paris и поне 3 месеца след прилагане на последната доза Paris. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или мислите, че може да

- сте бременна, или планирате бременност. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Paris по време на бременността.
- Ако сте получавали канакинумаб, докато сте бременна, е важно да информирате лекаря на Вашето бебе или медицинската сестра, преди да бъдат приложени каквито и да е ваксини на Вашето бебе. На Вашето бебе не трябва да се прилагат живи ваксини в продължение на поне 16 седмици, след като Ви е била приложена последната доза канакинумаб, преди раждането.
- Не е известно дали Paris преминава в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Paris, преди да започнете да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Лечението с Paris може да предизвика усещане за виене на свят (замаяност или вертиго) или изразена умора (астения). Това трябва да се има предвид, когато имате намерение да изпълнявате задачи, които изискват преценка или двигателни умения. Ако почувствате, че Ви се вие свят или се почувствате уморени, не шофирайте и не работете с инструменти и машини, докато не се почувствате отново нормално.

3. Как да използвате Paris

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Информирайте Вашия лекар за Вашето състояние и за налични симптоми преди да използвате или да Ви бъде приложен Paris (вж. точка 2). Вашият лекар може да реши да отложи или да прекъсне лечението Ви, но само ако е необходимо.

Paris е предназначен за подкожно приложение. Това значи, че се инжектира с къса игла в мастната тъкан точно под кожата.

Ако имате подагрозен артрит, Вашето лечение ще бъде ръководено от специално обучен лекар. Paris трябва да се инжектира само от медицински специалист.

Ако имате CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA) и сте на възраст 12 години или по-големи и тежите повече от 40 kg, може сами да си инжектирате Paris след съответно обучение, или да Ви бъде инжектиран от болногледач.

Какво количество Paris да се прилага

Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS)

Препоръчителната начална доза на Paris е:

- *Възрастни и деца на възраст 4 години или по-големи:*
 - 150 mg при пациенти, които тежат над 40 kg
 - 2 mg/kg при пациенти, които тежат между 15 kg и 40 kg
 - 4 mg/kg при пациенти, които тежат между 7,5 kg и по-малко от 15 kg
- *Деца на 2 или 3 години:*
 - 4 mg/kg при пациенти с тегло 7,5 kg или повече

Paris се инжектира като единична доза на всеки 8 седмици.

- Ако не се повлияете достатъчно добре от лечението след 7 дни, Вашият лекар може да Ви приложи нова доза 150 mg или 2 mg/kg.
- Ако отговорите достатъчно добре на втората доза, лечението ще продължи с 300 mg или 4 mg/kg на всеки 8 седмици.
- Ако не отговорите достатъчно добре на втората доза, може да Ви се приложи трета доза Paris 300 mg или 4 mg/kg.
- Ако отговорите достатъчно добре на третата доза, лечението ще продължи с 600 mg и 8 mg/kg на всеки 8 седмици.

При деца, при които се прилага начална доза 4 mg/kg и при които няма достатъчно добро повлияване след 7 дни, лекарят може да приложи втора доза 4 mg/kg. Ако детето се повлияе достатъчно добре, лечението може да продължи с доза 8 mg/kg на всеки 8 седмици.

Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS), синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD) и фамилен средиземноморска треска (FMF)

Препоръчителната начална доза на Ilaris е:

- *Възрастни и деца на възраст 2 години или по-големи*
 - 150 mg при пациенти, които тежат над 40 kg
 - 2 mg/kg при пациенти, които тежат между 7,5 kg и по-малко от 40 kg

Ilaris се инжектира като единична доза на всеки 4 седмици.

- Ако не отговорите достатъчно добре на лечението след 7 дни, Вашият лекар може да Ви приложи нова доза 150 mg или 2 mg/kg.
- Ако отговорите достатъчно добре на това, лечението ще продължи с 300 mg или 4 mg/kg на всеки 4 седмици.

Болест на Стил (SJA и AOSD)

Препоръчителната доза на Ilaris при пациенти с болест на Стил с телесно тегло 7,5 kg и повече е 4 mg/kg (до максимум 300 mg). Ilaris се инжектира като единична доза на всеки 4 седмици.

Подгагрозен артрит

Вашият лекар ще обсъди с Вас необходимостта да започнете или да коригирате урат-понижаващата терапия, за да намали нивото на пикочната киселина в кръвта Ви.

Препоръчителната доза Ilaris при възрастни пациенти с подгагрозен артрит е 150 mg, приложени като единична доза при пристъп на подгагрозен артрит.

Ако е необходимо да продължите лечението с Ilaris и имате облекчение от прилагането на последната доза, трябва да изчакате поне 12 седмици преди прилагането на следващата доза.

Как да си инжектирате Ilaris сами или да инжектирате Ilaris на пациент

Ако сте пациент на възраст 12 години или повече с телесно тегло повече от 40 kg с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJA) или се грижите за пациент с някое от тези заболявания, можете да поставите инжекциите Ilaris сами, след съответно обучение за правилна инжекционна техника. При пациентите в юношеска възраст може да е необходимо съдействие от възрастен, който полага грижи за тях, когато се инжектират самостоятелно.

- Пациентът или болногледачът и лекарят трябва заедно да решат кой ще поставя инжекциите Ilaris.
- Лекарят или сестрата ще покажат как се прилага инжекцията Ilaris.
- Не се опитвайте да поставите инжекция сами, ако не сте били съответно обучени за това или ако не сте сигурни как да го направите.
- Ilaris 150 mg инжекционен разтвор се доставя в предварително напълнена писалка за индивидуална еднократна употреба.

За указания как да поставяте инжекциите Ilaris, моля, прочетете раздел “Указания за употреба на Ilaris 150 mg SensoReady писалка” в края на тази листовка. Ако имате някакви въпроси, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко време да се прилага Paris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA):** Трябва да продължите да използвате Paris толкова дълго, колкото Ви каже лекарят.
- **Подагрозен артрит:** Ако имате пристъп на подагрозен артрит, ще Ви бъде приложена единична доза Paris. Ако получите нов пристъп, Вашият лекар може да реши да Ви бъде приложена нова доза Paris, но не по-рано от 12 седмици след прилагане на предишната доза.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Paris

Ако случайно сте инжектирали повече Paris, отколкото е препоръчаната доза, е малко вероятно да има сериозни последици, но трябва да информирате Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра колкото е възможно по-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Paris

Ако имате CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA) и сте пропуснали да си инжектирате една доза Paris, инжектирайте следващата доза веднага след като се сетите. След което говорете с Вашия лекар, за да обсъдите кога трябва да се инжектира следващата доза. Трябва да продължите с инжекциите в препоръчителните интервали, както преди.

Ако сте спрели употребата на Paris

Спирането на лечението с Paris може да влоши Вашето състояние. Не спирайте приложението на Paris, докато не Ви каже Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някоя от описаните по-долу нежелани реакции:

- Повишена температура, продължаваща повече от 3 дни или някои други симптоми, които предполагат наличие на сериозна инфекция. Това включва треперене, втрисане, неразположение, загуба на апетит, болки по тялото, обикновено свързани с внезапна поява на заболяването, възпалено гърло или афти в устата, кашлица, хракки, гръдна болка, затруднено дишане, болка в ухото, продължително главоболие или локално зачервяване, затопляне или подуване на кожата или възпаление на съединителната тъкан (целулит). Тези симптоми могат да се дължат на сериозна инфекция, необичайна инфекция (опортюнистична инфекция) или да бъдат свързани с понижен брой на белите кръвни клетки (наречено левкопения или неутропения). Вашият лекар може да Ви прави редовно кръвни изследвания, ако сметне, че е необходимо.
- Алергични реакции с обрив и сърбеж, а също така и уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност, сърцебиене или ниско кръвно налягане.

Други нежелани реакции на Paris включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекции от всякакъв вид. Те включват:
 - Респираторни инфекции, като инфекция на долните дихателни пътища и белите дробове, грип, възпалено гърло, хрема, запушен нос, кихане, усещане за напрежение или болка в бузите или челото със или без повишена температура (пневмония, бронхит, грип, синусит, ринит, фарингит, тонзилит, назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища).

- Други инфекции като инфекция на ухото, кожна инфекция (целулит), коремна болка и гадене (гастроентерит) и болезнено и често уриниране със или без повишена температура (инфекция на пикочните пътища).
- Болка в горната част на корема.
- Болки в ставите (артралгия).
- Спадане на нивата на белите кръвни клетки (левкопения).
- Отклонения в резултатите от бъбречните функционални тестове (намаляване на креатининовия клирънс, протеинурия).
- Реакция на мястото на инжектиране (като зачервяване, подуване, затопляне и сърбеж).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Кандида – вагинална гъбична инфекция (вулвовагинална кандидоза).
- Усещане на замаяност, световъртеж (замаяност или вертиго).
- Болки в гърба или мускулите.
- Слабост или силна умора (умора, астения).
- Спадане на нивата на белите кръвни клетки, които предотвратяват възникването на инфекция (неутропения).
- Отклонения в нивата на триглицеридите в кръвта (нарушение на липидния метаболизъм).
- Отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове (повишени трансаминази) или повишен билирубин в кръвта със или без пожълтяване на кожата и очите (хипербилирубинемия).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Киселини (гастроезофагеална рефлуксна болест).
- Спадане на нивата на кръвните клетки, които спомагат за съсирването на кръвта (тромбоцити).

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или на лекаря на Вашето дете, ако забележите някой от тези симптоми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Paris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство:

- ако течността съдържа видими частици или ако е отчетливо кафява;
- след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или на етикета на писалката след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
 - ако продуктът е бил извън хладилника (под 30°C) за повече от 14 дни;
- ако е нарушена целостта на предпазващото фолио;
- ако писалката изглежда повредена;
- ако писалката е била изпусната след премахване на капачката.

Съхранявайте писалката в оригиналната картонена опаковка, докато не сте готови да я използвате, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да не се разклаща.

Ако е необходимо, опакованата в кутия писалка Paris може да се съхранява под 30°C за период до 14 дни.

Това лекарство е само за еднократна употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Paris

- Активно вещество: канакинумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg канакинумаб в 1 ml разтвор.
- Други съставки: манитол, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (вижте точка 2), вода за инжекции.

Как изглежда Paris и какво съдържа опаковката

- Paris се доставя като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.
- Разтворът е бистра до опалесцираща течност. Безцветен е до леко кафеникаво-жълт. Не използвайте, ако течността съдържа видими частици или е отчетливо кафява.
- Paris се предлага в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Указания за употреба на писалка Paris 150 mg SensoReady

канакинумаб

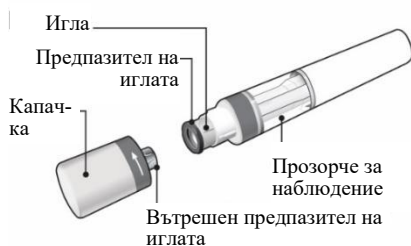


Прочетете внимателно тези указания ОТ НАЧАЛО ДО КРАЙ, преди поставяне на инжекцията.

Тези указания са предназначени да Ви помогнат да поставите инжекцията правилно като използвате писалката Paris 150 mg SensoReady.

Важно е да не се опитвате да си поставите инжекция сами преди да бъдете съответно обучени за това от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Вашата писалка Paris 150 mg SensoReady:



Показаната писалка Paris 150 mg SensoReady е със свалена капачка. **Не** сваляйте капачката, докато не сте готови да поставите инжекцията.

Съхранявайте опакованата в кутия писалка в хладилник между 2°C и 8°C на място, недостъпно за деца.

След изваждане на опакованата в кутия писалка Paris от хладилника, я използвайте в рамките на 14 дни, (но не по-късно от срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка) и не я съхранявайте при температура над 30°C. Запишете в полето за дата върху картонената опаковка датата, на която сте извадили опакованата в кутия писалка Paris от хладилника.

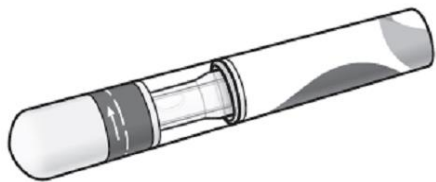
- **Не** използвайте писалката, ако продуктът е бил извън хладилник (под 30°C) по-дълго от 14 дни.
- **Не** използвайте писалката, ако продуктът е съхраняван при температура над 30°C.
- **Не** замразявайте писалката.
- Съхранявайте писалката в оригиналната картонена опаковка, докато не сте готови да я използвате, за да се предпази от светлина.
- **Не** разклащайте писалката.
- **Не** използвайте писалката, ако е била изпусната след като капачката е била свалена.
- **Не** използвайте писалката, ако сте чувствителни към каучук (латекс).

Извадете картонената опаковка, съдържаща писалката, от хладилника и я оставете неотворена за 30 минути, за да достигне стайна температура (под 30°C).

От какво се нуждаете за поставяне на инжекцията:

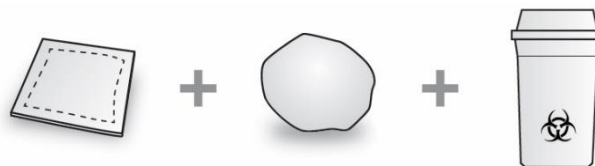
Включени в опаковката:

- Нова, неизползвана Paris 150 mg SensoReady предварително напълнена писалка

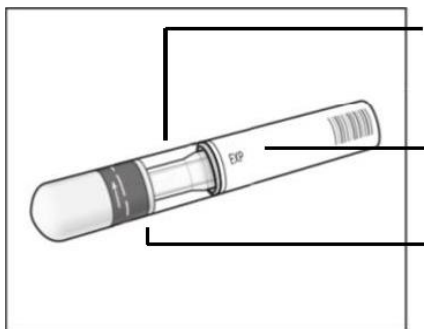


В опаковката не са включени:

- Тампон, напоен със спирт.
- Памучен тампон или марля.
- Контейнер за остри предмети.



Преди поставяне на инжекцията



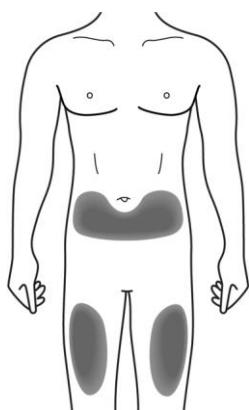
1. Важни проверки, свързани с безопасността, преди да си поставите инжекцията:

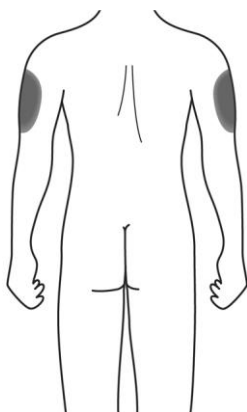
- Течността трябва да е бистра до опалесцираща. Цветът ѝ може да варира от безцветен до леко кафеникаво-жълт.
- **Не** използвайте писалката, ако течността съдържа видими частици или е отчетливо кафява. Възможно е да видите малко въздушно мехурче, което е нормално.
- **Не** използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл.
- **Не** използвайте писалката, ако е била извън хладилника по-дълго от 14 дни.
- **Не** използвайте писалката, ако е нарушена целостта на предпазващото фолио.
- **Не** използвайте писалката, ако изглежда повредена.

Свържете се с Вашия фармацевт, ако писалката не издържи някоя от тези проверки.

2а. Изберете си място на инжектиране:

- Препоръчителното място е предната част на бедрата. Можете също така да използвате долната част на корема, но **не** и областта на 5 сантиметра около пъпа.
- Всеки път, когато си поставяте инжекцията, избирайте различно място.
- **Не** поставяйте инжекцията в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, бели се или е втвърдена. Избягвайте области с белези или стрии.





2b. Само за болногледачи и медицински специалисти:

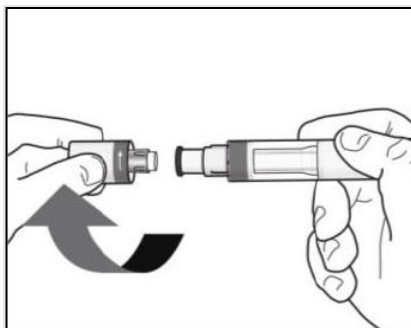
- Ако болногледач или медицински специалист Ви поставя инжекцията, може да се използва също така и външната част на горната част на ръката.



3. Почистване на мястото на инжектиране:

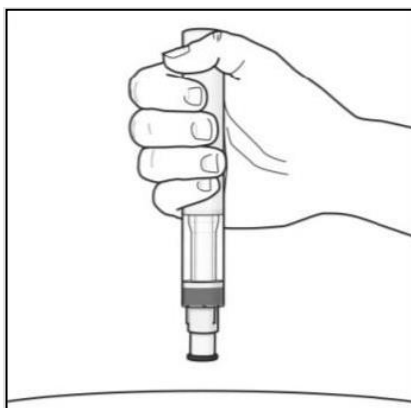
- Измийте ръцете си със сапун и топла вода.
- С помощта на кръгови движения почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Изчакайте го да изсъхне преди поставяне на инжекцията.
- **Не** духайте към почистената област и не я пипайте отново, преди поставяне на инжекцията.

Вашата инжекция



4. Махнете капачката:

- Махайте капачката само, когато сте готови да използвате писалката.
- Завъртете капачката по посока на стрелката.
- След като свалите капачката, я изхвърлете. **Не** се опитвайте да я поставите отново.
- Използвайте писалката в рамките на 5 минути след махането на капачката.
- Може да видите няколко капки от разтвора да излизат от иглата. Това е нормално.



5. Как се държи писалката:

- Дръжте писалката под ъгъл 90 градуса спрямо почистеното място за инжектиране.



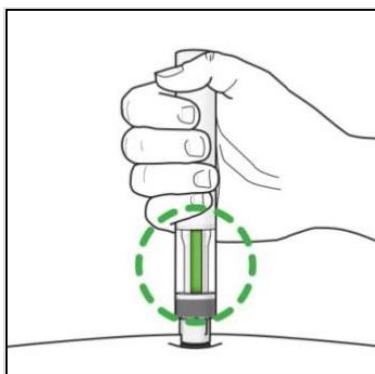
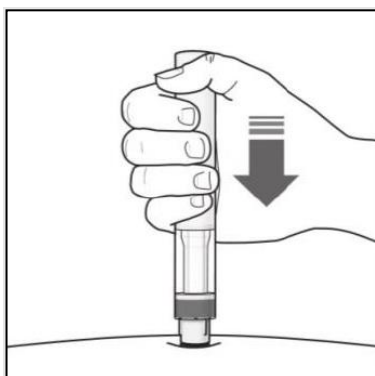


ТРЯБВА ДА ПРОЧЕТЕТЕ ТОВА ПРЕДИ ПОСТАВЯНЕ НА ИНЖЕКЦИЯТА.

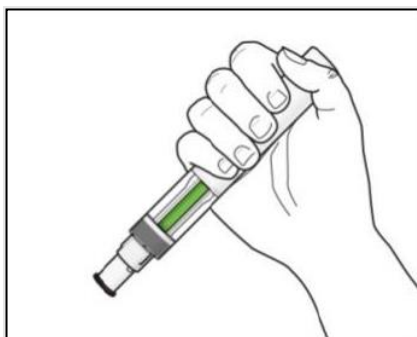
По време на поставянето на инжекцията ще чуете 2 силни щраквания.

1-вото щракване показва, че инжектирането е започнало. Няколко секунди по-късно 2-ро щракване ще покаже, че инжектирането е почти завършено.

Трябва да продължите да притискате писалката плътно към кожата, докато видите зелен индикатор да изпълва прозорчето и да спира да се движи.



След поставяне на инжекцията



6. Започване на инжектирането:

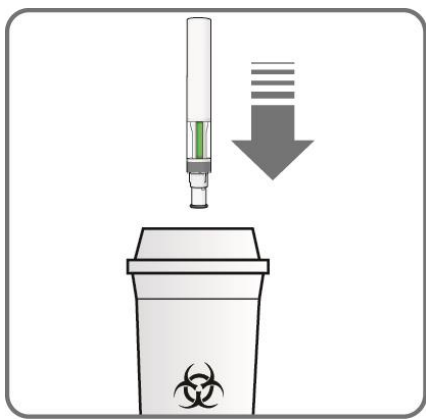
- Притиснете писалката плътно към кожата, за да започнете инжектирането.
- **1-вото щракване** показва, че инжектирането е започнало.
- **Продължете да притискате** писалката плътно към кожата.
- **Зеленият индикатор** показва хода на инжектирането.

7. Завършване на инжектирането:

- Ослушвайте се за **2-рото щракване**. То показва, че инжектирането е **почти** завършено.
- Проверете дали **зеленият индикатор** е изпълнил прозорчето и дали е спрял да се движи.
- Писалката вече може да бъде махната.

8. Проверете, дали зеленият индикатор изпълва прозорчето:

- Това означава, че лекарството е доставено. Консултирайте се с Вашия лекар, ако зеленият индикатор не се вижда.
- Възможно е да има малко количество кръв на мястото на инжектиране. Можете да поставите памучен тампон или марля върху мястото и да притиснете за 10 секунди. **Не** разтривайте мястото на инжектиране. Може да го покриете с малка лепенка, ако е необходимо.



9. Изхвърляне на Вашата Paris 150 mg предварително напълнена писалка:

- Изхвърлете използваната писалка в контейнер за остри предмети (т.е. затварящ се, непробиваем контейнер или нещо подобно).
- Никога не се опитвайте да използвате повторно писалката.

Листовка: информация за потребителя

Paris 150 mg прах за инжекционен разтвор канакинумаб (canakinumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вие ще получите карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, която Ви е необходима преди и по време на лечението с Paris.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Paris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Paris
3. Как да използвате Paris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Paris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Paris и за какво се използва

Какво представлява Paris

Paris съдържа активното вещество канакинумаб, моноклонално антитяло, което принадлежи към група лекарства, наречени интерлевкинови инхибитори. То блокира активността на едно вещество, наречено интерлевкин-1 бета (IL-1 бета) в организма, чиито нива са повишени при възпалителни заболявания.

За какво се използва Paris

Paris е показан за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Периодични фебрилни синдроми:
 - Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS),
 - Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS),
 - Синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD),
 - Фамилна средиземноморска треска (FMF).
- Болест на Стил, включително болест на Стил при възрастни (AOSD) и системен ювенилен идиопатичен артрит (SJIA)
- Подагрозен артрит

Повече информация за всяко от тези заболявания е дадена по-долу.

Периодични фебрилни синдроми

Paris се използва при възрастни и деца на възраст 2 години и по-големи за лечение на следните заболявания:

- Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS) – това е група автоинфламаторни заболявания, която включва:
 - Синдром на Мъкъл Уелс (MWS),

- Мултисистемно възпалително заболяване с начало в неонаталния период (NOMID), известно също като хроничен инфантилен неврологично-кожно-ставен синдром (CINCA),
- Тежки форми на фамилен студов автоинфламаторен синдром (FCAS) / фамилна студова уртикария (FCU), изявяващи се с признаци и симптоми отвъд студово индуцирания уртикариален кожен обрив.
- Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS)
- Синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS), познат също като мевалонат киназен дефицит (MKD)
- Фамилна средиземноморска треска (FMF): Parlis се използва за лечение на FMF. Parlis може да се прилага заедно с колхицин, ако е необходимо.

При пациенти с периодични фебрилни синдроми (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD и FMF) организъмът произвежда прекалено много IL-1 бета. Това може да предизвика симптоми като повишена температура, главоболие, умора, кожен обрив или болки по ставите и мускулите. Блокирайки активността на IL-1 бета, Parlis може да повлияе благоприятно тези симптоми.

Болест на Стил

Parlis се използва при възрастни, юноши и деца за лечение на активна болест на Стил, включително болест на Стил при възрастни (AOSD) и системен ювенилен идиопатичен артрит (SJIA) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, ако другите методи за лечение не са достатъчно ефикасни. Parlis може да се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат.

Болестта на Стил, включително SJIA и AOSD, е възпалително заболяване, което може да предизвика болка, оток и възпаление на една или повече стави, както и обрив и повишена температура. Провъзпалителен протеин, наречен IL-1 бета, играе важна роля в процеса на възпаление при болестта на Стил. Parlis блокира активността на IL-1 бета, като по този начин повлиява благоприятно признаците и симптомите на болестта на Стил.

Подагрозен артрит

Parlis се използва при възрастни за симптоматично лечение при чести пристъпи на подагрозен артрит, ако другите методи за лечение не са били достатъчно ефикасни.

Подагрозният артрит се причинява от образуването на уратни кристали. Тези кристали причиняват свръхпродукция на IL-1 бета, което от своя страна може да доведе до внезапна остра болка, зачервяване, затопляне и оток на ставата (известно като пристъп на подагрозен артрит). Блокирайки активността на IL-1 бета, Parlis може да доведе до благоприятно повлияване на тези симптоми.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Parlis

Не използвайте Parlis

- ако сте алергични към канакинумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате или подозирате, че имате активна и тежка инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Parlis, ако някое от изброените по-долу се отнася за Вас:

- ако понастоящем имате инфекция или ако сте имали повтарящи се инфекции или състояние, известно като намален брой на белите кръвни клетки, което да Ви прави по-склонни към инфекции;
- ако имате или сте имали туберкулоза или директен контакт с човек с активна туберкулозна инфекция. Вашият лекар може да провери, дали сте болен от туберкулоза с помощта на специфичен тест;

- ако имате признаци на чернодробно заболяване като пожълтяване на кожата и очите, гадене, безапетитие, тъмно оцветяване на урината и светло оцветяване на изпражненията;
- ако Ви предстоят някакви ваксинации. Препоръчва се да избягвате ваксинирането с определени типове ваксини, наречени живи ваксини, докато сте на лечение с Paris (вижте също “Други лекарства и Paris”);
- Това лекарство съдържа 0,6 mg полисорбат 80 във всеки флакон. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

Свържете се незабавно с Вашия лекар

- ако някога сте получавали нетипичен, широко разпространен обрив или белене на кожата след приложение на Paris.
Сериозната кожна реакция DRESS (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми) се съобщава рядко във връзка с лечението с Paris, предимно при пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит (sJIA). Незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите нетипичен, широко разпространен обрив, който може да се появи, придружен от висока телесна температура и увеличени лимфни възли.

Болест на Стил

- Пациентите с болест на Стил могат да развият състояние, наречено синдром на активиране на макрофагите (MAS), което може да бъде животозастрашаващо. Вашият лекар ще Ви проследява за появата на потенциални отключващи фактори за развитие на MAS, включващи инфекция и реактивиране на подлежаща болест на Стил (пристъп).

Проследимост

Всеки път, когато Вие/Вашето дете получите нова опаковка Paris, е важно да запишете името на лекарството и датата на прилагане, заедно с партидният номер, и да пазите тази информация на сигурно място.

Деца и юноши

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF и SJIA:** Paris може да се използва при деца на възраст 2 години и по-големи.
- **Подагрозен артрит:** Paris не се препоръчва при деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Paris

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Живи ваксини: Докато сте на лечение с Paris, се препоръчва да избягвате ваксинирането с определени ваксини, наречени живи ваксини. Вашият лекар може да поиска да погледне имунизационния Ви картон и да Ви направи някои ваксини, които сте пропуснали, преди да започнете лечението с Paris. Ако трябва да Ви се приложи жива ваксина след започване на лечението с Paris, обсъдете го с Вашия лекар. Обикновено жива ваксина може да се прилага 3 месеца след прилагане на последната инжекция Paris и 3 месеца преди следващата инжекция.
- Лекарства, наречени инхибитори на тумор-некротизиращия фактор (TNF), като етанерцепт, адалимумаб или инфликсимаб. Те се използват предимно при ревматични и автоимунни заболявания. Не трябва да се използват заедно с Paris, защото могат да повишат риска от развитие на инфекции.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Препоръчва се да избягвате да забременявате и трябва да използвате адекватни методи за контрацепция, докато употребявате Paris и поне 3 месеца след прилагане на последната доза Paris. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или мислите, че може да

- сте бременна, или планирате бременност. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Paris по време на бременността.
- Ако сте получавали канакинумаб, докато сте бременна, е важно да информирате лекаря на Вашето бебе или медицинската сестра, преди да бъдат приложени каквито и да е ваксини на Вашето бебе. На Вашето бебе не трябва да се прилагат живи ваксини в продължение на поне 16 седмици, след като Ви е била приложена последната доза канакинумаб, преди раждането.
- Не е известно дали Paris преминава в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Paris, преди да започнете да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Лечението с Paris може да предизвика усещане за виене на свят (замаяност или вертиго) или изразена умора (астения). Това трябва да се има предвид, когато имате намерение да изпълнявате задачи, които изискват преценка или двигателни умения. Ако почувствате, че Ви се вие свят или се почувствате уморени, не шофирайте и не работете с инструменти и машини, докато не се почувствате отново нормално.

3. Как да използвате Paris

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Информирайте Вашия лекар за Вашето състояние и за налични симптоми преди да използвате или да Ви бъде приложен Paris (вж. точка 2). Вашият лекар може да реши да отложи или да прекъсне лечението Ви, но само ако е необходимо.

Paris е предназначен за подкожно приложение. Това значи, че се инжектира с къса игла в мастната тъкан точно под кожата.

Ако имате подагрозен артрит, Вашето лечение ще бъде ръководено от специално обучен лекар. Paris трябва да се инжектира само от медицински специалист.

Ако имате CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA), може сами да си инжектирате Paris след съответно обучение, или да Ви бъде инжектиран от болногледач.

Какво количество Paris да се прилага

Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS)

Препоръчителната начална доза на Paris е:

- *Възрастни и деца на възраст 4 години или по-големи:*
 - 150 mg при пациенти, които тежат над 40 kg
 - 2 mg/kg при пациенти, които тежат между 15 kg и 40 kg
 - 4 mg/kg при пациенти, които тежат между 7,5 kg и по-малко от 15 kg
- *Деца на 2 или 3 години:*
 - 4 mg/kg при пациенти с тегло 7,5 kg или повече

Paris се инжектира като единична доза на всеки 8 седмици.

- Ако не се повлияете достатъчно добре от лечението след 7 дни, Вашият лекар може да Ви приложи нова доза 150 mg или 2 mg/kg.
- Ако отговорите достатъчно добре на втората доза, лечението ще продължи с 300 mg или 4 mg/kg на всеки 8 седмици.
- Ако не отговорите достатъчно добре на втората доза, може да Ви се приложи трета доза Paris 300 mg или 4 mg/kg.
- Ако отговорите достатъчно добре на третата доза, лечението ще продължи с 600 mg и 8 mg/kg на всеки 8 седмици.

При деца, при които се прилага начална доза 4 mg/kg и при които няма достатъчно добро повлияване след 7 дни, лекарят може да приложи втора доза 4 mg/kg. Ако детето се повлияе достатъчно добре, лечението може да продължи с доза 8 mg/kg на всеки 8 седмици.

Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS), синдром на хиперимуноглобулин D (HIDS)/мевалонат киназен дефицит (MKD) и фамилна средиземноморска треска (FMF)

Препоръчителната начална доза на Ilaris е:

- *Възрастни и деца на възраст 2 години или по-големи*
 - 150 mg при пациенти, които тежат над 40 kg
 - 2 mg/kg при пациенти, които тежат между 7,5 kg и по-малко от 40 kg

Ilaris се инжектира като единична доза на всеки 4 седмици.

- Ако не отговорите достатъчно добре на лечението след 7 дни, Вашият лекар може да Ви приложи нова доза 150 mg или 2 mg/kg.
- Ако отговорите достатъчно добре на това, лечението ще продължи с 300 mg или 4 mg/kg на всеки 4 седмици.

Болест на Стил (SJIA и AOSD)

Препоръчителната доза на Ilaris при пациенти с болест на Стил с телесно тегло 7,5 kg и повече е 4 mg/kg (до максимум 300 mg). Ilaris се инжектира като единична доза на всеки 4 седмици.

Подагрозен артрит

Вашият лекар ще обсъди с Вас необходимостта да започнете или да коригирате урат-понижаващата терапия, за да намали нивото на пикочната киселина в кръвта Ви.

Препоръчителната доза Ilaris при възрастни пациенти с подагрозен артрит е 150 mg, приложени като единична доза при пристъп на подагрозен артрит.

Ако е необходимо да продължите лечението с Ilaris и имате облекчение от прилагането на последната доза, трябва да изчакате поне 12 седмици преди прилагането на следващата доза.

Как да си инжектирате Ilaris сами или да инжектирате Ilaris на пациент

Ако сте пациент с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA) или се грижите за пациент с някое от тези заболявания, можете да поставите инжекциите Ilaris сами, след съответно обучение за правилна инжекционна техника.

- Пациентът или болногледачът и лекарят трябва заедно да решат кой ще поставя инжекциите Ilaris.
- Лекарят или сестрата ще покажат как се прилага инжекцията Ilaris.
- Не се опитвайте да поставите инжекция сами, ако не сте били съответно обучени за това или ако не сте сигурни как да го направите.
- Ilaris 150 mg прах за инжекционен разтвор се доставя във флакон за индивидуална еднократна употреба.
- Никога не използвайте отново останалия разтвор.

За указания как да поставяте инжекциите Ilaris, моля, прочетете раздел “Указания за употреба” в края на тази листовка. Ако имате някакви въпроси, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко време да се прилага Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA):** Трябва да продължите да използвате Ilaris толкова дълго, колкото Ви каже лекарят.
- **Подагрозен артрит:** Ако имате пристъп на подагрозен артрит, ще Ви бъде приложена единична доза Ilaris. Ако получите нов пристъп, Вашият лекар може да реши да Ви бъде приложена нова доза Ilaris, но не по-рано от 12 седмици след прилагане на предишната доза.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Paris

Ако случайно сте инжектирали повече Paris, отколкото е препоръчаната доза, е малко вероятно да има сериозни последици, но трябва да информирате Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра колкото е възможно по-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Paris

Ако имате CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF или болест на Стил (AOSD или SJIA) и сте пропуснали да си инжектирате една доза Paris, инжектирайте следващата доза веднага след като се сетите. След което говорете с Вашия лекар, за да обсъдите кога трябва да се инжектира следващата доза. Трябва да продължите с инжекциите в препоръчителните интервали, както преди.

Ако сте спрели употребата на Paris

Спирането на лечението с Paris може да влоши Вашето състояние. Не спирайте приложението на Paris, докато не Ви каже Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някоя от описаните по-долу нежелани реакции:

- Повишена температура, продължаваща повече от 3 дни или някои други симптоми, които предполагат наличие на сериозна инфекция. Това включва треперене, втрисане, неразположение, загуба на апетит, болки по тялото, обикновено свързани с внезапна поява на заболяването, възпалено гърло или афти в устата, кашлица, хракки, гръдна болка, затруднено дишане, болка в ухото, продължително главоболие или локално зачервяване, затопляне или подуване на кожата или възпаление на съединителната тъкан (целулит). Тези симптоми могат да се дължат на сериозна инфекция, необичайна инфекция (опортюнистична инфекция) или да бъдат свързани с понижен брой на белите кръвни клетки (наречено левкопения или неутропения). Вашият лекар може да Ви прави редовно кръвни изследвания, ако сметне, че е необходимо.
- Алергични реакции с обрив и сърбеж, а също така и уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност, сърцебиене или ниско кръвно налягане.

Други нежелани реакции на Paris включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Инфекции от всякакъв вид. Те включват:
 - Респираторни инфекции, като инфекция на долните дихателни пътища и белите дробове, грип, възпалено гърло, хрема, запушен нос, кихане, усещане за напрежение или болка в бузите или челото със или без повишена температура (пневмония, бронхит, грип, синусит, ринит, фарингит, тонзилит, назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища).
 - Други инфекции като инфекция на ухото, кожна инфекция (целулит), коремна болка и гадене (гастроентерит) и болезнено и често уриниране със или без повишена температура (инфекция на пикочните пътища).
- Болка в горната част на корема.
- Болки в ставите (артралгия).
- Спадане на нивата на белите кръвни клетки (левкопения).
- Отклонения в резултатите от бъбречните функционални тестове (намаляване на креатининовия клирънс, протеинурия).

- Реакция на мястото на инжектиране (като зачервяване, подуване, затопляне и сърбеж).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Кандида – вагинална гъбична инфекция (вулвовагинална кандидоза).
- Усещане на замаяност, световъртеж (замаяност или вертиго).
- Болки в гърба или мускулите.
- Слабост или силна умора (умора, астения).
- Спадане на нивата на белите кръвни клетки, които предотвратяват възникването на инфекция (неутропения).
- Отклонения в нивата на триглицеридите в кръвта (нарушение на липидния метаболизъм).
- Отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове (повишени трансаминази) или повишен билирубин в кръвта със или без пожълтяване на кожата и очите (хипербилирубинемия).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Киселини (гастроезофагеална рефлуксна болест).
- Спадане на нивата на кръвните клетки, които спомагат за съсирването на кръвта (тромбоцити).

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или на лекаря на Вашето дете, ако забележите някой от тези симптоми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Paris

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- След смесване (разтваряне) лекарството трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, разтворът трябва да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C) и да се използва в рамките на 24 часа.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър до опалесциращ или съдържа видими частици.
- Всяко неизползвано количество от лекарството трябва да се изхвърли след инжектиране на дозата.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Paris

- Активно вещество: канакинумаб. Всеки флакон с прах съдържа 150 mg канакинумаб. След разтваряне всеки милилитър разтвор съдържа 150 mg канакинумаб.
- Други съставки: захароза, хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (вижте точка 2).

Как изглежда Paris и какво съдържа опаковката

- Paris се доставя като прах за инжекционен разтвор (150 mg в 6 ml стъклен флакон).
- Прахът е бял.
- Paris се предлага в опаковки, съдържащи един флакон или групови опаковки, включващи четири междинни опаковки, всяка съдържаща по един флакон. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Указания за употреба на Paris прах за инжекционен разтвор

Моля, обърнете внимание, че приготвянето на инжекцията отнема около 30 минути.
Вижте също раздел 3, “Как да си инжектирате Paris сами или да инжектирате Paris на пациент”.

Прочетете тези указания от начало до край, преди да започнете.

Основна подготовка

- Намерете чисто място, където да можете да пригответе и приложите инжекцията.
- Измийте си ръцете със сапун и вода.
- Проверете срока на годност върху флакона и спринцовките. Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Винаги използвайте нови, неотворени игли и спринцовки. Избягвайте да пипате иглите и горния край на флакона.

Набавете необходимите Ви неща

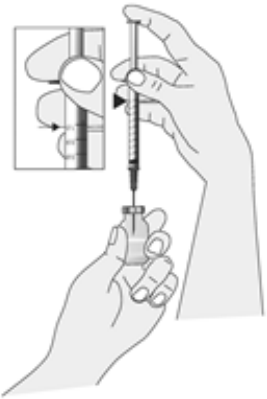
Включени в опаковката

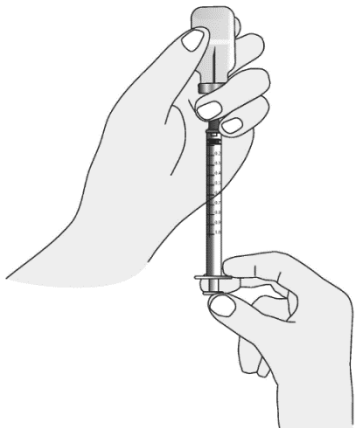
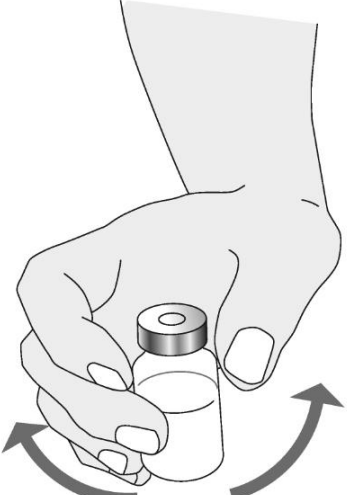
- един флакон Paris прах за инжекционен разтвор (съхранявайте в хладилник)

Невключени в опаковката

- един флакон (или ампула) стерилна вода за инжекции (“вода”) (на стайна температура)
- една спринцовка от 1,0 ml
- една игла 18 G x 2 инча (50 mm) за разтваряне на праха (“трансферна игла”)
- една игла 27 G x 0,5 инча (13 mm) за инжектиране (“инжекционна игла”)
- тампони, напоени със спирт
- чисти, сухи памучни тампони
- адхезивна лепенка
- подходящ контейнер за изхвърляне на използваните игли, спринцовки и флакони (контейнер за остри предмети)

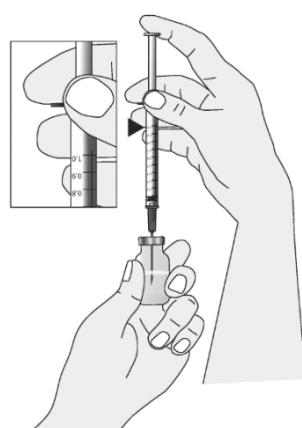
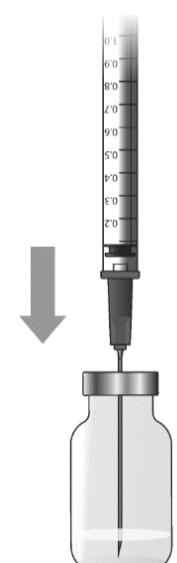
Разтваряне на Paris

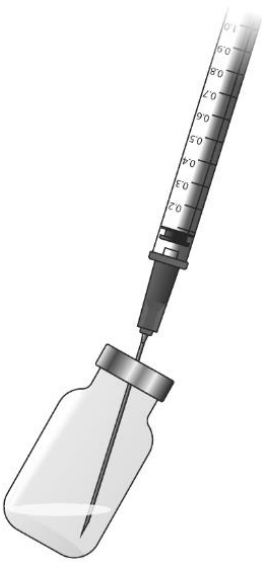
	1. Отстранете капачките от флаконите с Paris и с вода. Не пипайте запушалките на флаконите. Почистете запушалките с тампон, напоен със спирт. 2. Отворете опаковките, съдържащи спринцовката и трансферната игла (50 mm игла), и прикрепете иглата към спринцовката. 3. Внимателно махнете капачето на трансферната игла и го поставете настрани. Изтеглете буталото, изпълвайки спринцовката с въздух, до делението за 1,0 ml. Вкарайте иглата във флакона с вода през центъра на гумената запушалка. 4. Леко натиснете буталото до долу, за да вкарате въздуха във флакона.
---	---

	5. Обърнете флакона със спринцовката надолу и ги вдигнете на нивото на очите. 6. Уверете се, че връхчето на трансферната игла е покрито с вода и бавно изтеглете буталото на спринцовката, докато леко подмине делението за 1,0 ml. Ако видите, че в спринцовката има мехурчета, ги отстранете както Ви е показал Вашият лекар или фармацевт. 7. Уверете се, че в спринцовката има 1,0 ml вода, след което изтеглете иглата от флакона (Във флакона ще остане вода).
	8. Вкарайте трансферната игла през центъра на запушалката във флакона с Paris прах, като внимавате да не докоснете иглата или запушалката. Бавно инжектирайте водата във флакона, съдържащ Paris прах. 9. Внимателно отстранете трансферната игла от флакона и поставете отново капачето на иглата, както Ви е било показано от Вашия лекар или фармацевт.
	10. Без да докосвате гумената запушалка, завъртете (не разклащайте) флакона под ъгъл от около 45 градуса за около 1 минута. Поставете го в право положение за 5 минути.

	11. Сега бавно обърнете флакона с дъното нагоре и обратно десет пъти, отново внимавайки да не докоснете гумената запушалка. 12. Поставете флакона в изправено положение за около 15 минути на стайна температура, за да се получи бистър до опалесциращ разтвор. Не разклащайте флакона. Не го използвайте, ако в разтвора има неразтворени частици. 13. Уверете се, че целият разтвор е на дъното на флакона. Ако има останали капки в запушалката, потупайте флакона от едната страна, за да ги отстраните. Разтворът трябва да бъде бистър до опалесциращ и без видими частици. Разтворът трябва да бъде безцветен или да има лек кафеникаво-жълт оттенък. - Ако не се използва веднага след смесването, разтворът трябва да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C) и да се използва в рамките на 24 часа.
---	---

Приготвяне на инжекцията

	14. Почистете гумената запушалка на флакона, съдържащ Paris разтвор, с нов напоен със спирт тампон. 15. Махнете отново защитното капаче на трансферната игла. Изтеглете буталото, изпълвайки спринцовката с въздух, до делението за 1,0 ml. Вкарайте иглата във флакона с Paris разтвор през центъра на гумената запушалка. Иглата не трябва да бъде в течността в този момент. Внимателно натиснете буталото на спринцовката, за да вкарате въздуха във флакона. Не инжектирайте въздух в течността.
	16. Не обръщайте флакона и спринцовката надолу, флаконът трябва да остане изправен. Вкарайте иглата изцяло, докато достигне до дъното на флакона.

	17. Наклонете флакона, за да осигурите изтеглянето на необходимото количество разтвор в спринцовката. 18. ЗАБЕЛЕЖКА: Необходимото количество разтвор зависи от дозата, която трябва да бъде приложена. Вашият лекар ще Ви даде указания за точното количество, от което се нуждаете. 19. Бавно изтеглете буталото на спринцовката до нужното деление (количеството, което ще се приложи), като изпълвате спринцовката с Paris разтвор. Ако видите, че в спринцовката има въздушни мехурчета, ги отстранете, както Ви е показал Вашият лекар. Уверете се, че в спринцовката се съдържа правилното количество разтвор. 20. Отстранете спринцовката и иглата от флакона. (Възможно е във флакона да има останал разтвор). Поставете капачето върху трансферната игла, както Ви е било показано от Вашия лекар или фармацевт. Отстранете трансферната игла от спринцовката. Изхвърлете трансферната игла в контейнера за остри предмети. 21. Отворете опаковката, съдържаща инжекционната игла, и поставете иглата върху спринцовката. Сложете спринцовката настрана.
---	---

Прилагане на инжекцията

	22. Изберете място на инжектиране в горната част на бедрото, корема, горната част на ръката или в областта на седалището. Не използвайте място, където има обрив или нарушаване на целостта на кожата, или което е насинено или подуто. Не инжектирайте в ръбцова тъкан, тъй като по този начин може да не получите достатъчно лекарство. Избягвайте да инжектирате във вена. 23. Почистете инжекционното място с тампон, напоен със спирт. Оставете мястото да изсъхне. Махнете капачето на инжекционната игла. 24. Леко захванете и повдигнете нагоре кожата на мястото за инжектиране. Задръжте спринцовката под ъгъл от 90 градуса и с еднократно плавно движение вкарайте иглата право надолу и изцяло в кожата.
---	---

	25. Дръжте иглата през цялото време в кожата, докато бавно, натискайки буталото на спринцовката, изпразните съдържанието ѝ. Пуснете захванатата кожа и изтеглете иглата право нагоре. Изхвърлете иглата и спринцовката в контейнера за остри предмети, без да поставяте обратно капачето на иглата или да я отделяте от спринцовката.
---	--

След прилагане на инжекцията

	26. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако се появи кръвене, поставете чист, сух памучен тампон върху мястото и притиснете леко за 1-2 минути или докато спре кръвенето. След това поставете адхезивна лепенка.
	27. Безопасно изхвърлете иглите и спринцовката в контейнера за остри предмети или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Никога не използвайте спринцовките и иглите повторно. 28. Внимателно изхвърлете флаконите, съдържащи остатъци от вода и Paris разтвор (ако има), както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят съгласно местните разпоредби. Съхранявайте контейнера за остри предмети на място, недостъпно за деца. Изхвърлете го, както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.