

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ilaris 150 mg/ml injektionsvæske, opløsning
Ilaris 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ilaris 150 mg/ml injektionsvæske, opløsning i hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 150 mg canakinumab i 1 ml.

Ilaris 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen indeholder 150 mg canakinumab i 1 ml.

Canakinumab er et humant monoklonalt antistof fremstillet i Sp2/0-myelomceller fra mus ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Injektionsvæsken indeholder 0,4 mg/ml polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske) i fyldt pen (SensoReady Pen).

Opløsningen er klar til opaliserende og farveløs til svagt brunlig-gul med en pH på ca. 6,5 og osmolalitet på 350 til 450 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Periodiske febersyndromer

Ilaris er indiceret til behandling af følgende autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, unge og børn på 2 år og derover:

Kryopyrin-associerede periodiske syndromer

Ilaris er indiceret til behandling af kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) herunder:

- Muckle-Wells syndrom (MWS),
- Neonatalt multisystemisk inflammatorisk sygdom (NOMID)/kronisk infantilt neurologisk hud- og ledsyndrom (CINCA),
- Alvorlige former for familiært kuldeinduceret autoinflammatorisk syndrom (FCAS)/familiær kuldeinduceret urticaria (FCU) med objektive tegn og symptomer ud over kuldeinduceret urtikarielt hududslæt.

Tumornekrosefaktor-receptor-associeret periodisk syndrom (TRAPS)

Ilaris er indiceret til behandling af tumornekrosefaktor (TNF)-receptor-associeret periodisk syndrom (TRAPS).

Hyperimmunglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasemangel (MKD)

Ilaris er indiceret til behandling af hyperimmunglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonat-kinase-mangel (MKD).

Familiær middelhavsfeber (FMF)

Ilaris er indiceret til behandling af familiær middelhavsfeber (FMF). Det anbefales, at Ilaris gives i kombination med colchicin, såfremt dette er hensigtsmæssigt.

Ilaris er også indiceret til behandling af:

Stills sygdom

Ilaris er indiceret til behandling af aktiv Stills sygdom, herunder Stills sygdom hos voksne (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk arthritis (SJIA) hos patienter på 2 år og ældre, der har reageret utilstrækkeligt på tidligere behandling med non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og systemiske kortikosteroider. Ilaris kan gives som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

Urinsyregigt

Ilaris er indiceret til symptomatisk behandling af voksne patienter med hyppige anfald af urinsyregigt (mindst 3 anfald inden for 12 måneder), hvor non-steroid antiinflammatorisk medicin (NSAID) og colchicin er kontraindiceret, ikke tåles, eller ikke giver tilstrækkeligt respons, og hvor gentagne behandlinger med kortikosteroider ikke er egnede (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Ved CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stills sygdom skal behandlingen indledes og superviseres af en speciallæge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af den relevante sygdom.

Ved urinsyregigt skal lægen have erfaring med brug af biologiske lægemidler, og Ilaris skal administreres af en sundhedsperson.

Dosering

CAPS: Voksne, unge og børn på 2 år og derover

Den anbefalede startdosis af canakinumab til CAPS-patienter er:

Voksne, unge og børn ≥ 4 år:

- 150 mg til patienter med en legemsvægt >40 kg
- 2 mg/kg til patienter med en legemsvægt ≥ 15 kg og ≤ 40 kg
- 4 mg/kg til patienter med en legemsvægt $\geq 7,5$ kg og <15 kg

Børn mellem 2 til <4 år:

- 4 mg/kg til patienter med en legemsvægt $\geq 7,5$ kg

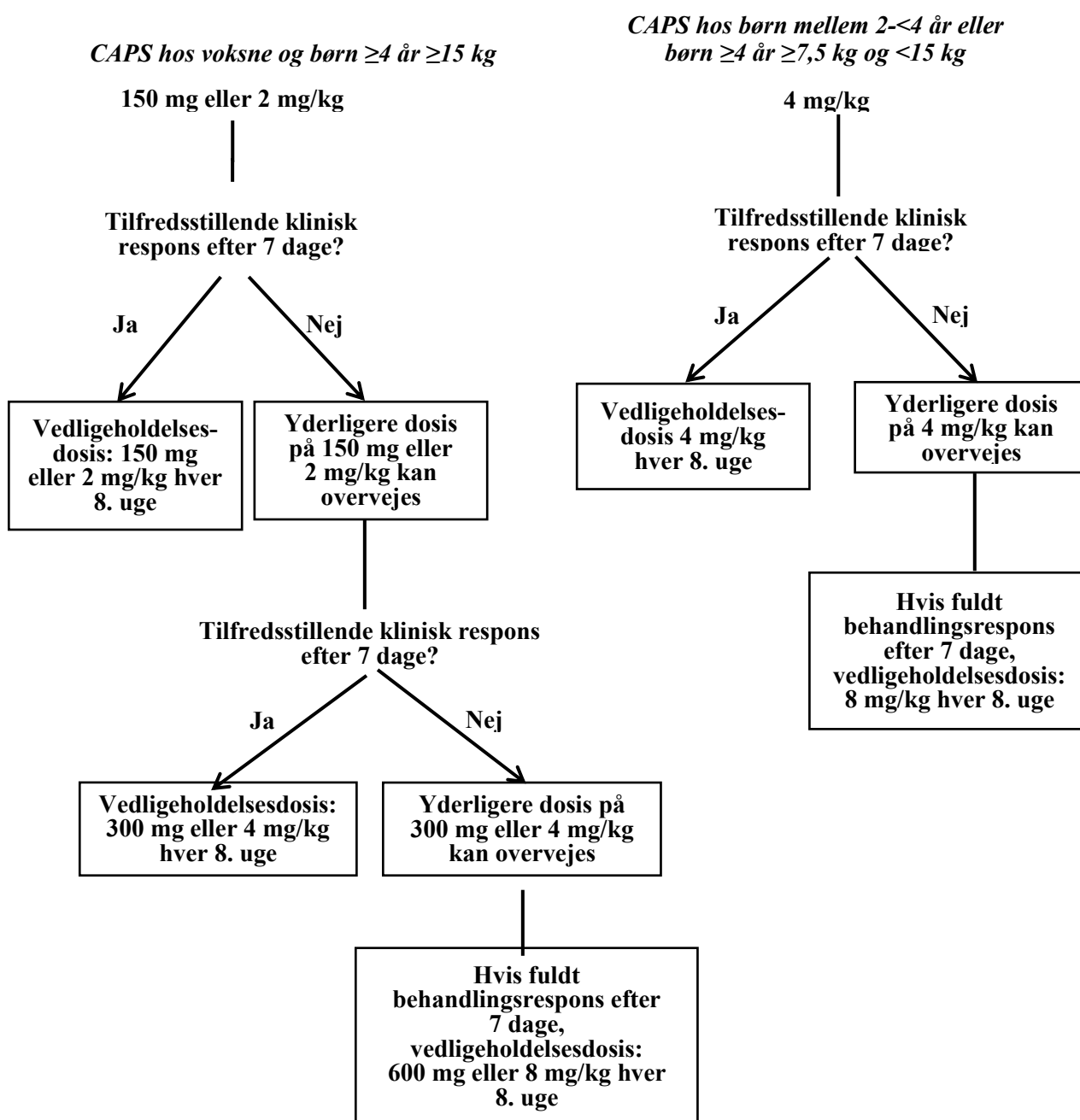
Denne dosis administreres hver ottende uge som en enkelt dosis via subkutan injektion.

Hvis et tilfredsstillende klinisk respons (ophør af udslæt og andre generaliserede inflammatoriske symptomer) ikke er opnået 7 dage efter en initialdosis på 150 mg eller 2 mg/kg, kan endnu en dosis af canakinumab på 150 mg eller 2 mg/kg overvejes. Hvis fuldt behandlingsrespons efterfølgende opnås, skal det intensiverede dosisregime på 300 mg eller 4 mg/kg hver 8. uge opretholdes. Hvis et tilfredsstillende klinisk respons ikke er opnået 7 dage efter denne øgede dosis, kan en tredje dosis canakinumab på 300 mg eller 4 mg/kg overvejes. Hvis fuldt behandlingsrespons efterfølgende opnås, skal det intensiverede dosisregime på 600 mg eller 8 mg/kg hver 8. uge overvejes opretholdt, baseret på individuel klinisk vurdering.

Hvis et tilfredsstillende klinisk respons ikke er opnået 7 dage efter en initialdosis på 4 mg/kg, kan endnu en dosis af canakinumab på 4 mg/kg overvejes. Hvis fuldt behandlingsrespons efterfølgende

opnås, skal det intensiverede dosisregime på 8 mg/kg hver 8. uge overvejes opretholdt, baseret på individuel klinisk vurdering.

Den kliniske erfaring med dosering i intervaller på mindre end 4 uger eller med doser over 600 mg eller 8 mg/kg er begrænset.



TRAPS, HIDS/MKD og FMF: Voksne, unge og børn på 2 år og derover

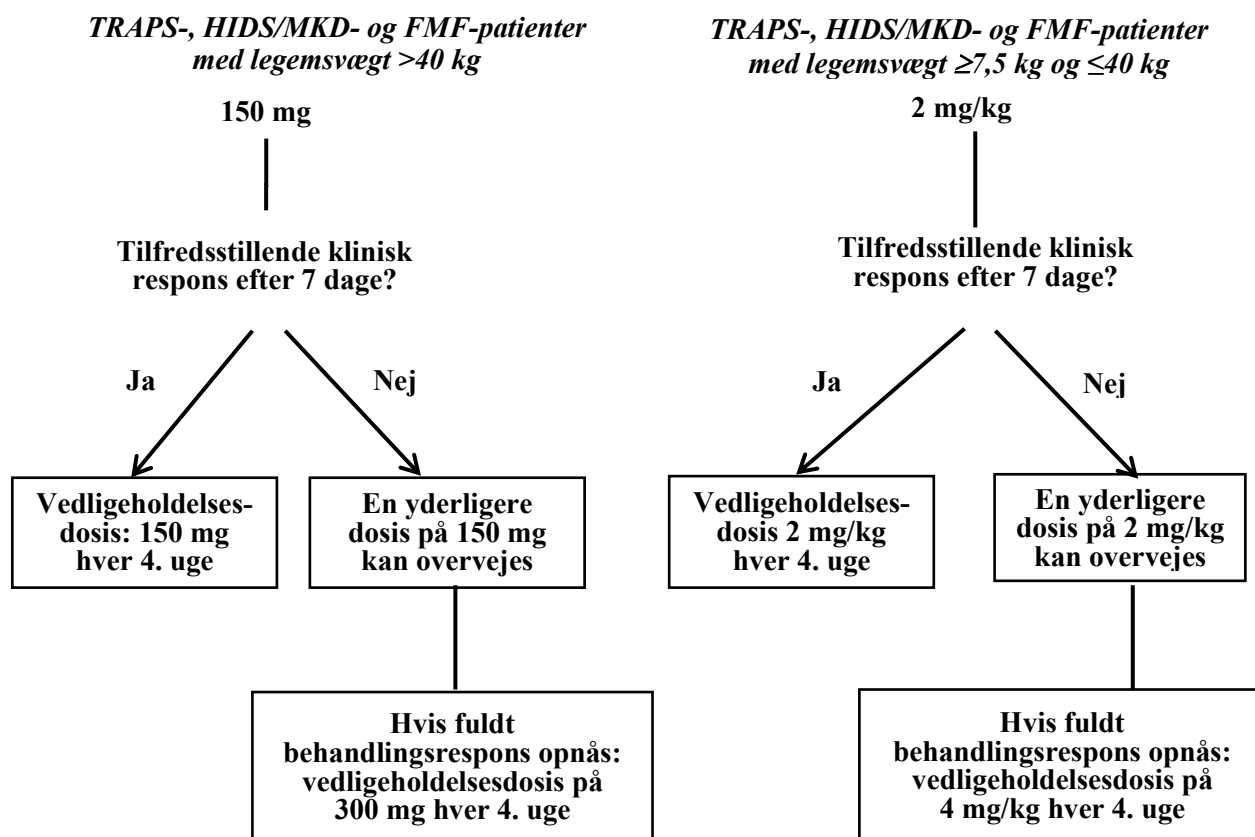
Den anbefalede startdosis af canakinumab til patienter med TRAPS, HIDS/MKD og FMF er:

- 150 mg til patienter med legemsvægt > 40 kg
- 2 mg/kg til patienter med legemsvægt $\geq 7,5$ kg og ≤ 40 kg

Denne dosis administreres hver fjerde uge som en enkelt dosis via subkutan injektion.

Hvis et tilfredsstillende klinisk respons ikke er opnået 7 dage efter behandlingsstart, kan endnu en dosis af canakinumab på 150 mg eller 2 mg/kg overvejes. Hvis der efterfølgende opnås fuldt behandlingsrespons, skal det intensiverede doseringsregime på 300 mg (eller 4 mg/kg for patienter, der vejer ≤ 40 kg) hver 4. uge opretholdes.

Det anbefales, at den behandlende læge revurderer fortsat behandling med canakinumab hos patienter uden klinisk bedring.



Stills sygdom (SJIA og AOSD)

Den anbefalede dosis af canakinumab til patienter med Stills sygdom (AOSD og SJIA) og legemsvægt $\geq 7,5$ kg er 4 mg/kg (op til maksimalt 300 mg) administreret s.c. hver 4. uge. Det anbefales, at den behandlende læge revurderer fortsat behandling med canakinumab hos patienter uden klinisk bedring.

Urinsyregigt

Hyperurikæmi skal håndteres med påbegyndelse eller optimering af passende urat-sænkende behandling (ULT). Canakinumab skal anvendes som behovsbehandling af urinsyregigt-anfald.

Den anbefalede canakinumabdosis til voksne patienter med urinsyregigt er 150 mg subkutant som en enkelt dosis under anfald. Det anbefales, at canakinumab administreres så hurtigt som muligt efter frembrud af et urinsyregigt-anfald for at få maksimal virkning.

Det anbefales ikke, at patienter, som ikke reagerer på den initiale behandling genbehandles med canakinumab. Hos patienter, hvor lægemiddelet virker, og som har behov for genbehandling, skal der være et interval på mindst 12 uger, inden en ny dosis canakinumab administreres (se pkt. 5.2).

Glemt dosis

Hvis en injektion glemmes hos patienter med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sygdom (AOSD eller SJIA), skal den administreres så hurtigt som muligt, uden at vente til den næste planlagte dosis. Efterfølgende doser skal administreres med de anbefalede intervaller.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Canakinumabs sikkerhed og virkning hos CAPS-, TRAPS-, HIDS/MKD- og FMF-patienter under 2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i punkt 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

SJIA

Canakinumabs sikkerhed og virkning hos SJIA-patienter under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Urinsyregigt

Det er ikke relevant at anvende canakinumab hos den pædiatriske population til indikationen urinsyregigt.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Canakinumab er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Den kliniske erfaring hos sådanne patienter er imidlertid begrænset.

Patient kort

Alle ordinerende læger skal være bekendt med produktresuméet og informere patienterne/omsorgspersonerne om patientkortet, der forklarer, hvad der skal gøres, hvis de oplever nogen symptomer på infektion eller makrofag-aktiveringssyndrom (MAS), eller i tilfælde af vaccinationer forud for behandlingen. Lægen vil give patientkortet til hver patient/omsorgsperson.

Administration

Til subkutan anvendelse.

Følgende steder er passende injektionssteder: øverste del af låret, abdomen, overarm eller balder. Det anbefales at vælge et nyt injektionssted ved hver injektion for at undgå ømhed. Beskadiget hud og områder med blå mærker eller udslæt skal undgås. Injektion i arvæv skal undgås, da det kan medføre utilstrækkelig eksponering af canakinumab.

Hætteglas

Hvert hætteglas er til engangsbrug til én patient og indeholder en enkelt dosis.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stills sygdom (AOSD og SJIA)

Efter grundig undervisning i korrekt injektionsteknik kan patienter eller deres plejeperson injicere canakinumab, hvis det efter lægens afgørelse er hensigtsmæssigt. Lægelig opfølgning skal ske efter behov (se pkt. 6.6).

For instruktioner om anvendelse af lægemidlet, se pkt. 6.6.

Fylt pen

Pennen må ikke rystes.

Hver fylt pen er til engangsbrug til én patient og indeholder en enkelt dosis.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stills sygdom (AOSD og SJIA)

Efter grundig undervisning i korrekt indsprøjtningsteknik kan voksne og unge patienter i alderen 12 år eller ældre og som vejer over 40 kg, eller deres omsorgsperson, injicere canakinumab, hvis det efter lægens afgørelse er hensigtsmæssigt. Lægelig opfølgning skal ske efter behov. Unge patienter kan have behov for supervision af en voksen omsorgsperson for at udføre selvinjektion (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Aktive, alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Canakinumab er forbundet med øget incidens af alvorlige infektioner. Patienter skal monitoreres omhyggeligt for objektive tegn og symptomer på infektioner under og efter behandling med canakinumab (se pkt. 4.8). Læger skal udvise forsigtighed ved administration af canakinumab til patienter med aktuel infektion, anamnesticke oplysninger om tilbagevendende infektioner, eller underliggende tilstande, der kan prædisponere for infektioner.

Behandling af CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stills sygdom (SJIA og AOSD)

Canakinumab-behandling må ikke indledes eller fortsættes hos patienter med en aktiv, behandlingskrævende infektion.

Behandling af urinsyreigt

Canakinumab må ikke administreres under en aktiv infektion.

Brug af canakinumab samtidig med tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere frarådes, da dette kan øge risikoen for alvorlige infektioner (se pkt. 4.5).

Isolerede tilfælde af usædvanlige eller opportunistiske infektioner (inklusive aspergillose, atypiske mycopakterielle infektioner, herpes zoster) er rapporteret under behandling med canakinumab. Den kausale sammenhæng mellem canakinumab og disse tilfælde kan ikke udelukkes.

Tuberkulosecreening

Hos ca. 12 % af de CAPS-patienter, der blev testet med en tuberkulintest (*purified protein derivative* (PPD)) i kliniske forsøg, gav opfølgende test et positivt resultat under behandling med canakinumab uden klinisk evidens for en latent eller aktiv tuberkuloseinfektion.

Det vides ikke, om interleukin-1- (IL-1) hæmmere som fx canakinumab øger risikoen for reaktivering af tuberkulose. Inden initiering af behandling skal alle patienter evalueres for både aktiv og latent tuberkuloseinfektion. Særlig hos voksne patienter anbefales det, at denne evaluering inkluderer en detaljeret anamnese. Det anbefales at udføre relevante screeningstest (fx tuberkulin hudtest, interferon gamma frigivelsestest eller røntgen af thorax) hos alle patienter (lokale anbefalinger kan være gældende). Patienter skal monitoreres tæt for objektive tegn og symptomer på tuberkulose under og efter behandling med canakinumab. Alle patienter skal informeres om at søge læge, hvis tegn eller symptomer, der tyder på tuberkulose (fx vedvarende hoste, vægttab, let feber) opstår under behandling med canakinumab. I tilfælde af konversion fra negativ til positiv tuberkulintest kan man, især hos højrisikopatienter, overveje alternative metoder til screening for tuberkuloseinfektion.

Neutropeni og leukopeni

Neutropeni (absolut neutrofilal [ANC] $<1,5 \times 10^9/L$) og leukopeni er observeret ved lægemidler, der hæmmer IL-1, inklusive canakinumab. Behandling med canakinumab må ikke initieres hos patienter med neutropeni eller leukopeni. Det anbefales, at antal hvide blodlegemer (WBC) inklusive neutrofilal vurderes før initiering af behandling og igen efter 1 til 2 måneder. Ved kronisk eller gentagen behandling anbefales det at vurdere WBC periodisk under behandlingen. Hvis en patient bliver neutropen eller leukopen, skal WBC monitoreres tæt og seponering overvejes.

Maligniteter

Der er blevet rapporteret tilfælde af malignitet ved behandling med canakinumab. Risikoen for udvikling af malignitet ved anti-interleukin (IL)-1-behandling er ukendt.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om tilfælde af overfølsomhedsreaktioner ved canakinumab-behandling. Størstedelen af disse tilfælde var lette. Under den kliniske udvikling af canakinumab hos over 2.600 patienter blev ingen anafylaktoide eller anafylaktiske reaktioner, der skyldes behandling med canakinumab, rapporteret. Det kan dog ikke udelukkes, at der er risiko for alvorlige overfølsomhedsreaktioner, hvilket ikke er ualmindeligt for injicerbare proteiner (se pkt. 4.3).

Leverfunktion

Der er rapporteret forbigående og asymptomatiske forhøjelser af transaminaser i serum eller bilirubin i kliniske forsøg (se pkt. 4.8).

Vaccinationer

Der er ingen tilgængelige data om risikoen for sekundær overførsel af infektion fra levende (svækkede) vacciner hos patienter, der får canakinumab. Derfor må levende vacciner ikke gives sideløbende med canakinumab, medmindre fordelene tydeligt opvejer risiciene (se pkt. 4.5).

Inden initiering af canakinumab-behandling anbefales det, at voksne og pædiatriske patienter får alle hensigtsmæssige vaccinationer, herunder også pneumokokvaccine og inaktiveret influenzavaccine (se pkt. 4.5).

Mutation i NLRP3-genet hos CAPS-patienter

Den kliniske erfaring hos CAPS-patienter uden en bekræftet mutation i NLRP3-genet er begrænset.

Makrofag-aktiveringssyndrom hos patienter med Stills sygdom (SJIA og AOSD)

Makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) er en kendt, livstruende tilstand, der kan udvikles hos patienter med reumatiske sygdomme, specielt Stills sygdom. Hvis MAS opstår eller mistænkes, skal vurdering og behandling startes så hurtigt som muligt. Læger skal være opmærksomme på symptomer på infektion eller forværring af Stills sygdom, da dette kan udløse MAS. Baseret på erfaring fra kliniske forsøg påvirker canakinumab tilsyneladende ikke incidensen af MAS hos Stills sygdom-patienter, men en endelig konklusion kan ikke drages.

Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) hos patienter i behandling med Ilaris, fortrinsvis hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk arthritis (sJIA). Det kan være nødvendigt at indlægge patienter med DRESS, da denne tilstand kan have dødelig udgang. Hvis der observeres tegn og symptomer på DRESS, og der ikke kan etableres en anden ætiologi, må Ilaris ikke administreres igen, og en anden behandling bør overvejes.

Polysorbat 80 indhold

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 pr. 1 ml injektionsvæske. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Patienter/omsorgspersoner skal instrueres i at kontakte lægen, hvis de eller deres barn har nogen kendte allergier.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner mellem canakinumab og andre lægemidler er ikke undersøgt i formelle studier.

Øget incidens af alvorlige infektioner er blevet sat i forbindelse med administration af en anden IL-1-blokker i kombination med TNF-hæmmere. Samtidig brug af canakinumab og TNF-hæmmere frarådes, da dette kan øge risikoen for alvorlige infektioner.

Ekspression af hepatiske CYP-enzymers kan undertrykkes af de cytokiner, der stimulerer kronisk inflammation, som fx interleukin-1 beta (IL-1 beta). CYP-ekspressionen kan derfor genoprettes ved introduktion af en potent cytokin-hæmmende behandling, som fx canakinumab. Dette er klinisk relevant for CYP-substrater med et snævert terapeutisk vindue, hvor dosis justeres individuelt. Ved initiering af canakinumab-behandling hos patienter, der er i behandling med denne type medicin, anbefales det, at terapeutisk monitorering af effekten eller af koncentrationen af den aktive substans foretages, og den individuelle dosis af lægemidlet bør justeres som nødvendigt.

Der findes ingen tilgængelige data vedrørende effekten af levende vacciner eller sekundær overførsel af infektioner via levende vacciner hos patienter, der får canakinumab. Levende vacciner må derfor ikke gives sideløbende med canakinumab, medmindre fordelene tydeligt opvejer risici. I tilfælde af, at vaccination med levende vacciner er indiceret efter initiering af canakinumab-behandling, anbefales det at vente mindst 3 måneder efter den sidste canakinumab-injektion og før den næste injektion (se pkt. 4.4).

Resultaterne af et studie hos raske voksne forsøgspersoner viste, at en enkelt dosis canakinumab 300 mg ikke påvirkede induktion og persistens af antistofrespons efter vaccination med influenzavaccine eller med meningokokvaccine baseret på glykolyseret protein.

Resultaterne af et 56 ugers åbent studie hos CAPS-patienter i alderen 4 år og yngre viste, at alle patienter, der fik ikke-levende, standard børnevacciner udviklede beskyttende antistofniveauer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder / Kontraception til mænd og kvinder

Det anbefales, at kvinder anvender effektiv prævention under behandling med canakinumab og i op til 3 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af canakinumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Risikoen for fostret/moderen kendes ikke. Derfor anbefales det, at kvinder, der er gravide eller ønsker at blive gravide, kun behandles efter grundig vurdering af fordele/risici.

Dyrestudier indikerer, at canakinumab passerer placenta og kan detekteres hos fostret. Der foreligger ingen humane data, men da canakinumab er et klasse G-immunglobulin (IgG1), forventes human transplacental overførsel. Den kliniske effekt af dette er ukendt. Det anbefales ikke at administrere levende vacciner til nyfødte spædbørn, som har været eksponeret for canakinumab *in utero*, de første 16 uger efter moderens sidste dosis af canakinumab før fødslen. Det anbefales, at kvinder, som har

været i behandling med canakinumab under graviditet, informeres om at oplyse dette til barnets sundhedsperson, før eventuelle vacciner gives til det nyfødte spædbarn.

Amning

Det er ukendt, om canakinumab udskilles i human mælk. Derfor anbefales det, at beslutningen om, hvorvidt kvinden kan amme under behandlingen med canakinumab, skal derfor tages efter grundig vurdering af fordele/risici.

Dyrestudier har vist, at et murint anti-murin IL-1 beta-antistof ikke havde uønskede virkninger på diende museungers udvikling, og at antistoffet blev overført til dem (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Der er ikke udført formelle undersøgelser af den potentielle virkning af canakinumab på human fertilitet. Canakinumab havde ingen effekt på de mandlige fertilitetsparametre hos egnaber (*C. jacchus*). Et murint anti-murin IL-1 beta-antistof havde ingen uønskede virkninger på fertiliteten hos han- og hunmus (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ilaris påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Behandling med Ilaris kan give svimmelhed/vertigo eller asteni (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever disse symptomer under behandling med Ilaris, skal vente til de er fuldstændig forsvundet, før de udfører opgaver, som kræver dømmekraft eller motoriske færdigheder.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger var infektioner, hovedsageligt i øvre luftveje. Langtidsbehandling havde ingen indflydelse på bivirkningernes type eller frekvens.

Allergiske reaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der blev behandlet med canakinumab (se pkt. 4.3 og 4.4).

Opportunistiske infektioner er blevet rapporteret hos patienter, der blev behandlet med canakinumab (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er listet i henhold til MedDRA-organklasser. Inden for hver organklasse er bivirkningerne ordnet efter hyppighed med den hyppigste først. Hyppigheden er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1 Tabel over bivirkninger

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Indikationer: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, urinsyreigt
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Luftvejsinfektioner (herunder pneumoni, bronkitis, influenza, virusinfektion, sinusitis, rhinitis, faryngitis, tonsillitis, nasofaryngitis, infektion i øvre luftveje) Øreinfektion Cellulitis Gastroenteritis Urinvejsinfektion
Almindelig	Vulvovaginal candidiasis
Nervesystemet	
Almindelig	Svimmelhed/vertigo
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Smerter i den øvre del af abdomen ¹
Ikke almindelig	Gastroøsofageal reflux ²
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Reaktioner ved injektionsstedet
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi ¹
Almindelig	Muskuloskeletale smerter ¹ Rygsmarter ²
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed/asteni ²
Undersøgelser	
Meget almindelig	Nedsat renal kreatininclearance ^{1,3} Proteinuri ^{1,4} Leukopeni ^{1,5}
Almindelig	Neutropeni ⁵
Ikke almindelig	Nedsat trombocytal ⁵
¹ Ved SJIA. ² Ved urinsyreigt. ³ Baseret på estimeret kreatininclearance; de fleste tilfælde var forbigående. ⁴ De fleste repræsenterede forbigående antydning til 1+ positiv urinprotein ved urinsticks. ⁵ Se yderligere oplysninger nedenfor.	

Stills sygdom (SJIA og AOSD)

SJIA samlet analyse og AOSD

I alt fik 445 SJIA-patienter i alderen 2 til <20 år canakinumab i kliniske studier, herunder 321 patienter i alderen 2 til <12 år, 88 patienter i alderen 12 til <16 år og 36 patienter i alderen 16 til <20 år. En samlet sikkerhedsanalyse af alle SJIA-patienter viste, at sikkerhedsprofilen af canakinumab i undergruppen af unge SJIA-patienter i alderen 16 < 20 år (n=31) var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen hos SJIA-patienter under 16 år. Sikkerhedsprofilen af canakinumab hos AOSD-patienter i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (GDE01T) hos 36 voksne patienter (i alderen 22 til 70 år) var magen til, hvad der blev observeret hos SJIA-patienter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Langtidsdata og laboratorieanomalier hos CAPS-patienter

I kliniske studier med canakinumab hos CAPS-patienter steg middelværdierne for hæmoglobin, og middelværdierne for hvide blodlegemer, neutrofile og blodplader faldt.

Forhøjede niveauer af transaminaser er i sjældne tilfælde set hos CAPS-patienter.

Asymptomatisk, let forhøjelse af bilirubin i serum er observeret hos CAPS-patienter, der blev behandlet med canakinumab, uden samtidig forhøjelse af niveauet af transaminaser.

I længerevarende, *open-label* studier med dosisoptrapning blev infektioner (gastroenteritis, luftvejsinfektion, infektion i de øvre luftveje), opkastning og svimmelhed rapporteret hyppigere i gruppen med dosis på 600 mg eller 8 mg/kg sammenlignet med andre grupper.

Laboratorieabnormiteter hos TRAPS-, HIDS/MKD- og FMF-patienter

Neutrofiler

Selvom der forekom reduktion i neutrofiltallet af $\geq$ grad 2 hos 6,5 % af patienterne (almindelig) og reduktion af grad 1 hos 9,5 % af patienterne, er nedsat neutrofiltiltal generelt forbigående, og neutropeni-relateret infektion er ikke blevet identificeret som en bivirkning.

Blodplader

Selvom der forekom reduktion i trombocytaltallet ($\geq$ grad 2) hos 0,6 % af patienterne, er blødning ikke blevet identificeret som en bivirkning. En let og forbigående reduktion i trombocytaltal af grad 1 uden uønsket relateret blødningstilfælde forekom hos 15,9 % af patienterne.

Laboratorieanomalier hos SJIA-patienter

Hæmatologi

I det samlede SJIA-program blev forbigående fald i antal hvide blodlegemer (WBC) til $\leq 0,8 \times \text{LLN}$ indberettet hos 33 patienter (16,5 %).

I det samlede SJIA-program blev forbigående fald i absolut neutrofiltiltal (ANC) til $< 1 \times 10^9/\text{l}$ indberettet hos 12 patienter (6,0 %).

I det samlede SJIA-program, blev forbigående fald i blodpladetallet ($< \text{LLN}$) indberettet hos 19 patienter (9,5 %).

ALAT/ASAT

I det samlede SJIA-program blev forhøjet ALAT og/eller ASAT $> 3 \times$ øvre normalgrænse (ULN) indberettet hos 19 patienter (9,5 %).

Laboratorieanomalier hos urinsyregigt-patienter

Hæmatologi

Fald i antal hvide blodlegemer (WBC) til $\leq 0,8 \times$ nedre normalgrænse (LLN) blev indberettet hos 6,7 % af patienterne behandlet med canakinumab sammenlignet med 1,4 % ved triamcinolonacetamid. Fald i absolut neutrofiltiltal (ANC) til $< 1 \times 10^9/\text{l}$ blev indberettet hos 2 % af patienterne i sammenligningsstudierne. Isolerede tilfælde af ANC $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ blev også observeret (se pkt. 4.4).

Let ($< \text{LLN}$ og $> 75 \times 10^9/\text{l}$) og forbigående fald i antal blodplader blev observeret med en hyppigere forekomst med canakinumab (12,7 %) *versus* komparator (7,7 %) i de aktiv-kontrollerede kliniske studier hos urinsyregigt-patienter.

Urinsyre

Forbigående fald i urinsyreniveau (0,7 mg/dl ved 12 uger og 0,5 mg/dl ved 24 uger) blev observeret efter behandling med canakinumab i komparative studier med urinsyregigt. I et andet studie blev der ikke observeret stigning i urinsyre blandt patienter, som startede på ULT. Forhøjet urinsyre blev ikke observeret i kliniske studier hos populationer, der ikke havde urinsyregigt (se pkt. 5.1).

ALAT/ASAT

Der blev set gennemsnitlige og mediane stigninger i alaninaminotransferase (ALAT) på henholdsvis 3,0 E/l og 2,0 E/l og for aspartataminotransferase (ASAT) på henholdsvis 2,7 E/l og 2,0 E/l fra *baseline* til slutningen af studiet hos grupperne på canakinumab-behandling *versus* triamcinolonacetamid-behandling. Forekomsten af klinisk signifikante ændringer ($\geq 3 \times$ øvre

normalgrænse) var imidlertid hyppigere hos patienter behandlet med triamcinolonacetonid (2,5 % for både ASAT og ALAT) sammenlignet med canakinumab-behandlede patienter (1,6 % for ALAT og 0,8 % for ASAT).

Triglycerider

I aktiv-kontrollerede studier med urinsyreigt var der en gennemsnitlig stigning i triglycerider på 33,5 mg/dl hos canakinumab-behandlede patienter sammenlignet med en beskedent fald på -3,1 mg/dl ved triamcinolonacetonid. Forekomsten af patienter med triglycerid-stigning >5x øvre normalgrænse (ULN) var 2,4 % med canakinumab og 0,7 % med triamcinolonacetonid. Den kliniske betydning af denne observation er ukendt.

Langtidsdata fra observationsstudie

I alt blev 243 CAPS patienter (85 pædiatriske patienter i alderen ≥ 2 til ≤ 17 år og 158 voksne patienter i alderen ≥ 18 år) behandlet med canakinumab i henhold til rutine klinisk praksis i et langtids-registerstudie (middeleksponeringsstid for canakinumab var 3,8 år). Sikkerhedsprofilen for canakinumab, der blev observeret efter langtidsbehandling under disse forhold, svarede til den sikkerhedsprofil der blev observeret i interventionsstudier i CAPS patienter.

Pædiatrisk population

80 pædiatriske CAPS-patienter (2-17 år) blev behandlet med canakinumab i interventionsstudierne. Overordnet var der ingen klinisk relevant forskel mellem sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen for canakinumab hos pædiatriske patienter sammenlignet med den samlede CAPS-population (bestående af voksne og pædiatriske patienter, N=211), inklusive de infektiøse episoders overordnede hyppighed og sværhedsgrad. Infektioner i de øvre luftveje var den hyppigst indberettede infektion.

Desuden blev 6 pædiatriske patienter under 2 år undersøgt i et mindre åbent studie. Sikkerhedsprofilen for canakinumab var den samme som hos patienterne på 2 år og derover.

102 patienter med TRAPS, HIDS/MKD eller FMF (i alderen 2-17 år) fik canakinumab i et studie af 16 ugers varighed. Overordnet var der ingen klinisk relevant forskel mellem sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen for canakinumab hos pædiatriske patienter sammenlignet med den samlede population.

Ældre population

Der blev ikke set signifikante forskelle i sikkerhedsprofilen hos patienter ≥ 65 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Rapporteret erfaring med overdosis er begrænset. I tidlige kliniske studier, fik patienter og raske frivillige doser så højt som 10 mg/kg, administreret intravenøst eller subkutant, uden tegn på akut toksicitet.

I tilfælde af overdosering anbefales det at monitorere patienten for objektive tegn og symptomer på bivirkninger. Desuden anbefales det, at passende symptomatisk behandling påbegyndes straks.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC08

Virkningsmekanisme

Canakinumab er et humant monoklonalt anti-human interleukin-1 beta (IL-1 beta)-antistof af IgG1/ κ -isotypen. Canakinumab binder sig med høj affinitet specifikt til human IL-1 beta og neutraliserer human IL-1 betas biologiske aktivitet ved at blokere dets interaktion med IL-1-receptorer. Canakinumab forhindrer dermed IL-1 beta-induceret genaktivering og produktion af inflammatoriske mediatorer.

Farmakodynamisk virkning

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF

I kliniske studier udviste CAPS-, TRAPS-, HIDS/MKD- og FMF -patienter med ukontrolleret overproduktion af IL-1 beta et hurtigt og vedvarende respons på behandling med canakinumab, dvs. laboratorieparametre såsom højt C-reaktivt protein (CRP)-niveau og højt serumamyloid A (SAA)-niveau, højt neutrofil- og trombocytaltal, samt leukocytose normaliseredes hurtigt.

Stills sygdom (SJIA og AOSD)

Stills sygdom hos voksne og systemisk juvenil idiopatisk arthritis er alvorlige autoinflammatoriske sygdomme, der skyldes den medfødte immunitet og udløses af pro-inflammatoriske cytokiner, hvor IL-1-beta er en væsentlig faktor.

Almindelige tegn på SJIA og AOSD inkluderer feber, udslæt, hepatosplenomegali, lymfadenopati, polyserositis og arthritis. Behandling med canakinumab resulterede i en hurtig og vedvarende bedring af både artikulære og systemiske tegn på SJIA med signifikant reduktion af antallet af betændte led, hurtig normalisering af temperatur og reduktion af akutfasereaktanter hos størstedelen af patienterne (se "Klinisk virkning og sikkerhed").

Urinsyregigt

Et anfald af urinsyregigt er forårsaget af urat- (mononatrium-urat-monohydrat) krystaller i leddet og det omgivende væv, som aktiverer residente makrofager til at producere IL-1 beta via "NALP3-inflammasom" komplekset. Aktivisering af makrofager og samtidig overproduktion af IL-1 beta resulterer i et akut smertefuldt inflammatorisk respons. Andre aktivatorer af det innate immunsystem som endogene agonister af toll-lignende receptorer kan medvirke til transkriptionel aktivisering af IL-1 beta-genet, hvorved et anfald af urinsyregigt igangsættes. Ved behandling med canakinumab aftager inflammationsmarkørerne CRP eller SAA og symptomerne på akut inflammation (fx smerte, hævelse, rødme) i de berørte led hurtigt.

Klinisk virkning og sikkerhed

CAPS

Canakinumab's effekt og sikkerhed er påvist hos i alt 211 voksne og pædiatriske patienter med varierende sygdomssværhedsgrader og forskellige CAPS-fænotyper (herunder FCAS/FCU, MWS og NOMID/CINCA). Kun patienter med bekræftet NLRP3-mutation blev inkluderet i det pivotale studie.

I fase I/II-studiet satte virkningen af canakinumab-behandlingen hurtigt ind, således at symptomerne forsvandt eller bedredes klinisk signifikant inden for en dag efter dosering. Laboratorieparametre, såsom højt niveau af CRP og SAA, høje neutrofil- og trombocytaltal, normaliseredes hurtigt inden for nogle dage efter injektion af canakinumab.

Det pivotale studie bestod af et tredelt multicenterstudie på 48 uger, dvs. en åben periode på 8 uger (del I), en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret seponeringsperiode på 24 uger (del II),

efterfulgt af en åben periode på 16 uger (del III). Formålet med studiet var at vurdere effekt, sikkerhed og tolerabilitet af canakinumab (150 mg eller 2 mg/kg hver 8. uge) hos patienter med CAPS.

- Del I: Et fuldstændigt klinisk og biomarkørmæssigt respons på canakinumab (defineret som sammensætning af dels en samlet lægelig vurdering af autoinflammatorisk sygdom og dels af hudsygdom $\leq$ minimal og CRP- eller SAA-værdier <10 mg/liter) sås hos 97 % af patienterne og viste sig inden for 7 dage efter indledning af behandlingen. Der sås signifikante forbedringer af den lægelige kliniske vurdering af autoinflammatorisk sygdomsaktivitet: samlet vurdering af autoinflammatorisk sygdomsaktivitet, vurdering af hudsygdom (urtikarielt hududslæt), artralgi, myalgi, hovedpine/migræne, konjunktivitis, træthed/utalpashed, vurdering af andre relaterede symptomer og af patientens vurdering af symptomer.
- Del II: I det pivotale studies seponeringsperiode var det primære endepunkt andelen af patienter med sygdomstilbagefald/opblussen: ingen (0 %) af de patienter, der var randomiseret til canakinumab havde opblussen, sammenlignet med 81 % af de patienter, der var randomiseret til placebo.
- Del III: Patienter, der blev behandlet med placebo i del II, og som havde opblussen, genvandt og opretholdt klinisk og serologisk respons efter indtræden i den åbne studieudvidelse med canakinumab.

Tabel 2 Opsummering af effekt i fase III-studiets pivotale placebo-kontrollerede seponerings-periode (del II)

Fase III-studiets pivotale placebokontrollerede seponeringsperiode (del II)			
	Canakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-værdi
Primært endepunkt (opblussen)			
Andelen af patienter med sygdomsopblussen i del II	0 (0 %)	13 (81 %)	$<0,001$
Inflammatoriske markører*			
C-reaktivt protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$<0,001$
Serumamyloid A, mg/l	2,27 (0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* gennemsnitlig (medianværdi) ændring fra begyndelsen af del II			

To *open-label*, ukontrollerede længerevarende fase III-studier blev udført. Det ene var et sikkerheds-, tolerabilitets- og effektstudie af canakinumab hos patienter med CAPS. Den totale behandlingsvarighed varierede fra 6 måneder til 2 år. Det andet studie var et *open-label* studie med canakinumab for at vurdere effekten og sikkerheden hos japanske CAPS-patienter i 24 uger, med en ekstensionsfase op til 48 uger. Det primære formål var at vurdere antallet af patienter, der var relapsfrie ved uge 24, inklusive de patienter, hvor dosis blev øget.

I en samlet effektanalyse af disse to studier opnåede 65,6 % af de patienter, der ikke tidligere var blevet behandlet med canakinumab, fuldt respons ved 150 mg eller 2 mg/kg, mens 85,2 % af patienterne opnåede fuldt respons ved en hvilken som helst dosis. Af de patienter, der blev behandlet med 600 mg eller 8 mg/kg (eller højere), opnåede 43,8 % fuldt respons. Færre patienter i alderen 2 til <4 år opnåede fuldt respons (57,1 %) sammenlignet med ældre pædiatriske og voksne patienter. Af de patienter, der havde opnået fuldt respons, vedligeholdte 89,3 % responset uden tilbagefald.

Erfaringer fra individuelle patienter, der opnåede et fuldt respons efter dosisøgning til 600 mg (8 mg/kg) hver 8. uge, antyder, at højere dosis kan være en fordel for patienter, der ikke opnår fuldt respons eller ikke vedligeholder fuldt respons med den anbefalede dosis (150 mg eller 2 mg/kg for patienter ≥ 15 kg og ≤ 40 kg). En øget dosis blev administreret oftere til patienter i alderen 2 til <4 år og til patienter med NOMID/CINCA-symptomer sammenlignet med FCAS eller MWS.

Et 6 års observationelt registerstudie blev gennemført for at generere data for langtidssikkerhed og – effektivitet for pædiatriske og voksne CAPS patienter i rutine klinisk praksis. Studiet inkluderede 243 CAPS patienter (inklusive 85 patienter under 18 år). Sygdomsaktiviteten blev bedømt som fraværende eller mild/moderat for mere end 90% af patienterne for alle *post-baseline* tidspunkter i studiet, og medianen af serologiske markører for inflammation (CRP og SAA) var normal (<10 mg/l) for alle *post-baseline* tidspunkter. Omkring 22% af patienterne der fik canakinumab krævede dosisjustering, men kun en lille procentdel (1,2%) ophørte med canakinumab på grund af manglende terapeutisk effekt.

Pædiatrisk population

CAPS-interventionsstudierne med canakinumab omfattede i alt 80 pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år (ca. halvdelen af dem behandlet ud fra mg/kg). Overordnet var der ingen klinisk relevant forskel mellem canakinumab's profil med hensyn til effekt, sikkerhed og tolerabilitet hos pædiatriske patienter sammenlignet med den overordnede CAPS-population. Størstedelen af de pædiatriske patienter opnåede forbedring i kliniske symptomer og objektive inflammationsmarkører (fx SAA og CRP).

Et 56-ugers åbent studie blev udført for at undersøge canakinumab virkning, sikkerhed og tolerabilitet hos CAPS-patienter ≤ 4 år. 17 patienter (inklusive 6 patienter under 2 år) blev evalueret; vægtbaserede startdoser var 2-8 mg/kg. Studiet undersøgte også canakinumabs indflydelse på udvikling af antistoffer på standard børnevacciner. Der blev ikke observeret nogen forskel i sikkerhed eller virkning hos patienter under 2 år sammenlignet med patienter på 2 år og derover. Alle patienter, der fik ikke-levende, standard børnevacciner (N=7), udviklede beskyttende antistofniveauer.

TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Canakinumab's effekt og sikkerhed ved behandling af TRAPS, HIDS/MKD og FMF blev påvist i et enkelt firdelt pivotalt fase III-studie (N2301), der omfattede tre særskilte sygdomskohorter.

- Del I: Patienter i hver sygdomskohorte i alderen 2 år og derover indtrådte i en screeningsperiode på 12 uger, hvor de blev evalueret for indtræden af sygdomsopblussen.
- Del II: Ved indtræden af opblussen blev patienterne randomiseret til en dobbeltblind placebokontrolleret behandlingsperiode på 16 uger, hvor de enten fik 150 mg canakinumab (2 mg/kg for patienter med en legemsvægt ≤40 kg) s.c. eller placebo hver 4. uge. I studiet var det tilladt, at patienter >28 dage, men <2 år indtrådte direkte i den åbne arm af del II, som ikke-randomiserede patienter (og de blev ikke medtaget i den primære effektanalyse).
- Del III: Patienter, der gennemførte 16 ugers behandling og blev klassificeret som respondere, blev randomiseret igen til en dobbeltblind seponeringsperiode på 24 uger, hvor de fik canakinumab 150 mg (2 mg/kg for patienter ≤40 kg) s.c. eller placebo hver 8. uge.
- Del IV: Alle patienter fra del III, der blev behandlet med canakinumab, var egnede til at indtræde i en forlænget åben behandlingsperiode på 72 uger.

I alt blev 185 patienter i alderen 28 dage og derover inkluderet, og i alt blev 181 patienter i alderen 2 år og derover randomiseret i studiets del II.

Det primære effektendepunkt i den randomiserede behandlingsperiode (del II) var andelen af respondere i hver kohorte, som havde ophør af opblussen af deres indekssygdom ved dag 15 og ikke havde en ny opblussen i resten af behandlingsperioden på 16 uger (defineret som komplet respons). Ophør af opblussen af indekssygdom blev defineret som havende en PGA (*Physician's Global Assessment*) sygdomsaktivitetsscore <2 (minimal eller ingen sygdom) og CRP inden for normalområdet (≤10 mg/l) eller reduktion på ≥70 % i forhold til *baseline*. En ny opblussen blev defineret som en PGA-score ≥ 2 (let, moderat eller svær sygdom) og CRP ≥30 mg/l. Sekundære endepunkter var alle baseret på resultater ved uge 16 (afslutningen af del II) og omfattede andelen af patienter, der opnåede PGA-score <2, andelen af patienter med serologisk remission (defineret som CRP ≤10 mg/l) og andelen af patienter med normaliseret SAA-niveau (defineret som SAA ≤10 mg/l).

Hvad angik det primære effektendepunkt, var canakinumab superior i forhold til placebo for alle tre sygdomskohorter. Canakinumab havde også en superior effekt sammenlignet med placebo på de

sekundære endepunkter PGA <2 og CRP ≤10 mg/l i alle tre kohorter. En større andel af patienter havde normaliseret SAA (≤10 mg/l) ved uge 16 med canakinumab-behandling sammenlignet med placebo i alle tre kohorter med en statistisk signifikant forskel observeret hos TRAPS-patienter (se tabel 3 med studieresultater nedenfor).

Tabel 3 Opsummering af effekt i fase III-studiets pivotale, randomiserede, placebokontrollerede behandlingsperiode (del II)

Fase III-studiets pivotale, randomiserede, placebokontrollerede behandlingsperiode (del II)			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-værdi
Primært endepunkt (sygdomsopblussen) – Andel af patienter, som havde ophør af opblussen af indekssygdom ved dag 15 og ikke havde en ny opblussen i resten af behandlingsperioden på 16 uger			
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*
Sekundære endepunkter (sygdomsrelaterede og inflammatoriske markører)			
<i>Physician Global Assessment-score <2</i>			
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**
<i>C-reaktivt protein ≤10 mg/l</i>			
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**
<i>Serum-amyloid A ≤10 mg/l</i>			
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 = antal respondendere. N = antal evaluerbare patienter.			
*Angiver statistisk signifikans (1-sidet) ved 0,025-niveauet baseret på <i>Fisher's exact test</i> .			
**Angiver statistisk signifikans (1-sidet) ved 0,025-niveauet baseret på den logistiske regressionsmodel med henholdsvis behandlingsgruppe og <i>baseline</i> -PGA, -CRP eller -SAA som forklarende variabler for hver kohorte.			

Optitrering

I del II af studiet fik patienter, som blev behandlet med canakinumab og havde vedvarende sygdomsaktivitet, endnu en dosis på 150 mg (eller 2 mg/kg for patienter ≤40 kg) inden for den første måned. Den supplerende dosis kunne gives så tidligt som 7 dage efter den første dosis. Alle optitrerede patienter forblev på den højere dosis på 300 mg (eller 4 mg/kg for patienter ≤40 kg) hver 4. uge.

I en eksplorativ analyse af det primære endepunkt blev det observeret, at optitrering inden for den første måned til en dosis på 300 mg (eller 4 mg/kg) hver 4. uge hos patienter med et utilstrækkeligt respons yderligere forbedrede kontrol af opblussen, reducerede sygdomsaktiviteten og normaliserede CRP- og SAA-niveauerne.

Pædiatriske patienter

To ikke-randomiserede HIDS/MKD-patienter i alderen >28 dage, men <2 år blev inkluderet i studiet og fik canakinumab. En patient havde ophør af opblussen af indekssygdommen ved dag 15 efter at have fået én enkelt dosis på 2 mg/kg canakinumab, men behandlingen blev seponeret efter første dosis som følge af alvorlige bivirkninger (pancytopeni og leversvigt). Denne patient indtrådte i studiet med immun trombocytopenisk purpura i anamnesen og en aktiv klinisk tilstand med anormal leverfunktion. Den anden patient fik en startdosis på 2 mg/kg canakinumab og en tillægsdosis på 2 mg/kg ved uge 3 og blev optitreret i uge 5 til at få en dosis på 4 mg/kg administreret hver 4. uge indtil afslutning af studiets del II. Ophør af sygdomsopblussen blev opnået ved uge 5, og patienten havde ikke fået nogen ny opblussen ved afslutning af studiets del II (uge 16).

Stills sygdom (SJIA og AOSD)

SJIA

Virkningen af canakinumab ved aktiv SJIA blev vurderet i to pivotale fase III-studier (G2305 og G2301). De inkluderede patienter var 2 til <20 år (gennemsnitsalderen var 8,5 år, og gennemsnitlig sygdomsvarighed var 3,5 år ved *baseline*) og havde aktiv sygdom defineret som ≥ 2 led med aktiv arthritis, feber og forhøjet C-reaktivt protein.

Studie G2305

Studie G2305 var et randomiseret, dobbelblindet, placebokontrolleret studie på 4 uger, der vurderede korttidseffekten af canakinumab hos 84 patienter randomiseret til at få en enkelt dosis på 4 mg/kg (op til 300 mg) canakinumab eller placebo. Det primære mål var antallet af patienter på dag 15, der havde opnået mindst 30 % forbedring i det pædiatriske *American College of Rheumatology* (ACR) responskriterium tilpasset til at inkludere fravær af feber. Behandling med canakinumab forbedrede alle pædiatriske ACR-responsscorer sammenlignet med placebo på dag 15 og 29 (Tabel 4).

Tabel 4 Pædiatrisk ACR-respons og sygdomsstatus på dag 15 og 29

	Day 15		Day 29	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab N=43	Placebo 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 %
Inaktiv sygdom	33 %	0 %	30 %	0 %
Behandlingsforskel for alle ACR-scorer var signifikant ($p \leq 0,0001$)				

Resultater for de komponenter af den tilpassede pædiatriske ACR, som inkluderer systemiske og artikulære komponenter, stemte overens med de overordnede ACR-respons-resultater. På dag 15 var den mediane ændring fra *baseline* i antallet af led med aktiv arthritis og begrænset bevægelsesinterval henholdsvis -67 % og -73 % for canakinumab (N=43), sammenlignet med en median ændring på 0 % og 0 % for placebo (N=25). Den mediane ændring i smertescore (0-100 mm visuel analog skala) på dag 15 var -50,0 mm for canakinumab (N=43) sammenlignet med +4,5 mm for placebo (N=25). Den mediane ændring i smertescore hos canakinumab-behandlede patienter var vedvarende på dag 29.

Studie G2301

Studie G2301 var et randomiseret, dobbelblindet, placebokontrolleret seponeringsstudie til forebyggelse af udbrud med canakinumab. Studiet bestod af to dele med to uafhængige primære endepunkter (successfuld steroidreduktion og tid til udbrud). I del I (*open label*) var 177 patienter inkluderet, som fik 4 mg/kg (op til 300 mg) canakinumab administreret hver 4. uge i op til 32 uger. Patienter i del II (doppelblindet) fik enten canakinumab 4 mg/kg eller placebo hver 4. uge, indtil 37 udbrud var forekommet.

Reduktion af kortikosteroiddosis:

Af i alt 128 patienter, der blev inkluderet i del I og tog kortikosteroider, forsøgte 92 steroidreduktion. 57 (62 %) af de 92 patienter, der forsøgte steroidreduktion, var i stand til succesfuldt at reducere deres kortikosteroiddosis, og 42 (46 %) stoppede med kortikosteroider.

Tid til udbrud:

Patienter, der tog canakinumab i del II, havde 64 % reduceret risiko for udbrud sammenlignet med placebogruppen (*hazard ratio* 0,36; 95 % konfidensinterval: 0,17 til 0,75; $p=0,0032$). 63 ud af de 100 patienter, der blev inkluderet i del II, og som fik enten placebo eller canakinumab, oplevede ikke udbrud i observationsperioden (op til maksimalt 80 uger).

Resultater med hensyn til helbred og livskvalitet i studierne G2305 og G2301

Behandling med canakinumab resulterede i klinisk relevant forbedring i patienternes fysiske funktion og livskvalitet. I studie G2305 var forbedringen i henhold til *Childhood Health Assessment's* spørgeskema beregnet ved mindste kvadraters metode 0,69 for canakinumab *versus* placebo, hvilket er 3,6 gange den mindste klinisk vigtige forskel på 0,19 ($p=0,0002$). Den mediane forbedring fra *baseline* til slutning af del I af studie G2301 var 0,88 (79 %). Der blev indberettet statistisk signifikante forbedringer i *Child Health* spørgeskema PF50-score for canakinumab *versus* placebo i studie G2305 (fysisk $p=0,0012$; psykologisk trivsel $p=0,0017$).

Samlet effektanalyse

Data fra de første 12 ugers canakinumab-behandling fra studierne G2305 og G2301 og forlængelsesstudiet blev samlet for at vurdere, hvorvidt effekten blev opretholdt. Disse data viste lignende forbedringer fra *baseline* til uge 12 i de tilpassede pædiatriske ACR-respons og komponenter, der blev observeret i det placebokontrollerede studie (G2305). Ved uge 12 var de tilpassede pædiatriske ACR30-, 50-, 70-, 90- og 100-respons henholdsvis 70 %, 69 %, 61 %, 49 % og 30 %, og 28 % af patienterne havde inaktiv sygdom ($N=178$).

Om end begrænset indikerer evidensen fra kliniske studier, at patienter, der ikke reagerer på tocilizumab eller anakinra, kan reagere på canakinumab.

Studie G2301E1

Den observerede effekt i studierne G2305 og G2301 var opretholdt i det igangværende, *open-label* langtidsforlængelsesstudiet G2301E1. Ud af de 270 SJIA-patienter i studiet havde 147 patienter fået behandling med canakinumab i studierne G2305 eller G2301 (kohorte I), og 123 patienter var canakinumab-naive patienter (kohorte II). Patienter i kohorte I blev behandlet i en median periode på 3,2 år (op til 5,2 år) og patienter i kohorte II blev behandlet i en median periode på 1,8 år (op til 2,8 år). I forlængelsesstudiet fik alle patienterne canakinumab 4 mg/kg (op til maksimum 300 mg) hver 4. uge. I begge kohorter fik patienter, der var velkontrollerede respondendere (retrospektivt defineret som *adapted pediatric ACR* ≥ 90) og som ikke krævede et samtidigt kortikosteroid, lov til at reducere deres dosis canakinumab til 2 mg/kg hver 4. uge (62/270; 23 %).

Studie G2306

Studie G2306 var et åbent studie som skulle vurdere vedligeholdelsen af behandlingsresponsen med dosisreduktion af canakinumab (2 mg/kg hver 4. uge) eller forlængelse af dosisinterval (4 mg/kg hver 8. uge) hos SJIA-patienter, som fik canakinumab 4 mg/kg hver 4. uge. 75 patienter i alderen 2 til 22 år, som opretholdte inaktiv sygdomsstatus i mindst 6 måneder i træk (klinisk remission) med canakinumab monoterapi, inklusive patienter som kunne opretholde inaktiv sygdomsstatus med seponering af samtidig brug af kortikosteroid og/eller methotrexat i mindst 4 uger, blev randomiseret til at få canakinumab 2 mg/kg hver 4. uge ($N=38$) eller canakinumab 4 mg/kg hver 8. uge ($N=37$). Efter 24 uger var 71 % (27/38) af patienterne, som fik reduceret dosis (2 mg/kg hver 4. uge), og 84 % (31/37) af patienterne som fik forlænget dosisinterval (4 mg/kg hver 8. uge) i stand til at opretholde inaktiv sygdomsstatus i 6 måneder. Hos patienter i klinisk remission, som fortsatte med yderligere dosisreduktion (1 mg/kg hver 4. uge), eller forlængelse af dosisinterval (4 mg/kg hver 12. uge), kunne henholdsvis 93 % (26/28) og 91 % (30/33) af patienterne opretholde inaktiv sygdomsstatus i 6 måneder. Patienter som opretholdte inaktiv sygdomsstatus i yderligere 6 måneder ved den laveste dosis fik lov til at seponere canakinumab. Samlet kunne 33 % (25/75) af patienterne, randomiseret til armene dosisreduktion eller forlængelse af dosisinterval, seponere behandlingen med canakinumab og opretholde inaktiv sygdomsstatus i 6 måneder. Hyppigheden af bivirkninger hos begge behandlingsarme var sammenlignelig med hyppigheden set hos patienter behandlet med canakinumab 4 mg/kg hver 4. uge.

AOSD

Effekten af canakinumab 4 mg/kg (op til maksimum 300 mg) administreret hver 4. uge hos AOSD-patienter i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos 36 patienter (22 til 70 år gamle) var sammenlignelig med det, der er observeret hos SJIA-patienter. I studie GDE01T påviste en større andel af patienter (12/18, 66,7 %) i canakinumabgruppen end i placebogruppen (7/17, 41,2 %) en forbedring fra *baseline* i Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate

(DAS28-ESR) af $>1,2$ ved uge 12, der ikke nåede statistisk signifikans (odds ratio 2,86, behandlingsforskel [%] 25,49 [95 % CI: 9,43, 55,80]). Ved uge 4, 7 og 18 havde patienter (38,9 %) behandlet med canakinumab allerede fået DAS28-ESR-remission *versus* 2 af 17 patienter (11,8 %) i placebo-behandling. Disse data er i overensstemmelse med resultaterne af en samlet effektanalyse af 418 SJIA-patienter, der viste, at effekten af canakinumab i en undergruppe af SJIA-patienter i alderen 16 til <20 år ($n=34$) var i overensstemmelse med effekten observeret hos patienter under 16 år ($n=384$).

Urinsyregigt

Virkningen af canakinumab til behandling af akutte anfald af urinsyregigt blev påvist i to multicenter, randomiserede, dobbelt-blindede, aktiv-kontrollerede studier med patienter med hyppige anfald af urinsyregigt (≥ 3 anfald i de sidste 12 måneder), der ikke kunne anvende NSAID eller colchicin (på grund af kontraindikation, intolerance eller manglende virkning). Studierne varede i 12 uger efterfulgt af 12-ugers dobbelt-blindet forlængelse. Totalt 225 patienter blev behandlet med canakinumab 150 mg subkutant, og 229 patienter blev behandlet med intramuskulært triamcinolonacetamid (TA) 40 mg ved studiestart og efterfølgende ved hvert nyt anfald. Det gennemsnitlige antal urinsyregigt-anfald i de foregående 12 måneder var 6,5. Over 85 % af patienterne havde komorbiditet inklusive hypertension (60 %), diabetes (15 %), iskæmisk hjertesygdom (12 %) og kronisk nyresygdom stadie ≥ 3 (25 %). Omkring en tredjedel af de inkluderede patienter (76 [33,8 %] i canakinumab-gruppen og 84 [36,7 %] i triamcinolonacetamid-gruppen) var dokumenteret ikke i stand (intolerance, kontraindikationer eller manglende respons) til at bruge hverken NSAID eller colchicin. Samtidig behandling med ULT blev rapporteret for 42 % af patienterne ved inklusionen.

Det sammensatte primære endepunkt var: (I) urinsyregigt-smerteintensitet (*visual analogue scale*, VAS) 72 timer efter indtagelse, og (II) tid til første nye anfald af urinsyregigt.

For den totale studiepopulation var smerteintensiteten statistisk signifikant lavere for canakinumab 150 mg sammenlignet med triamcinolonacetamid ved 72 timer. Canakinumab reducerede også risikoen for efterfølgende anfald (se Tabel 5).

Effektresultaterne i en undergruppe af patienter, der var ude af stand til at anvende både NSAID og colchicin, og som var på ULT, eller hvor ULT var mislykkedes, eller som havde kontraindikationer mod ULT ($N=101$), var i overensstemmelse med den totale studiepopulation med en statistisk signifikant forskel *versus* triamcinolonacetamid i smerteintensitet ved 72 timer ($-10,2$ mm, $p=0,0208$) og i reduktion af risiko for efterfølgende anfald (hazard ratio 0,39; $p=0,0047$ ved 24 uger).

Effektresultaterne i en mere stringent undergruppe begrænset til patienter i aktuel ULT ($N=62$) er vist i Tabel 5. Behandling med canakinumab inducerede en smertereduktion og reducerede risikoen for efterfølgende anfald hos patienter, der fik ULT, og som ikke kunne bruge hverken NSAID eller colchicin, selvom den observerede behandlingsforskel sammenlignet med triamcinolonacetamid var mindre udtalt end for den totale studiepopulation.

Table 5 Virkning i den totale studiepopulation og i en undergruppe af patienter, der aktuelt får ULT, og som ikke er i stand til at bruge hverken NSAID eller colchicin

Virkningsendepunkt	Total studiepopulation; N=454	Ikke i stand til at bruge hverken NSAID eller colchicin; på ULT N=62
Behandling af urinsyregigt-anfald målt på smerteintensitet (VAS) ved 72 timer		
Forskel fra triamcinolonacetonid estimeret ved mindste kvadraters metode	-10,7 (-15,4; -6,0)	-3,8 (-16,7; 9,1)
CI	p < 0,0001*	p=0,2798
p-værdi, 1-sidet		
Risikoreduktion for efterfølgende urinsyregigt-anfald målt som tid til først nye udbrud (24 uger)		
Hazard ratio for triamcinolonacetonid	0,44	0,71
CI	(0,32; 0,60)	(0,29; 1,77)
p-værdi, 1-sidet	p < 0,0001*	p=0,2337
* Betegner signifikant p-værdi $\leq 0,025$		

Sikkerhedsresultaterne viste en øget forekomst af bivirkninger for canakinumab sammenlignet med triamcinolonacetonid med 66 % henholdsvis 53 % af patienterne, der rapporterede en hvilken som helst bivirkning, og 20 % henholdsvis 10 % af patienterne, der rapporterede en infektionsrelateret bivirkning i løbet af 24 uger.

Ældre population

Samlet set er canakinumab's virknings-, sikkerheds- og tolerabilitetsprofil sammenlignelig hos ældre patienter ≥ 65 år og hos patienter < 65 år.

Patienter i urat-sænkende behandling (ULT)

I kliniske studier er canakinumab blevet sikkert administreret sammen med ULT. I den totale studiepopulation havde patienter på ULT en mindre udtalt behandlingsforskel i både smertereduktion og reduktion af risikoen for efterfølgende urinsyregigt-anfald sammenlignet med patienter, der ikke var på ULT.

Immunogenicitet

Antistoffer mod canakinumab er set hos ca. 1,5 %, 3 % og 2 % af patienterne behandlet med canakinumab for henholdsvis CAPS, SJIA og urinsyregigt. Ingen neutraliserende antistoffer blev målt. Der blev ikke set en tydelig sammenhæng mellem udvikling af antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

Der blev ikke observeret antistoffer mod canakinumab hos TRAPS-, HIDS/MKD- og FMF-patienter, som blev behandlet med doser på 150 mg og 300 mg over en 16 ugers behandlingsperiode. I AOSD blev der heller ikke observeret antistoffer mod canakinumab.

Påvisningen af et immunrespons er meget afhængig af sensitiviteten og specificiteten af den anvendte analyse og testbetingelserne. Af disse grunde kan sammenligning af forekomsten af antistoffer mod canakinumab med forekomsten af antistoffer mod andre produkter være misvisende.

Pædiatrisk population

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har gennemført fire pædiatriske undersøgelsesprogrammer for canakinumab (for henholdsvis CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD og TRAPS). Denne produktinformation er blevet ajourført til at omfatte resultaterne fra studier med canakinumab hos den pædiatriske population.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med canakinumab i alle undergrupper af den pædiatriske population med urinsyreigt (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

CAPS

Absorption

Den maksimale koncentration af canakinumab i serum ($C_{\max}$) indtraf ca. 7 dage efter enkelt subkutan administration af 150 mg hos voksne CAPS-patienter. Den gennemsnitlige terminale halveringstid var 26 dage. Gennemsnitlige værdier for $C_{\max}$ og areal under kurven ekstrapoleret til uendelighed (AUC_{inf}) efter en enkel subkutan dosis på 150 mg hos en typisk voksen CAPS-patient (70 kg) var 15,9 µg/ml og 708 µg·dag/ml. Den absolutte biotilgængelighed af subkutan administreret canakinumab blev vurderet til 66 %. Eksponeringsparametre (fx AUC og $C_{\max}$) steg i forhold til dosis i dosisintervallet 0,30 til 10,0 mg/kg, givet som intravenøs infusion, og fra 150 til 600 mg, givet som subkutan injektion. Forventede *steady state* eksponeringsværdier ($C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) efter 150 mg subkutan administration (eller 2 mg/kg respektivt) hver 8. uge var lidt højere i vægtkategorien 40-70 kg (6,6 µg/ml; 24,3 µg/ml; 767 µg·dag/ml) sammenlignet med vægtkategorierne <40 kg (4,0 µg/ml; 19,9 µg/ml; 566 µg·dag/ml) og >70 kg (4,6 µg/ml; 17,8 µg/ml; 545 µg·dag/ml). Den forventede akkumuleringsratio var 1,3 gange efter 6 måneders subkutan administration af 150 mg canakinumab hver 8. uge.

Fordeling

Canakinumab bindes til serum IL-1 beta. Canakinumabs fordelingsvolumen (V_{ss}) varierede i forhold til legemsvægt. Det blev estimeret til 6,2 liter hos en CAPS-patient med en legemsvægt på 70 kg.

Elimination

Canakinumabs tilsyneladende clearance (CL/F) stiger med stigende legemsvægt. Den var estimeret til 0,17 l/dag hos en CAPS-patient med en legemsvægt på 70 kg, og til 0,11 l/dag hos en SJIA-patient med en legemsvægt på 33 kg. Efter at have taget højde for forskelle i legemsvægt sås der ikke en klinisk signifikant forskel i canakinumabs farmakokinetiske egenskaber hos CAPS- og SJIA-patienter.

Der var intet, der tydede på accelereret clearance eller tidsafhængig ændring i canakinumabs farmakokinetiske egenskaber efter gentagen administration. Der blev ikke observeret nogen køns- eller aldersrelaterede farmakokinetiske forskelle efter korrektion for legemsvægt.

TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Biotilgængeligheden er ikke blevet bestemt specifikt hos patienter med TRAPS, HIDS/MKD eller FMF. Den tilsyneladende clearance (CL/F) hos TRAPS-, HIDS/MKD- og FMF-populationen ved en legemsvægt på 55 kg (0,14 l/dag) var sammenlignelig med CAPS-populationen ved en legemsvægt på 70 kg (0,17 l/dag). Den tilsyneladende fordelingsvolumen (V/F) var 4,96 l ved en legemsvægt på 55 kg.

Efter gentagen subkutan administration af 150 mg hver 4. uge blev minimumkoncentrationen ($C_{\min}$) af canakinumab ved uge 16 estimeret til at være $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Det estimerede *steady state*- AUC_{tau} var $636,7 \pm 260,2$ µg·dag/ml.

Stills sygdom (SJIA og AOSD)

Biotilgængeligheden er ikke blevet bestemt specifikt hos SJIA-patienter. Den tilsyneladende clearance pr. kg legemsvægt (CL/F pr. kg) var sammenlignelig for SJIA- og CAPS-populationen (0,004 l/dag pr. kg). Den tilsyneladende fordelingsvolumen pr. kg (V/F pr. kg) var 0,14 l/kg. Sparsomme farmakokinetiske data hos AOSD-patienter tyder på samme farmakokinetik af canakinumab sammenlignet med SJIA og andre patient populationer.

Efter gentagen administration af 4 mg/kg hver 4. uge var akkumuleringsratio for canakinumab 1,6 gange hos SJIA-patienter. *Steady state* blev nået efter 110 dage. Den overordnede forventede median ($\pm$ SD) for $C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$ og AUC_{ss4w} var henholdsvis $14,7 \pm 8,8$ μ g/ml, $36,5 \pm 14,9$ μ g/ml og $696,1 \pm 326,5$ μ g*dag/ml.

AUC_{ss} i de enkelte aldersgrupper var 692, 615, 707 og 742 μ g*dag/ml for henholdsvis 2-3, 4-5, 6-11 og 12-19 år. Ved stratificering efter vægt sås en lavere (30-40 %) middeleksponering for $C_{\min,ss}$ (11,4 mod 19 μ g/ml) og AUC_{ss} (594 mod 880 μ g*dag/ml) i den lave vægtkategori (≤ 40 kg) *versus* den høje vægtkategori (> 40 kg).

Baseret på den populations-farmakokinetiske modelleringsanalyse svarer farmakokinetikken af canakinumab hos unge SJIA-patienter i alderen 16 til 20 år til farmakokinetikken hos patienter under 16 år. Ved et dosisniveau på 4 mg/kg (maksimalt 300 mg) var de forventede canakinumab-eksponeringer ved *steady state* hos patienter over 20 år sammenlignelige med eksponeringerne hos SJIA-patienter under 20 år.

Urinsyregigt

Biotilgængeligheden er ikke blevet bestemt selvstændigt hos urinsyregigtpatienter. Den tilsyneladende clearance pr. kg legemsvægt (CL/F pr. kg) var sammenlignelig for gigt- og CAPS-populationen (0,004 l/dag/kg). Den gennemsnitlige eksponering hos en typisk urinsyregigtpatient (93 kg) efter en enkel subkutan 150 mg dosis ($C_{\max}$: 10,8 μ g/ml og AUC_{inf} : 495 μ g*dag/ml) var lavere end hos en typisk 70 kg CAPS-patient (15,9 μ g/ml og 708 μ g*dag/ml). Dette er i overensstemmelse med den observerede stigning i CL/F ved højere legemsvægt.

Den forventede akkumulationsratio var 1,1 gange efter subkutan administration af 150 mg canakinumab hver 12. uge.

Pædiatrisk population

Maksimal koncentration af canakinumab indtraf 2 til 7 dage ($T_{\max}$) efter en enkelt subkutan administration af canakinumab 150 mg eller 2 mg/kg hos pædiatriske patienter i alderen 4 år og derover. Den terminale halveringstid lå i intervallet 22,9 til 25,7 dage, svarende til de farmakokinetiske egenskaber, der sås hos voksne. Baseret på en populationsfarmakokinetisk modelleringsanalyse var canakinumabs farmakokinetik hos børn i alderen 2 til <4 år lig den hos patienter i alderen 4 år og ældre. Subkutan absorptions hastighed var estimeret til at falde med alderen og var tilsyneladende hurtigst hos de yngste patienter. Derfor var $T_{\max}$ kortere (3,6 dage) hos yngre SJIA-patienter (2-3 år) sammenlignet med ældre SJIA-patienter (12-19 år; $T_{\max}$ 6 dage). Biotilgængeligheden (AUC_{ss}) var ikke påvirket.

En yderligere farmakokinetisk analyse viste, at canakinumabs farmakokinetik hos 6 pædiatriske CAPS-patienter under 2 år var sammenlignelig med farmakokinetikken hos pædiatriske patienter i alderen 2-4 år. Baseret på en populationsfarmakokinetisk modelleringsanalyse var de forventede eksponeringer efter en dosis på 2 mg/kg sammenlignelige på tværs af CAPS-pædiatriske aldersgrupper, men var omkring 40 % lavere hos pædiatriske patienter med meget lav kropsvægt (fx 10 kg) end hos voksne patienter (150 mg dosis). Dette er i overensstemmelse med observationerne af højere eksponering i grupper med CAPS-patienter med højere kropsvægt.

Ved TRAPS, HIDS/MKD og FMF var eksponeringsparametrene (laveste koncentration) sammenlignelige på tværs af aldersgrupper fra 2 til <20 år efter subkutan administration af canakinumab 2 mg/kg hver 4. uge.

De farmakokinetiske egenskaber er sammenlignelige hos pædiatriske patienter med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og SJIA.

Ældre population

Der blev ikke observeret nogen ændringer i farmakokinetiske parametre baseret på clearance og fordelingsvolumen mellem ældre patienter og voksne patienter <65 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af krydsreaktivitet, toksicitet efter gentagne doser, immunotoksicitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke foretaget formelle karcinogenicitetsstudier med canakinumab.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Mannitol (E 421)
Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas

3 år.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning skal lægemidlet anvendes straks efter åbning.

Fyldt pen

3 år.

Skal bruges indenfor 14 dage når det er taget ud af køleskab (men ikke senere end udløbsdatoen på æsken angivet efter EXP). Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Fyldt pen

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Skal bruges indenfor 14 dage når det er taget ud af køleskab (men ikke senere end udløbsdatoen på æsken angivet efter EXP). Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas

Injektionsvæske i et hætteglas (type I-glas) med prop (lamineret chlorbutylgummi) og flip-off-låg (aluminium).

Pakninger med 1 hætteglas.

Fyldt pen

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen, leveres i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug, samlet i en trekantet pen med transparent vindue og etiket. Den fyldte injektionssprøjte inde i pennen er en 1 ml glassprøjte med påsat nål (27 G x 0,5 tommer) og hård nålebeskytter, indeholdende styren-butadien-gummiblanding, lukket med en silikonebelagt gummistempelprop lamineret med en barrierefilm.

Pakninger med 1 fyldt pen.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglas

Ilaris 150 mg/ml injektionsvæske leveres som et engangshætteglas.

Instruktioner vedrørende administration

Lad hætteglasset opnå stuetemperatur før injektion. Injektionsvæsken skal praktisk taget være fri for synlige partikler og klar til opaliserende. Injektionsvæsken skal være farveløs eller kan have et svagt brunligt-gult skær. Anvend en 18 G eller 21 G x 2 tomme kanyle (eller lignende tilgængelig) og en 1 ml sprøjte. Udtag omhyggeligt det nødvendige volumen afhængigt af, hvilken dosis der skal administreres. Når det nødvendige volumen er udtaget, sættes hættten tilbage på kanylen, udtrækningskanylen fjernes fra sprøjten, og en 27 G x 0,5 tomme kanyle (eller lignende tilgængelig) fastgøres. Injicér straks injektionsvæsken subkutant. Indlægssedlen indeholder detaljerede instruktioner.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Fyldt pen

Ilaris 150 mg injektionsvæske, opløsning leveres i en fyldt pen til engangsbrug.

Instruktioner vedrørende administration

Efter at æsken er taget ud af køleskab, skal den fyldte pen have lov til at opnå stuetemperatur (ikke over 30°C) i løbet af 30 minutter.

Der anbefales en visuel inspektion af den fyldte pen før brug. Væsken skal være klar til opaliserende. Dens farve kan variere fra farveløs til svagt brunlig-gul. En lille luftboble kan være synlig, hvilket er normalt. Må ikke bruges, hvis væsken indeholder synlige partikler eller er tydelig brun. Indlægssedlen indeholder detaljerede instruktioner.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

Hætteglas

EU/1/09/564/004

Fylt pen

EU/1/09/564/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. oktober 2009

Dato for seneste fornyelse: 06. juni 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Injektionsvæske, opløsning

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

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

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

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden lanceringen sikre, at alle læger, som forventes at ordinere/anvende Ilaris, er forsynet med en lægeinformationspakke indeholdende følgende:

- Produktresumé
- Patientkort

Patientkort

Nøglebudskaber for yderligere risikominimeringsforanstaltning:

Patienterne vil få udleveret et patientkort, der advarer dem om risici forbundet med brug af canakinumab, såsom risiko for infektioner.

Patienternes uddannelsesmateriale

For at øge forståelsen af den sikre og effektive brug af Ilaris bør læger give patienten eller deres omsorgspersoner et patientkort, der fremhæver følgende aspekter:

Indhold: Patientkort

Infektion

- Den øgede risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner forbundet med behandling med canakinumab.
- Behovet for at informere sundhedspersonalet og søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis patienten oplever feber, der varer længere end 3 dage eller andre symptomer, der kan skyldes en infektion såsom: (A) langvarig feber, hoste eller hovedpine; (B) lokal rødme, varme eller hævelse af huden; eller (C) vedvarende hoste, vægttab og let feber.
- Ved periodiske febersyndromer og Stills sygdom: Det anbefales ikke at behandle med canakinumab, hvis patienten har en aktiv infektion, der kræver medicinsk intervention.
- Ved urinsyreigt: Det anbefales ikke at behandle med canakinumab, hvis patienten har en aktiv infektion.

Vaccinationer

- Patienternes behov for at tale med lægen om eventuelle vaccinationer, som de kan have behov for, før de påbegynder behandling med canakinumab.

Graviditet

- Hvis du har modtaget canakinumab, mens du har været gravid, er det vigtigt, at du informerer barnets læge eller sygeplejerske, før der gives vaccinationer til dit barn. Dit barn må ikke modtage levende vacciner før mindst 16 uger efter, at du har modtaget din sidste dosis canakinumab før fødslen.

Makrofag-aktiveringssyndrom (kun Stills sygdom)

- Patienter med Stills sygdom kan udvikle en tilstand kaldet makrofag (en type hvide blodlegemer) aktiveringssyndrom (MAS), som kan være livstruende. Patienter overvåges for kendte udløgere af MAS, som omfatter infektioner og forværring af Stills sygdom.

Derudover er der også plads til, at sundhedspersoner kan indtaste oplysninger om patienter og canakinumab-behandling (dosis, dato for administration af første dosis af canakinumab, osv.) og plads til ordinerende læges oplysninger.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON FOR ENHEDSPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ilaris 150 mg/ml injektionsvæske, opløsning
canakinumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert hætteglas indeholder 150 mg canakinumab i 1 ml injektionsvæske.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: mannitol, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse
Engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes straks efter åbning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/09/564/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ilaris 150 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Ilaris 150 mg/ml injektionsvæske
canakinumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON FOR ENHEDSPAKNING – fyldt pen****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ilaris 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
canakinumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 150 mg canakinumab i 1 ml injektionsvæske.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: mannitol, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt SensoReady pen

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse
Engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Taget ud af køleskab på dato: .../.../...

Skal bruges indenfor 14 dage når det er taget ud af køleskab (men ikke senere end den udløbsdato, der er angivet på æsken efter EXP). Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/09/564/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ilaris 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Ilaris 150 mg injektionsvæske
canakinumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

SensoReady pen

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ilaris 150 mg/ml injektionsvæske, opløsning canakinumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

I tillæg til denne indlægsseddel vil du få udleveret et patientkort, der indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du har brug for før og under behandling med Ilaris.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ilaris
3. Sådan skal du tage Ilaris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Ilaris

Ilaris indeholder det aktive stof canakinumab, et monoklonalt antistof, der tilhører en lægemiddelgruppe, der hedder interleukinhæmmere. Det blokerer aktiviteten af et stof i kroppen, der kaldes interleukin-1 beta (IL-1 beta). IL-1 beta er til stede i en højere koncentration ved betændelsessygdomme.

Hvad anvendes Ilaris til

Ilaris anvendes til behandling af følgende inflammatoriske sygdomme (betændelseslignende tilstande):

- Periodiske febersyndromer:
 - Kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS),
 - Tumornekrosefaktor-receptor-associeret periodisk syndrom (TRAPS),
 - Hyperimmunglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonat-kinase-mangel (MKD),
 - Familiær middelhavsfeber (FMF).
- Stills sygdom, inkl. Stills sygdom hos voksne (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk arthritis (SJIA)
- Urinsyreigt

Du kan se mere information om de enkelte sygdomme nedenfor.

Periodiske feber-syndromer

Ilaris anvendes til voksne og børn på 2 år og derover til behandling af følgende:

- Kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) – dette er en gruppe af autoinflammatoriske sygdomme, der omfatter:
 - Muckle-Wells syndrom (MWS),
 - Systemisk inflammatorisk sygdom med neonatal debut (NOMID) også kaldet kronisk infantil neurologisk hud- og ledsyndrom (CINCA),
 - Alvorlige former for familiært kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)/familiært kulde-urticaria (FCU), som viser sig ved tegn og symptomer ud over nældefeber fremkaldt af kulde.
- Tumornekrosefaktor-receptor-associeret periodisk syndrom (TRAPS)
- Hyperimmunglobulin D-syndrom (HIDS) – også kendt som mevalonat-kinase-mangel (MKD)
- Familiær middelhavsfeber (FMF): Ilaris anvendes til behandling af FMF. Ilaris kan anvendes sammen med colchicin, hvis det er relevant.

Hos patienter med periodiske febersyndromer (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF) danner kroppen for meget IL-1 beta. Dette kan forårsage feber, hovedpine, træthed, hududslæt eller led- og muskelsmerter. Ilaris kan lindre disse symptomer ved at blokere aktiviteten af IL-1 beta.

Stills sygdom

Ilaris anvendes til voksne, unge og børn til behandling af aktiv Stills sygdom, herunder Stills sygdom hos voksne (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk arthritis (SJIA) hos patienter på 2 år og derover, som ikke har haft tilstrækkelig virkning af anden behandling. Ilaris kan anvendes alene eller sammen med methotrexat.

Stills sygdom, herunder SJIA og AOSD, er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom, der forårsager smerte, hævelse og inflammation i et eller flere led, samt udslæt og feber. Et protein kaldet IL-1 beta spiller en vigtig rolle ved inflammation i forbindelse med Stills sygdom. Ilaris blokkerer aktiviteten af IL-1 beta, hvilket kan lindre symptomerne på Stills sygdom.

Urinsyregigt

Ilaris anvendes til behandling af symptomer ved hyppige anfald af urinsyregigt hos voksne, som ikke har haft tilstrækkelig virkning af anden behandling.

Urinsyregigt er forårsaget af dannelse af uratkrystaller. Disse krystaller forårsager overdreven produktion af IL-1 beta, som til gengæld kan medføre pludselig, kraftig smerte, rødme, varme og hævelse i et led (kendt som podagra). Ved at blokere aktiviteten af IL-1 beta kan Ilaris lindre disse symptomer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ilaris

Tag ikke Ilaris

- hvis du er allergisk over for canakinumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har eller har en mistanke om, at du har en aktiv og alvorlig infektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Ilaris, hvis noget af nedenstående gælder for dig:

- hvis du i øjeblikket har en infektion eller tidligere har haft tilbagevendende infektioner, eller hvis du fx har et nedsat antal hvide blodlegemer, hvilket gør dig mere modtagelig for infektioner.
- hvis du har eller har haft tuberkulose eller direkte kontakt med en person med aktiv tuberkulose. Din læge vil muligvis kontrollere, om du har tuberkulose, ved brug af en specifik test.
- hvis du har symptomer på en leversygdom som fx gul hud og øjne, kvalme, appetitløshed, mørk urin og lys afføring.

- hvis du skal vaccineres. Det anbefales, at du undgår at blive vaccineret med en type vacciner, der kaldes levende vacciner, mens du bliver behandlet med Ilaris (se også ”Brug af anden medicin sammen med Ilaris”).
- Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 i hver 1 ml injektionsvæske. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

Kontakt straks lægen

- hvis du tidligere har oplevet atypisk, udbredt udslæt eller hudafskalning efter at have taget Ilaris.
Der er i sjældne tilfælde rapporteret om den alvorlige hudreaktion DRESS (medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer) ved behandling med Ilaris, fortrinsvis hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk arthritis (sJIA). Søg straks læge, hvis du bemærker atypisk, udbredt udslæt, evt. ledsaget af feber og hævede lymfeknuder.

Stills sygdom

- Patienter med Stills sygdom kan udvikle en tilstand, der kaldes makrofag-aktiverings-syndrom (MAS), som kan være livstruende. Din læge vil overvåge dig for mulige faktorer, der kan udløse MAS, fx infektioner og reaktivering af Stills sygdom (udbrud).

Sporbarhed

Hver gang du eller dit barn får en ny Ilaris-pakning, er det vigtigt, at du skriver navnet på lægemidlet, dato for administration og batchnummeret ned og gemmer denne information et sikkert sted.

Børn og unge

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og SJIA:** Ilaris kan bruges til børn på 2 år og derover.
- **Urinsyreigt:** Ilaris frarådes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Ilaris

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

- **Levende vacciner:** Det anbefales, at du undgår at blive vaccineret med en type vacciner, der kaldes ”levende vacciner”, mens du bliver behandlet med Ilaris. Din læge vil muligvis kontrollere, hvilke vaccinationer du tidligere har fået og give dig de vaccinationer, du måtte mangle, inden din behandling med Ilaris begynder. Tal med din læge, hvis det er nødvendigt, at du bliver vaccineret med en levende vaccine, efter du er startet på behandling med Ilaris. Levende vacciner bør normalt gives 3 måneder efter din sidste injektion med Ilaris og 3 måneder før den næste.
- En type af medicin, der kaldes tumor-nekrose faktor (TNF)-hæmmere fx etanercept, adalimumab eller infliximab. Disse bruges hovedsageligt til gigtsygdomme og autoimmune sygdomme. De må ikke tages sammen med Ilaris, da dette kan øge risikoen for infektioner.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Du frarådes at blive gravid og skal anvende sikker prævention, mens du tager Ilaris og i mindst 3 måneder efter den sidste Ilaris-behandling. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du er gravid, hvis du tror, at du kan være gravid, eller hvis du har planer om at blive gravid. Din læge vil tale med dig om de mulige risici, der er ved at tage Ilaris under graviditeten.
- Hvis du har været i behandling med canakinumab under din graviditet, er det vigtigt, at du informerer barnets læge eller sygeplejerske, før dit barn skal vaccineres. Dit barn må ikke få levende vacciner før mindst 16 uger efter, at du har fået din sidste dosis af canakinumab før fødslen.
- Det vides ikke, om Ilaris udskilles i mælken hos mennesker. Din læge vil tale med dig om de mulige risici, der er ved at tage Ilaris, før du begynder at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ilaris-behandling kan give dig en fornemmelse af, at alting snurrer rundt eller kræftsløshed og umådelig svaghed. Dette skal du tage hensyn til, hvis du overvejer at udføre opgaver, der kræver din dømmekraft eller motoriske færdigheder. Hvis du føler, at alting snurrer rundt, eller du føler dig træt, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge nogen som helst form for værktøj eller maskiner, før du føler dig normal igen.

3. Sådan skal du tage Ilaris

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hold din læge informeret om din tilstand og dine symptomer, før du tager eller får Ilaris (se punkt 2). Lægen kan beslutte at udsætte eller afbryde din behandling, men kun hvis det er nødvendigt.

Ilaris er beregnet til subkutan anvendelse. Det betyder, at det bliver sprøjtet ind i fedtvævet lige under huden med en kort kanyle.

Hvis du har urinsyreigt, vil din behandling blive overvåget af en læge med specialviden. Ilaris må kun indsprøjtes af sundhedspersoner.

Hvis du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sygdom (AOSD eller SJIA), kan du selv foretage indsprøjtningen af Ilaris efter grundig undervisning, eller en pårørende/omsorgsperson kan give dig indsprøjtningen.

Hvor meget Ilaris skal du bruge?

Kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS)

Den anbefalede startdosis Ilaris er baseret ud fra din vægt:

- *Voksne, og børn fra 4 år eller derover*
 - 150 mg til patienter, som vejer over 40 kg
 - 2 mg/kg til patienter, som vejer mellem 15 kg og 40 kg
 - 4 mg/kg til patienter, som vejer 7,5 kg og mindre end 15 kg
- *Børn på 2 eller 3 år*
 - 4 mg/kg til patienter, som vejer 7,5 kg og derover

Ilaris indsprøjtes hver 8. uge som en enkelt-dosis.

- Hvis du ikke har reageret godt nok på behandlingen efter 7 dage, vil din læge måske give dig endnu en dosis på 150 mg eller 2 mg/kg.
- Hvis du reagerer godt på den anden dosis, vil du fortsætte med at få 300 mg eller 4 mg/kg hver 8. uge.
- Hvis du ikke reagerer godt nok på den anden dosis, kan en tredje dosis Ilaris på 300 mg eller 4 mg/kg gives
- Hvis du reagerer godt på den tredje dosis, vil du fortsætte med at få 600 mg eller 8 mg/kg hver 8. uge.

Hos børn, der får en startdosis på 4 mg/kg, og hvor kroppen ikke har reageret godt nok efter 7 dage, kan lægen give endnu en dosis på 4 mg/kg. Hvis barnet reagerer godt på denne dosis, kan behandlingen fortsættes med en dosis på 8 mg/kg hver 8. uge.

Tumornekrosefaktor-receptor-associerede periodiske syndromer (TRAPS), hyperimmunglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonat-kinase-mangel (MKD) og familiær middelhavsfeber (FMF)

Den anbefalede startdosis er baseret ud fra din vægt:

- *Voksne og børn på 2 år og derover*
 - 150 mg til patienter, som vejer over 40 kg
 - 2 mg/kg til patienter, som vejer mellem 7,5 kg og mindre end 40 kg

Ilaris indsprøjtes hver 4. uge som en enkelt dosis.

- Hvis du ikke har reageret godt nok på behandlingen efter 7 dage, vil din læge måske give dig endnu en dosis på 150 mg eller 2 mg/kg.
- Hvis du reagerer godt på den anden dosis, vil du fortsætte med at få 300 mg eller 4 mg/kg hver 4. uge.

Stills sygdom (SJIA og AOSD)

Den anbefalede dosis Ilaris til patienter med Stills sygdom (AOSD eller SJIA), der vejer 7,5 kg eller derover, er 4 mg/kg (op til højst 300 mg). Ilaris indsprøjtes hver 4. uge som en enkelt dosis.

Urinsyregigt

Din læge vil tale med dig om behovet for at starte eller justere en urat-sænkende behandling for at sænke urinsyreniveauet i din krop.

Den anbefalede dosis af Ilaris til voksne gigtpatienter er 150 mg givet som en enkelt dosis på det tidspunkt, hvor du har et anfald af urinsyregigt.

Hvis du har behov for yderligere behandling med Ilaris og fik lindring ved den sidste dosis, skal du vente mindst 12 uger inden næste dosis.

Hvis du giver dig selv indsprøjtning af Ilaris eller giver en patient Ilaris

Hvis du er patient med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sygdom (AOSD eller SJIA) eller omsorgsperson for en patient med en af disse sygdomme, kan du give indsprøjtninger med Ilaris efter grundig undervisning i korrekt indsprøjtningsteknik.

- Patienten eller omsorgspersonen og lægen bør i fællesskab beslutte, hvem der skal indsprøjtte Ilaris.
- Lægen eller sygeplejersken vil vise dig, hvordan indsprøjtninger med Ilaris skal gives.
- Forsøg ikke selv at give indsprøjtninger, hvis du ikke har fået grundig undervisning i det, eller hvis du er i tvivl om, hvordan du skal gøre.
- Ilaris 150 mg/ml injektionsvæske leveres som et engangshætteglas til individuel brug.
- Genbrug aldrig rester af injektionsvæsken.

I punktet ”Brugsvejledning” til sidst i denne indlægsseddel er der en vejledning i, hvordan indsprøjtninger med Ilaris skal gives. Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

Hvor længe skal du tage Ilaris?

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sygdom (AOSD eller SJIA):** Du skal fortsætte med at tage Ilaris, så længe lægen fortæller dig, at du skal.
- **Urinsyregigt:** Hvis du har et anfald af urinsyregigt vil du få en enkelt dosis Ilaris. Hvis du får et nyt anfald, kan din læge overveje at give dig en ny dosis Ilaris, men ikke tidligere end 12 uger efter sidste behandling.

Hvis du har taget for meget Ilaris

Hvis du kommer til at indsprøjtte mere Ilaris end den anbefalede dosis, er det sandsynligvis ikke alvorligt, men du bør hurtigst muligt fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller til sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Ilaris

Hvis du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sygdom (AOSD eller SJIA) og har glemt at indsprøjte en dosis Ilaris, skal du tage den næste indsprøjtning, så snart du kommer i tanke om det. Dernæst kontakt lægen for at drøfte, hvornår du skal indsprøjte den næste dosis. Derefter skal du fortsætte med indsprøjtningerne med det anbefalede mellemrum som før.

Hvis du holder op med at bruge Ilaris

Hvis du stopper behandlingen med Ilaris, kan din tilstand forværres. Hold ikke op med at tage Ilaris, medmindre lægen siger det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse bivirkninger:

- Feber, der varer i mere end 3 dage, eller andre symptomer, som tyder på en alvorlig infektion. Dette omfatter kulderystelser, forkølelse, utilpashed, appetitløshed, smerter i kroppen, typisk i forbindelse med pludselig sygdom, ondt i halsen eller mundsår, hoste, slim, brystmerter, vejrtrækningsproblemer, øresmerter, langvarig hovedpine eller lokal rødme, varme eller hævelse i huden eller betændelse i bindevæv (cellulitis). Disse symptomer kan skyldes en alvorlig infektion, en usædvanlig infektion (opportunistisk infektion) eller kan skyldes et lavt antal hvide blodlegemer (kaldet leukopeni eller neutropeni). Din læge vil undersøge dit blod regelmæssigt, hvis det er nødvendigt.
- Allergiske reaktioner med udslæt og kløe og muligvis også nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed, hjertebanken eller lavt blodtryk.

Andre bivirkninger for Ilaris omfatter:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Enhver form for infektion. Dette kan omfatte:
 - Luftvejsinfektioner, som fx infektion i brystkassen, influenza, ondt i halsen, løbende næse, stoppet næse, nysen, følelse af trykken eller smerte i kinderne eller panden med eller uden feber (lungebetændelse, bronkitis, influenza, bihulebetændelse, snue, halsbetændelse, næse- og svælgkat, infektion i de øvre luftveje).
 - Andre infektioner, som fx ørebetændelse, hudinfektion (cellulitis), mavesmerter og kvalme (mavetarmkat) og smertefuld og hyppig vandladning med eller uden feber (blærebetændelse).
- Smerter i den øvre del af maven.
- Smerter i leddene (artragi).
- Nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni).
- Unormale prøveresultater for nyrefunktionen (nedsat kreatininclearance, proteinuri).
- Reaktioner på indsprøjtningstedet (fx rødme, hævelse, varme og kløe).

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Svampeinfektion i skeden (vulvovaginal candidiasis).
- Svimmelhed, fornemmelse af at snurre rundt.
- Rygsmerter eller muskelsmerter.
- Føle sig afkræftet eller meget træt (energiløshed, kraftsløshed).
- Nedsat antal hvide blodlegemer, som forebygger infektioner (neutropeni).
- Unormalt niveau af triglycerider i blodet (forstyrrelser i lipidstofskiftet).
- Unormale resultater af blodprøver for leverfunktionen (forhøjede aminotransferaser) eller højt indhold af galdefarvestof i blodet, med eller uden gulfarvning af hud og øjne (hyperbilirubinæmi).

Ikke almindelige (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter):

- Halsbrand (gastroøsofageal refluxsygdom).
- Nedsat antal blodplader, som er med til at forebygge blødning.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen **via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Injektionsvæsken skal anvendes straks efter perforering af gummihætten for klargøring af injektionen.
- Du må ikke anvende dette lægemiddel, hvis du bemærker, at injektionsvæsken ikke er klar til opaliserende, eller hvis den indeholder partikler.
- Eventuelle lægemiddelrester skal kasseres efter, at lægemidlet er blevet indsprøjet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ilaris indeholder

- Aktivt stof: canakinumab. Hvert hætteglas indeholder 150 mg canakinumab i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80 (se punkt 2), vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- Ilaris leveres som en injektionsvæske, opløsning, i et 2 ml hætteglas.
- injektionsvæsken er klar til opaliserende. Den er farveløs til svagt brunlig-gul. Injektionsvæsken må ikke anvendes, hvis den indeholder tydeligt synlige partikler, er uklar eller er tydeligt brun.
- Ilaris fås i pakninger med ét hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning til Ilaris injektionsvæske, opløsning

Læs hele denne vejledning igennem, inden du tager indsprøjtningen.

- Det er vigtigt, at du ikke prøver at give dig selv en indsprøjtning, før du har fået grundig undervisning af sundhedspersonalet.
- Se også punkt 3, "Hvis du giver dig selv indsprøjtning af Ilaris eller giver en patient Ilaris".

Nødvendig forberedelse

- Find et rent sted, hvor du kan forberede og give dig selv indsprøjtningen.
- Vask hænderne med vand og sæbe, og tør dem med et rent håndklæde.
- Tag hætteglasset ud af køleskabet og kontroller udløbsdatoen på hætteglasset. Anvend ikke medicinen efter den udløbsdato, der er anført på etiketten og æsken. Udløbsdatoen henviser til den sidste dag i den pågældende måned.
- Lad hætteglasset stå uåbnet i 10 minutter, så indholdet kan opnå stuetemperatur. Du må ikke prøve at opvarme hætteglasset. Lad det varme op af sig selv.
- Brug altid nye, uåbnede kanyler og sprøjter. Rør ikke ved kanylen eller toppen af hætteglasset.

Find de nødvendige ting frem

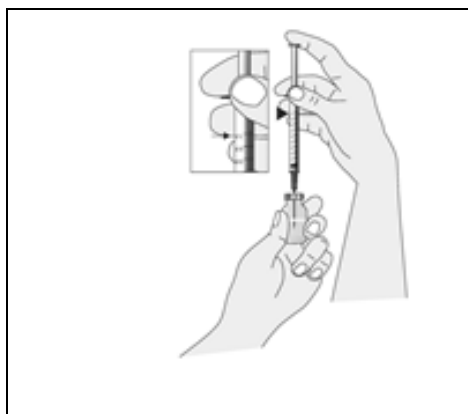
Pakningen indeholder

- et hætteglas med Ilaris injektionsvæske, opløsning (opbevares i køleskab)

Pakningen indeholder ikke

- en 1,0 ml sprøjte
- en kanyle (som fx 18 G eller 21 G x 2 tommer eller lignende tilgængelig) til at trække injektionsvæsken op af hætteglasset ("udtrækningskanyle")
- en 27 G x 0,5 tommer (eller lignende tilgængelig) kanyle til indsprøjtning ("indsprøjtningssprøjte")
- spritservietter
- rene, tørre bomuldsservietter
- et hæfteplaster
- en passende affaldsbeholder til brugte kanyler, sprøjte og hætteglas (kanyleboks)

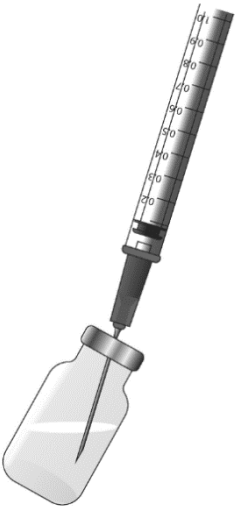
Forberedelse af indsprøjtningen



1. Fjern beskyttelseshætten fra Ilaris hætteglasset. Rør ikke ved hætteglassets gummiprop. Rens hætteglassets gummiprop med en spritserviet.

Åbn pakningerne, der indeholder injektionssprøjten og udtrækningskanylen.

- Sæt udtrækningskanylen på injektionssprøjten.
- Tag hætten af udtrækningskanylen.
- Tryk udtrækningskanylen ned i hætteglasset med Ilaris-injektionsvæsken gennem midten af gummiproppen.

	2. Vip hætteglasset for at sikre, at den nødvendige mængde opløsning kan trækkes ind i sprøjten. BEMÆRK: Den nødvendige mængde afhænger af, hvilken dosis der skal indsprøjtes. Lægen, sygeplejersken eller apoteket vil fortælle dig, hvilken mængde der er den rigtige for dig. 3. Træk langsomt sprøjtestemplet op til det rigtige mærke (mængden skal svare til lægens instrukser), så sprøjten fyldes med Ilaris-opløsning. Hvis der er luftbobler i sprøjten, skal du fjerne boblerne som anvist af lægen, sygeplejersken eller apoteket. Kontrollér, at der er den rigtige mængde opløsning i sprøjten. 4. Fjern sprøjten og udtrækningskanylen fra hætteglasset. (Der kan være injektionsvæske tilbage i hætteglasset). Sæt hættten på udtrækningskanylen igen som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Fjern udtrækningskanylen fra sprøjten. Læg udtrækningskanylen i kanyleboksen. 5. Åbn pakningen med indsprøjtningskanylen, og sæt kanylen på sprøjten. Fortsæt straks med indsprøjtningen.
---	--

Selve indsprøjtningen

	6. Vælg et indsprøjtningsted på det øverste af låret, maven, overarmen eller balden. Anvend ikke et område, hvor der er udslæt, hul på huden, blå mærker, eller som er ujævn. Du må ikke give indsprøjtningen i arvæv, da det kan bevirke, at du ikke får al din medicin. Undgå at give indsprøjtningen i en blodåre. 7. Rens indsprøjtningstedet med en ny spritserviet. Lad området tørre. Tag hættten af indsprøjtningkanylen. 8. Klem forsigtigt huden sammen omkring indsprøjtningstedet. Hold sprøjten vinkelret på huden, og skub med en enkelt, jævn bevægelse kanylen lige ned og helt ind i huden.
	9. Hold kanylen helt nede i huden, mens du langsomt skubber sprøjtestemplet ned, indtil sprøjten er tom. Giv slip på huden, og træk kanylen lige ud. Smid kanylen og sprøjten i kanyleboksen uden at sætte hætte på eller fjerne kanylen.

Efter indsprøjtningen

	10. Lad være med at gnide på indsprøjtningssstedet. Hvis det bløder, kan du lægge en ren, tør bomuldsserviet over området og trykke blidt i 1 til 2 minutter, eller indtil blødningen holder op. Sæt derefter et hæfteplaster på.
	11. Smid på sikker vis kanylerne og sprøjten i kanyleboksen eller som anvist af lægen, sygeplejersken eller apoteket. Genbrug aldrig sprøjter eller kanyler. 12. Bortskaf på passende vis hætteglasset med eventuelle rester af Ilaris-injektionsvæske som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspesonalet. Ubrugt medicin samt evt. affald skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Brug aldrig eventuelle rester af injektionsvæsken. Opbevar kanyleboksen utilgængeligt for børn. Bortskaf den som anvist af lægen, sygeplejersken eller apoteket.

Indlægsseddel: Information til patienten

Ilaris 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen canakinumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

I tillæg til denne indlægsseddel vil du få udleveret et patientkort, der indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du har brug for før og under behandling med Ilaris.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ilaris
3. Sådan skal du tage Ilaris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Ilaris

Ilaris indeholder det aktive stof canakinumab, et monoklonalt antistof, der tilhører en lægemiddelgruppe, der hedder interleukinhæmmere. Det blokerer aktiviteten af et stof i kroppen, der kaldes interleukin-1 beta (IL-1 beta). IL-1 beta er til stede i en højere koncentration ved betændelsessygdomme.

Hvad anvendes Ilaris til

Ilaris anvendes til behandling af følgende inflammatoriske sygdomme (betændelseslignende tilstande):

- Periodiske febersyndromer:
 - Kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS),
 - Tumornekrosefaktor-receptor-associeret periodisk syndrom (TRAPS),
 - Hyperimmunglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonat-kinase-mangel (MKD),
 - Familiær middelhavsfeber (FMF).
- Stills sygdom, inkl. Stills sygdom hos voksne (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk arthritis (SJIA)
- Urinsyreigt

Du kan se mere information om de enkelte sygdomme nedenfor.

Periodiske feber-syndromer

Ilaris anvendes til voksne og børn på 2 år og derover til behandling af følgende:

- Kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) – dette er en gruppe af autoinflammatoriske sygdomme, der omfatter:
 - Muckle-Wells syndrom (MWS),
 - Systemisk inflammatorisk sygdom med neonatal debut (NOMID) også kaldet kronisk infantil neurologisk hud- og ledsyndrom (CINCA),

- Alvorlige former for familiært kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)/familiært kulde-urticaria (FCU), som viser sig ved tegn og symptomer ud over nældefeber fremkaldt af kulde.
- Tumornekrosefaktor-receptor-associeret periodisk syndrom (TRAPS)
- Hyperimmunglobulin D-syndrom (HIDS) □ også kendt som mevalonat-kinase-mangel (MKD)
- Familiær middelhavsfeber (FMF): Ilaris anvendes til behandling af FMF. Ilaris kan anvendes sammen med colchicin, hvis det er relevant.

Hos patienter med periodiske febersyndromer (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF) danner kroppen for meget IL-1 beta. Dette kan forårsage feber, hovedpine, træthed, hududslæt eller led- og muskelsmerter. Ilaris kan lindre disse symptomer ved at blokere aktiviteten af IL-1 beta.

Stills sygdom

Ilaris anvendes til voksne, unge og børn til behandling af aktiv Stills sygdom, herunder Stills sygdom hos voksne (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk arthritis (SJIA) hos patienter på 2 år og derover, som ikke har haft tilstrækkelig virkning af anden behandling. Ilaris kan anvendes alene eller sammen med methotrexat.

Stills sygdom, herunder SJIA og AOSD, er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom, der forårsager smerte, hævelse og inflammation i et eller flere led, samt udslæt og feber. Et protein kaldet IL-1 beta spiller en vigtig rolle ved inflammation i forbindelse med Stills sygdom. Ilaris blokkerer aktiviteten af IL-1 beta, hvilket kan lindre symptomerne på Stills sygdom.

Urinsyregigt

Ilaris anvendes til behandling af symptomer ved hyppige anfald af urinsyregigt hos voksne, som ikke har haft tilstrækkelig virkning af anden behandling.

Urinsyregigt er forårsaget af dannelse af uratkrystaller. Disse krystaller forårsager overdreven produktion af IL-1 beta, som til gengæld kan medføre pludselig, kraftig smerte, rødme, varme og hævelse i et led (kendt som podagra). Ved at blokere aktiviteten af IL-1 beta kan Ilaris lindre disse symptomer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ilaris

Tag ikke Ilaris

- hvis du er allergisk over for canakinumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har eller har en mistanke om, at du har en aktiv og alvorlig infektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Ilaris, hvis noget af nedenstående gælder for dig:

- hvis du i øjeblikket har en infektion eller tidligere har haft tilbagevendende infektioner, eller hvis du fx har et nedsat antal hvide blodlegemer, hvilket gør dig mere modtagelig for infektioner.
- hvis du har eller har haft tuberkulose eller direkte kontakt med en person med aktiv tuberkulose. Din læge vil muligvis kontrollere, om du har tuberkulose, ved brug af en specifik test.
- hvis du har symptomer på en leversygdom som fx gul hud og øjne, kvalme, appetitløshed, mørk urin og lys afføring.
- hvis du skal vaccineres. Det anbefales, at du undgår at blive vaccineret med en type vacciner, der kaldes levende vacciner, mens du bliver behandlet med Ilaris (se også ”Brug af anden medicin sammen med Ilaris”).
- Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 i hver 1 ml injektionsvæske. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

Kontakt straks lægen

- hvis du tidligere har oplevet atypisk, udbredt udslæt eller hudafskalning efter at have taget Ilaris.
Der er i sjældne tilfælde rapporteret om den alvorlige hudreaktion DRESS (medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer) ved behandling med Ilaris, fortrinsvis hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk arthritis (sJIA). Søg straks læge, hvis du bemærker atypisk, udbredt udslæt, evt. ledsaget af feber og hævede lymfeknuder.

Stills sygdom

- Patienter med Stills sygdom kan udvikle en tilstand, der kaldes makrofag-aktiverings-syndrom (MAS), som kan være livstruende. Din læge vil overvåge dig for mulige faktorer, der kan udløse MAS, fx infektioner og reaktivering af Stills sygdom (udbrud).

Sporbarhed

Hver gang du eller dit barn får en ny Ilaris-pakning, er det vigtigt, at du skriver navnet på lægemidlet, dato for administration og batchnummeret ned og gemmer denne information et sikkert sted.

Børn og unge

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og SJIA:** Ilaris kan bruges til børn på 2 år og derover.
- **Urinsyreregigt:** Ilaris frarådes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Ilaris

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

- **Levende vacciner:** Det anbefales, at du undgår at blive vaccineret med en type vacciner, der kaldes "levende vacciner", mens du bliver behandlet med Ilaris. Din læge vil muligvis kontrollere, hvilke vaccinationer du tidligere har fået og give dig de vaccinationer, du måtte mangle, inden din behandling med Ilaris begynder. Tal med din læge, hvis det er nødvendigt, at du bliver vaccineret med en levende vaccine, efter du er startet på behandling med Ilaris. Levende vacciner bør normalt gives 3 måneder efter din sidste injektion med Ilaris og 3 måneder før den næste.
- En type af medicin, der kaldes tumor-nekrose faktor (TNF)-hæmmere fx etanercept, adalimumab eller infliximab. Disse bruges hovedsageligt til gigtsygdomme og autoimmune sygdomme. De må ikke tages sammen med Ilaris, da dette kan øge risikoen for infektioner.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Du frarådes at blive gravid og skal anvende sikker prævention, mens du tager Ilaris og i mindst 3 måneder efter den sidste Ilaris-behandling. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du er gravid, hvis du tror, at du kan være gravid, eller hvis du har planer om at blive gravid. Din læge vil tale med dig om de mulige risici, der er ved at tage Ilaris under graviditeten.
- Hvis du har været i behandling med canakinumab under din graviditet, er det vigtigt, at du informerer barnets læge eller sygeplejerske, før dit barn skal vaccineres. Dit barn må ikke få levende vacciner før mindst 16 uger efter, at du har fået din sidste dosis af canakinumab før fødslen.
- Det vides ikke, om Ilaris udskilles i mælken hos mennesker. Din læge vil tale med dig om de mulige risici, der er ved at tage Ilaris, før du begynder at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ilaris-behandling kan give dig en fornemmelse af, at alting snurrer rundt eller kræftsløshed og umådelig svaghed. Dette skal du tage hensyn til, hvis du overvejer at udføre opgaver, der kræver din dømmekraft eller motoriske færdigheder. Hvis du føler, at alting snurrer rundt, eller du føler dig træt, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge nogen som helst form for værktøj eller maskiner, før du føler dig normal igen.

3. Sådan skal du tage Ilaris

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hold din læge informeret om din tilstand og dine symptomer, før du tager eller får Ilaris (se punkt 2). Lægen kan beslutte at udsætte eller afbryde din behandling, men kun hvis det er nødvendigt.

Ilaris er beregnet til subkutan anvendelse. Det betyder, at det bliver sprøjtet ind i fedtvævet lige under huden med en kort kanyle.

Hvis du har urinsyreigt, vil din behandling blive overvåget af en læge med specialviden. Ilaris må kun indsprøjtes af sundhedspersoner.

Hvis du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sygdom (AOSD eller SJIA), og er over 12 år gammel og vejer mere end 40 kg, kan du selv foretage indsprøjtningen af Ilaris efter grundig undervisning, eller en pårørende/omsorgsperson kan give dig indsprøjtningen.

Hvor meget Ilaris skal du bruge?

Kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS)

Den anbefalede startdosis Ilaris er:

- *Voksne, og børn fra 4 år eller derover*
 - 150 mg til patienter, som vejer over 40 kg
 - 2 mg/kg til patienter, som vejer mellem 15 kg og 40 kg
 - 4 mg/kg til patienter, som vejer 7,5 kg og mindre end 15 kg
- *Børn på 2 eller 3 år*
 - 4 mg/kg til patienter, som vejer 7,5 kg og derover

Ilaris indsprøjtes hver 8. uge som en enkelt-dosis.

- Hvis du ikke har reageret godt nok på behandlingen efter 7 dage, vil din læge måske give dig endnu en dosis på 150 mg eller 2 mg/kg.
- Hvis du reagerer godt på den anden dosis, vil du fortsætte med at få 300 mg eller 4 mg/kg hver 8. uge.
- Hvis du ikke reagerer godt nok på den anden dosis, kan en tredje dosis Ilaris på 300 mg eller 4 mg/kg gives
- Hvis du reagerer godt på den tredje dosis, vil du fortsætte med at få 600 mg eller 8 mg/kg hver 8. uge.

Hos børn, der får en startdosis på 4 mg/kg, og hvor kroppen ikke har reageret godt nok efter 7 dage, kan lægen give endnu en dosis på 4 mg/kg. Hvis barnet reagerer godt på denne dosis, kan behandlingen fortsættes med en dosis på 8 mg/kg hver 8. uge.

Tumornekrosefaktor-receptor-associerede periodiske syndromer (TRAPS), hyperimmunglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonat-kinase-mangel (MKD) og familiær middelhavsfeber (FMF)

Den anbefalede startdosis er:

- *Voksne og børn på 2 år og derover*
 - 150 mg til patienter, som vejer over 40 kg
 - 2 mg/kg til patienter, som vejer mellem 7,5 kg og mindre end 40 kg

Ilaris indsprøjtes hver 4. uge som en enkelt dosis.

- Hvis du ikke har reageret godt nok på behandlingen efter 7 dage, vil din læge måske give dig endnu en dosis på 150 mg eller 2 mg/kg.
- Hvis du reagerer godt på den anden dosis, vil du fortsætte med at få 300 mg eller 4 mg/kg hver 4. uge.

Stills sygdom (SJIA og AOSD)

Den anbefalede dosis Ilaris til patienter med Stills sygdom (AOSD eller SJIA), der vejer 7,5 kg eller derover, er 4 mg/kg (op til højst 300 mg). Ilaris indsprøjtes hver 4. uge som en enkelt dosis.

Urinsyregigt

Din læge vil tale med dig om behovet for at starte eller justere en urat-sænkende behandling for at sænke urinsyreniveauet i din krop.

Den anbefalede dosis af Ilaris til voksne gigtpatienter er 150 mg givet som en enkelt dosis på det tidspunkt, hvor du har et anfald af urinsyregigt.

Hvis du har behov for yderligere behandling med Ilaris og fik lindring ved den sidste dosis, skal du vente mindst 12 uger inden næste dosis.

Hvis du giver dig selv indsprøjtning af Ilaris eller giver en patient Ilaris

Hvis du er patient, og er over 12 år gammel og vejer mere end 40 kg, med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sygdom (AOSD eller SJIA) eller hvis du er omsorgsperson for en patient med en af disse sygdomme, kan du give indsprøjtninger med Ilaris efter grundig undervisning i korrekt indsprøjtningsteknik. Når unge patienter giver sig selv indsprøjtningen kan de have brug for overvågning fra en voksen omsorgsperson.

- Patienten eller omsorgspersonen og lægen bør i fællesskab beslutte, hvem der skal indsprøjtte Ilaris.
- Lægen eller sygeplejersken vil vise dig, hvordan indsprøjtninger med Ilaris skal gives.
- Forsøg ikke selv at give indsprøjtninger, hvis du ikke har fået grundig undervisning i det, eller hvis du er i tvivl om, hvordan du skal gøre.
- Ilaris 150 mg injektionsvæske leveres som en fyldt pen til individuel brug.

I punktet ”Brugsvejledning” til sidst i denne indlægsseddel er der en vejledning i, hvordan indsprøjtninger med Ilaris 150 mg SensoReady pen skal gives. Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

Hvor længe skal du tage Ilaris?

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sygdom (AOSD eller SJIA):** Du skal fortsætte med at tage Ilaris, så længe lægen fortæller dig, at du skal.
- **Urinsyregigt:** Hvis du har et anfald af urinsyregigt vil du få en enkelt dosis Ilaris. Hvis du får et nyt anfald, kan din læge overveje at give dig en ny dosis Ilaris, men ikke tidligere end 12 uger efter sidste behandling.

Hvis du har taget for meget Ilaris

Hvis du kommer til at indsprøjtte mere Ilaris end den anbefalede dosis, er det sandsynligvis ikke alvorligt, men du bør hurtigst muligt fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller til sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Ilaris

Hvis du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sygdom (AOSD eller SJIA) og har glemt at indsprøjtte en dosis Ilaris, skal du tage den næste indsprøjtning, så snart du kommer i tanke om det. Dernæst kontakt lægen for at drøfte, hvornår du skal indsprøjtte den næste dosis. Derefter skal du fortsætte med indsprøjtningerne med det anbefalede mellemrum som før.

Hvis du holder op med at bruge Ilaris

Hvis du stopper behandlingen med Ilaris, kan din tilstand forværres. Hold ikke op med at tage Ilaris, medmindre lægen siger det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse bivirkninger:

- Feber, der varer i mere end 3 dage, eller andre symptomer, som tyder på en alvorlig infektion. Dette omfatter kulderystelser, forkølelse, utilpashed, appetitløshed, smerter i kroppen, typisk i forbindelse med pludselig sygdom, ondt i halsen eller mundsår, hoste, slim, brystmerter, vejrtrækningsproblemer, øresmerter, langvarig hovedpine eller lokal rødme, varme eller hævelse i huden eller betændelse i bindevæv (cellulitis). Disse symptomer kan skyldes en alvorlig infektion, en usædvanlig infektion (opportunistisk infektion) eller kan skyldes et lavt antal hvide blodlegemer (kaldet leukopeni eller neutropeni). Din læge vil undersøge dit blod regelmæssigt, hvis det er nødvendigt.
- Allergiske reaktioner med udslæt og kløe og muligvis også nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed, hjertebanken eller lavt blodtryk.

Andre bivirkninger for Ilaris omfatter:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Enhver form for infektion. Dette kan omfatte:
 - Luftvejsinfektioner, som fx infektion i brystkassen, influenza, ondt i halsen, løbende næse, stoppet næse, nysen, følelse af trykken eller smerte i kinderne eller panden med eller uden feber (lungebetændelse, bronkitis, influenza, bihulebetændelse, snue, halsbetændelse, næse- og svælgekatar, infektion i de øvre luftveje).
 - Andre infektioner, som fx ørebetændelse, hudinfektion (cellulitis), mavesmerter og kvalme (mavetarmkat) og smertefuld og hyppig vandladning med eller uden feber (blærebetændelse).
- Smerter i den øvre del af maven.
- Smerter i leddene (artralgi).
- Nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni).
- Unormale prøveresultater for nyrefunktionen (nedsat kreatininclearance, proteinuri).
- Reaktioner på indsprøjtningstedet (fx rødme, hævelse, varme og kløe).

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Svampeinfektion i skeden (vulvovaginal candidiasis).
- Svimmelhed, fornemmelse af at snurre rundt.
- Rygsmerter eller muskelsmerter.
- Føle sig afkræftet eller meget træt (energiløshed, kraftsløshed).
- Nedsat antal hvide blodlegemer, som forebygger infektioner (neutropeni).
- Unormalt niveau af triglycerider i blodet (forstyrrelser i lipidstofskiftet).
- Unormale resultater af blodprøver for leverfunktionen (forhøjede aminotransferaser) eller højt indhold af galdefarvestof i blodet, med eller uden gulfarvning af hud og øjne (hyperbilirubinæmi).

Ikke almindelige (kan forekomme hos 1 ud af 100 patienter):

- Halsbrand (gastroøsofageal refluks sygdom).
- Nedsat antal blodplader, som er med til at forebygge blødning.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet:

- hvis væsken indeholder synlige partikler eller er tydelig brun.
- efter den udløbsdato, der står på æsken eller på etiketten på pennen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
 - o hvis produktet har været udenfor køleskab (under 30 °C) i længere end 14 dage.
- hvis forseglingen er ødelagt.
- hvis pennen er beskadiget.
- hvis pennen er blevet tabt uden hætte på.

Opbevar pennen i yderkartonen indtil klar til brug for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Må ikke omrystet.

Hvis det er nødvendigt, kan Ilaris opbevares under 30 °C i yderkartonen i op til 14 dage.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ilaris indeholder

- Aktivt stof: canakinumab. Hver fyldt pen indeholder 150 mg canakinumab i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80 (se punkt 2), vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- Ilaris leveres som en injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen.
- injektionsvæsken er klar til opaliserende. Den er farveløs til svagt brunlig-gul. Injektionsvæsken må ikke anvendes, hvis den indeholder synlige partikler eller er tydeligt brun.
- Ilaris fås i pakninger med 1 fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning til Ilaris 150 mg SensoReady-pen

canakinumab

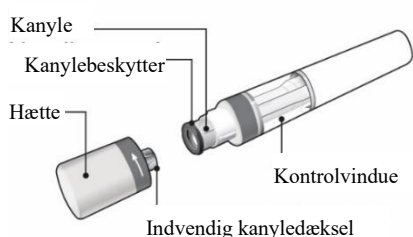


Læs **HELE** denne vejledning igennem, inden du tager indsprøjtningen.

Denne vejledning skal hjælpe dig med at foretage korrekt indsprøjtning ved hjælp af Ilaris 150 mg SensoReady-pen.

Det er vigtigt, at du ikke prøver at give dig selv en indsprøjtning, før du har fået grundig undervisning af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Din Ilaris 150 mg SensoReady-pen:



Ilaris 150 mg SensoReady-pen vist med hættten fjernet. Du må **ikke** fjerne kanylehættten, før du er klar til at foretage indsprøjtningen.

Opbevar æsken med pennen i et køleskab ved mellem 2 °C and 8 °C, og uden for børns rækkevidde.

Efter du har taget æsken med Ilaris-pennen ud af køleskabet, skal den bruges indenfor 14 dage (men ikke senere end udløbsdatoen angivet på æsken). Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Skriv datoen i datofeltet på æsken, når Ilaris æsken med pennen tages ud af køleskabet.

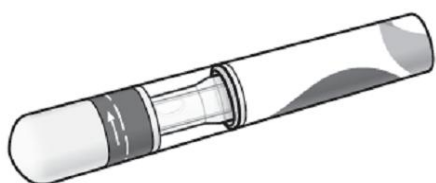
- Brug **ikke** pennen, hvis produktet har været opbevaret uden for køleskabet (under 30 °C) i mere end 14 dage.
- Brug **ikke** pennen, hvis produktet har været opbevaret over 30 °C.
- Pennen **må ikke** nedfryses.
- Opbevar pennen i den originale æske, indtil du er klar til at bruge den, for at beskytte mod lys.
- Pennen **må ikke** rystes.
- Brug **ikke** pennen, hvis du taber den, efter at du har taget hættten af.
- Brug **ikke** pennen, hvis du er overfølsom over for latex.

Tag æsken med pennen ud af køleskabet og lad den stå uåbnet i 30 minutter, så den opnår stuetemperatur (under 30 °C).

Det skal du bruge til din indsprøjtning:

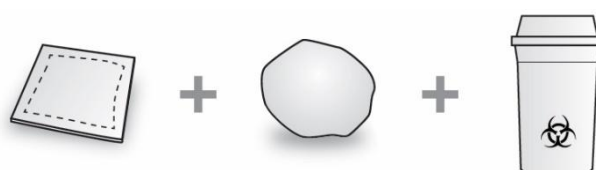
Medfølger i æsken:

- En ny og ubrugt Ilaris 150 mg SensoReady fyldt pen

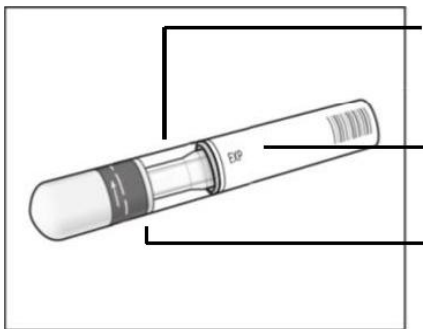


Medfølger ikke i æsken:

- Spritserviet.
- Vatkugle eller gaze.
- Kanyleboks til bortskaffelse af skarpe genstande.



Inden indsprøjtningen



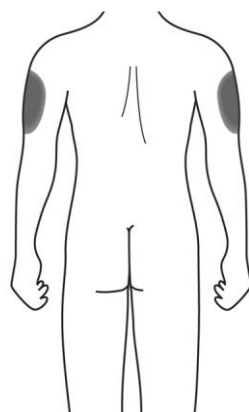
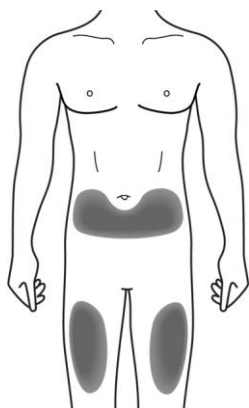
1. Vigtig sikkerhedskontrol inden indsprøjtningen:

- Væsken skal være klar til opaliserende. Dens farve kan variere fra farveløs til svagt brunlig-gul.
- **Brug ikke** pennen, hvis væsken indeholder synlige partikler eller er tydelig brun. Du kan måske se en lille luftboble, hvilket er normalt.
- **Brug ikke** pennen, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- **Brug ikke** pennen, hvis den har været opbevaret uden for køleskabet i mere end 14 dage.
- **Brug ikke** pennen, hvis sikkerhedsforseglingen er brudt.
- **Brug ikke** pennen, hvis den ser beskadiget ud.

Kontakt apotekspersonalet, hvis pennen ikke opfylder et eller flere af disse sikkerhedstjek.

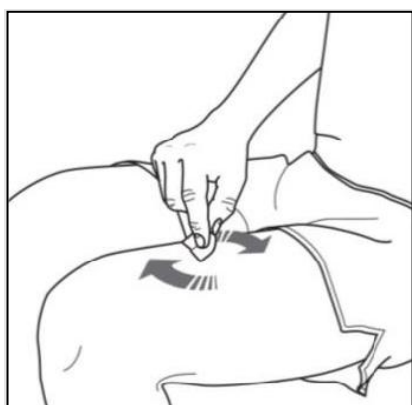
2a. Vælg indsprøjtningstidspunkt:

- Det anbefalede sted er på forsiden af lårene. Du kan også bruge den nederste del af maven (abdomen), **men** der skal være mindst 5 centimeters afstand til navlen.
- Vælg et nyt sted, hver gang du indsprøjter Ilaris.
- **Giv ikke indsprøjtningen** i områder, hvor huden er øm, har blå mærker eller er rød, skællende eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.



2b. Kun for omsorgspersoner eller sundhedspersoner:

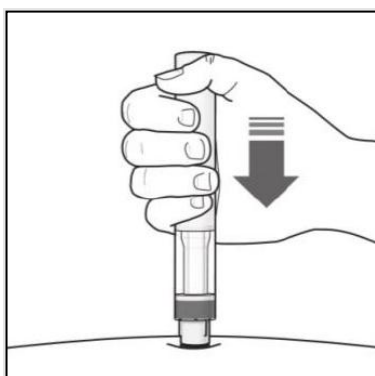
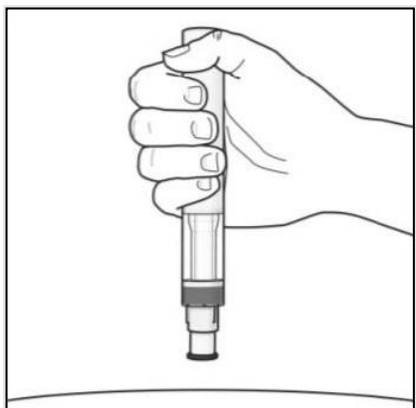
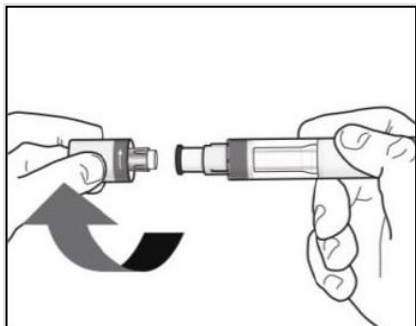
- Hvis det er en omsorgsperson eller sundhedsperson, der giver dig din indsprøjtning, kan de også bruge ydersiden af din overarm.



3. Rensning af indsprøjtningstidspunktet:

- Vask hænderne med varmt vand og sæbe.
- Rengør indsprøjtningstidspunktet med en spritserviet i cirkulære bevægelser. Lad området tørre, før du giver indsprøjtningen.
- Du må ikke puste på eller røre det rengjorte område, før indsprøjtningen.

Din indsprøjtning

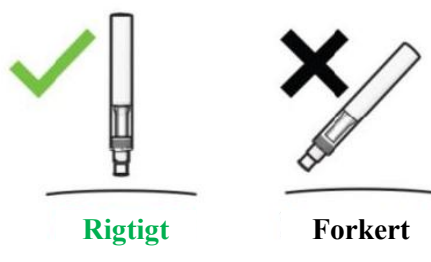


4. Tag hættten af:

- Fjern først hættten, når du er klar til at bruge pennen.
- Drej hættten af i pilens retning.
- Når hættten er fjernet, skal du smide den ud.
Forsøg ikke at sætte hættten på igen.
- Brug pennen inden for 5 minutter, efter du har fjernet hættten.
- Der kan komme et par dråber væske ud af kanylen. Det er normalt.

5. Hold pennen:

- Hold pennen mod det rengjorte indsprøjtningsssted i en vinkel på 90 grader.



LÆS DETTE, FØR DU BEGYNDER.

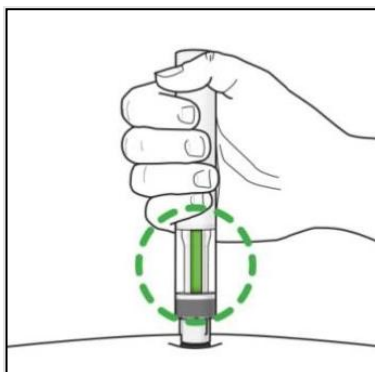
I løbet af indsprøjtningen, vil du høre 2 høje klik.

Det første klik betyder, at indsprøjtningen er startet. Flere sekunder senere lyder det andet klik, der betyder, at indsprøjtningen næsten er slut.

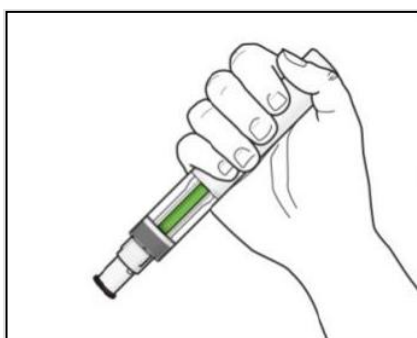
Du skal blive ved med at holde pennen fast ind mod huden, indtil den grønne indikator udfylder vinduet og stopper med at bevæge sig.

6. Start indsprøjtningen:

- Pres pennen fast ind mod huden for at starte indsprøjtningen.
- Det **første klik** betyder, at indsprøjtningen er startet.
- **Bliv ved med at holde** pennen fast ind mod huden.
- Den **grønne indikator** viser, hvor langt indsprøjtningen er nået.



Efter indsprøjtningen



7. Afslut indsprøjtningen:

- Lyt efter det **andet klik**. Det betyder, at indsprøjtningen **næsten** er afsluttet.
- Tjek, om **den grønne indikator** udfylder vinduet og er stoppet med at bevæge sig.
- Nu kan du fjerne pennen.

8. Tjek, at den grønne indikator fylder vinduet:

- Det betyder, at lægemidlet er blevet indgivet. Kontakt din læge, hvis den grønne indikator ikke er synlig.
- Der kan være en lille smule blod på indsprøjtningstedet. Du kan presse en vatkugle eller noget gaze mod stedet og holde det i 10 sekunder. **Lad være** med at gnide på det. Hvis det er nødvendigt, kan du dække indsprøjtningstedet med et lille stykke plaster.

9. Bortskaffelse af Ilaris 150 mg fyldt pen:

- Smid den brugte pen i kanyleboks (fx en kanyleboks til bortskaffelse af skarpe genstande).
- Du må aldrig genbruge pennen.