

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ilaris 150 mg/ml süstelahus

Ilaris 150 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ilaris 150 mg/ml süstelahus viaalis

Üks viaal sisaldab 150 mg kanakinumabi (*canakinumabum*) 1 ml lahuses.

Ilaris 150 mg süstelahus pen-süstlis

Üks pen-süstel sisaldab 150 mg kanakinumabi (*canakinumabum*) 1 ml lahuses.

Kanakinumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiire müeloomi Sp2/0 rakkudes toodetud inimese monoklonaalne antikeha.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Süstelahus sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80 1 ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Süstelahus (süstevedelik) pen-süstlis (SensoReady Pen).

Süstelahus on selge kuni opalestseeruv ning värvitu kuni kergelt pruunikaskollane, mille pH on ligikaudu 6,5 ja osmolaalsus 350 mOsm/kg kuni 450 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Perioodilised palavikusündroomid

Ilaris on näidustatud järgmiste autoinflammatoorsete perioodiliste palavikusündroomide raviks täiskasvanutel, noorukitel ning 2-aastastel ja vanematel lastel:

Krüopuriiniga seotud perioodilised sündroomid

Ilaris on näidustatud krüopuriiniga seotud perioodiliste sündroomide (*cryopyrin-associated periodic syndromes*, CAPS) raviks, sealhulgas:

- Muckle-Wells sündroom (MWS),
- Vastsündinuas algav hulgisüsteemne põletikuline haigus (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*, NOMID)/krooniline infantiilne neuroloogiline naha ja liigese sündroom (*chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome*, CINCA),
- Perekondliku külmast tingitud autoinflammatoorse sündroomi (*familial cold autoinflammatory syndrome*, FCAS)/perekondliku külmast tingitud urtikaaria (*familial cold urticaria*, FCU) rasked vormid, mille sümptomeid on rohkem kui külmast tingitud urtikaarne nahalööve.

Tuumori nekroosi faktori retseptoriga seotud perioodilised sündroomid (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome, TRAPS)

Ilaris on näidustatud tuumori nekroosi faktori (TNF) retseptoriga seotud perioodiliste sündroomide raviks.

Hüperimmunoglobuliin D sündroom (HIDS)/mevalonaadi kinaasi puudulikkus (MKD)

Ilaris on näidustatud hüperimmunoglobuliin D sündroomi (HIDS)/mevalonaadi kinaasi puudulikkuse raviks.

Perekondlik Vahemere palavik (familial Mediterranean fever, FMF)

Ilaris on näidustatud perekondliku Vahemere palaviku raviks. Soovitatav on Ilarist vajadusel kasutada kombinatsioonis kolhitsiiniga.

Ilaris on samuti näidustatud järgmistel juhtudel:

Stilli tõbi

Ilaris on näidustatud aktiivse Stilli tõve raviks, sealhulgas täiskasvanu eas alanud Stilli tõve ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi (SJIA) raviks 2–aastastel ja vanematel lastel, kellel puudub varasem piisav ravivastus mittesteroidsetele põletikuvastastele ainetele ja süsteemsetele kortikosteroididele. Ilarist võib kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Podagra

Ilaris on näidustatud sümptomaatiliseks raviks korduvate podagrahoogudega (vähemalt 3 hoogu eelneva 12 kuu jooksul) täiskasvanud patsientidel, kellel mittesteroidsed põletikuvastased ained ja kolhitsiin on vastunäidustatud või kes neid ei talu või kellel puudub piisav ravivastus ja kellele ei sobi korduvad ravikuurid kortikosteroididega (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

CAPSi, TRAPSi, HIDSi/MKD ja Stilli tõve korral peab ravi alustama ja jälgima vastava näidustuse diagnoosimise ja ravi kogemusega arst-spetsialist.

Podagra korral peab arst olema bioloogilise ravi kasutamise kogemusega ja Ilarist peab manustama tervishoiutöötaja.

Annustamine

CAPS: Täiskasvanud, noorukid ja lapsed alates 2 aasta vanusest

Kanakinumabi soovitatav algannus CAPS patsientidele on:

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed vanuses ≥ 4 aastat:

- 150 mg patsientidele kehakaaluga > 40 kg
- 2 mg/kg patsientidele kehakaaluga ≥ 15 kg ja ≤ 40 kg
- 4 mg/kg patsientidele kehakaaluga $\geq 7,5$ kg ja < 15 kg

Lapsed vanuses 2 kuni < 4 aastat:

- 4 mg/kg patsientidele kehakaaluga $\geq 7,5$ kg

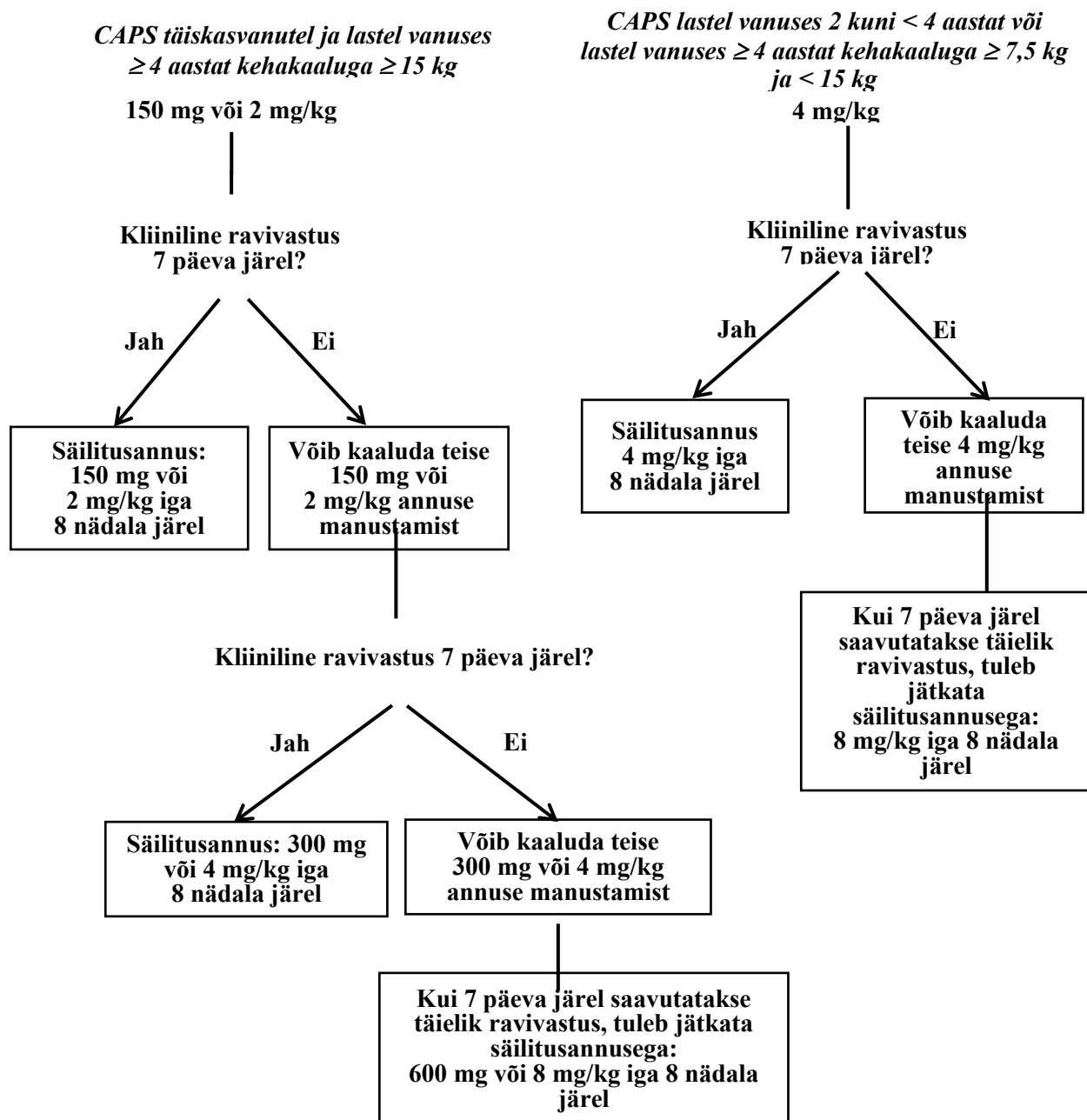
Ravimi ühekordne annus manustatakse iga kaheksa nädala järel subkutaanse süstena.

Kui patsientidel algannusega 150 mg või 2 mg/kg ei ole 7 päeva pärast ravi alustamist saavutatud kliinilist ravivastust (lööbe ja muude üldiste põletikunähtude taandumist), võib kaaluda kanakinumabi teise 150 mg või 2 mg/kg annuse manustamist. Kui selle tulemusena saavutatakse täielik ravivastus, tuleb ravi jätkata suurema annusega: 300 mg või 4 mg/kg iga 8 nädala järel. Kui 7 päeva pärast annuse suurendamist ei ole saavutatud kliinilist ravivastust, võib kaaluda kanakinumabi kolmanda 300 mg või 4 mg/kg annuse manustamist. Kui selle tulemusena saavutatakse täielik ravivastus, tuleb vastavalt

individuaalsele kliinilisele hinnangule kaaluda ravi jätkamist suurema annusega: 600 mg või 8 mg/kg iga 8 nädala järel.

Kui patsientidel algannusega 4 mg/kg ei ole 7 päeva pärast ravi alustamist saavutatud kliinilist ravivastust, võib kaaluda kanakinumabi teise 4 mg/kg annuse manustamist. Kui selle tulemusena saavutatakse täielik ravivastus, tuleb vastavalt individuaalsele kliinilisele hinnangule kaaluda ravi jätkamist suurema annusega: 8 mg/kg iga 8 nädala järel.

Suuremate kui 600 mg või 8 mg/kg annuste kasutamise kogemus või ravimi vähem kui 4-nädalaste intervallide järel manustamise kliiniline kogemus on piiratud.



TRAPS, HIDS/MKD ja FMF: Täiskasvanud, noorukid ja lapsed alates 2 aasta vanusest

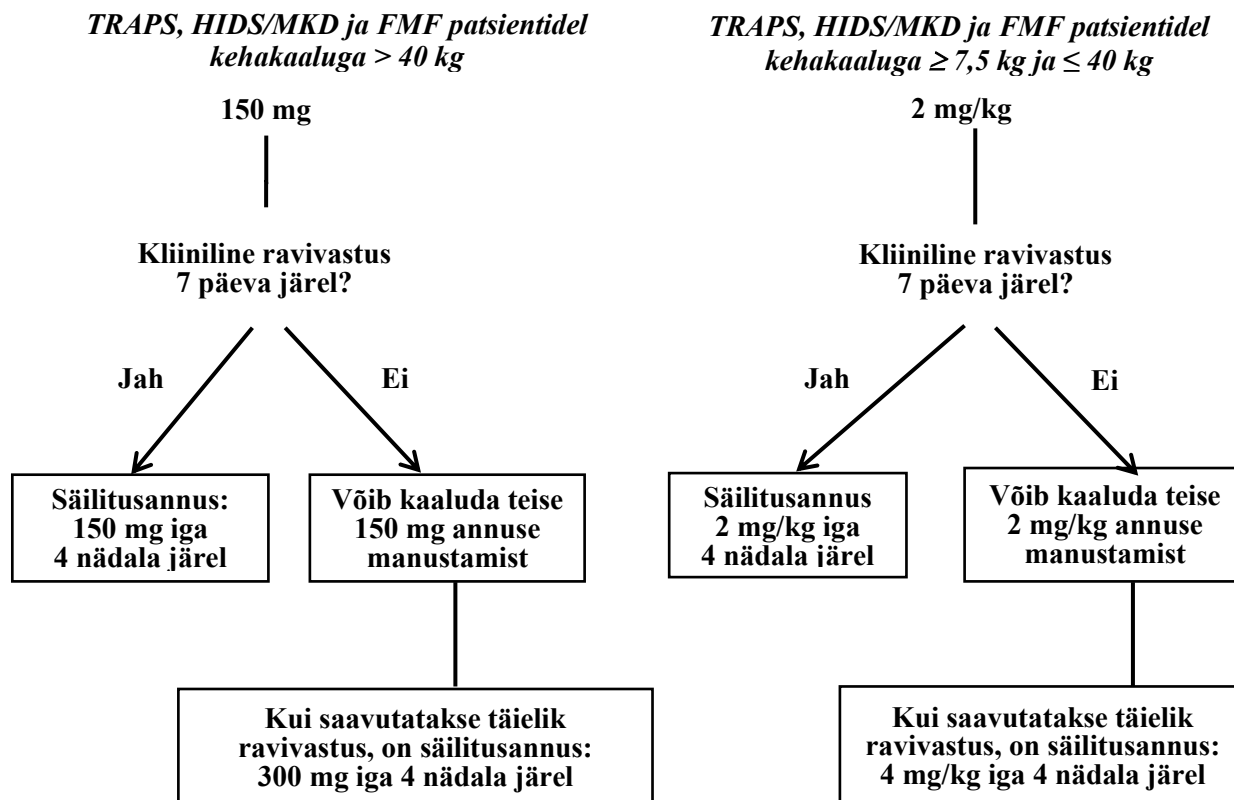
Kanakinumabi soovitatav algannus TRAPSi, HIDSi/MKD ja FMFi patsientidele:

- 150 mg patsientidele kehakaaluga > 40 kg
- 2 mg/kg patsientidele kehakaaluga $\geq 7,5$ kg ja ≤ 40 kg

Ravimi ühekordne annus manustatakse iga nelja nädala järel ühe subkutaanse süstena.

Kui patsientidel ei ole 7 päeva pärast ravi alustamist saavutatud kliinilist ravivastust, võib kaaluda kanakinumabi teise 150 mg või 2 mg/kg annuse manustamist. Kui selle tulemusena saavutatakse täielik ravivastus, tuleb ravi jätkata suurema annusega: 300 mg (või 4 mg/kg patsientidele kehakaaluga ≤ 40 kg) iga 4 nädala järel.

Kliinilise paranemiseta patsientidel on soovitatav, et raviarst hindab uuesti kanakinumabiga ravi jätkamist.



Stilli tõbi (SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi)

Kanakinumabi soovitatav annus kehakaaluga $\geq 7,5$ kg Stilli tõvega patsientidel on 4 mg/kg (maksimaalselt 300 mg) manustatuna iga nelja nädala järel subkutaanse süstena. Kliinilise paranemiseta patsientidel on soovitatav, et raviarst hindab uuesti kanakinumabiga ravi jätkamist.

Podagra

Hüperurikeemia käsitlust tuleb alustada või optimiseerida kusihappetaset langetava sobiva ravimiga. Kanakinumabi tuleb kasutada podagrahoogude raviks vaid vajadusel.

Kanakinumabi soovitatav annus täiskasvanud podagra patsientidel on 150 mg manustatuna hoo ajal subkutaanselt ühekordse annusena. Maksimaalse toime saamiseks on soovitatav kanakinumabi manustada võimalikult kiiresti pärast podagrahoo algust.

Patsiente, kes ei reageeri esialgsele ravile, ei ole soovitatav kanakinumabiga uuesti ravida. Patsientidel, kes reageerivad ravile ja vajavad kordusravi, peab olema vähemalt 12 nädalane vahe enne, kui kanakinumabi võib uuesti manustada (vt lõik 5.2).

Vahelejäänud annused

Kui CAPSi, TRAPSi, HIDSi/MKD, FMFi ja Stilli tõve (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi või SJIA) põdevatel patsientidel jääb süst tegemata, tuleb see manustada nii kiiresti kui võimalik, ootamata järgmise plaanilise annuseni. Järgmised annused tuleb manustada soovitud intervallidena.

Patsientide erirühmad

Lapsed

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Kanakinumabi ohutus ja efektiivsus alla 2 aasta vanustel CAPSi, TRAPSi, HIDSi/MKD ja FMFi patsientidel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

SJIA

Kanakinumabi ohutus ja efektiivsus alla 2 aasta vanustel SJIA patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Podagra

Puudub kanakinumabi asjakohane kasutus lastel podagra korral.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole kanakinumabi kasutamist uuritud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Kuid kliiniline kogemus nendel patsientidel on piiratud.

Patsiendikaart

Kõik Ilarise väljakirjutajad peavad olema tutvunud ravimi omaduste kokkuvõttega ja teavitama patsiente/hooldajaid patsiendikaardist, sealhulgas selgitades, mida teha, kui neil ilmnevad infektsiooni sümptomid või makrofaagide aktivatsiooni sündroom (MAS) või vaktsineerimise korral enne ravi alustamist. Arst annab igale patsiendile/hooldajale patsiendikaardi.

Manustamisviis

Subkutaanne.

Sobivad süstekohad on järgmised: reie ülaosa, kõht, käsivarre ülaosa või tuharad. Valulikkuse vähendamiseks tuleb igal süstimisel valida uus süstekoht. Vältima peab piirkondi, kus esineb nahavigastus, verevalumid või lööve. Armistunud piirkondasid peab süstekohana vältima, sest see võib takistada piisava kanakinumabi plasmakontsentratsiooni saavutamist.

Viaal

Üks viaal on mõeldud ühele patsiendile ühekordseks kasutamiseks, ühe annuse manustamiseks.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ja Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi ja SJIA)

Pärast vastavat koolitust korrektse süstimistehnika kohta võivad patsiendid või nende hooldajad ise kanakinumabi süstida, kui arst seda kohaseks peab ja vajadusel sellele järgneb arstlik kontroll (vt lõik 6.6).

Ravimi manustamisjuhised vt lõik 6.6.

Pen-süstel

Pen-süstlit ei tohi loksutada.

Üks pen-süstel on mõeldud ühele patsiendile ühekordseks kasutamiseks, ühe annuse manustamiseks.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ja Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi ja SJIA)

Pärast põhjalikku koolitust korrektse süstimistehnika kohta, võivad täiskasvanud ja noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad, kehakaaluga üle 40 kg ise süstida kanakinumabi või lasta hooldajal end süstida, kui arst peab seda asjakohaseks ning vajadusel järgneb sellele arstlik kontroll. Noorukieas patsiendid võivad vajada täiskasvanud hooldaja järelevalvet enda süstimisel (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ägedad, rasked infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Kanakinumab on seotud raskete infektsioonide suurenenud esinemissagedusega. Patsiente peab ravi ajal ja pärast ravi kanakinumabiga hoolikalt jälgida infektsiooninähtude suhtes (vt lõik 4.8). Arstid peavad olema ettevaatlikud kanakinumabi manustamisel patsientidele, kellel esineb infektsioone, kellel on anamneesis korduvaid infektsioone või haigusi, mis võivad soodustada infektsioonide teket.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ja Stilli tõve (SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõve) ravi

Ravi kanakinumabiga ei tohi alustada ega jätkata patsientidel, kellel on meditsiinilist sekkumist vajav äge infektsioon.

Podagra ravi

Kanakinumabi ei tohi manustada ägeda infektsiooni ajal.

Kanakinumabi kasutamine koos tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitoritega ei ole soovitatav, sest see võib suurendada raskete infektsioonide tekkeriski (vt lõik 4.5).

Kanakinumabi kasutamise ajal on kirjeldatud üksikute ebatavaliste või oportunistlike infektsioonide (sealhulgas aspergilloos, atüüpilised mükobakterioosid, *herpes zoster*) esinemist. Nende juhtumite seost kanakinumabiga ei saa välistada.

Tuberkuloosi sõeluuring

Ligikaudu 12%-l CAPS patsientidest, kellele tehti kliinilistes uuringutes PPD (*purified protein derivative*, puhastatud valgu derivaadi) nahatest, andis järelkontroll kanakinumabi ravi ajal positiivse tulemuse, samal ajal kui puudusid latentse või aktiivse tuberkuloosi kliinilised ilmingud.

Ei ole selge, kas interleukiin-1 (IL-1) inhibiitorite, näiteks kanakinumabi kasutamine suurendab tuberkuloosi reaktivatsiooni esinemise riski. Enne ravi alustamist peab kõiki patsiente uurima nii aktiivse kui latentse tuberkuloosi suhtes. Eriti täiskasvanud patsientidel on soovitatav üksikasjaliku meditsiinilise anamneesi võtmine. Vastavad sõeluuringud (nt tuberkuliini nahatest, gammainterferooni määramine või kopsuröntgen) on soovitatud läbi viia kõigil patsientidel (vastavalt kohalikele ravijuhistele). Kanakinumabiga ravi ajal ja pärast ravi tuleb patsiente hoolikalt jälgida tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. Kõiki patsiente tuleb juhendada pöörduma arsti poole, kui kanakinumabi ravi ajal ilmnevad tuberkuloosile viitavad sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, subfebriilne temperatuur). Kui PPD testi tulemus muutub negatiivsest positiivseks, eriti riskirühma patsientidel, võib kaaluda muude tuberkuloosi sõeluuringute kasutamist.

Neutropeenid ja leukopeenia

Neutropeeniat (neutrofiilide absoluutarv [*Absolute Neutrophil Count* – ANC] < 1,5 x 10⁹/l) ja leukopeeniat on kirjeldatud IL-1 inhibeerivate ravimite, sealhulgas kanakinumabi kasutamisel. Neutropeenid või leukopeeniaga patsientidel ei tohi kanakinumabiga ravi alustada. Vere valgeliblede arvu (WBC), sealhulgas neutrofiilide arvu soovitatakse määrata enne ravi alustamist ja uuesti 1 kuni 2 kuu pärast. Pikaajalise või korduva ravi korral on ravi ajal samuti soovitatav perioodiliselt määrata WBC arvu. Kui patsiendil tekib neutropeenid või leukopeenia, tuleb WBC arvu hoolikalt jälgida ning kaaluda ravi katkestamist.

Pahaloomulised kasvaja

Kanakinumabiga ravitud patsientidel on kirjeldatud pahaloomuliste kasvaja esinemist. Interleukiin (IL)-1 vastase ravi puhul on pahaloomuliste kasvaja tekke risk teadmata.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ravi ajal kanakinumabiga on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone. Enamik nendest juhtudest olid kerged. Kanakinumabi kliinilise arenduse ajal rohkem kui 2600 patsiendil ei kirjeldatud anafülaktoideid või anafülaktilisi reaktsioone, mida võiks seostada kanakinumabiga raviga. Siiski ei saa välistada ägedate ülitundlikkusreaktsioonide tekke riski, mis ei ole ebatavaline süstitavate valkude puhul (vt lõik 4.3).

Maksafunktsioon

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud mööduvat ja asümptomaatilist maksa aminotransferaaside aktiivsuse või bilirubiinisalduse suurenemist seerumis (vt lõik 4.8).

Vaktsineerimised

Elusvaktsiinidega (nõrgestatud) sekundaarse infektsiooni ülekandumise riski kohta kanakinumabi saavatel patsientidel andmed puuduvad. Seetõttu ei tohi elusvaktsiine koos kanakinumabiga manustada, välja arvatud juhul, kui kasud kaaluvad selgelt üles riskid (vt lõik 4.5).

Enne ravi alustamist kanakinumabiga on soovitatav vaktsineerida täiskasvanuid ja lapsi kõikide soovituslike vaktsiinidega, sealhulgas pneumokoki vaktsiini ja inaktiveeritud gripivaktsiiniga (vt lõik 4.5).

Mutatsioon NLRP3 geenil CAPS patsientidel

Kliiniline kogemus CAPS patsientidel on piiratud patsientidel, kellel ei ole kinnitatud mutatsiooni NLRP3 geenil.

Makrofaagide aktiveerumise sündroom Stilli tõvega patsientidel (SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi)

Makrofaagide aktiveerumise sündroom (MAS) on teadaolev eluohtlik häire, mis võib tekkida reumaatiliste haigustega patsientidel, eriti Stilli tõve puhul. Kui MAS tekib või seda kahtlustatakse, tuleb määratlemise ning raviga alustada nii vara kui võimalik. Arstidel tuleb olla tähelepanelik infektsiooni sümptomite ning Stilli tõve süvenemise suhtes, sest need on teadaolevalt MASi vallandajateks. Tuginedes kliinilise uuringu kogemusele, ei suurenda kanakinumab arvatavasti MASi esinemissagedust Stilli tõvega patsientidel, ent lõplikke järeldusi teha ei saa.

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) on harva tekkinud patsientidel, keda ravitakse Ilarisega. Peamiselt on seda esinenud süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga (sJIA)

patsientidel. DRESSiga patsiendid võivad vajada haiglaravi, sest see seisund võib olla eluohtlik. DRESSi nähtude ja sümptomite esinemisel ning kui alternatiivset etioloogiat ei leita, peab Ilarise kasutamise peatama ja kaalutleda muud ravi.

Polüsorbaat 80 sisaldus

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80 1 ml-s süstelahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Patsienti/hooldajat tuleb juhendada, et ta teataks arstile kui temal või tema lapsel on teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid kanakinumabi ja teiste ravimite vahel ei ole hinnatud spetsiaalsetes uuringutes.

Ühe teise IL-1 blokaatori manustamist kombinatsioonis TNF inhibiitoritega on seostatud raskete infektsioonide suurenunud esinemissagedusega. Kanakinumabi kasutamine koos TNF inhibiitoritega ei ole soovitatav, sest selle tagajärjel võib suureneda raskete infektsioonide tekkerisk.

Kroonilist põletikku stimuleerivad tsütokiinid nagu interleukiin-1 beeta (IL-1 beeta) võivad maha suruda maksa CYP450 ensüümide ekspressiooni. Seetõttu võib tugevatoimelise tsütokiine pärssiva ravi, nagu kanakinumabi kasutuselevõtmise järgselt CYP450 ekspressioon pöörduda. See on kliiniliselt oluline kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraatide puhul, kus annust kohandatakse individuaalselt. Kui ravi kanakinumabiga alustatakse sellist tüüpi ravimit saavatel patsientidel, on soovitatav terapeutiliselt jälgida ravimi toimet või toimeaine kontsentratsiooni ning vajadusel korrigeerida individuaalselt ravimi annust.

Puuduvad andmed nii elusvaktsiinide toime kui ka infektsiooni sekundaarse ülekandumise kohta elusvaktsiinide manustamisel kanakinumabi saavatel patsientidel. Seetõttu ei tohi kanakinumabiga samaaegselt manustada elusvaktsiine, välja arvatud juhul, kui kasud kaaluvad selgelt üles riskid. Juhul kui kanakinumabiga ravi alustamise järgselt ordineeritakse elusvaktsiinidega vaktsineerimist, tuleb pärast viimast kanakinumabi süsti ja enne järgmist süsti oodata vähemalt 3 kuud (vt lõik 4.4).

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringu tulemused näitavad, et ühekordne kanakinumabi 300 mg annus ei mõjuta gripivaktsiini ega glükosüleeritud proteiinil põhineva meningokoki vaktsiini kasutamisel antikehade tekkimise algust ega protsessi püsivust.

4-aastaste ja nooremate CAPS diagnoosiga patsientidega läbi viidud 56-nädalase avatud uuringu tulemused näitasid, et patsiendid, keda vaktsineeriti standardsete inaktiveeritud lapsea vaktsiinidega, saavutasid piisava antikehade taseme immuunsuse tekkeks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Naistel on soovitatav ravi ajal kanakinumabiga ja kuni 3 kuud pärast viimase annuse saamist kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Kanakinumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Risk lootele/emale on teadmata. Seetõttu on soovitatav rasedaid või rasedust planeerivad naised ravida ainult pärast põhjalikku riski ja kasu suhte hindamist.

Loomkatsed näitavad, et kanakinumab läbib platsentabarjääri ning on tuvastatav ka lootes. Andmed inimeste kohta puuduvad, aga kuna kanakinumab kuulub G-klassi immunoglobuliinide (IgG1) hulka, võib eeldada, et see läbib platsentat. Kliiniline mõju on teadmata. 16 nädalat pärast raseduse ajal

saadud viimast kanakinumabi annust ei soovitata elusvaktsiine manustada vastsündinutele, kes on *in utero* kokku puutunud kanakinumabiga. Kui naist raviti raseduse ajal kanakinumabiga, on soovitatav teda juhendada, et ta peab ravist rääkima lapse tervishoiutöötajale enne, kui vastsündinut vaktsineeritakse.

Imetamine

Ei ole teada, kas kanakinumab eritub rinnapiima. Seetõttu on soovitatav ravi ajal kanakinumabiga rinnaga toitmise otsuse vastu võtta ainult pärast põhjalikku riski ja kasu suhte hindamist.

Loomkatsed on näidanud, et hiire hiirevastasel IL-1 beeta antikehal ei olnud ebasoodsaid toimeid rinnapiima saavate hiirepoegade arengule ning et antikeha kandus neile üle (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Spetsiaalseid uuringuid kanakinumabi võimaliku toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud. Kanakinumab ei mõjutanud isasloomade fertiilsuse näitajaid küünisahvidel (*C. jacchus*). Hiire hiirevastasel IL-1 beeta antikehal ei olnud ebasoodsaid toimeid isaste või emaste hiirte viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ilaris mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ilarisega ravi võib põhjustada peeringlust/peapööritust või asteeniat (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel tekivad Ilarisega ravi ajal sellised sümptomid, peavad enne tähelepanu või motoorseid oskuseid nõudvaid tegevusi ootama, kuni peapööritus on täielikult taandunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Sagedasemad kõrvaltoimed olid peamiselt ülemiste hingamisteede infektsioonid. Pikaajalisel ravil ei olnud mõju kõrvaltoimete tüübile või sagedusele.

Kanakinumabiga ravitud patsientidel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kanakinumabiga ravitud patsientidel on kirjeldatud oportunistlike infektsioonide esinemist (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Iga organsüsteemi klassi siseselt on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi alates kõige sagedamini esinevast. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise põhimõtte alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

MedDRA organsüsteemi klass	Näidustused: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, podagra
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Hingamisteede infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, bronhiit, gripp, viirusinfektsioonid, sinusiit, riniit, farüngiit, tonsilliit, nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon) Kõrvainfektsioon Tselluliit Gastroenteriit Kuseteede infektsioon
Sage	Vulvovaginaalne kandidiaas
Närvisüsteemi häired	
Sage	Pearinglus/peapööritus
Seedetrakti häired	
Väga sage	Valu ülakõhus ¹
Aeg-ajalt	Gastroösofageaalne reflukshaigus ²
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Süstekohta reaktsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Artralgia ¹
Sage	Lihaste, luustiku valud ¹ Seljavalu ²
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Väsimus/asteenia ²
Uuringud	
Väga sage	Renaalse kreatiniini kliirensi vähenemine ³ Proteinuuria ^{1,4} Leukopeenia ^{1,5}
Sage	Neutropeenia ⁵
Aeg-ajalt	Trombotsüütide arvu vähenemine ⁵
¹ SJIA korral ² Podagra korral ³ Põhinedes hinnangulisele kreatiniini kliirensile, enamasti mööduv ⁴ Enamikul esines mööduv jälgitav 1+ positiivne uriini valgusisalduse ribatesti tulemus ⁵ Vaata teavet allpool	

Stilli tõbi (SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi)

SJIA kokkuvõtlik analüüs ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi

Kokku 445 SJIA patsienti vanuses 2 kuni < 20 aastat said kliinilistes uuringutes ravi kanakinumabiga, sealhulgas 321 patsienti vanuses 2 kuni < 12 aastat, 88 patsienti vanuses 12 kuni < 16 aastat ja 36 patsienti vanuses 16 kuni < 20 aastat. Kõiki SJIA patsiente hõlmav kokkuvõtlik ohutuse analüüs näitas, et noorte täiskasvanud SJIA patsientide alarühmas vanuses 16 kuni < 20 aastat oli kanakinumabi ohutusprofiil vastavuses alla 16-aastaste SJIA patsientide ohutusprofiiliga. Kanakinumabi ohutusprofiil täiskasvanu eas alanud Stilli tõve patsientidel randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (GDE01T) 36 täiskasvanud patsiendil (vanuses 22 kuni 70 aastat) sarnanes ohutusprofiiliga, mida täheldati SJIA patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pikaajalised andmed ja kõrvalekalded laboratoorsete analüüside tulemustes CAPS patsientidel

Kanakinumabi kliinilistes uuringutes CAPS patsientidel suurenesid hemoglobiinisalduse keskmised väärtused ning vähenes valgevereliblede, neutrofiilide ja trombotsüütide arv.

CAPS patsientidel on harva täheldatud maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist.

Ilarisega ravitud CAPS patsientidel on täheldatud seerumi bilirubiinisalduse asümptomaatilist ja vähest suurenemist ilma maksa aminotransferaaside aktiivsuse kaasuva suurenemiseta.

Pikaajalistes avatud annuse suurendamisega uuringutes kirjeldati infektsioonide (gastroenteriit, hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon), oksendamise ja pearingluse esinemist 600 mg või 8 mg/kg annuserühmas sagedamini kui teistes annuserühmades.

Kõrvalekalded laboratoorsete analüüside tulemustes TRAPSi, HIDSi/MKD ja FMFi patsientidel

Neutrofiilid

Kuigi ≥ 2 . raskusastme neutrofiilide arvu vähenemist esines 6,5%-l patsientidest (sage) ja 1. raskusastme vähenemist esines 9,5% patsientidest, olid need vähenemised üldiselt mööduvad ning neutropeeniaga seotud infektsioone ei ole kõrvaltoimena täheldatud.

Trombotsüütide

Kuigi trombotsüütide arvu vähenemist (≥ 2 . raskusaste) esines 0,6%-l patsientidest, ei täheldatud kõrvaltoimena veritsusi. Kerge ja mööduv 1. raskusastme trombotsüütide vähenemine esines 15,9%-l patsientidest ja sellega seoses ei esinenud kõrvaltoimena veritsusi.

Kõrvalekalded laboratoorsete analüüside tulemustes SJIA patsientidel

Hematoloogia

Kogu SJIA programmi käigus teatati mööduvast vere valgeliblede arvu (WBC) vähenemisest $\leq 0,8x$ alumine normi piiri 33 patsiendil (16,5%).

Kogu SJIA programmi käigus teatati mööduvast neutrofiilide absoluutarvu (ANC) vähenemisest alla $1 \times 10^9/l$ 12 patsiendil (6,0%).

Kogu SJIA programmi käigus kirjeldati trombotsüütide arvu ($< LLN$) langust 19 patsiendil (9,5%).

ALAT/ASAT

Kogu SJIA programmi käigus teatati kõrgeist ALAT ja/või ASAT tasemest $> 3x$ ülemine normi piir (ULN) 19 patsiendil (9,5%).

Kõrvalekalded laboratoorsete analüüside tulemustes podagra patsientidel

Hematoloogia

Vere valgeliblede arvu (WBC) vähenemisest $\leq 0,8x$ alumine normi piir (*lower limit of normal*, LLN) teatati 6,7% kanakinumabiga ravitud patsientidest võrreldes 1,4%-ga patsientidest, keda raviti triamtsinoloonatsetoniidiga. Võrdlevates uuringutes teatati 2%-l patsientidest neutrofiilide absoluutarvu (ANC) vähenemisest kuni alla $1 \times 10^9/l$. Üksikute juhtudel täheldati ka $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (vt lõik 4.4).

Podagra patsientidel läbiviidud kliinilistes uuringutes kirjeldati trombotsüütide arvu kergeid ($< LLN$ ja $> 75 \times 10^9/l$) ja mööduvaid langusi kanakinumabiga rohkem (12,7%) kui võrdlusravimiga (7,7%).

Kusihape

Võrdlevates podagrauuringutes kirjeldati pärast kanakinumabi ravi kusihappe taseme mööduvat tõusu (0,7 mg/dl 12. nädalal ja 0,5 mg/dl 24. nädalal). Teises uuringus patsientidega, kellel alustati ULT, ei täheldatud kusihappetaseme tõusu. Mittepodagra patsientidel läbiviidud kliinilistes uuringutes ei kirjeldatud kusihappetaseme tõusu (vt lõik 5.1).

ALAT/ASAT

Võrreldes triamtsinoloonatsetoniidiga ravitud rühma(de)ga kirjeldati kanakinumabiga ravitud rühmades algtasemega võrreldesalaniintransaminaasi (ALAT) (vastavalt 3,0 Ü/l ja 2,0 Ü/l) ja aspartaattransaminaasi (ASAT) (vastavalt 2,7 Ü/l ja 2,0 Ü/l) taseme keskmist ja mediaanset tõusu, kuigi kliiniliselt oluliste muutuste esinemine ($\geq 3x$ ülemine normi piir) oli suurem

triamtsinoloonatsetoniidiga ravitud patsientide rühmas (2,5% nii ASAT kui ALAT) võrreldes kanakinumabiga ravitud patsientide rühmaga (1,6% ALAT ja 0,8% ASAT).

Triglütseriidid

Võrdlusravimiga podagrauuringus oli triglütseriidide taseme keskmine tõus +33.5 mg/dl kanakinumabiga ravitud patsientidel võrreldes tagasihoidliku langusega -3.1 mg/dl triamtsinoloonatsetoniidiga ravitud patsientidel. Patsientide osakaal, triglütseriidide tõusuga > 5x normi ülemine piir (*upper limit of normal*, ULN) oli 2,4% kanakinumabiga ja 0,7% triamtsinoloonatsetoniidiga. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole selge.

Pikaajalised andmed vaatlusuuringust

Kokku 243 CAPS patsienti (85 last vanuses ≥ 2 kuni ≤ 17 aastat ja 158 täiskasvanut vanuses ≥ 18 aastat) said pikaajalise registriuuringu raames (ravimiga kokkupuude keskmiselt 3,8 aastat) tavapärasest kliinilisest ravi kanakinumabiga. Kanakinumabi pikaajaline ohutusprofiil oli vastavuses sekkumisuuringutes osalenud CAPS patsientide andmetega.

Lapsed

Sekkumisuuringutes osales 80 CAPS diagnoosiga last (vanuses 2...17 aastat), keda raviti kanakinumabiga. Üldiselt ei olnud lastel võrreldes üldise CAPS populatsiooniga (nii täiskasvanud patsiendid kui ka lapsed, N=211) kanakinumabi ohutus- ja taluvuprofiilis kliiniliselt olulist erinevust, sealhulgas infektsioonide üldine esinemissagedus ja raskus. Ülemiste hingamisteede infektsioonid olid kõige sagedamini kirjeldatud juhtumid.

Täiendavalt hinnati väikeses avatud kliinilises uuringus 6 last, kes olid alla 2-aastased. Kanakinumabi ohutusprofiil oli nendel patsientidel sarnane 2-aastaste ja vanemate lastega.

16 nädalat kestnud uuringus raviti kanakinumabiga 102 TRAPS, HIDS/MKD ja FMF diagnoosiga last (vanuses 2...17 aastat). Üldiselt ei olnud lastel kanakinumabi ohutus- ja taluvuprofiilis kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes üldpopulatsiooniga.

Eakad

Ohutusprofiilis märkimisväärsed muutusi ei ole täheldatud patsientidel, kes on 65-aastased või vanemad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtude kohta on andmed piiratud. Kliiniliste uuringute varastes faasides said patsiendid ja terved vabatahtlikud intravenoosselt või subkutaanselt annuseid kuni 10 mg/kg, ilma ägeda mürgistuse nähtudeta.

Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete sümptomite suhtes ning vajadusel rakendada koheselt sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC08

Toimemehhanism

Kanakinumab on inimese monoklonaalne interleukiin-1 beeta (IL-1 beeta) vastane antikeha (isotüüp IgG1/κ). Kanakinumab seondub suure afiinsusega spetsiifiliselt inimese IL-1 beetaga ja neutraliseerib inimese IL-1 beeta bioloogilise aktiivsuse, blokeerides selle koostoime IL-1 retseptoritega ja vältides seeläbi IL-1 beeta poolt esile kutsutud geeni aktivatsiooni ja põletikumediaatorite produktsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Kliinilistes uuringutes ilmneb CAPSi, TRAPSi, HIDSi/MKD ja FMFi patsientidel, kellel esineb IL-1 beeta kontrollimatu üleproduktsioon, kiire ja püsiv ravivastus kanakinumabile, st laboratoorsete näitajate, nagu C-reaktiivse valgu (CRV) ja seerumi amüloid A (SAA) taseme, kõrge neutrofiilide ja trombotsüütide arvu ja leukotsütoosi arvu kiire normaliseerumine.

Stilli tõbi (SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi)

Täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi ja süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit on tõsised autoimmuunhaigused, mis on vahendatud läbi kaasasündinud immuunsuse põletikku soodustavate tsütokiinide toime, põhiline neist IL-1 beeta.

Sagedaseimad SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõve nähud on palavik, lööve, hepatosplenomegalia, lümfadenopaatia, polüserosiit ja artriit. Kanakinumab-raviga toimus kiire ja püsiv paranemine nii liigestega seotud kui ka SJIA süsteemsete näitajate puhul, oluliselt vähenes põletikust haaratud liigeste arv, kiire palaviku taandumine ja akuutse faasi valkude vähenemine enamikul patsientidel (vt kliiniline efektiivsus ja ohutus).

Podagra

Podagrahooge põhjustavad kusihappe (mononatriumuraadi monohüdraat) kristallid liigeses ning ümbritsevas koes, mis vallandavad makrofaagides IL-1 beeta produktsiooni „NALP3 inflammasoomi“ kompleksi kaudu. Makrofaagide aktivatsioon ja kaasnev IL-1 beeta üleproduktsioon põhjustab ägedat valulikku põletikulist vastust. Teised kaasasündinud immuunsüsteemi aktivaatorid, näiteks Toll-laadsete retseptorite endogeensed agonistid, võivad soodustada IL-1 beeta geeni transkriptsiooni aktivatsiooni viies podagrahooni. Kanakinumabi ravi järgselt vaibusid haaratud liigeses kiirelt põletikumarkerid CRP või SAA ja ägeda põletiku nähud (nt valu, paistetus, punetus).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

CAPS

Kanakinumabi efektiivsust ja ohutust on demonstreeritud kokku 211 täiskasvanul ja lapsel haiguse erineva raskusastme ja erinevate CAPS fenotüüpidega (sh FCAS/FCU, MWS ja NOMID/CINCA). Keskse uuringusse kaasati ainult kinnitatud NLRP3 mutatsiooniga patsiendid.

I/II faasi uuringus algas kanakinumabi toime kiiresti, sümptomid kadusid või paranesid kliiniliselt olulisel määral ühe päeva jooksul pärast ravimi manustamist. Laboratoorsed näitajad, nagu kõrge CRV ja SAA, kõrge neutrofiilide ja trombotsüütide arv, normaliseerusid kiiresti päevade jooksul pärast kanakinumabi süstimist.

Keskne uuring oli 48 nädalat kestev kolmeosaline mitmekeskuseline uuring, mis koosnes 8-nädalasest avatud perioodist (I osa), 24-nädalasest randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga perioodist (II osa) ja 16-nädalasest avatud perioodist (III osa). Uuringu eesmärk oli hinnata

kanakinumabi (150 mg või 2 mg/kg iga 8 nädala järel) efektiivsust, ohutust ja taluvust CAPS patsientidel.

- I osa: Täielikku kliinilist ja biomarkerite vastust kanakinumabile (määratletud kui arsti üldhinnang autoinflammatoorsele ja nahahaigusele $\leq$ minimaalne ja CRV või SAA väärtused < 10 mg/liitris) täheldati 97% patsientidest ja see saabus 7 päeva jooksul pärast ravi alustamist. Täheldati arsti poolt autoinflammatoorse haiguse aktiivsusele antud kliinilise hinnangu olulist paranemist: üldhinnang autoinflammatoorse haiguse aktiivsusele, nahahaiguse (urtikaarse nahalööbe), liigesvalu, lihasvalu, peavalu/migreeni, konjunktiviidi, väsimuse/halva enesetunde hindamine, teiste seotud sümptomite hindamine ja patsiendi hinnang sümptomitele.
- II osa: Keskse uuringu teises perioodis defineeriti esmast tulemusnäitajat kui patsientide protsenti, kellel tekkis haiguse retsidiiv/ägenemine: ägenemist ei tekkinud ühelgi (0%) kanakinumabi saama randomiseeritud patsiendil võrreldes 81%-ga patsientidel, kes randomiseeriti saama platseebot.
- III osa: Patsiendid, kes said II osas platseebot ja kellel tekkis ägenemine, saavutasid uuesti ja säilitasid pärast kanakinumabi avatud jätku-uuringuga liitumist kliinilise ja seroloogilise ravivastuse.

Tabel 2 Efektiivsuse kokkuvõte III faasi uuringu keskse platseebokontrolliga perioodis (II osa)

III faasi uuringu keskne platseebokontrolliga periood (II osa)			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Platseebo N=16 n(%)	p- väärtus
Esmane tulemusnäitaja (ägenemine)			
Patsientide protsent, kellel tekkis II osas haiguse ägenemine	0 (0%)	13 (81%)	$< 0,001$
Põletikumarkerid*			
C-reaktiivne valk, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$< 0,001$
Seerumi amüloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* keskmine (mediaan) muutus II osa algusest			

Viidi läbi kaks avatud, kontrollita pikaajalist III faasi uuringut. Üks oli kanakinumabi ohutuse, taluvuse ja efektiivsuse uuring CAPS patsientidel. Ravi kogupikkus ulatus 6 kuust 2 aastani. Teine oli avatud uuring, milles hinnati jaapanlastest CAPS patsientidel kanakinumabi efektiivsust ja ohutust 24 nädalat, koos jätku uuringuga kuni 48 nädalat. Peamine eesmärk oli hinnata ägenemistevabade patsientide osakaalu 24. nädalal, sealhulgas ka need patsiendid, kellel oli annust suurendatud.

Nende kahe uuringu kokkuvõtlikus efektiivsuse analüüsis saavutas 65,6% patsientidest, keda ei olnud varasemalt kanakinumabiga ravitud, täieliku ravivastuse annusega 150 mg või 2 mg/kg, samal ajal kui 85,2% patsientidest saavutas täieliku ravivastuse iga annusega. Annusega 600 mg või 8 mg/kg (või isegi suurem) ravitud patsientidest saavutas täieliku ravivastuse 43,8%. Täieliku ravivastuse saavutanuid oli 2 kuni < 4 -aastaste patsientide hulgas vähem (57,1%) kui vanemate laste ja täiskasvanute hulgas. 89,3%-l täieliku ravivastuse saavutanud patsientidest säilis ravivastus ilma ägenemisteta.

Individuaalsed andmed patsientidelt, kes saavutasid täieliku ravivastuse pärast annuse suurendamist 600 mg-ni (8 mg/kg) iga 8 nädala järel viitavad, et suurem annus võib olla kasulik patsientidel, kellel ei saavutata täielikku ravivastust või ei suudeta ravivastust soovitatud annustega (150 mg või 2 mg/kg patsientidele kehakaaluga ≥ 15 kg ja ≤ 40 kg) säilitada. Suurendatud annust manustati sagedamini 2 kuni < 4 -aastastele patsientidele ja NOMID/CINCA sümptomitega patsientidele võrreldes FCAS või MWS sümptomitega patsientidega.

Kanakinumabi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse andmete kogumiseks CAPS diagnoosiga täiskasvanutelt ja lastelt, kes said kanakinumabi tavaravina, viidi läbi 6-aastane vaatlusuuring. Uuringusse kaasati 243 CAPS patsienti (sealhulgas 85 patsienti alla 18 aasta). Enam kui 90%-l patsientidest hinnati uuringu mistahes ajahetkedel pärast ravi algust haiguse aktiivsuseks puuduv või kerge/mõõdukas haigus ning seroloogiliste põletikumarkerite (CRP ja SAA) mediaanväärtused olid normis (< 10 mg/liitris) mistahes ajahetkedel pärast ravi algust. Siiski ligikaudu 22%-l patsientidest tuli kanakinumabi annust kohandada, vaid väike osa patsientidest katkestas ravi (1,2%) puuduliku ravitoime tõttu.

Lapsed

Kanakinumabi CAPS sekkumisuuringutes osales kokku 80 last vanuses 2...17 aastat (ligikaudu pooled neist said ravi mg/kg baasil). Üldiselt ei olnud lastel kanakinumabi efektiivsus-, ohutus- ja taluvusprofiilis kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes üldise CAPS populatsiooniga. Suuremal osal lastest ilmnis kliiniliste sümptomite ja objektiivsete põletikumarkerite (nt SAA ja CRV) paranemine.

Kanakinumabi efektiivsust, ohutust ja taluvust ≤ 4 -aastastel CAPS diagnoosiga patsientidel uuriti 56-nädalases avatud uuringus. Kokku hinnati seitseteist patsienti (sealhulgas 6 last, kes olid alla 2-aastased) kasutades kehakaalule kohandatud annust 2...8 mg/kg. Uuringus hinnati ka kanakinumabi toimet antikehade tekkimisele standardsete lapsee vaktsiinide kasutamisel. Ohutuses ega efektiivsuses ei täheldatud erisusi alla 2-aastaste ning 2-aastaste ja vanemate laste puhul. Kõik patsiendid, keda vaktsineeriti standardsete inaktiveeritud lapsee vaktsiinidega, (N=7) saavutasid piisava antikehade taseme immuunsuse tekkeks.

TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Kanakinumabi efektiivsust ja ohutust TRAPSi, HIDSi/MKD ja FMFi ravis on näidatud ühes keskses III faasi 4-osalises uuringus (N2301), mis hõlmas kolme eraldiseisvat haiguse kohorti.

- I osa: Igas haiguse kohordis osalesid 2-aastased ja vanemad patsiendid esmalt 12-nädalases skriinimisperioodis, mille käigus hinnati neil haiguse ägenemise teket.
- II osa: Haiguse ägenemise tekkimisel randomiseeriti patsiendid saama ravi 16-nädalases topeltblinditud platseebokontrolliga raviperioodil, mille vältel manustati neile kas subkutaanselt (s.c.) 150 mg kanakinumabi (2 mg/kg patsientidele kehakaaluga ≤ 40 kg) või platseebot iga 4 järel. Patsiendid, kes olid > 28 päeva, kuid < 2 aasta vanused, kaasati otse uuringu II ossa avatud rühma ning randomiseerimiseta (esmasest efektiivsusanalüüsist jäid need patsiendid välja).
- III osa: Patsiendid, kes läbisid 16-nädalase raviperioodi, ning keda loeti ravivastusega patsientideks, randomiseeriti seejärel 24-nädalasesse topeltblinditud ravi lõpetamise perioodi, mille käigus manustati neile kanakinumabi 150 mg (2 mg/kg patsientidele kehakaaluga ≤ 40 kg) s.c. või platseebot iga 8 nädala järel.
- IV osa: Kõik III osa patsiendid, keda raviti kanakinumabiga, kaasati 72-nädalasesse uuringu avatud jätkuperioodi.

Kokku 185 patsienti vanuses 28 päeva ja rohkem kaasati uuringusse ja kokku 181 patsienti vanuses 2 aastat ja rohkem randomiseeriti uuringu II osas.

Randomiseeritud raviperioodi (II osa) esmane tulemusnäitaja oli igas kohordis ravivastusega patsientide osakaal, kellel oli haiguse ägenemine taandunud 15. päeval, ning kellel ei tekkinud ülejäänud 16-nädalase raviperioodi jooksul uut ägenemist (defineeriti kui täielik ravivastus). Haiguse ägenemise taandumine defineeriti kui PGA (*Physician's Global Assessment*) haiguse aktiivsuse skoor < 2 ("minimaalne või haigus puudub") ning CRV normaalvahemikus (≤ 10 mg/l) või võrreldes ravieelsega vähenemine $\geq 70\%$. Uus ägenemine defineeriti kui PGA skoor ≥ 2 ("kerge, mõõdukas või raske haigus") ja CRV ≥ 30 mg/l. Teised tulemusnäitajad põhinesid kõik 16 nädala tulemustel (II osa lõpp) ning nendeks oli patsientide osakaal, kes saavutasid PGA skoori < 2 , ja patsientide osakaal, kellel tekkis seroloogiline remissioon (defineeritud kui CRV ≤ 10 mg/l), ning patsientide osakaal, kellel oli normaalne SAA sisaldus (defineeritud kui SAA ≤ 10 mg/l).

Kõigis kolmes kohordis oli esmane tulemusnäitaja kanakinumabiga parem kui platseebo korral. Kõigis kolmes kohordis olid ka teisesed tulemusnäitajad, $PGA < 2$ ja $CRP \leq 10$ mg/l, kanakinumabiga paremad kui platseebo korral. Võrreldes platseeboga saavutas kõigis kolmes kohordis kanakinumabi kasutamisel suurem hulk patsiente normaalse SAA (≤ 10 mg/l) 16. nädalaks, statistiliselt olulist erinevust täheldati TRAPSi patsientide puhul (uuringu tulemusi vt allpool tabel 3).

Tabel 3 Efektiivsuse näitajate kokkuvõte III faasi uuringu keskses platseebokontrolliga raviperioodis (II osa)

III faasi uuringu keskne platseebokontrolliga raviperiood (II osa)			
	Kanakinumab n/N (%)	Platseebo n/N (%)	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja (ägenemine) - patsientide osakaal, kellel oli haiguse ägenemine taandunud 15. päeval, ning kellel ei tekkinud ülejäänud 16-nädalase raviperioodi jooksul uut ägenemist			
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*
Teisesed tulemusnäitajad (haiguse ja põletikumarkerid)			
PGA < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reaktiivne valk ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	< 0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Seerumi amüloid A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=ravivastusega patsientide arv; N=hinnatud patsientide arv			
* näitab statistilist olulisust (ühepoolne) põhinedes Fisheri täpse testi 0,025 tasemele			
** näitab statistilist olulisust (ühepoolne) põhinedes logistilise regressioonimudeli 0,025 tasemele, sõltumatud muutujad igas kohordis vastavalt ravirühma ja ravieelne PGA, CRP või SAA			

Ülestiitrimine

Uuringu II osas anti kanakinumabiga ravitud patsientidele, kelle haigus püsis aktiivne, täiendav 150 mg (või 2 mg/kg patsientidele ≤ 40 kg) annus esimese kuu jooksul. See lisaannus manustati kõige varem 7 päeva pärast esimest raviannust. Kõik ülestiitritud annust saavad patsiendid said edaspidi suurendatud annust 300 mg (või 4 mg/kg patsientidele ≤ 40 kg) iga 4 nädala järel.

Esmase tulemusnäitaja uurivas analüüsis täheldati, et patsientidel, kes ei saavutanud piisavat ravivastust pärast esimest süstet, soodustas annuse ülestiitrimine esimesel kuul 300 mg-ni (või 4 mg/kg) iga 4 nädala järel ägenemiste kontrolli, vähendas haiguse aktiivsust ja normaliseeris CRV ja SAA sisaldust.

Lapsed:

Kaks mitterandomiseeritud HIDSi/MKD patsienti vanuses > 28 päeva, kuid < 2 aasta kaasati uuringusse, kus neid raviti kanakinumabiga. Ühel patsiendil taandus haiguse ägenemine 15. Päevaks pärast ühe kanakinumabi 2 mg/kg annuse manustamist, kuid ravi katkestati pärast seda esimest annust tõsiste kõrvaltoimete tõttu (pantsütopeenia ja maksapuudulikkus). Uuringusse kaasamisel oli patsiendil anamneesis immuuntrombotsütopeeniline purpur ning aktiivse meditsiinilise seisundina maksatalitluse häire. Teine patsient sai algannusena kanakinumabi 2 mg/kg ning 3. nädalal täiendava annuse 2 mg/kg, 5. nädalal suurendati annust 4 mg/kg-ni, mida manustati iga 4 nädala järel kuni uuringu II osa lõpuni. Haiguse ägenemise taandumine saavutati 5. nädalaks ning uuringu II osa lõpuks ei esinenud patsiendil uusi ägenemisi (nädal 16).

Stilli tõbi (SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi)

SJIA

Kanakinumabi efektiivsust aktiivse SJIA ravis hinnati kahes keskses III faasi uuringus (G2305 ja G2301). Uuringusse kaasati patsiente vanuses 2 kuni < 20 aastat (keskmine vanus 8,5 aastat ja keskmine haiguse kestus uuringu alguses oli 3,5 aastat) ning haigust määratleti aktiivseks kui esines aktiivne artriit ≥ 2 liigeses, palavik ja CRV tõus.

Uuring G2305

Uuring G2305 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 4-nädalane uuring hindamaks kanakinumabi lühiajalist kasu 84 patsiendil, kes olid randomiseeritud rühmadesse saama kanakinumabi ühekordset annust 4 mg/kg (kuni 300 mg) või platseebot. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal 15. päeval, kes saavutasid vähemalt 30%-lise paranemise Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology, ACR*) laste ravivastuse kriteeriumi järgi, mis on kohandatud kaasamaks palaviku puudumist. Kanakinumabi ravi parandas kõigi laste ACR ravivastuse skooride võrreldes platseeboga 15. ja 29. päeval (vt tabel 4).

Tabel 4 Laste ACR ravivastus ja haiguse 15. ja 29. päeval

	Päev 15		Päev 29	
	Kanakinumab N=43	Platseebo N=41	Kanakinumab N=43	Platseebo 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%
Haigus mitteaktiivne	33%	0%	30%	0%
Ravi erinevus oli kõikide ACR skooride puhul oluline ($p \leq 0,0001$)				

Tulemused laste kohandatud ACR erinevate osade kohta, mis hõlmasid süsteemseid ja liigestega seotud alaosasid, olid vastavuses üldise ACR ravivastuse tulemustega. 15. päeval oli kanakinumabi rühmas (N=43) mediaanne muutus artriidist haaratud liigeste arvu ja liikuvuse ulatuse piiratuse algväärtusest vastavalt -67% ja -73% võrreldes mediaanse muutusega platseebo rühmas (N=41) vastavalt 0% ja 0%. Keskmine muutus patsiendi valuskooris (0–100 mm visuaalanaloogiskaalal) 15. päeval oli -50,0 mm kanakinumabi rühmas (N=43) võrreldes +4,5 mm platseebo rühmas (N=25). Keskmine muutus kanakinumabiga ravitud patsientide valuskooris oli vastavuses 29. päeva tulemustega.

Uuring G2301

Uuring G2301 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga ravikatkestusega uuring, milles hinnati ägenemiste ennetamist kanakinumabiga. Uuring koosnes kahest osast, millel oli kaks sõltumatut esmast tulemusnäitajat (edukas steroidi annuste vähendamine ning aeg haiguse ägenemiseni). Esimeses osas (avatud uuringu osa) kaasati 177 patsienti, kes said 4 mg/kg (kuni 300 mg) kanakinumabi iga 4 nädala järel kuni 32 nädalat. Teises osas (topeltpime) patsiendid said kas kanakinumabi 4 mg/kg või platseebot iga 4 nädala järel kuni esines 37 ägenemise juhtumit.

Kortikosteroidi annuse vähendamine:

Uuringu I ossa kaasatud patsientidest kasutas kortikosteroide kokku 128 patsienti, 92 proovisid vähendada kortikosteroidi annust. Viiekümne seitsmel patsiendil (62%) 92-st õnnestus edukalt vähendada kortikosteroidi annust ja 42 patsienti (46%) lõpetasid kortikosteroidide kasutamise.

Aeg ägenemiseni:

Uuringu II osas kanakinumabi kasutanud patsientidel vähenes ägenemise risk 64% võrreldes platseebo rühmaga (riski suhe 0,36; 95% CI: 0,17...0,75; $p=0,0032$). Uuringu II ossa kaasatud 100-st patsiendist kuuekümne kolmel, sõltuvalt kuuluvusest platseebo või kanakinumabi rühma, ei esinenud ägenemist vaatlusaja jooksul (kuni maksimaalselt 80 nädalat).

Uuringute G2305 ja G2301 tervise ja elukvaliteediga seonduvad tulemusnäitajad

Kanakinumabi ravi tulemusel paranes kliiniliselt oluliselt patsientide füüsiline seisund ja elukvaliteet. Uuringus G2305 paranesid lapsea tervise hindamise küsimustiku (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) vähimruutude keskmised võrreldes platseeboga 0,69 võrra, mis oli 3,6 korda suurem minimaalsest kliiniliselt olulisest erinevusest ehk 0,19-st ($p=0,0002$). Uuringu G2301 I osa lõpuks oli mediaanne paranemine algväärtusest 0,88 (79%). Uuringus G2305 ilmnes võrreldes platseeboga kanakinumabi puhul statistiliselt oluline paranemine lapsea tervise hindamise küsimustiku PF50 skooris (füüsiline heaolu $p=0,0012$, psühhosotsiaalne heaolu $p=0,0017$).

Kokkuvõtlik efektiivsuse analüüs

Esimese 12 nädala kanakinumabi ravi andmed uuringutest G2305, G2301 ja jätku-uuringust koguti kokku, et hinnata efektiivsuse püsivust. Need andmed näitavad laste kohandatud ACR ravivastuste ning selle erinevate osade sarnast paranemist algväärtusest 12 nädalani nendega, keda uuriti platseebokontrolliga uuringus (G2305). 12. nädalal olid laste kohandatud ACR30, 50, 70, 90 ja 100 ravivastused vastavalt 70%, 69%, 61%, 49% ja 30% ning 28%-l patsientidest oli haigus inaktiivses faasis ($N=178$).

Piiratud tõendid kliinilistest uuringutest viitavad võimalusele, et patsiendid, kellel ei olnud ravivastust tosilizumabile ega anakinrale, võivad anda ravivastuse kanakinumabile.

Uuring G2301E1

Uuringutes G2305 ja G2301 täheldatud efektiivsus püsis ka pikaajalises avatud jätku-uuringus G2301E1. Uuringus osalenud 270-st SJIA patsiendist 147 patsienti said ravi kanakinumabiga uuringutes G2305 või G2301 (I kohort) ja 123 patsienti ei saanud ravi kanakinumabiga (II kohort). I kohordi patsientide ravi mediaanne kestus oli 3,2 aastat (kuni 5,2 aastat) ja II kohordi patsientide ravi mediaanne kestus oli 1,8 aastat (kuni 2,8 aastat). Jätku-uuringus said kõik patsiendid ravi kanakinumabiga 4 mg/kg (maksimaalselt kuni 300 mg) iga 4 nädala järel. Mõlemas kohordis lubati hea ravivastusega patsientidel (tagasivaatavalt määratletud kui laste kohandatud $ACR \geq 90$), kes ei vajanud samaaegset ravi kortikosteroidiga, saama vähendatud kanakinumabi annust 2 mg/kg iga 4 nädala järel (62/270; 23%).

Uuring G2306

Uuring G2306 oli avatud rühmaga uuring ravivastuse püsivuse hindamiseks kanakinumabi annuse vähendamisel (2 mg/kg iga 4 nädala järel) või pikendatud intervalliga annuse võtmisel (4 mg/kg iga 8 nädala järel) SJIA patsientidel, kes said kanakinumabi 4 mg/kg iga 4 nädala järel. Seitsekümmend viis patsienti vanuses 2 kuni 22 aastat, kes püsisid kanakinumabi monoterapiaga mitteaktiivse haiguse seisundis vähemalt 6 järjestikust kuud (kliiniline remissioon), sealhulgas patsiendid, kes suutsid püsida mitteaktiivse haiguse seisundis samaaegse kortikosteroidi ja/või metotreksaadi võtmise lõpetamisega vähemalt 4 nädalat, randomiseeriti saama kanakinumabi 2 mg/kg iga 4 nädala järel ($N=38$) või kanakinumabi 4 mg/kg iga 8 nädala järel ($N=37$). Pärast 24 nädalat püsis 71% (27/38) patsientidest, kes said vähendatud annust (2 mg/kg iga 4 nädala järel), ja 84% (31/37) patsientidest, kes said pikendatud intervalliga annust (4 mg/kg iga 8 nädala järel), 6 kuud mitteaktiivse haiguse seisundis. Kliinilises remissioonis olevatest patsientidest, kes jätkasid edasise annuse vähendamisega (1 mg/kg iga 4 nädala järel) või pikendatud intervalliga annuse võtmisega (4 mg/kg iga 12 nädala järel), püsis vastavalt 93% (26/28) ja 91% (30/33) patsientidest 6 kuud mitteaktiivse haiguse seisundis. Patsiendid, kes püsisid antud, kõige madalama annuse režiimis mitteaktiivse haiguse seisundis lisaks täiendavad 6 kuud, võisid kanakinumabi võtmise katkestada. Kokkuvõttes katkestas 33% (25/75) patsientidest, keda randomiseeriti saama vähendatud annust või pikendatud intervalliga annust, ravi kanakinumabiga ja püsis mitteaktiivse haiguse seisundis 6 kuud. Kõrvaltoimete määr mõlemas ravirühmas oli sarnane määrale patsientidel, keda raviti 4 mg/kg kanakinumabiga iga 4 nädala järel.

Täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi

Täiskasvanu eas alanud Stilli tõvega patsientidel sarnanes kanakinumabi efektiivsus annuses 4 mg/kg (maksimaalselt kuni 300 mg) manustatuna iga 4 nädala järel randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga uuringus 36-l patsiendil (22- kuni 70-aastased) efektiivsusega, mida täheldati SJIA patsientidel. Uuringus GDE01T oli kanakinumabi rühmas proportsionaalselt rohkem patsiente (12/18;

66,7%) kui platseeborühmas (7/17; 41,2%), kellel esines 12. nädalal võrreldes algväärtusega paranemine $> 1,2$ haigusaktiivsuse indeksi 28 erütrotsüütide settekiiruses (*Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*, DAS28-ESR), mis ei olnud statistiliselt oluline (šansside suhe 2,86, ravierinevus [%] 25,49 [95% CI: 9,43; 55,80]). 4. nädalaks olid kanakinumabiga ravi saanud 7 patsienti 18-st (38,9%) saavutanud juba DAS28-ESR remissiooni võrreldes 2 patsiendiga 17-st (11,8%) platseeborühmas. Need andmed on kooskõlas 418 SJIA patsiendi kokkuvõtliku efektiivsuse analüüsi tulemustega, mis näitasid, et kanakinumabi efektiivsus SJIA patsientide alarühmas vanuses 16 kuni < 20 aastat ($n=34$) oli kooskõlas alla 16-aastastel patsientidel ($n=384$) täheldatud efektiivsusega.

Podagra

Kanakinumabiga ravi efektiivsust ägeda podagrahoo ravis näidati kahes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, võrdlusravimiga uuringus sagedaste podagrahoogudega patsientidel (≥ 3 hoogu eelneva 12 kuu jooksul), kes ei saa kasutada MSPVA-sid või kolhitsiini (vastunäidustuse, talumatuse või toime puudumise tõttu). Uuringud kestsid 12 nädalat, millele järgnes 12-nädalane topeltpime jätku-uuring. Kokku raviti 225 patsienti kanakinumabiga 150 mg subkutaanselt ja 229 patsienti triamtsinoloonatsetoniidiga (TA) 40 mg intramuskulaarselt, uuringu alguses ja seejärel uue hoo korral. Podagrahoogude keskmine arv eelmise 12 kuu jooksul oli 6,5. Rohkem kui 85% patsientidest oli kaasuvaid haigusi, sealhulgas hüpertensioon (60%), diabeet (15%), südame isheemiatõbi (12%) ja ≥ 3 astme krooniline neeruhaigus (25%). Ligikaudu ühel kolmandikul osalenud patsientidest (73[33,8%] kanakinumabi rühmas ja 84 [36,7%] triamtsinoloonatsetoniidi rühmas) oli dokumenteeritud MSPVA-de ja kolhitsiini sobimatus (talumatus, vastunäidustus või toime puudumine). 42% patsientidest said uuringu alguses kaasuvana hüperurikeemiavastast ravi.

Kaasuvad esmased tulemusnäitajad olid: (i) podagravalu intensiivsus (visuaalanaloogskaala, VAS) 72 tundi pärast manustamist ja (ii) aeg esimese uue podagrahooni.

Uuringu üldpopulatsioonis oli valu intensiivsus 72 tunni möödudes statistiliselt oluliselt madalam kanakinumabi 150 mg puhul võrreldes triamtsinoloonatsetoniidiga. Kanakinumab vähendas ka järgnevate ägenemiste riski (vt tabel 5).

Patsientide alarühmas, kes ei saanud kasutada MSPVA-sid ega kolhitsiini ja said hüperurikeemiavastast ravi, kellel hüperurikeemiavastane ravi ebaõnnestus või oli vastunäidustatud ($N=101$), olid tõhususe tulemused kooskõlas üldise uuringupopulatsiooni tulemustega. Valu intensiivsuse erinevus 72 tunni möödudes võrreldes triamtsinoloonatsetoniidiga ($-10,2$ mm, $p=0,0208$) ning järgnevate hoogude esinemise riski vähenemine (Riski suhe 0,39, $p=0,0047$ 24 nädala möödudes) oli statistiliselt oluline.

Tõhususe tulemused palju kitsama alarühma kohta, kuhu kuulusid hetkel hüperurikeemiavastast ravi saavad patsiendid ($N=62$), on toodud tabelis 5. Ravi kanakinumabiga vähendas hüperurikeemiavastast ravi saavatel patsientidel, kes ei saanud kasutada MSPVA-sid ega kolhitsiini, valu ja järgnevate hoogude esinemise riski, kuigi kirjeldatud erinevus võrreldes triamtsinoloonatsetoniidiga oli vähem väljendunud kui üldises uuringupopulatsioonis.

Tabel 5 Tõhusus üldises uuringupopulatsioonis ja alarühmas, kus hetkel hüperurikeemiavastast ravi saavad patsiendid ei saanud kasutada MSPVA-sid ega kolhitsiini

Tõhususe tulemusnäitaja	Üldine uuringupopulatsioon; N=454	Ei saa kasutada MSPVA-sid ja kolhitsiini, koos hüperurikeemiavastase raviga; N=62
Podagrahoogude ravi mõõdetuna valu intensiivsuse (VAS) järgi 72 tunni möödudes		
Vähima ruutkeskmise eeldatav erinevus triamtsinoloonatsetoniidiga	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
1-poolne p-väärtus	p < 0,0001*	p=0,2798
Järgnevate podagrahoogude riski vähenemine mõõdetuna esimese uue ägenemiseni kuluva aja järgi (24 nädala jooksul)		
Riskitiheduste suhe võrreldes triamtsinoloonatsetoniidiga	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
1-poolne p-väärtus	p < 0,0001*	p=0,2337
* Märgib olulist p-väärtust ≤ 0,025		

Ohutusandmed näitasid kanakinumabi kõrvaltoimete esinemise tõusu võrreldes triamtsinoloonatsetoniidiga, 66% vs 53% patsientidest esines 24 nädala jooksul mingi kõrvaltoime ja 20% vs 10% patsientidest esines infektsiooniga seotud kõrvaltoime.

Eakad patsiendid

Üldiselt oli kanakinumabi efektiivsuse, ohutuse ja taluvuse profiil eakatel ≥ 65 aasta vanustel patsientidel võrreldav < 65 aasta vanuste patsientidega.

Kusihappetaset vähendavat ravi (ULT) saavad patsiendid

Kliinilistes uuringutes on kanakinumabi ohutult manustatud koos ULT-ga. Üldises uuringupopulatsioonis oli ULT patsientidel ravitulemus (valu vähenemine ja järgnevate podagra ägenemiste riski vähenemine) vähem väljendunud kui mitte ULT patsientidel.

Immunogeensus

Umbes 1,5%-l kanakinumabi CAPS, 3%-l SJIA ja 2%-l podagra raviks kasutanud patsientidest kirjeldati kanakinumabi vastaste antikehade esinemist. Neutraliseerivad antikehi ei täheldatud. Antikehade tekke ja kliinilise vastuse ega kõrvalnähtude esinemise vahel ei ilmnenud selget korrelatsiooni.

TRAPS, HIDS/MKD ja FMF patsientidel, keda raviti 16 nädala jooksul annustega 150 mg ja 300 mg, ei täheldatud kanakinumabi vastaste antikehade esinemist. Samuti ei täheldatud täiskasvanu eas alanud Stilli tõve korral kanakinumabi vastaseid antikehi.

Immuunvastuse tuvastamine sõltub suuresti kasutatava analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest ning testimistingimustest. Nendel põhjustel võib kanakinumabi vastaste antikehade esinemissageduse võrdlus teiste ravimite vastaste antikehade esinemissagedusega olla eksitav.

Lapsed

Müügiloo hoidja on läbi viinud neli kanakinumabi uuringuplaani lastel (CAPSi, SJIA, FMFi – HIDSi/MKD ja TRAPSi kohta). Seda ravimite omaduste kokkuvõtet on kanakinumabi laste uuringust saadud tulemustega täiendatud.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama kanakinumabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta podagra korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

CAPS

Imendumine

Kanakinumabi maksimaalne kontsentratsioon seerumis ($C_{\max}$) saabus ligikaudu 7 päeva pärast ühekordse 150 mg annuse nahaalust manustamist täiskasvanud CAPS patsientidele. Keskmine terminaalne poolväärtusaeg oli 26 päeva. Pärast ühekordset subkutaanset 150 mg annust olid keskmisel CAPS patsiendil (70 kg) $C_{\max}$ ja lõpmatuseni ekstrapoleeritud kõvera alune pindala (AUC_{inf}) 15,9 mikrogrammi/ml ja 708 mikrogrammi*d/ml. Subkutaanselt manustatud kanakinumabi absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt 66%. Ekspositsiooni parameetrid (nagu AUC ja $C_{\max}$) suurenesid proportsionaalselt annusega annusevahemikus 0,30...10,0 mg/kg manustatuna veenisisesse infusiooni teel või 150...600 mg subkutaansel süstimisel. Manustades iga 8 nädala järel subkutaanselt 150 mg (või vastavalt 2 mg/kg) olid eeldatavad tasakaalukontsentratsiooni väärtused ($C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) kaalukategoorias 40...70 kg (6,6 mikrogrammi/ml, 24,3 mikrogrammi/ml, 767 mikrogrammi*d/ml) veidi kõrgemad võrreldes kaalukategooriatega < 40 kg (4,0 mikrogrammi/ml, 19,9 mikrogrammi/ml, 566 mikrogrammi*d/ml) ja > 70 kg (4,6 mikrogrammi/ml, 17,8 mikrogrammi/ml, 545 mikrogrammi*d/ml). Oodatav akumulatsiooni määr oli 1,3–kordne pärast 6–kuulist 150 mg kanakinumabi subkutaanset manustamist iga 8 nädala järel.

Jaotumine

Kanakinumab seondub seerumis IL-1 beetaga. Kanakinumabi jaotusruumala (V_{ss}) varieerus sõltuvalt kehakaalust. Hinnanguliselt oli see 70 kg kaaluvatel CAPS patsientidel 6,2 liitrit.

Eritumine

Kanakinumabi näiv kliirens (CL/F) tõuseb koos kehakaaluga. Hinnanguliselt on see 70 kg kaaluval CAPS patsiendil 0,17 l/d ja 33 kg kaaluval SJIA patsiendil 0,11 l/d. Pärast kehakaalust tulenevate erinevuste arvestamist ei olnud CAPS ja SJIA patsientide vahel kliiniliselt olulisi erinevusi kanakinumabi farmakokineetilistes parameetrites.

Korduva manustamise järgselt ei täheldatud kliirensi kiirenemist ega kanakinumabi farmakokineetiliste parameetrite ajast sõltuvat muutust. Pärast kehakaalu järgi korrigeerimist ei täheldatud soo ega vanusega seotud farmakokineetilisi erinevusi.

TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Biosaadavust TRAPSi, HIDSi/MKD ja FMFi patsientidel ei ole eraldi määratud. Näiv kliirens (CL/F) TRAPSi, HIDSi/MKD ja FMFi populatsioonis kehakaaluga 55 kg (0,14 l/d) oli vastavuses CAPS populatsiooniga kehakaaluga 70 kg (0,17 l/d). Näiv jaotusruumala (V/F) oli 55 kg kaaluvatel patsientidel 4,96 l.

Korduval subkutaansel 150 mg manustamisel iga 4 nädala järel oli kanakinumabi minimaalne kontsentratsioon 16. nädalal ($C_{\min}$) hinnanguliselt $15,4 \pm 6,6$ mikrogrammi/ml. Hinnanguline püsikontsentratsiooni faasi AUC_{tau} oli $636,7 \pm 260,2$ mikrogrammi*d/ml.

Stilli töbi (SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli töbi)

SJIA patsientidel ei ole biosaadavust eraldi määratud. Näiv kliirens kehakaalu kohta (CL/F kg kohta) oli võrreldav SJIA ja CAPS populatsioonis (0,004 l/d kg kohta). Näiv jaotusruumala kehakaalu kohta (V/F kg kohta) oli 0,14 l/kg. Täiskasvanu eas alanud Stilli tõvega patsientide vähesed farmakokineetika andmed viitavad kanakinumabi sarnasele farmakokineetikale võrreldes SJIA ja teiste patsiendipopulatsioonidega.

Pärast 4 mg/kg korduvat manustamist iga 4 nädala järel oli kanakinumabi akumulatsiooni määr SJIA patsientidel 1,6–kordne. Püsikontsentratsioon saavutati pärast 110 päeva. $C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$ ja $AUC_{ss,4w}$

üldised oodatavad keskmised väärtused ($\pm$ SD) olid vastavalt $14,7 \pm 8,8$ mikrogrammi/ml, $36,5 \pm 14,9$ mikrogrammi/ml ja $696,1 \pm 326,5$ mikrogrammi*d/ml.

AUC_{ss} oli vanuserühmades 692, 615, 707 ja 742 mikrogrammi*d/ml vastavalt 2...3, 4...5, 6...11, ja 12...19 aastastel. Vanuse järgi rühmitades ilmnes väiksemas kaalukategoorias (≤ 40 kg) madalam ($30\ldots 40\%$) $C_{min,ss}$ ekspositsiooni mediaanväärtus ($11,4$ vs 19 mikrogrammi/ml) ja AUC_{ss} (594 vs 880 mikrogrammi*d/ml) võrreldes suurema kaalukategooriaga (> 40 kg).

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on kanakinumabi farmakokineetilised omadused noorte täiskasvanud SJIA patsientide alarühmas vanuses 16 kuni 20 aastat sarnased farmakokineetiliste omadustega alla 16-aastastel. Oodatavad kanakinumabi püsikontsentratsiooni väärtused 4 mg/kg (maksimaalselt 300 mg) annusetaseme juures olid üle 20-aastastel ja alla 20-aastastel SJIA patsientidel samaväärsed.

Podagra patsiendid

Podagra patsientide hulgas ei ole iseseisvalt biosaadavust määratud. Näiv kliirens kg kehakaalu kohta (CL/F kg kohta) oli võrreldav podagra ja CAPS rühma vahel ($0,004$ l/d/kg). Keskmise ekspositsioon tüüpilisel podagra patsiendil (93 kg) pärast ühekordset subkutaanset 150 mg annust (C_{max} : $10,8$ mikrogrammi/ml ja AUC_{inf} : 495 mikrogrammi*d/ml) oli madalam kui tüüpilisel 70 kg CAPS patsiendil ($15,9$ mikrogrammi/ml ja 708 mikrogrammi*d/ml). See on kooskõlas kirjeldatud CL/F tõusuga olenevalt kehakaalust.

Oodatav akumulatsiooni määr oli $1,1$ –kordne pärast 150 mg subkutaanset manustamist iga 12 nädala järel.

Lapsed

4-aastasetel ja vanematel lastel saabus kanakinumabi maksimaalne kontsentratsioon $2\ldots 7$ päeva (T_{max}) pärast 150 mg või 2 mg/kg ühekordset subkutaanset manustamist. Terminaalne poolväärtusaeg jäi vahemikku $22,9\ldots 25,7$ päeva, mis on sarnane täiskasvanutel täheldatud farmakokineetiliste omadustega. Populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsi põhjal oli kanakinumabi farmakokineetika lastel vanuses 2 kuni < 4 aastat sarnane patsientidega, kes olid 4-aastased või vanemad. Hinnanguliselt langes vanusega subkutaanse imendumise määr ja tundus olevat kiireim kõige nooremate patsientide puhul. Vastavalt oli nooremate SJIA patsientide ($2\ldots 3$ -aastased) puhul T_{max} väiksem ($3,6$ päeva) võrreldes vanemate SJIA patsientidega ($12\ldots 19$ -aastased; T_{max} 6 päeva). Biosaadavust (AUC_{ss}) see ei mõjutanud.

Täiendav kanakinumabi farmakokineetika analüüs 6 CAPS diagnoosiga alla 2 -aastasel lapsel näitas, et farmakokineetika on sarnane lastega vanuses $2\ldots 4$ aastat. Populatsiooni farmakokineetilise mudeldamise põhjal on 2 mg/kg manustamisel oodatav plasmakontsentratsioon sarnane CAPS diagnoosiga laste kõikides vanuserühmades, kuid võrreldes täiskasvanutega (150 mg annus) oli väga madala kehakaaluga lastel (nt 10 kg) plasmakontsentratsioon ligikaudu 40% väiksem. See tulemus on vastavuses plasmakontsentratsioonidega, mida täheldati suurema kehakaaluga CAPS diagnoosiga patsientidel.

TRAPSi, HIDSi/MKD ja FMFi patsientidel olid raviaine kontsentratsioonide parameetrid (minimaalsed kontsentratsioonid) vastavuses kõikides vanuserühmades alates 2 kuni < 20 aastast pärast kanakinumabi subkutaanset manustamist 2 mg/kg iga 4 nädala järel.

Farmakokineetilised omadused on CAPSi, TRAPSi, HIDSi/MKD, FMFi ja SJIA patsientide populatsioonides sarnased.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei täheldatud võrreldes täiskasvanud < 65 aasta vanuste patsientidega muutusi farmakokineetika parameetrites tuginedes kliirensile või jaotusruumalale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ristreaktiivsuse, korduvtoksilisuse, immunitoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kanakinumabiga ei ole spetsiifilisi kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E 421)

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Polüsorbaat 80 (E 433)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal

3 aastat.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks peab ravimpreparaadi ära kasutama kohe pärast esmast avamist.

Pen-süstel

3 aastat.

Pärast külmpapist väljavõtmist kasutada ära 14 päeva jooksul (kuid mitte peale kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“). Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Viaal

Hoida külmpapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pen-süstel

Hoida külmpapis (2 °C...8 °C).

Pärast külmpapist väljavõtmist kasutada ära 14 päeva jooksul (kuid mitte peale kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“). Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal

Süstelahus (lamineeritud klorobutüülkummist) korgi ja (alumiiniumist) äratõmmatava sulguriga viaalis (I tüüpi klaasist viaal).

1 viaali sisaldavad pakendid.

Pen-süstel

Süstelahus pen-süstlis on saadaval ühekordseks kasutamiseks ette nähtud süstlina, mis on asetatud kolmnurga-kujulisse läbipaistva akna ja etiketiga pen-süstlisse. Süstal pen-süstli sees on 1-milliliitrine klaasist süstal, millel on kinnitatud nõel (27G x 0,5) ja jäik stüreenbutadieenkummist nõelakate, millel on silikoonkattega kolvi punnkork, mis on kaetud isoleerkilega.

Pakendid sisaldavad 1 pen-süstlit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaal

Ilaris 150 mg/ml süstelahus on pakendatud üksikannustena viaalidesse.

Lahustamise juhised

Enne süstimist laske viaalil soojeneda toatemperatuurile. Lahus peab olema praktiliselt ilma nähtavate osakesteta ning selge kuni opalestseeruv. Lahus peab olema värvitu või võib olla kergelt pruunikaskollast värvi. Kasutades 18 G või 21 G x 2-tollist (või sarnast, mis on saadaval) nõela ja 1 ml süstalt, tõmmake aeglaselt süstlasse manustamiseks vajalik kogus. Kui vajalik kogus on süstlas, eemaldage lahuse viaalist tõmbamiseks kasutatud nõel ning kinnitage süstlale 27 G x 0,5-tolline (või sarnane, mis on saadaval) nõel ning koheselt süstige lahus subkutaanselt. Üksikasjalik kasutusjuhend on pakendi infolehes.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pen-süstel

Ilaris 150 mg süstelahus on pakendatud üksikannustena pen-süstlitesse.

Kasutamisharjutused

Pärast pakendi külmkapist võtmist lasta pen-süstlil 30 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (mitte üle 30 °C).

Enne kasutamist on soovitatav pen-süstlit visuaalselt kontrollida. Vedelik peab olema selge kuni opalestseeruv. Värvus varieerub värvitust kuni kergelt pruunikaskollaka värvuseni. Võite näha väikest õhumulli, mis on normaalne. Ärge kasutage, kui vedelik sisaldab silmaga nähtavaid osakesi või on selgelt pruuni värvi. Üksikasjalik kasutusjuhend on pakendi infolehes.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

Viaal

EU/1/09/564/004

Pen-süstel

EU/1/09/564/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. oktoober 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. juuni 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Süstelahus

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

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

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

Süstelahus pen-süstlis

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaluanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaluannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab, et enne ravimi turule toomist on kõikidele arstidele, kes hakkavad Ilarist välja kirjutama/kasutama, antud arsti teabepakett, mis sisaldab järgmist:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Patsiendikaart

Patsiendikaart

Riski minimeerimise lisameetme põhisõnumid

Patsientidele antakse patsiendikaart, mis hoiatab neid kanakinumabi kasutamisega seotud riskidest, näiteks infektsiooniriskist.

Haridusmaterjalid patsientidele

Ilarise ohutu ja tõhusa kasutamise arusaamise suurendamiseks peavad arstid andma patsiendile või tema hooldajale patsiendikaardi, milles on järgmised aspektid:

Sisu: Patsiendikaart

Infektsioon

- Kanakinumabi kasutamisega seotud infektsioonide, sealhulgas tõsiste infektsioonide suurenenud risk.
- Vajadus teavitada tervishoiuteenuse osutajat ja pöörduda viivitamatult arsti poole, kui patsiendil tekib üle 3 päeva kestev palavik või muud sümptomid, mis võivad olla põhjustatud infektsioonist, näiteks: (A) pikaajaline palavik, köha või peavalu; (B) paikne punetus, soojatunne või paistetud nahal; või (C) püsiv köha, kehakaalu langus ja väike palavik.
- Perioodilise palaviku sündroomide ja Stilli tõve korral: ei ole soovitatav ravida kanakinumabiga, kui patsiendil on aktiivne infektsioon, mis vajab meditsiinilist sekkumist.
- Podagra korral: ei ole soovitatav ravida kanakinumabiga, kui patsiendil on aktiivne infektsioon.

Vaktsineerimine

- Patsientide vajadus rääkida arstiga vaktsineerimisest, mida nad võivad vajada enne ravi alustamist kanakinumabiga.

Rasedus

- Kui te kasutasite kanakinumabi raseduse ajal, on tähtis, et te annaksite sellest lapse arstile või õele teada enne, kui teie last vaktsineeritakse. Teie last ei tohi vaktsineerida elusvaktsiinidega enne, kui on möödunud vähemalt 16 nädalat teile süstitud kanakinumabi viimasest annusest enne sünnitust.

Makrofaagide aktiveerumise sündroom (ainult Stilli tõve korral)

- Stilli tõvega patsientidel võib tekkida seisund, mida nimetatakse makrofaagide (teatud tüüpi vere valgeliblede) aktiveerumise sündroomiks (MAS), mis võib olla eluohtlik. Patsiente jälgitakse teadaolevate MAS-i vallandajate suhtes, sealhulgas infektsioonid ja Stilli tõve süvenemine.

Lisaks on tervishoiutöötajatel materjalil vaba ruum patsientide ja kanakinumabi ravi üksikasjade sisestamiseks (annus, kanakinumabi esimese annuse manustamise kuupäev jne) ning vaba ruum väljakirjutaja andmete jaoks.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ilaris 150 mg/ml süstelahus
canakinumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 150 mg kanakinumabi 1 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: mannitool, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne
Ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Kasutada kohe pärast esmast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/09/564/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ilaris 150 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Ilaris 150 mg/ml süstelahus
canakinumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP – pen-süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ilaris 150 mg süstelahus pen-süstlis
canakinumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 150 mg kanakinumabi 1 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: mannitool, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 SensoReady pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne
Ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: .../.../....

Pärast külmkapist väljavõtmist kasutada ära 14 päeva jooksul (kuid mitte peale kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“). Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/09/564/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ilaris 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Ilaris 150 mg süstelahus
canakinumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

SensoReady pen-süstel

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ilaris 150 mg/ml süstelahus kanakinumab (*canakinumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Koos selle infolehega antakse teile patsiendikaart, mis sisaldab olulist ohutusteavet, millest peate olema teadlik enne ravi ja ravi ajal Ilarisega.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ilaris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ilarise kasutamist
3. Kuidas Ilarist kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ilarist säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ilaris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ilaris

Ilaris sisaldab toimeainet kanakinumab, see on monoklonaalne antikeha, mis kuulub ravimite rühma, mida kutsutakse interleukiini inhibiitoriteks. See blokeerib interleukiin-1 beetaks (IL-1 beeta) nimetatud aine aktiivsuse, mida esineb suures koguses põletikuliste haiguste korral.

Milleks Ilarist kasutatakse

Ilaris kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- Perioodilised palaviku sündroomid:
 - Krüopuriiniga seotud perioodilised sündroomid (CAPS),
 - Tuumori nekroosi faktori retseptoriga seotud perioodilised sündroomid (TRAPS),
 - Hüperimmunoglobuliin D sündroom (HIDS)/ mevalonaadi kinaasi puudulikkus (MKD),
 - Perekondlik Vahemere palavik (FMF).
- Stilli tõbi, sealhulgas täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi ja süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (SJIA)
- Podagra

Rohkem teavet nende haiguste kohta leiate allpool.

Perioodilised palaviku sündroomid

Ilarist kasutatakse täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest järgmiste haiguste raviks:

- Krüopuriiniga seotud perioodilised sündroomid (CAPS) – see on autoinflammatoorsete haiguste rühm, kuhu kuuluvad:
 - Muckle-Wells sündroom (MWS),
 - Vastsündinuas algav hulgisüsteemne põletikuline haigus (NOMID), mille nimetus on ka krooniline infantiilne neuroloogiline naha-ja liigeste sündroom (CINCA),
 - Perekondliku külmast tingitud autoinflammatoorse sündroomi (FCAS) / perekondliku külmast tingitud urtikaaria (FCU) rasked vormid, mille sümptomid ületavad külmast tingitud urtikaarse nahalööbe.
- Tuumori nekroosi faktori retseptoriga seotud perioodilised sündroomid (TRAPS),
- Hüperimmunoglobuliin D sündroom (HIDS), mida teatakse ka kui mevalonaadi kinaasi puudulikkus (MKD),

- Perekondlik Vahemere palavik (FMF): Ilarist kasutatakse perekondliku Vahemere palaviku raviks. Ilarist kasutatakse vajadusel koos kolhitsiiniga.

Perioodilise palaviku sündroomiga (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ja FMF) patsientidel toodab organism liiga palju IL-1 beetat. See võib põhjustada palavikku, peavalu, väsimust, nahalöövet või liiges- ja lihasvalu. Blokeerides IL-1 beeta aktiivsuse, võib Ilaris neid sümptomeid vähendada.

Stilli tõbi

Ilarist kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel aktiivse Stilli tõve raviks, sealhulgas täiskasvanu eas alanud Stilli tõve ja süsteemse juveniilise idiopaatilise artriidi (SJIA) raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kui teised ravimid ei ole toiminud piisavalt hästi. Ilarist võib kasutada üksi või koos metotreksaadiga.

Stilli tõbi, sealhulgas SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi on põletikulised haigused, mis põhjustavad ühes või mitmes liigeses valu, paistetust ja põletikku, aga ka nahalöövet ja palavikku. Stilli tõve põletikus on oluline osa põletikku soodustaval valgul, mida kutsutakse IL-1 beetaks. Ilaris blokeerib IL-1 beeta, mis võib Stilli tõve nähte ja sümptomeid vähendada.

Podagra

Ilarist kasutatakse täiskasvanutel sagedaste podagrahoogude raviks, kui teised ravimid ei ole olnud piisavalt tõhusad.

Podagrat põhjustab kusi happesoola kristallide moodustumine. Need kristallid põhjustavad ülemäära IL-1 beeta tootmist, mis võib viia äkilise tugeva valu, punetuse, kuumatunde ja turseni liigeses (seda nimetatakse ka podagrahooks). IL-1 beeta aktiivsuse blokeerimisega võib Ilaris viia nende sümptomite paranemiseni.

2. Mida on vaja teada enne Ilarise kasutamist

Ilarist ei tohi kasutada

- kui olete kanakinumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on või arvate, et teil on äge ja raske infektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ilarise kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui midagi järgnevast loetletust kehtib teie kohta:

- kui te põete praegu mõnda infektsiooni või teil on esinenud korduvaid infektsioone või haigusi, näiteks teadaolev madal valgete vereliblede tase, mis muudavad teid infektsioonide suhtes rohkem vastuvõtlikuks;
- kui teil on praegu või on kunagi olnud tuberkuloos või otsene kokkupuude inimesega, kellel on äge tuberkuloos. Teie arst võib spetsiifilise testiga kontrollida, kas teil on tuberkuloos;
- kui teil esineb maksatalitluse häire nähud, nagu naha ja silmavalgete kollasus, iiveldus, isutus, tumedat värvi uriin või heledat värvi väljaheide;
- kui teid on vaja vaksineerida. Ilarise ravi ajal on soovitatav vältida elusvaktsiinideks nimetatud vaktsiinidega vaksineerimist (vt ka „Muud ravimid ja Ilaris“);
- Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80 ühes ml-s süstelahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Võtke kohe ühendust oma arstiga

- kui teil on pärast Ilarise võtmist tekkinud ebatüüpiline, ulatuslik lööve või nahaketendus. Raske ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega on harva tekkinud seoses Ilaris-raviga, peamiselt patsientidel, kellel on süsteemne juveniilne idiopaatilise artriit (sJIA). Kui märkate ebatüüpilist, ulatuslikku löövet, mis võib tekkida koos kõrge kehatemperatuuri ja lümfisõlmede suurenemisega, pöörduge arsti poole.

Stilli tõbi

- Stilli tõvega patsientidel võib kujuneda seisund, mida kutsutakse makrofaagide aktiveerumise sündroomiks (MAS), mis võib olla eluohtlik. Teie arst jälgib teid võimalike MASi vallandavate faktorite suhtes, nende hulgas infektsioonid ja Stilli tõve taasaktiveerumine (ägenemised).

Jälgitavus

Iga kord kui teile/teie lapsele väljastatakse uus Ilarise karp, on oluline üles märkida ravimi nimetus ja manustamiskuupäev koos partii numbriga ning hoida seda teavet kindlas kohas.

Lapsed ja noorukid

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ja SJIA:** Ilarist võib kasutada 2 aastastel ja vanematel lastel.
- **Podagra:** Ilarist ei soovitata lastele ega noorukitele, kes on nooremad kui 18 aastat.

Muud ravimid ja Ilaris

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- **Elusvaktsiinid:** Kui teid ravitakse Ilarisega, on soovitatav vältida elusvaktsiinideks nimetatud vaktsiinidega vaktsineerimist. Arst võib soovida tutvuda teie vaktsinatsioonikaardiga ja manustada teile enne Ilarisega ravi alustamist vaktsiini, mis on jäänud manustamata. Kui te vajate Ilarisega ravi alustamise järgselt elusvaktsiinidega vaktsineerimist, rääkige sellest oma arstile. Tavaliselt tuleb enne elusvaktsiini tegemist oodata 3 kuu möödumist viimasest Ilarise süstest ja enne järgmist süsti oodata vähemalt 3 kuud.
- Koos Ilarisega ei tohi kasutada ravimeid, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitoriteks, nagu etanersept, adalimumab või infliksimab. Neid kasutatakse valdavalt reumaatiliste ja autoimmuunhaiguste raviks. Neid ei tohi koos Ilarisega kasutada, sest selle tagajärjel võib suurendada oht infektsioonide tekkeks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Teil soovitatakse hoiduda rasestumisest ning te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast kaitset Ilarisega ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast Ilarise ravi. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui olete rase, kahtlustate rasedust või planeerite last saada. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Ilarise kasutamisega raseduse ajal.
- Kui te kasutate Ilarist raseduse ajal, peate sellest teavitama oma lapse arsti või meditsiiniõde enne vaktsineerimiste alustamist. Teie last ei tohi vaktsineerida elusvaktsiinidega enne, kui on möödunud vähemalt 16 nädalat viimasest Ilarise annusest, mis teile raseduse ajal tehti.
- Ei ole teada, kas Ilaris eritub inimese rinnapiima. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Ilarise kasutamisega enne rinnaga toitmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ilaris võib põhjustada teil pöörlemistunnet (pearinglus või vertigo) või tugevat väsimust (asteenia). Seda tuleb arvesse võtta kui plaanite tegevusi, mis nõuavad tähelepanuvõimet või motoorseid oskuseid. Kui teil tekib pöörlemistunne või väsimustunne, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või tööriistu enne, kui ennast jälle hästi tunnete.

3. Kuidas Ilarist kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teavitage arsti oma seisundist ja kõigist haigusnähtudest enne kui te kasutate või teile manustatakse Ilarist (vt lõik 2). Teie arst võib vajadusel otsustada ravi edasi lükata või katkestada.

Ilaris on mõeldud subkutaanseks ehk naha alla manustamiseks. See tähendab, et seda süstitakse lühikese nõelaga nahaalusesse rasvkoesse.

Kui teil on podagra, jälgib teie ravi spetsiaalse väljaõppega arst. Ilarist peab süstima ainult tervishoiutöötaja.

Kui teil on CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF või Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi või SJIA), võite te Ilarist endale ise süstida pärast õpetuse saamist või süstib teid hooldaja.

Kui palju Ilarist kasutada

Krüopuriiniga seotud perioodilised sündroomid (CAPS)

Ilarise soovitatav algannus põhineb kehakaalul:

- *Täiskasvanud ja 4-aastased või vanemad lapsed:*
 - 150 mg patsientidele, kes kaaluvad üle 40 kg
 - 2 mg/kg patsientidele, kes kaaluvad 15 kg kuni 40 kg
 - 4 mg/kg patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 7,5 kg kuni 15 kg
- *2 kuni 3 aasta vanused lapsed:*
 - 4 mg/kg patsientidele kehakaaluga vähemalt 7,5 kg

Ilarist süstitakse ühekordse annusena iga 8 nädala järel.

- Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 7 päevaga, võib arst kaaluda teile täiendava annuse (150 mg või 2 mg/kg) manustamist.
- Kui te pärast teise annuse manustamist saavutate piisava ravivastuse, jätkatakse teie ravi annusega 300 mg või 4 mg/kg iga 8 nädala järel.
- Kui te ei saavuta pärast teise annuse manustamist piisavat ravivastust, võib arst kaaluda teile kolmanda Ilarise 300 mg või 4 mg/kg annuse manustamist.
- Kui te pärast kolmanda annuse manustamist saavutate piisava ravivastuse, jätkatakse teie ravi annusega 600 mg või 8 mg/kg iga 8 nädala järel.

Lastele, kelle algannus on 4 mg/kg ja kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust 7 päevaga, võib arst kaaluda teise 4 mg/kg annuse manustamist. Kui laps saavutab sellega piisava ravivastuse, võib ravi jätkata annusega 8 mg/kg iga 8 nädala järel.

Tuumori nekroosi faktori retseptoriga seotud perioodilised sündroomid (TRAPS), hüperimmunoglobuliin D sündroom (HIDS)/mevalonaadi kinaasi puudulikkus (MKD) ja perekondlik Vahemere palavik (FMF)

Ilarise soovitatav algannus põhineb kehakaalul:

- *Täiskasvanud ja 2-aastased või vanemad lapsed*
 - 150 mg patsientidele, kes kaaluvad üle 40 kg
 - 2 mg/kg patsientidele, kes kaaluvad 7,5 kg kuni 40 kg

Ilarist süstitakse ühekordse annusena iga 4 nädala järel.

- Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 7 päevaga, võib arst kaaluda teile täiendava annuse (150 mg või 2 mg/kg) manustamist.
- Kui te sellega saavutate piisava ravivastuse, jätkatakse teie ravi annusega 300 mg või 4 mg/kg iga 4 nädala järel.

Stilli tõbi (SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi)

Soovitatav Ilarise annus Stilli tõvega patsientidele kehakaaluga 7,5 kg ja rohkem on 4 mg/kg (maksimaalselt kuni 300 mg). Ilarist süstitakse ühekordse annusena iga 4 nädala järel.

Podagra

Teie arst arutab teiega vajadust alustada või kohandada kusihaigust langetavat ravi, et alandada kusihaigust teie veres.

Soovituslik Ilarise annus täiskasvanud podagra patsientidel on 150 mg üksikannusena manustatuna podagrahoog ajal.

Kui teil on vajalik korduv ravi Ilarisega ja eelmine annus leevendas teie seisundit, peate te enne järgmist annust ootama vähemalt 12 nädalat.

Ilarise ise süstimine või patsiendile Ilarise süstimine

Kui teil on CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF või Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi või SJIA), või te olete sellise seisundiga patsiendi hooldaja, võite Ilarist ise süstida pärast õige süstimistehnika õppimist.

- Patsient või hooldaja otsustavad koos arstiga, kes hakkab Ilarist süstima.
- Arst või meditsiiniõde näitab, kuidas ravimit süstimise teel manustada.
- Ärge püüdke ravimit ise süstimise teel manustada, kui te ei ole saanud vastavalt õpetust või kui te ei ole kindel, kuidas seda teha.
- Ilaris 150 mg/ml süstelahus on pakendatud üksikannustena viaalidesse ühekaupa kasutamiseks.
- Ärge kunagi kasutage allesjäänud lahust uuesti.

Juhised selle kohta, kuidas Ilarist süstimise teel manustada, leiate lõigust „Kasutamishand“ selle infolehe lõpus. Küsimuste korral rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui kaua tuleb Ilarist kasutada

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF või Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi või SJIA):** Ilarise kasutamist tuleb jätkata senikaua, kui arst soovib.
- **Podagra:** Kui teil on podagrahoog, saate te ühekordse annuse Ilarist. Kui teil esineb uus hoog, võib teie arst kaaluda võimalust manustada teile uus annus Ilarist aga mitte varem kui 12 nädala möödudes eelmisest annusest.

Kui te kasutate Ilarist rohkem, kui ette nähtud

Kui te süstite kogemata soovitatust suurema annuse Ilarist, ei kaasne sellega tõenäoliselt midagi tõsist, kuid te peate informeerima oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde niipea kui võimalik.

Kui te unustate Ilarist kasutada

Kui teil on CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF või Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi või SJIA) ja olete unustanud Ilarise annuse süstida, süstige järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Seejärel rääkige arstiga, et arutada, millal tuleks süstida järgmine annus. Seejärel jätkate te süsteid soovitatava ajavahemiku järel nagu varem.

Kui te lõpetate Ilarise kasutamise

Kui te ravi Ilarisega lõpetate, võib haigus süveneda. Ärge lõpetage Ilarise kasutamist enne kui arst seda ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Kui teil tekib mõni allpool nimetatud kõrvaltoimetest, rääkige kohe oma arstiga.

- Palavik, mis kestab üle 3 päeva või muud sümptomid, mis võivad viidata tõsisele infektsioonile. Sealhulgas värisemine, külmavärinad, halb enesetunne, isutus, valud, tüüpiliselt seoses järsu haigestumisega, kurguvalu või suuhaavandid, köha, rögaeritus, valu rinnus, hingamisraskus, kõrvavalu, kaua kestev peavalu või naha piirdunud punetus, soojatunne või turse või sidekoepõletik (tselluliit). Need sümptomid võivad ilmneda tõsise infektsiooni tagajärjel või ebatavalise infektsiooni (oportunistliku infektsiooni) tagajärjel või olla seotud vere valgeliblede madala tasemega (kutsutakse leukopeeniaks või neutropeeniaks). Vajadusel võib teie arst regulaarselt kontrollida teie verenäitusid.
- Allergilised reaktsioonid koos lööbe, sügelemise ning nõgestõvega. Hingamis- või neelamisraskus, uimasus, ebatavaline südamepekslemise tunne (palpitatsioonid) või madal vererõhk.

Ilarise muude kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- Erinevat tüüpi infektsioonid. Nendeks võivad olla:
 - Hingamisteede infektsioonid, nagu rindkere infektsioonid, gripp, kurguvalu, vesine nohu, ninakinnisus, aevastamine, survetunne või valu põskedes või otsmikul palavikuga või ilma (kopsupõletik, bronhiit, gripp, sinusiit, riniit, farüngiit, tonsilliit, nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon).
 - Teised infektsioonid, nagu kõrvainfektsioon, nahainfektsioon (tselluliit), kõhuvalu ja iiveldus (gastroenteriit) ning valulik ja sage urineerimine koos palavikuga või ilma (kuseteede infektsioon).
- Valu ülakõhus.
- Valu liigestes (artralgia).
- Vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia).
- Neerufunktsiooni analüüsi ebanormaalsed tulemused (renaalse kreatiniini kliirensi langus, proteiinuuria).
- Süstekoha reaktsioon (punetus, turse, soojatunne ja sügelus).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Kandidiaas – tupe pärmseenenakkus (vulvovaginaalne kandidiaas).
- Pearinglusetunne, pöörlemistunne (pearinglus või vertigo).
- Selja- või lihasvalu.
- Nõrkus või tugev väsimuse tunne (kurnatus, asteenia).
- Infektsioonide eest kaitsvate vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenid)
- Triglutseriidide ebanormaalne tase veres (rasvade ainevahetuse häire).
- Normist kõrvalekaldunud maksafunktsiooni testide tulemused (transaminaaside taseme tõus) või kõrge vere bilirubiinisaldus naha ja silmade kollasusega koos või ilma (hüperbilirubineemia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- Kõrvetised (gastroösofageaalne reflukshaigus).
- Veritsuse eest kaitsvate vererakkude (trombotsüüdid) arvu vähenemine.

Kui märkate mistahes nendest loetletud sümptomitest, rääkige sellest otsekohe oma arstile või oma lapse arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ilarist säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Viaal hoida välispakendis valguse eest kaitstult.
- Lahus tuleb kasutada kohe pärast esmast viaali korgi läbistamist nõelaga.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus ei ole selge kuni kütlev või sisaldab võõrosakesi.
- Kohe pärast süste tegemist tuleb kasutamata jäänud lahus ära visata.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ilaris sisaldab

- Toimeaine on kanakinumab. Üks viaal sisaldab 150 mg kanakinumabi 1 ml-s lahuses.
- Teised koostisosad on mannitool, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (vt lõik 2), süstevesi.

Kuidas Ilaris välja näeb ja pakendi sisu

- Ilaris on süstelahus 2 ml klaasist viaalis.
- Süstelahus on selge kuni opalestseeruv ning värvitu kuni kergelt pruunikaskollane. Ärge kasutage, kui vedelik sisaldab silmaga nähtavaid osakesi, on hägune või selgelt pruun.
- Ilaris on saadaval pakendis, mis sisaldab ühte viaali.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Ilaris süstelahuse kasutusjuhend

Lugege see juhend lõpuni, enne kui alustate ravimi süstimist.

- On väga oluline, et te ei süsti ennast ise enne, kui teile on tervishoiutöötaja teinud vastava väljaõppe.
- Vt ka lõik 3 „Ilarise ise süstimine või patsiendile Ilarise süstimine“.

Enne alustamist lugege põhjalikult läbi järgnevad juhised.

Oluline ettevalmistus

- Leidke puhas koht ettevalmistumiseks ja enda süstimiseks.
- Peske käsi vee ja seebiga, kuivata puhta rätikuga.
- Pärast viaali välja võtmist külmkapist kontrollige kõlblikkusaega viaalil. Ärge kasutage pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Laske avamata viaalil seista 10 minutit, et viaali sisu soojeneks toatemperatuurile. Ärge proovige viaali kuumutada. Laske sellel iseenesest soojeneda.
- Kasutage alati uusi, avamata nõelu ja süstlaid. Ärge puutuge nõelu ega viaali ülaosa.

Pange valmis vajalikud vahendid

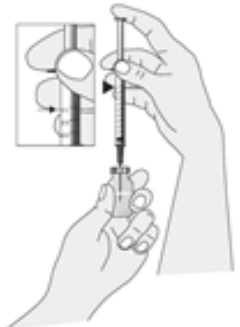
Pakendis on:

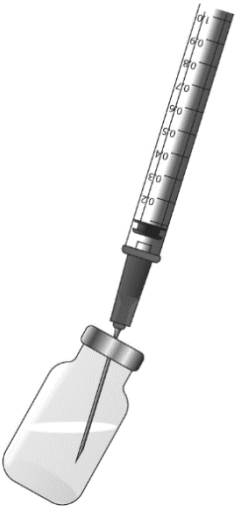
- üks viaal Ilarise süstelahusega (hoida külmkapis)

Pakendis ei ole:

- üks 1,0 ml süstal
- üks nõel (näiteks 18 G või 21 G x 2-tolline või sarnane, mis on saadaval) lahuse võtmiseks viaalist („lahuse võtmise nõel“)
- üks 27 G x 0,5-tolline (või sarnane, mis on saadaval) nõel süstimiseks („süstenõel“)
- alkoholitampoonid
- puhtad, kuivad vatitupsud
- plaaster
- sobiv konteiner kasutatud nõelade, süstla ja viaali hävitamiseks (teravate esemete konteiner)

Süstimiseks ettevalmistumine

	1. Eemaldage Ilarise viaalilt kate. Ärge puudutage viaali korki. Puhastage viaali kummikork alkoholitampooniga. Võtke süstal ja lahuse võtmise nõel ümbrisest välja. - Kinnitage lahuse võtmise nõel süstlale. - Eemaldage lahuse võtmise nõelalt kork. - Suruge lahuse võtmise nõel läbi kummikorgi keskosa Ilarise lahust sisaldavasse viaali.
---	--

	2. Kallutage viaali tagamaks, et süstlasse saab tõmmata vajaliku koguse lahust. MÄRKUS: Vajalik kogus sõltub manustatavast annusest. Tervishoiutöötaja ütleb, milline on teie jaoks õige kogus. 3. Tõmmake süstla kolb aeglaselt õige tähiseni (tervishoiutöötaja määratud süstitav kogus), täites süstla õlarise lahusega. Kui süstlas on õhumulle, eemaldage need vastavalt tervishoiutöötajalt saadud juhiste. Veenduge, et süstlas on õige kogus lahust. 4. Eemaldage süstal ja lahuse võtmise nõel viaalist. (Viaali võib lahust alles jääda). Asetage tagasi lahuse võtmise nõela kate, nagu on juhendanud tervishoiutöötaja või apteeker. Eemaldage lahuse võtmise nõel süstla küljest ja asetage see teravate esemete konteinerisse. 5. Avage süstenõela sisaldav pakend ja kinnitage nõel süstla külge. Alustage koheselt süstimisega.
---	--

Süstimine

	6. Valige süstekoht reie ülaosa-, kõhu-, õlavarre- või tuharapiirkonnas. Ärge valige süstimiseks kohta, kus on lööve või nahavigastus, verevalum või muhk. Mitte süstida armkoesse, sest selle tagajärjel ei pruugi piisav kogus ravimit teie organismi jõuda. Vältige veeni süstimist. 7. Puhastage süstekoht uue alkoholitampooniga. Laske kuivada. Eemaldage kate süstenõelalt. 8. Võtke nahavolt ettevaatlikult sõrmede vahele. Hoidke süstalt 90-kraadise nurga all ja torgake nõel ühe sujuva liigutusega kogu ulatuses naha sisse.
	9. Kui nõel on kogu ulatuses nahas, vajutage süstla kolb aeglaselt alla, kuni silinder on tühi. Vabastage nahavolt ja tõmmake nõel otse välja. Pange nõel ja süstal teravate esemete konteinerisse ilma nõela katmata või seda süstla küljest eemaldamata.

Pärast süstimist

	10. Ärge süstekohta hõõruge. Kui tekib veritsus, asetage süstekohale puhas kuiv vatitampoon ja avaldage kerget survet 1...2 minutit või kuni veritsus on lakanud. Seejärel asetage süstekohale plaaster.
	11. Pange nõelad ja süstal turvaliselt teravate esemete konteinerisse või hävitage need vastavalt tervishoiutöötajalt või apteekrilt saadud juhistele. Ärge kunagi kasutage süstlaid või nõelu korduvalt. 12. Hävitage alles jäänud vett või Ilarise lahust sisaldavad viaalid vastavalt tervishoiutöötajalt või apteekrilt saadud juhistele. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. Ärge kunagi kasutage alles jäänud lahust. Hoidke teravate esemete konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Hävitage see vastavalt tervishoiutöötajalt või apteekrilt saadud juhistele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ilaris 150 mg süstelahus pen-süstlis kanakinumab (*canakinumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Koos selle infolehega antakse teile patsiendikaart, mis sisaldab olulist ohutusteavet, millest peate olema teadlik enne ravi ja ravi ajal Ilarisega.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ilaris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ilarise kasutamist
3. Kuidas Ilarist kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ilarist säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ilaris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ilaris

Ilaris sisaldab toimeainet kanakinumab, see on monoklonaalne antikeha, mis kuulub ravimite rühma, mida kutsutakse interleukiini inhibiitoriteks. See blokeerib interleukiin-1 beetaks (IL-1 beeta) nimetatud aine aktiivsuse, mida esineb suures koguses põletikuliste haiguste korral.

Milleks Ilarist kasutatakse

Ilaris kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- Perioodilised palaviku sündroomid:
 - Krüopuriiniga seotud perioodilised sündroomid (CAPS),
 - Tuumori nekroosi faktori retseptoriga seotud perioodilised sündroomid (TRAPS),
 - Hüperimmunoglobuliin D sündroom (HIDS)/ mevalonaadi kinaasi puudulikkus (MKD),
 - Perekondlik Vahemere palavik (FMF).
- Stilli tõbi, sealhulgas täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi ja süsteemne juveniilne idiopaatilne artriit (SJIA)
- Podagra

Rohkem teavet nende haiguste kohta leiate allpool.

Perioodilised palaviku sündroomid

Ilarist kasutatakse täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest järgmiste haiguste raviks:

- Krüopuriiniga seotud perioodilised sündroomid (CAPS) – see on autoinflammatoorsete haiguste rühm, kuhu kuuluvad:
 - Muckle-Wells sündroom (MWS),
 - Vastsündinuas algav hulgisüsteemne põletikuline haigus (NOMID), mille nimetus on ka krooniline infantiilne neuroloogiline naha-ja liigese sündroom (CINCA),
 - Perekondliku külmast tingitud autoinflammatoorse sündroomi (FCAS) / perekondliku külmast tingitud urtikaaria (FCU) rasked vormid, mille sümptomid ületavad külmast tingitud urtikaarse nahalööbe.
- Tuumori nekroosi faktori retseptoriga seotud perioodilised sündroomid (TRAPS),
- Hüperimmunoglobuliin D sündroom (HIDS), mida teatakse ka kui mevalonaadi kinaasi puudulikkus (MKD),

- Perekondlik Vahemere palavik (FMF): Ilarist kasutatakse perekondliku Vahemere palaviku raviks. Ilarist kasutatakse vajadusel koos kolhitsiiniga.

Perioodilise palaviku sündroomiga (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ja FMF) patsientidel toodab organism liiga palju IL-1 beetat. See võib põhjustada palavikku, peavalu, väsimust, nahalöövet või liiges- ja lihasvalu. Blokeerides IL-1 beeta aktiivsuse, võib Ilaris neid sümptomeid vähendada.

Stilli tõbi

Ilarist kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel aktiivse Stilli tõve raviks, sealhulgas täiskasvanu eas alanud Stilli tõve ja süsteemse juveniilise idiopaatilise artriidi (SJIA) raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kui teised ravimid ei ole toiminud piisavalt hästi. Ilarist võib kasutada üksi või koos metotreksaadiga.

Stilli tõbi, sealhulgas SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi on põletikulised haigused, mis põhjustavad ühes või mitmes liigeses valu, paistetust ja põletikku, aga ka nahalöövet ja palavikku. Stilli tõve põletikus on oluline osa põletikku soodustaval valgul, mida kutsutakse IL-1 beetaks. Ilaris blokeerib IL-1 beeta, mis võib Stilli tõve nähte ja sümptomeid vähendada.

Podagra

Ilarist kasutatakse täiskasvanutel sagedaste podagrahoogude raviks, kui teised ravimid ei ole olnud piisavalt tõhusad.

Podagrat põhjustab kusi happesoola kristallide moodustumine. Need kristallid põhjustavad ülemäära IL-1 beeta tootmist, mis võib viia äkilise tugeva valu, punetuse, kuumatunde ja turseni liigeses (seda nimetatakse ka podagrahooks). IL-1 beeta aktiivsuse blokeerimisega võib Ilaris viia nende sümptomite paranemiseni.

2. Mida on vaja teada enne Ilarise kasutamist

Ilarist ei tohi kasutada

- kui olete kanakinumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on või arvate, et teil on äge ja raske infektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ilarise kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui midagi järgnevast loetletust kehtib teie kohta:

- kui te põete praegu mõnda infektsiooni või teil on esinenud korduvaid infektsioone või haigusi, näiteks teadaolev madal valgete vereliblede tase, mis muudavad teid infektsioonide suhtes rohkem vastuvõtlikuks;
- kui teil on praegu või on kunagi olnud tuberkuloos või otsene kokkupuude inimesega, kellel on äge tuberkuloos. Teie arst võib spetsiifilise testiga kontrollida, kas teil on tuberkuloos;
- kui teil esineb maksatalitluse häire nähud, nagu naha ja silmavalgete kollasus, iiveldus, isutus, tumedat värvi uriin või heledat värvi väljaheide;
- kui teid on vaja vaktsineerida. Ilarise ravi ajal on soovitatav vältida elusvaktsiinideks nimetatud vaktsiinidega vaktsineerimist (vt ka „Muud ravimid ja Ilaris“);
- ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 80 ühes ml-s süstelahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Võtke kohe ühendust oma arstiga

- kui teil on pärast Ilarise võtmist tekkinud ebatüüpiline, ulatuslik lööve või nahaketendus. Raske ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega on harva tekkinud seoses Ilaris-raviga, peamiselt patsientidel, kellel on süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (sJIA). Kui märkate ebatüüpilist, ulatuslikku löövet, mis võib tekkida koos kõrge kehatemperatuuri ja lümfisõlmede suurenemisega, pöörduge arsti poole.

Stilli tõbi

- Stilli tõvega patsientidel võib kujuneda seisund, mida kutsutakse makrofaagide aktiveerumise sündroomiks (MAS), mis võib olla eluohtlik. Teie arst jälgib teid võimalike MASi vallandavate faktorite suhtes, nende hulgas infektsioonid ja Stilli tõve taasaktiveerumine (ägenemised).

Jälgitavus

Iga kord kui teile/teie lapsele väljastatakse uus Ilarise karp, on oluline üles märkida ravimi nimetus ja manustamiskuupäev koos partii numbriga ning hoida seda teavet kindlas kohas.

Lapsed ja noorukid

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ja SJIA:** Ilarist võib kasutada 2 aastastel ja vanematel lastel.
- **Podagra:** Ilarist ei soovitata lastele ega noorukitele, kes on nooremad kui 18 aastat.

Muud ravimid ja Ilaris

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- **Elusvaktsiinid:** Kui teid ravitakse Ilarisega, on soovitatav vältida elusvaktsiinideks nimetatud vaktsiinidega vaksineerimist. Arst võib soovida tutvuda teie vaktsinatsioonikaardiga ja manustada teile enne Ilarisega ravi alustamist vaktsiini, mis on jäänud manustamata. Kui te vajate Ilarisega ravi alustamise järgselt elusvaktsiinidega vaksineerimist, rääkige sellest oma arstile. Tavaliselt tuleb enne elusvaktsiini tegemist oodata 3 kuu möödumist viimasest Ilarise süstest ja enne järgmist süsti oodata vähemalt 3 kuud.
- Koos Ilarisega ei tohi kasutada ravimeid, mida nimetatakse tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitoriteks, nagu etanersept, adalimumab või infliksimab. Neid kasutatakse valdavalt reumaatiliste ja autoimmuunhaiguste raviks. Neid ei tohi koos Ilarisega kasutada, sest selle tagajärjel võib suurendada oht infektsioonide tekkeks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Teil soovitatakse hoiduda rasestumisest ning te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast kaitset Ilarisega ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast Ilarise ravi. Tähtis on arsti informeerida sellest, kui olete rase, kahtlustate rasedust või planeerite last saada. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Ilarise kasutamisega raseduse ajal.
- Kui te kasutasite Ilarist raseduse ajal, peate sellest teavitama oma lapse arsti või meditsiiniõde enne vaksineerimiste alustamist. Teie last ei tohi vaksineerida elusvaktsiinidega enne, kui on möödunud vähemalt 16 nädalat viimasest Ilarise annusest, mis teile raseduse ajal tehti.
- Ei ole teada, kas Ilaris eritub inimese rinnapiima. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Ilarise kasutamisega enne rinnaga toitmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ilaris võib põhjustada teil pöörlemistunnet (pearinglus või vertigo) või tugevat väsimust (asteenia). Seda tuleb arvesse võtta kui plaanite tegevusi, mis nõuavad tähelepanuvõimet või motoorseid oskuseid. Kui teil tekib pöörlemistunne või väsimustunne, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või tööriistu enne, kui ennast jälle hästi tunnete.

3. Kuidas Ilarist kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Teavitage arsti oma seisundist ja kõigist haigusnähtudest enne kui te kasutate või teile manustatakse Ilarist (vt lõik 2). Teie arst võib vajadusel otsustada ravi edasi lükata või katkestada.

Ilaris on mõeldud subkutaanseks ehk naha alla manustamiseks. See tähendab, et seda süstitakse lühikese nõelaga nahaalusesse rasvkoesse.

Kui teil on podagra, jälgib teie ravi spetsiaalse väljaõppega arst. Ilarist peab süstima ainult tervishoiutöötaja.

Kui teil on CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF või Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi või SJIA) ja olete 12-aastane või vanem kehakaaluga üle 40 kg, võite te Ilarist endale ise süstida pärast õpetuse saamist või süstib teid hooldaja.

Kui palju Ilarist kasutada

Krüopuriiniga seotud perioodilised sündroomid (CAPS)

Ilarise soovitatav algannus on:

- *Täiskasvanud ja 4-aastased või vanemad lapsed:*
 - 150 mg patsientidele, kes kaaluvad üle 40 kg
 - 2 mg/kg patsientidele, kes kaaluvad 15 kg kuni 40 kg
 - 4 mg/kg patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 7,5 kg kuni 15 kg
- *2 kuni 3 aasta vanused lapsed:*
 - 4 mg/kg patsientidele kehakaaluga vähemalt 7,5 kg

Ilarist süstitakse ühekordse annusena iga 8 nädala järel.

- Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 7 päevaga, võib arst kaaluda teile täiendava annuse (150 mg või 2 mg/kg) manustamist.
- Kui te pärast teise annuse manustamist saavutate piisava ravivastuse, jätkatakse teie ravi annusega 300 mg või 4 mg/kg iga 8 nädala järel.
- Kui te ei saavuta pärast teise annuse manustamist piisavat ravivastust, võib arst kaaluda teile kolmanda Ilarise 300 mg või 4 mg/kg annuse manustamist.
- Kui te pärast kolmanda annuse manustamist saavutate piisava ravivastuse, jätkatakse teie ravi annusega 600 mg või 8 mg/kg iga 8 nädala järel.

Lastele, kelle algannus on 4 mg/kg ja kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust 7 päevaga, võib arst kaaluda teise 4 mg/kg annuse manustamist. Kui laps saavutab sellega piisava ravivastuse, võib ravi jätkata annusega 8 mg/kg iga 8 nädala järel.

Tuumori nekroosi faktori retseptoriga seotud perioodilised sündroomid (TRAPS), hüperimmunoglobuliin D sündroom (HIDS)/mevalonaadi kinaasi puudulikkus (MKD) ja perekondlik Vahemere palavik (FMF)

Ilarise soovitatav algannus on:

- *Täiskasvanud ja 2-aastased või vanemad lapsed*
 - 150 mg patsientidele, kes kaaluvad üle 40 kg
 - 2 mg/kg patsientidele, kes kaaluvad 7,5 kg kuni 40 kg

Ilarist süstitakse ühekordse annusena iga 4 nädala järel.

- Kui te ei ole saavutanud piisavat ravivastust 7 päevaga, võib arst kaaluda teile täiendava annuse (150 mg või 2 mg/kg) manustamist.
- Kui te sellega saavutate piisava ravivastuse, jätkatakse teie ravi annusega 300 mg või 4 mg/kg iga 4 nädala järel.

Stilli tõbi (SJIA ja täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi)

Soovitav Ilarise annus Stilli tõvega patsientidele kehakaaluga 7,5 kg ja rohkem on 4 mg/kg (maksimaalselt kuni 300 mg). Ilarist süstitakse ühekordse annusena iga 4 nädala järel.

Podagra

Teie arst arutab teiega vajadust alustada või kohendada kusihaigust langetavat ravi, et alandada kusihaigust teie veres.

Soovituslik Ilarise annus täiskasvanud podagra patsientidel on 150 mg üksikannusena manustatuna podagrahoolduse ajal.

Kui teil on vajalik korduv ravi Ilarise ja eelmine annus leevendas teie seisundit, peate te enne järgmist annust ootama vähemalt 12 nädalat.

Ilarise ise süstimine või patsiendile Ilarise süstimine

Kui teil on CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF või Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi või SJIA) ja te olete 12-aastane või vanem kehakaaluga üle 40 kg, või te olete sellise seisundiga patsiendi hooldaja, võite Ilarist ise süstida pärast õige süstimistehnika õppimist. Noorukieas patsiendid võivad vajada täiskasvanud hooldaja järelevalvet enda süstimisel.

- Patsient või hooldaja otsustavad koos arstiga, kes hakkab Ilarist süstima.
- Arst või meditsiiniõde näitab, kuidas ravimit süstimise teel manustada.
- Ärge püüdke ravimit ise süstimise teel manustada, kui te ei ole saanud vastavalt õpetust või kui te ei ole kindel, kuidas seda teha.
- Ilaris 150 mg süstelahus on pakendatud üksikannustena pen-süstlitesse ühekaupa kasutamiseks.

Juhised selle kohta, kuidas Ilarist süstimise teel manustada, leiate lõigust „Ilaris 150 mg SensoReady pen-süstli kasutusjuhend“ selle infolehe lõpus. Küsimuste korral rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui kaua tuleb Ilarist kasutada

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF või Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi või SJIA):** Ilarise kasutamist tuleb jätkata senikaua, kui arst soovib.
- **Podagra:** Kui teil on podagrahoog, saate te ühekordse annuse Ilarist. Kui teil esineb uus hoog, võib teie arst kaaluda võimalust manustada teile uus annus Ilarist aga mitte varem kui 12 nädala möödudes eelmisest annusest.

Kui te kasutate Ilarist rohkem, kui ette nähtud

Kui te süstite kogemata soovitatust suurema annuse Ilarist, ei kaasne sellega tõenäoliselt midagi tõsist, kuid te peate informeerima oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde niipea kui võimalik.

Kui te unustate Ilarist kasutada

Kui teil on CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF või Stilli tõbi (täiskasvanu eas alanud Stilli tõbi või SJIA) ja olete unustanud Ilarise annuse süstida, süstige järgmine annus niipea kui meelde tuleb. Seejärel rääkige arstiga, et arutada, millal tuleks süstida järgmine annus. Seejärel jätkate te süsteid soovitatava ajavahemiku järel nagu varem.

Kui te lõpetate Ilarise kasutamise

Kui te ravi Ilarise lõpetate, võib haigus süveneda. Ärge lõpetage Ilarise kasutamist enne kui arst seda ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Kui teil tekib mõni allpool nimetatud kõrvaltoimetest, rääkige kohe oma arstiga.

- Palavik, mis kestab üle 3 päeva või muud sümptomid, mis võivad viidata tõsisele infektsioonile. Sealhulgas värisemine, külmavärinad, halb enesetunne, isutus, valu, tüüpiliselt seoses järsu haigestumisega, kurguvalu või suuhaavandid, köha, rögaeritus, valu rinnus, hingamisraskus, kõrvavalu, kaua kestev peavalu või naha piirdunud punetus, soojatunne või turse või sidekoepõletik (tselluliit). Need sümptomid võivad ilmneda tõsise infektsiooni tagajärjel või ebatavalise infektsiooni (oportunistliku infektsiooni) tagajärjel või olla seotud vere valgeliblede madala tasemega (kutsutakse leukopeeniaks või neutropeeniaks). Vajadusel võib teie arst regulaarselt kontrollida teie verenäitusid.
- Allergilised reaktsioonid koos lööbe, sügelemise ning nõgestõvega. Hingamis- või neelamisraskus, uimasus, ebatavaline südamepekslemise tunne (palpitatsioonid) või madal vererõhk.

Ilarise muude kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- Erinevat tüüpi infektsioonid. Nendeks võivad olla:
 - Hingamisteede infektsioonid, nagu rindkere infektsioonid, gripp, kurguvalu, vesine nohu, ninakinnisus, aevastamine, survetunne või valu põskedes või otsmikul palavikuga või ilma (kopsupõletik, bronhiit, gripp, sinusiit, riniit, farüngiit, tonsilliit, nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon).
 - Teised infektsioonid, nagu kõrvainfektsioon, nahainfektsioon (tselluliit), kõhuvalu ja iiveldus (gastroenteriit) ning valulik ja sage urineerimine koos palavikuga või ilma (kuseteede infektsioon).
- Valu ülakõhus.
- Valu liigestes (artralgia).
- Vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia).
- Neerufunktsiooni analüüsi ebanormaalsed tulemused (renaalse kreatiniini kliirensi langus, proteinuuria).
- Süstekoha reaktsioon (punetus, turse, soojatunne ja sügelus).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Kandidiaas – tupe pärmseenenakkus (vulvovaginaalne kandidiaas).
- Pearinglusetunne, pöörlemistunne (pearinglus või vertigo).
- Selja- või lihasvalu.
- Nõrkus või tugev väsimuse tunne (kurnatus, asteenia).
- Infektsioonide eest kaitsvate vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia)
- Triglutseriidide ebanormaalne tase veres (rasvade ainevahetuse häire).
- Normist kõrvalekaldunud maksafunktsiooni testide tulemused (transaminaaside taseme tõus) või kõrge vere bilirubiinisaldus naha ja silmade kollasusega koos või ilma (hüperbilirubineemia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- Kõrvetised (gastroösofageaalne refluksaigus).
- Veritsuse eest kaitsvate vererakkude (trombotsüüdid) arvu vähenemine.

Kui märkate mistahes nendest loetletud sümptomitest, rääkige sellest otsekohe oma arstile või oma lapse arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ilarist säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit:

- kui vedelik sisaldab silmaga nähtavaid osakesi või on tajutavalt pruunikas.
- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või pen-süstli etiketil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
 - o kui preparaat on olnud külmpapist väljas (alla 30 °C) rohkem kui 14 päeva.
- kui pen-süstli kinnitus on lahti.
- kui pen-süstel näib olevat kahjustunud.
- kui pen-süstel on mahakukkunud ilma korgita.

Hoidke pen-süstlit kuni kasutamiseni originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmpapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Mitte loksutada.

Vajadusel võib Ilarise karbis pen-süstlit hoida temperatuuril alla 30 °C kuni 14 päeva.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ilaris sisaldab

- Toimeaine on kanakinumab. Üks pen-süstel sisaldab 150 mg kanakinumabi 1 ml-s lahuses.
- Teised koostisosad on mannitool, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (vt lõik 2), süstevesi.

Kuidas Ilaris välja näeb ja pakendi sisu

- Ilaris on süstelahus pen-süstlis.
- Süstelahus on selge kuni opalestseeruv ning värvitu kuni kergelt pruunikaskollane. Ärge kasutage, kui vedelik sisaldab nähtavaid osakesi või on selgelt pruun.
- Ilaris on saadaval pakendis, mis sisaldab 1 pen-süstlit.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Italia

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Ilaris 150 mg SensoReady pen-süstli kasutusjuhend

kanakinumab

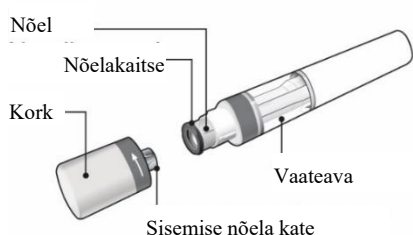


Enne süstimist lugege läbi KOGU kasutusjuhend.

Need juhendid on mõeldud abistamiseks teid õigesti süstima kasutades Ilaris 150 mg SensoReady pen-süstlit.

On oluline, et te ei prooviks ennast või oma hoolealust süstida enne, kui teid on arst, meditsiiniõde või apteeker põhjalikult õpetanud.

Teie Ilaris 150 mg SensoReady pen-süstel:



Ilaris 150 mg SensoReady pen-süstel eemaldatud korgiga. Korki **mitte** eemaldada enne, kui olete valmis süstima

Karbis pen-süstel hoida külmkapis temperatuurivahemikus 2 °C ja 8 °C ning hoida lastele varjatud ja kättesaamatus kohas.

Pärast Ilarise pen-süstli karbi külmikapist välja võtmist kasutada 14 päeva jooksul (mitte kauem kui kõlblikkusaeg pakendil) ja mitte hoiustada temperatuuril üle 30 °C. Kirjutage karbil olevale kuupäevaväljale kuupäev, millal Ilarise pen-süstel võeti külmikapist välja.

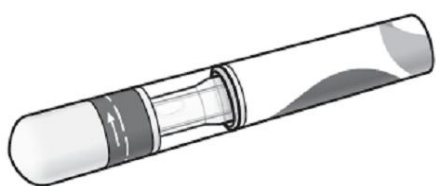
- **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui seda on hoitud külmikapist väljas (alla 30 °C) rohkem kui 14 päeva.
- **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui seda on hoitud temperatuuril üle 30 °C.
- **Ärge laske** pen-süstlil külmuda.
- Hoidke pen-süstlit kuni kasutamiseni originaalpakendis valguse eest kaitstult
- Pen-süstlit **mitte loksutada**.
- Pen-süstlit **mitte kasutada**, kui see kukkus maha ilma korgita.
- Pen-süstlit **mitte** kasutada, kui te olete tundlik lateksile.

Võtke pen-süstli karp külmikapist välja ja jätke see avamata 30 minutit enne süstimist, et see saavutaks toatemperatuuri (alla 30 °C).

Mida on süstimiseks vaja:

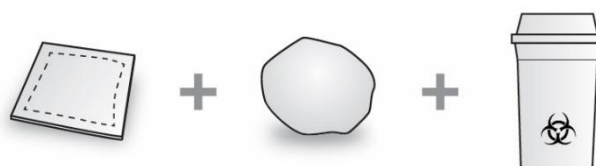
Karbis on:

- Uus ja kasutamata Ilaris 150 mg SensoReady pen-süstel

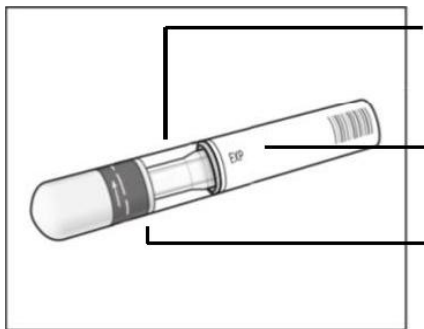


Karbis ei ole:

- Alkoholitampoon
- Vatitampoon või side
- Teravate esemete konteiner



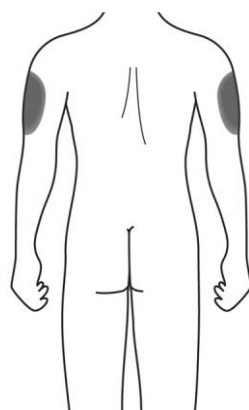
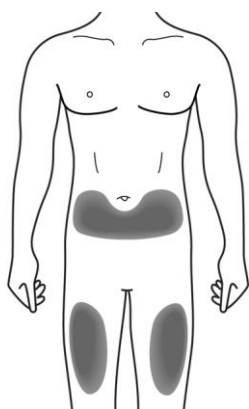
Enne süstimist



1. Oluline ohutuse kontroll enne süstimist:

- Vedelik peab olema selge kuni opalestseeruv. Värvus võib varieeruda värvitust kergelt pruunikaskollakani.
- **Ärge kasutage**, kui vedelik sisaldab silmaga nähtavaid osakesi või on tajutavalt pruunikas. Võite näha väikest õhumulli, mis on normaalne.
- **Ärge kasutage** pen-süstlit pärast **kõlblikkusaja** möödumist.
- **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui see on külmkapist väljas olnud rohkem kui 14 päeva.
- **Ärge kasutage**, kui **ohutussulgur** on katki
- **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui see näib olevat kahjustunud.

Võtke ühendust oma apteekriga, kui pen-süstel ei vasta mis tahes loetletud punktidele



2a. Valige süstekoht:

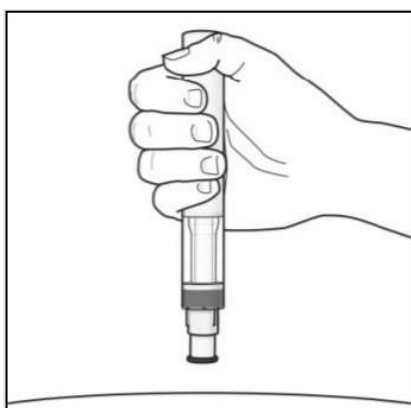
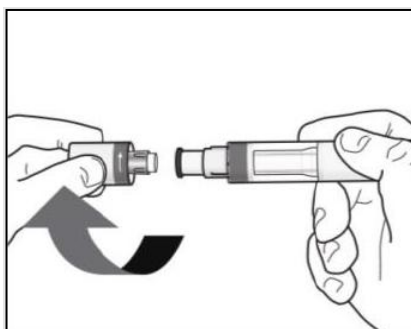
- Soovitatav süstekoht on reie esikülg. Võite kasutada ka alakõhtu, kuid **mitte** alal, mis on lähemal kui 5 sentimeetrit nabast.
- Süste tegemiseks valige iga kord erinev koht.
- **Ärge süstige** piirkonda, mille nahk on tundlik, esineb verevalum, punetus, ketendus või on kõva. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi.

2b. Ainult hooldajatele ja tervishoiutöötajatele:

- Kui teile teeb süste hooldaja või tervishoiutöötaja, võib kasutada ka õlavarre ülemist osa.



Süstimine



3. Süstekoha puhastamine:

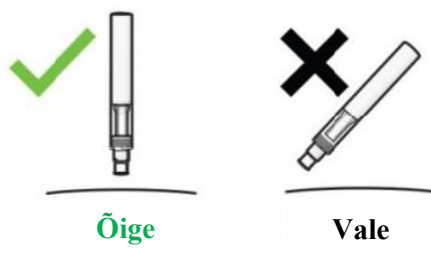
- Peske käsi seebi ja veega.
- Ringjate liigutustega puhastage süstekoht alkoholitampooniga. Enne süstimist laske süstekohal kuivada.
- Enne süstimist **ärge** puhuge peale või puudutage puhastatud piirkonda.

4. Korgi eemaldamine:

- Eemaldage kork ainult siis, kui te olete pen-süstlit kohe valmis kasutama.
- Keerake kork ära nooltega näidatud suunas.
- Pärast eemaldamist, visake kork ära. **Ärge proovige** korki uuesti tagasi panna.
- Pärast korgi eemaldamist, kasutage pen-süstlit 5 minuti jooksul.
- Te võite näha, et nõelast eritub mõni tilk vedelikku. See on normaalne.

5. Pen-süstli hoidmine:

- Hoidke pen-süstlit süstekohas 90-kraadise nurga all.

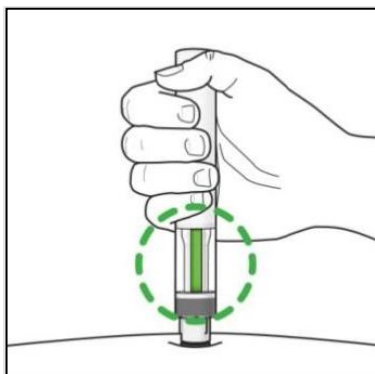
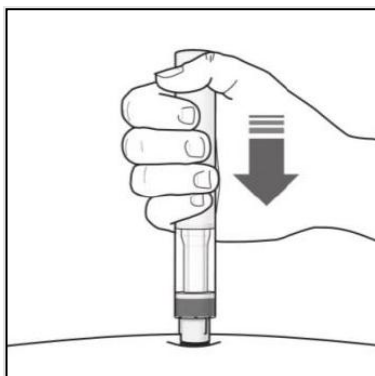


SEDA PEATE LUGEMA ENNE SÜSTIMIST.

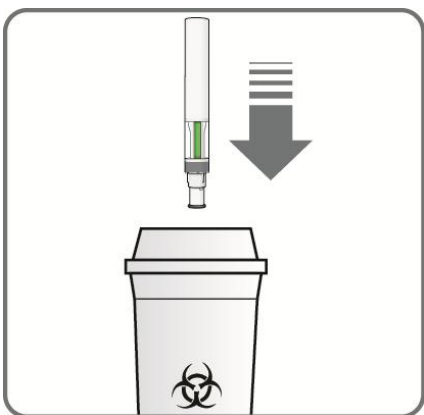
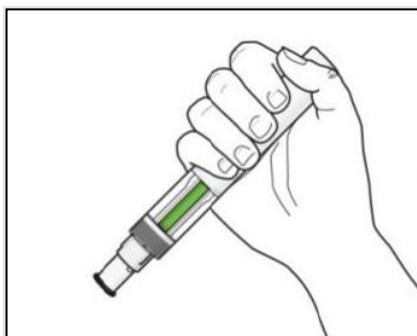
Süstimise ajal kuulete **2 valjut plõksatust**.

1. plõksatus näitab, et süstimine on alanud. Mitme sekundi pärast näitab 2. plõksatus, et süstimine on peaaegu lõppenud.

Te peate pen-süstlit hoidma tugevalt naha vastas, kuni roheline märk täidab vaateava ning enam ei liigu.



Pärast süstimist



6. Süstimise alustamine:

- Suruge pen-süstel tugevalt vastu nahka, et alustada süstimist.
- **1. plõksatus** näitab, et süstimine on alanud.
- **Hoidke** pen-süstlit tugevalt vastu nahka.
- **Roheline märk** näitab süstimise kulgu.

7. Süstimise lõpp:

- Kuuldes **2. plõksatust**, näitab see, et süstimine on **peaaegu** lõppenud.
- Kontrollige, kas **roheline märk** täidab vaateava ning enam ei liigu.
- Pen-süstli võib nüüd eemaldada.

8. Kontrollige, kas roheline märk täidab vaateava:

- See tähendab, et ravim on manustatud. Pöörduge arsti poole, kui rohelist märki ei ole näha.
- Süstekohal võib olla väike kogus verd. Võite suruda süstekohale vatitampooni või sideme ning hoida seda 10 sekundit. **Ärge** hõõruge süstekohta. Kui vaja, võite süstekoha katta väikese plaastriga.

9. Ilaris 150 mg SensoReady pen-süstli ära viskamine:

- Visake kasutatud pen-süstel teravate esemete konteinerisse (s.o suletav torkekindel konteiner või selle sarnane).
- Ärge kunagi proovige uuesti kasutada pen-süstlit.