

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ilaris 150 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg kanakinumabia*.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 150 mg kanakinumabia.

* ihmisperäinen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rekombinantti DNA-tekniikalla hiiren myeloomasoluissa (Sp2/0).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Jauhe on valkoista.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jaksoittaiset kuumeoireyhtymät

Ilaris on tarkoitettu seuraavien autoinflammatoristen jaksoittaisten kuumeoireyhtymien hoitoon aikuisille, nuorille sekä 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille:

Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät

Ilaris on tarkoitettu kryopyriiniin liittyvien oireyhtymien (CAPS) hoitoon, kuten:

- Muckle-Wellsin oireyhtymän (MWS) hoitoon
- imeväisiässä alkavan inflammatorisen monielintaudin (NOMID) / kroonisen infantiilin hermo-, iho- ja nivelulehdusoireyhtymän (CINCA) hoitoon
- periytyvän autoinflammatorisen kylmäurtikarian (FCAS) / familiaalisen kylmäurtikarian (FCU) vaikeiden muotojen hoitoon, kun potilaalla on kylmäurtikariaihottuman lisäksi muita oireita ja merkkejä sairaudesta.

Tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä (TRAPS)

Ilaris on tarkoitettu tuumorinekroositekijään (TNF) liittyvän jaksoittaisen oireyhtymän (TRAPS) hoitoon.

Hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (HIDS) / mevalonaattikinaasin vajaumus (MKD)

Ilaris on tarkoitettu hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymän (HIDS) / mevalonaattikinaasin vajauksen (MKD) hoitoon.

Perinnöllinen Välimeren kuume (FMF)

Ilaris on tarkoitettu perinnöllisen Välimeren kuumeeseen (FMF) hoitoon. Ilaris-valmistetta käytetään yhdessä kolkisiinin kanssa silloin kun se on asianmukaista.

Ilaris on tarkoitettu myös seuraavien sairauksien hoitoon:

Stillin tauti

Ilaris on tarkoitettu aktiivisen Stillin taudin (mukaan lukien aikuisiän Stillin tauti ja yleisoireinen lastenreuma) hoitoon vähintään 2-vuotiaille potilaille, kun aiemmalla hoidolla (NSAID-lääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla) ei ole saavutettu riittävää vastetta. Ilaris-valmistetta voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

Kihtiarttriitti

Ilaris on tarkoitettu usein toistuvista kihtiartriittikohtauksista (vähintään 3 kohtausta viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana) kärsivien aikuispotilaiden oireenmukaiseen hoitoon tilanteissa, joissa ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) ja kolkisiini ovat vasta-aiheisia, kun potilas ei siedä näitä lääkkeitä tai kun em. lääkkeitä ei saada riittävää vastetta, sekä potilaille, joille toistuvat kortikosteroidihoitojaksot eivät sovi (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kryopyriiniin liittyvissä oireyhtymissä, tuumorinekroositekijään liittyvässä jaksoittaisessa oireyhtymässä, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymässä / mevalonaattikinaasin vajauksessa, perinnöllisessä Välimeren kuumeessa ja Stillin taudissa hoito on aloitettava ja toteutettava kyseenomaisen käyttöaiheen diagnosoinnista ja hoidosta kokemusta saaneen erikoislääkärin seurannassa.

Kihtiartriitin hoidossa lääkarilla tulee olla kokemusta biologisten lääkkeiden käytöstä ja terveydenhuollon ammattilaisen on annosteltava Ilaris potilaalle.

Annostus

CAPS: Aikuiset, nuoret ja vähintään 2-vuotiaat lapset

Suosittelava kanakinumabin aloitusannos CAPS-potilaille on:

Aikuiset, nuoret ja \geq 4-vuotiaat lapset:

- 150 mg potilaille, jotka painavat yli 40 kg
- 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 15–40 kg
- 4 mg/kg potilaille, jotka painavat 7,5–15 kg

2–< 4-vuotiaat lapset:

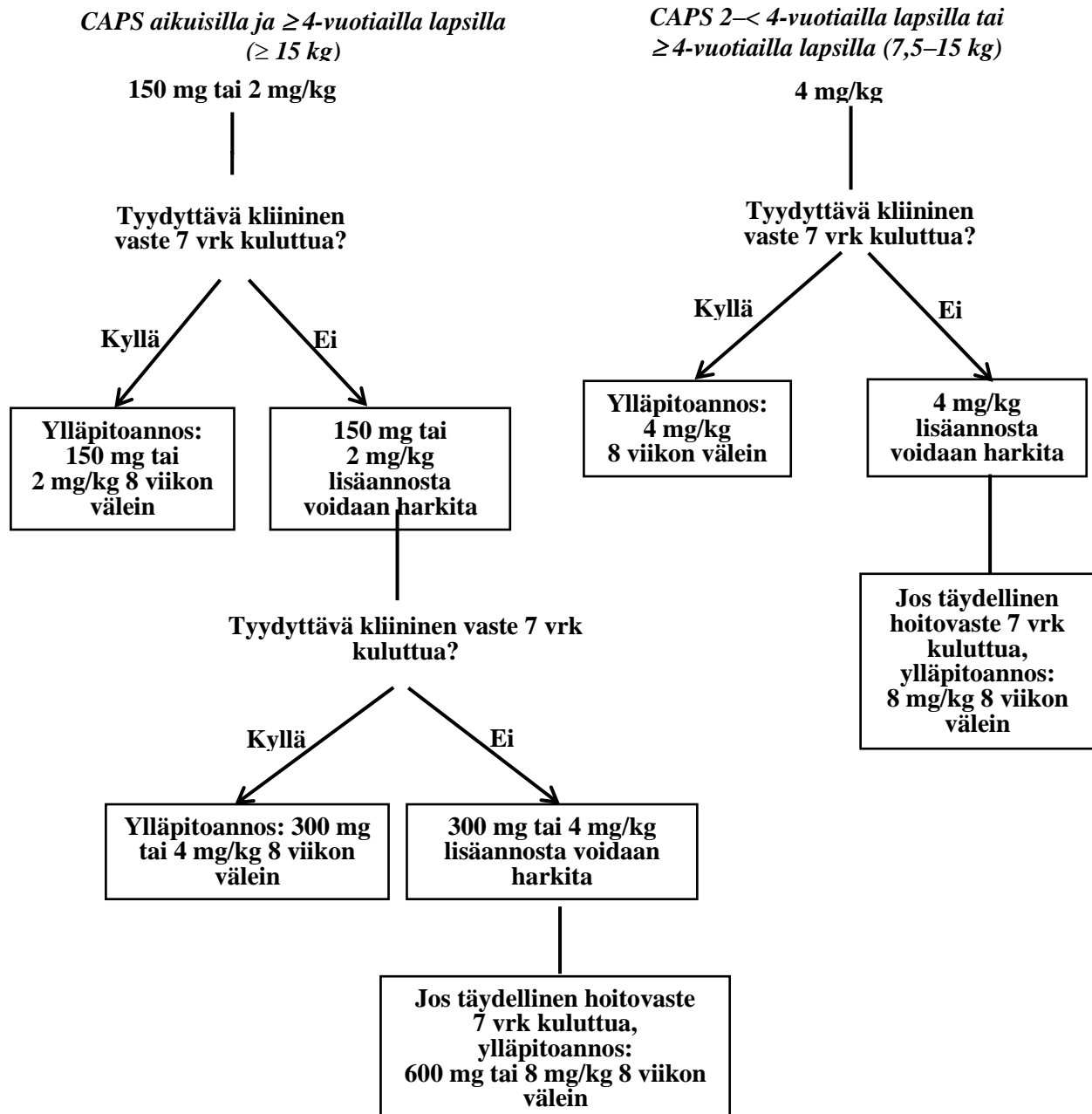
- 4 mg/kg potilaille, jotka painavat vähintään 7,5 kg

Tämä annos annetaan injektiona ihon alle kerta-annoksena kahdeksan viikon välein.

Jos 150 mg tai 2 mg/kg aloitusannosta käytävillä potilailla ei ole saatu tyydyttävää kliinistä vastetta (ihottuman tai muiden, yleistyneiden tulehdusoireiden häviäminen) 7 vuorokauden kuluttua hoidon alkamisesta, toisen 150 mg:n tai 2 mg:n/kg kanakinumabiannoksen antamista voidaan harkita. Jos tämän jälkeen saavutetaan täydellinen hoitovaste, on hoitoa jatkettava noudattaen tätä tehostettua hoito-ohjelmaa annoksella 300 mg tai 4 mg/kg 8 viikon välein. Jos tyydyttävää kliinistä vastetta ei ole saavutettu 7 vuorokauden kuluttua annoksen suurentamisesta, kolmatta 300 mg tai 4 mg/kg kanakinumabiannosta voidaan harkita. Jos täydellinen hoitovaste saavutetaan tämän jälkeen, tehostettua hoitoa (600 mg tai 8 mg/kg 8 viikon välein) tulee harkita perustuen yksilölliseen kliiniseen arviointiin.

Jos 4 mg/kg aloitusannosta käytävillä potilailla ei ole saavutettu tyydyttävää kliinistä vastetta 7 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta, toista 4 mg/kg kanakinumabiannosta voidaan harkita. Jos täydellinen hoitovaste saavutetaan tämän jälkeen, tehostetun hoidon jatkamista (8 mg/kg 8 viikon välein) tulee harkita perustuen yksilölliseen kliiniseen arviointiin.

Kliininen kokemus alle 4 viikon antovälistä tai yli 600 mg tai 8 mg/kg annoksista on vähäistä.



TRAPS, HIDS/MKD ja FMF: Aikuiset, nuoret ja vähintään 2-vuotiaat lapset

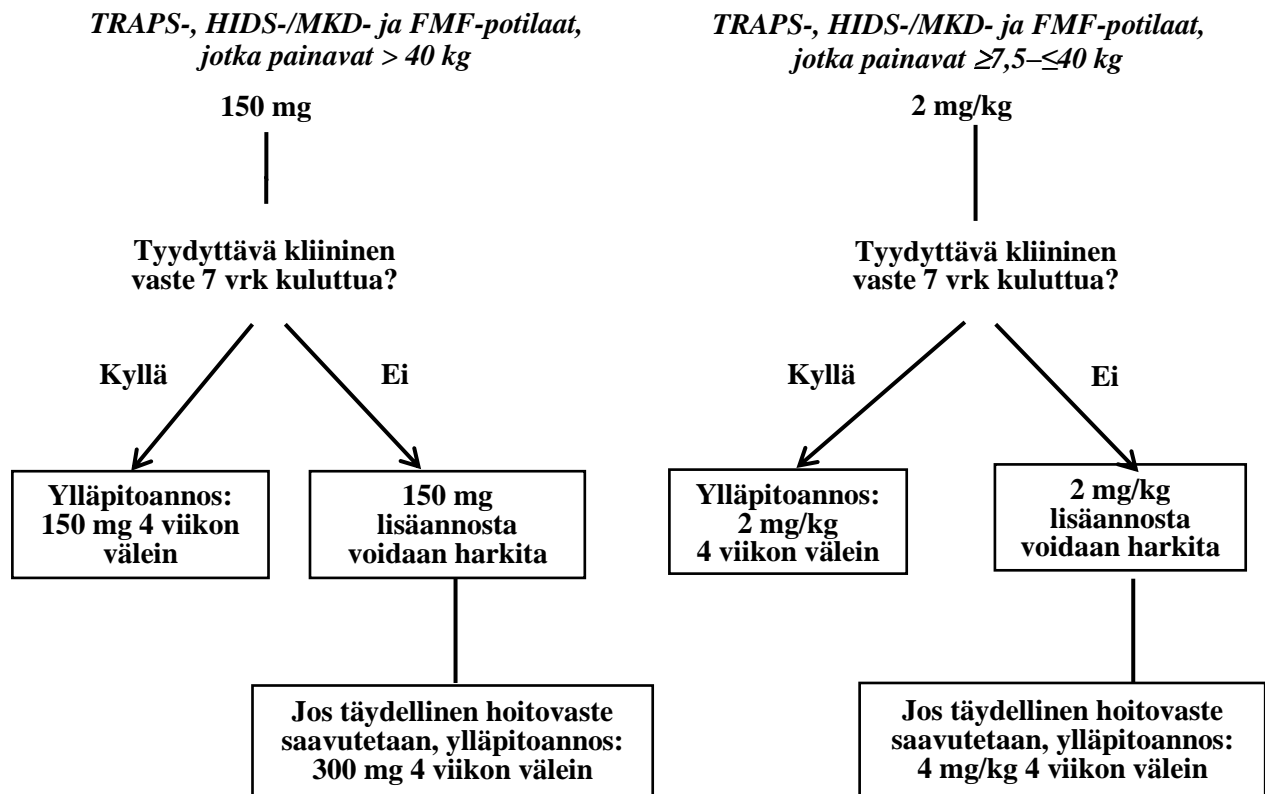
Suosittelava kanakinumabin aloitusannos TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilaille on:

- 150 mg potilaille, jotka painavat yli 40 kg
- 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 7,5–40 kg

Lääke annetaan injektiona ihon alle kerta-annoksena neljän viikon välein.

Jos tyydyttävää kliinistä vastetta ei ole saavutettu 7 vuorokauden kuluttua hoidon alkamisesta, toista 150 mg tai 2 mg/kg kanakinumabiannosta voidaan harkita. Jos täydellinen hoitovaste saavutetaan tämän jälkeen, tehostettua hoitoa annostuksella 300 mg (tai 4 mg/kg \leq 40 kg painavilla potilailla) 4 viikon välein jatketaan.

Hoitavan lääkärin on harkittava uudelleen kanakinumabihoiton jatkamista, jos potilaalla ei havaita kliinistä paranemista.



Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Suosittelun kanakinumabiannos Stillin taudin hoitoon $\geq 7,5$ kg painaville potilaille on 4 mg/kg (enintään 300 mg) injektiona ihon alle neljän viikon välein. Hoitavan lääkärin tulee arvioida uudelleen kanakinumabihoidon jatkuminen, jos potilaan kliininen tila ei kohene.

Kihtiarttriitti

Hyperurikemian hoito on aloitettava tai säädettävä optimaaliseksi tilanteeseen sopivalla uraattipitoisuutta alentavalla lääkityksellä (ULT). Kanakinumabia on käytettävä tarpeen mukaan kihtiarttriittikohtausten hoitoon annettavana lääkkeenä.

Kihtiartriitista kärsivien aikuisten hoidossa suositeltu kanakinumabiannos on 150 mg ihonalaisena kerta-annoksena kohtauksen aikana. Parhaan tehon saavuttamiseksi kanakinumabi olisi annettava mahdollisimman pian kihtiarttriittikohtauksen alettua.

Potilaita, jotka eivät vastaa ensimmäiseen hoitoon, ei pidä hoitaa kanakinumabilla uudestaan. Sellaisten potilaiden kohdalla, jotka vastaavat hoitoon ja jotka myöhemmin tarvitsevat tätä lääkettä uudestaan, on pidettävä vähintään 12 viikon tauko ennen uuden kanakinumabiannoksen antoa (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Kanakinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten kryopyriiniin liittyvien oireyhtymien, tuumorinekroositekijään liittyvän jaksoittaisen oireyhtymän, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymän / mevalonaattikinaasin vajauksen ja perinnöllisen Välimeren kuumeen hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Yleisoireinen lastenreuma

Kanakinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten yleisoireisen reuman hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Kihtiarttriitti

Ei ole asianmukaista käyttää kanakinumabia pediatristen potilaiden kihtiartriitin hoidossa.

Iäkkäät potilaat

Erityistä annoksen säätöä ei tarvita.

Maksan vajaatoiminta

Kanakinumabia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Kliininen kokemus tästä potilasryhmästä on kuitenkin vähäistä.

Antotapa

Ihon alle.

Sopivia pistoskohtia ovat: reiden yläosa, vatsa, olkavarsi tai pakara. Joka pistoskerralla suositellaan valittavan eri pistoskohta aristamisen välttämiseksi. Alueita, joiden iho on vaurioitunut, jotka ovat mustelmilla tai joissa on ihottumaa, on vältettävä. Arpikudokseen pistämistä on vältettävä, koska kanakinumabialistus ei tällöin ole välttämättä riittävä.

Kaikki injektiopullot on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten, kerta-annokseksi yhdelle potilaalle.

Kun potilas tai potilasta hoitava omainen on saanut riittävän opastuksen oikeaan injektiotekniikkaan, hän voi pistää kanakinumabi-pistoksen, jos lääkäri arvioi sen olevan asianmukaista ja seuraa hoitoa tarvittaessa (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Aktiivisessa vaiheessa olevat, vakavat infektiot (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Kanakinumabiin liittyy vakavien infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä. Näin ollen potilaita on seurattava huolellisesti infektio-oireiden ja -merkkien varalta kanakinumabihoidon aikana ja sen jälkeen. Lääkäriin on oltava varovainen antaessaan kanakinumabia potilaalle, jolla on infektio, jolla on aiemmin ollut toistuvia infektioita tai jolla on perussairaus, joka saattaa altistaa hänet infektioille.

Kryopyriiniin liittyvien-oireyhtymien, tuumorinekroositekijään liittyvän jaksoittaisen oireyhtymän, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymän / mevalonaattikinaasin vajauksen, perinnöllisen Välimeren kuumeen ja Stillin taudin (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti) hoito

Kanakinumabihoitoa ei saa aloittaa eikä jatkaa, jos potilaalla on jokin lääketieteellistä hoitoa vaativa, aktiivinen infektio.

Kihtiartriitin hoito

Kanakinumabia ei pidä antaa aktiivisen infektion aikana.

Kanakinumabin samanaikaista käyttöä tuumorinekroositekijän (TNF) estäjien kanssa ei suositella, koska se saattaa suurentaa vakavien infektioiden riskiä (ks. kohta 4.5).

Yksittäisiä epätavallisia tai opportunistisia infektiotapauksia (mukaan lukien aspergilloosi, atyyppiset mykobakteeri-infektiot, vyöruusu) on ilmoitettu kanakinumabihoidon aikana. Kanakinumabin ja näiden tapahtumien syy-seuraussuhdetta ei voida sulkea pois.

Tuberkuloosin tartunnanjäljitys

Noin 12 %:lla CAPS-potilaista, joille tehtiin kliinisissä lääketutkimuksissa PPD (puhdistettu proteiinijohdannainen) -tuberkuliinikoe, kanakinumabihoidon aikana tehdyn seurantakokeen tulos oli positiivinen, vaikka potilaalla ei ollut piilevän tai aktiivisen tuberkuloosin kliinisiä löydöksiä.

Ei tiedetä, suurentaako kanakinumabin kaltaisten interleukiini-1:n (IL-1) estäjien käyttö tuberkuloosin uudelleenaktivoitumisriskiä. Ennen hoidon aloittamista kaikki potilaat on tutkittava sekä aktiivisen että piilevän tuberkuloosi-infektion poissulkemiseksi. Etenkin aikuispotilaiden kohdalla tähän arviointiin tulisi kuulua yksityiskohtainen sairaushistorian selvitys. Asianmukaiset seulontakokeet (kuten tuberkuliinikoe, gammainterferonitutkimus tai keuhkojen röntgenkuvaus) on tehtävä kaikille potilaille (ottaen huomioon paikalliset suositukset). Potilaita on seurattava huolellisesti tuberkuloosi-oireiden ja -merkkien varalta kanakinumabihoidon aikana ja sen jälkeen. Kaikkia potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin, jos kanakinumabihoidon aikana ilmaantuu tuberkuloosin oireita tai löydöksiä (esimerkiksi pitkittynyttä yskää, painonlaskua tai lievää lämpöilyä). Jos PPD-tuberkuliinikokeen negatiivinen tulos muuttuu positiiviseksi, etenkin riskiryhmään kuuluvilla potilailla, tuberkuloosi-infektion seulontaa muilla menetelmillä on harkittava.

Neutropenia ja leukopenia

Neutropeniaa [absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) $< 1,5 \times 10^9/l$] ja leukopeniaa on havaittu IL-1:n toimintaa estävien lääkkeiden (kuten kanakinumabin) käytön yhteydessä. Kanakinumabihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on neutropenia tai leukopenia. Valkosolujen, mukaan lukien neutrofiilien, määrittämistä suositellaan ennen hoidon aloittamista ja uudelleen 1-2 kuukauden kuluttua. Jatkuva tai toistuvaa hoitoa saavien potilaiden osalta suositellaan lisäksi valkosolujen määrittämistä määrääjain hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy neutropenia tai leukopenia, on valkosolujen määrää seurattava huolellisesti ja harkittava hoidon keskeyttämistä.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Maligniteetteja on ilmoitettu kanakinumabihoitoa saavilla potilailla. Pahanlaatuisien kasvainten kehittymisriskiä interleukiini-1:n (IL-1) estäjillä annetun hoidon yhteydessä ei tunneta.

Yliherkkyysoireet

Kanakinumabihoiton yhteydessä on raportoitu yliherkkyysoireita. Suurin osa näistä tapahtumista oli vakavuusasteeltaan lieviä. Kanakinumabi-hoitoon liittyviä anafylaktoidisia tai anafylaktisia reaktioita ei raportoitu kliinisen kanakinumabi-tutkimusohjelman aikana yli 2 600 potilaalla. Vakavien yliherkkyysoireiden riskiä, joka on yleinen injisoitavien proteiinien yhteydessä, ei kuitenkaan voida sulkea pois (ks. kohta 4.3).

Maksan toiminta

Kliinisissä lääketutkimuksissa on raportoitu ohimenevää ja oireetonta seerumin transaminaasi- tai bilirubiinipitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.8).

Rokotukset

Elävien (heikennettyjen) rokotteiden käyttöön mahdollisesti liittyvästä, infektion sekundaarisesta tartuntariskistä kanakinumabihoitoa saavilla potilailla ei ole tutkimustietoa. Siksi eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa samanaikaisesti kanakinumabihoiton kanssa, ellei rokottamisesta saatava hyöty selvästi ylitä siihen liittyviä riskejä (ks. kohta 4.5).

Lapsi- ja aikuispotilaiden kaikki rokotukset (mukaan lukien pneumokokkrokotus ja inaktivoitu influenssarokote) suositellaan antamaan asianmukaisesti ennen kanakinumabihoiton aloittamista (ks. kohta 4.5).

CAPS-potilaiden NLRP3-geenimutaatio

Kliininen kokemus CAPS-potilaista, joilla ei ole varmistettua NLRP3-geenimutaatiota, on vähäistä.

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä Stillin tautia sairastavilla potilailla (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on tunnettu, henkeä uhkaava häiriö, joka saattaa kehittyä reumatautipotilaille, etenkin Stillin tautia sairastaville. Jos makrofagiaktivaatio-oireyhtymä todetaan tai sitä epäillään, arviointi ja hoito on aloitettava mahdollisimman varhain. Lääkärin on seurattava infektio-oireita ja Stillin taudin pahenemisen oireita, sillä näiden tiedetään aiheuttavan makrofagiaktivaatio-oireyhtymää. Kliinisistä tutkimuksista saatujen kokemusten perusteella kanakinumabi ei näytä lisäävän makrofagiaktivaatio-oireyhtymän ilmaantuvuutta Stillin tautia sairastavilla, mutta varmoja johtopäätöksiä ei kuitenkaan voida tehdä.

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Ilarisilla hoidettavilla potilailla on raportoitu harvoin yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Ilmoitukset ovat koskeneet pääasiassa yleisoireista lastenreumaa (sJIA) sairastavia potilaita. DRESS-oireyhtymää sairastavat potilaat saattavat tarvita sairaalahoitoa, koska kyseinen tila voi johtaa kuolemaan. Jos DRESS-oireyhtymän merkkejä ja oireita ilmaantuu ja jollei oireille voida vahvistaa muuta syytä, Ilarisia ei saa antaa uudelleen ja muuta hoitoa on harkittava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systemaattisia tutkimuksia kanakinumabin ja muiden lääkevalmisteiden välisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty.

Vakavien infektioiden esiintyvyys suureni, kun toista IL-1:n estäjää annettiin yhdistelmänä TNF:n estäjien kanssa. Kanakinumabin samanaikaista käyttöä TNF:n estäjien kanssa ei suositella, koska se saattaa lisätä vakavien infektioiden riskiä.

Kroonista tulehdusta stimuloivat sytokiinit, kuten interleukiini-1-beeta (IL-1-beeta), saattavat hillitä maksan CYP450-entsyymien ekspressiota. CYP450:n ekspressio saattaa siten lisääntyä, kun aloitetaan voimakas sytokiinejä estävä hoito, kuten kanakinumabihoito. Tämä on kliinisesti merkitsevää kapean terapeuttisen indeksin omaavilla CYP450-substraateilla, joiden annosta säädetään yksilöllisesti. Kun kanakinumabihoito aloitetaan tämältyypisiä lääkkeitä käyttäville potilaille, on lääkkeen tehoa tai vaikuttavan aineen pitoisuutta seurattava ja lääkevalmisteen annosta säädettävä tarpeen mukaan.

Kanakinumabihoitoa saaneiden potilaiden vasteesta eläviä taudinaiheuttajia sisältäville rokotteille tai infektion sekundaarisesta tarttumisesta elävästä rokotteesta ei ole tietoa. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei siksi saa antaa samanaikaisesti kanakinumabihoidon kanssa, ellei rokotteista saatava hyöty selvästi ylitä siihen liittyviä riskejä. Jos eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden anto on aiheellista kanakinumabihoidon aloittamisen jälkeen, suositellaan pitämään ainakin kolmen (3) kuukauden tauko sekä edellisen kanakinumabi-injektion jälkeen että ennen seuraavan kanakinumabi-injektion antoa (ks. kohta 4.4).

Terveillä aikuispotilailla tehdyn tutkimuksen tulokset osoittivat, että kanakinumabin 300 mg kerta-annos ei vaikuttanut influenssa- tai glykosyloidun proteiinipohjaisen meningokokkrokotteen vasta-ainevasteen alkamiseen tai keston.

56 viikkoa kestäneen 4-vuotiailla ja sitä nuoremmilla CAPS-potilailla tehdyn avoimen tutkimuksen tulokset osoittivat, että kaikille ei-eläviä lapsuusajan rokotusohjelman rokotteita saaneille potilaille kehittyi suojaava vasta-ainetaso.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten ehkäisy

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä kanakinumabihoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja kanakinumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista lisääntymistoksisuuteen liittyvistä haitallisista vaikutuksista (ks. kohta 5.3). Riskiä sikiölle/äidille ei tiedetä. Valmistetta voidaan siksi antaa raskaana oleville tai raskautta suunnitteleville naisille vain hyötyjen ja riskien tarkan arvioinnin jälkeen.

Eläinkokeet viittaavat kanakinumabin läpäisevän istukan ja sitä on havaittu sikiössä. Ihmisiä koskevaa tietoa ei ole saatavilla, mutta kanakinumabi on G-luokan immunoglobuliini (IgG1), joten sen kulkeutuminen istukan läpi on odotettavissa. Kulkeutumisen kliinistä merkitystä ei tunneta. Elävien rokotteiden antamista ei kuitenkaan suositella 16 viikkoon äidin viimeisimmästä kanakinumabiannoksesta vastasyntyneille vauvoille, jotka ovat altistuneet kanakinumabille kohdussa. Kanakinumabia raskauden aikana saaneita naisia on ohjeistettava kertomaan siitä vauvaa hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille ennen rokotteiden antamista vastasyntyneelle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö kanakinumabi äidinmaitoon. Päätös imettämisestä kanakinumabihoidon aikana voidaan siksi tehdä vasta hoidon hyötyjen ja riskien tarkan arvioinnin jälkeen.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että hiiren anti-hiiri-IL-1-beetavasta-aineella ei ollut haitallisia vaikutuksia imettävien hiirenpoikasten kehitykseen ja että vasta-aine siirtyi niihin (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Kanakinumabin mahdollista vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kanakinumabilla ei ollut vaikutusta valkotpusu-urosmarmosettien (*C. jacchus*) hedelmällisyysparametreihin. Hiiren anti-hiiri-IL-1-beetavasta-aineella ei ollut haitallisia vaikutuksia uros- eikä naarashiirten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ilariksella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ilaris-hoito saattaa aiheuttaa huimausta/pyörrytystä tai voimattomuutta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee tällaisia oireita Ilaris-hoidon aikana, on hänen odotettava näiden oireiden poistumista kokonaan, ennen kuin hän ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat infektiot (pääasiassa ylähengitystieinfektiot). Vaikutusta haittavaikutusten tyyppiin tai esiintymistiheyteen ei havaittu pitkäaikaishoidossa.

Kanakinumabihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu yliherkkyysoireita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kanakinumabihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu opportunisti-infektioita (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Esiintyvyyssuokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Taulukko haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Käyttöaiheet: Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät, tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä / mevalonaattikinaasin vajaumus, perinnöllinen Välimeren kuume, yleisoireinen lastenreuma ja kihtiartiitti
Infektiot	
Hyvin yleiset	Hengitystieinfektiot (mukaan lukien keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, influenssa, virusinfektio, sivuontelotulehdus, nuha, nielutulehdus, tonsilliitti, nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektio) Korvatulehdus Selluliitti Maha-suolitulehdus Virtsatieinfektio
Yleiset	Vulvovaginaalinen kandidiaasi
Hermosto	
Yleiset	Huimaus/kiertohuimaus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Ylävatsakipu ¹
Melko harvinaiset	Ruokatorven refluksitauti ²
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset	Nivelkipu ¹
Yleiset	Lihasten ja luiden kipu ¹ Selkäkipu ²
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Väsymys/voimattomuus ²
Tutkimukset	
Hyvin yleiset	Munuaisten kreatiniinipuhdistuman pieneneminen ^{1,3} Proteinuria ^{1,4} Leukopenia ^{1,5}
Yleiset	Neutropenia ⁵
Melko harvinaiset	Trombosyyttiarvojen pieneneminen ⁵
¹ Yleisoireisessa lastenreumassa ² Kihtiartiitissa ³ Arvioidun kreatiniinipuhdistuman perusteella; useimmiten ohimenevä ⁴ Useimmilla merkkejä lyhytaikaisesta 1+ -positiivisesta virtsan proteiinista testiliuskalla mitattuna ⁵ Lisätiedot, ks. jäljempänä	

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Yleisoireisen lastenreuman yhdistetty analyysi ja aikuisiän Stillin tauti

Yhteensä 445 yleisoireista lastenreumaa sairastavaa potilasta, jotka olivat iältään 2–<20-vuotiaita, sai kanakinumabia kliinisissä tutkimuksissa. Tämä ryhmä sisälsi 321 iältään 2–<12-vuotiaasta potilasta, 88 iältään 12–<16-vuotiaasta potilasta ja 36 iältään 16–<20-vuotiaasta potilasta. Kaikkien yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden yhdistetty turvallisuusanalyysi osoitti, että nuorten, iältään 16–<20-vuotiaiden, yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden osajoukossa kanakinumabin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen alle 16-vuotiaiden, yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden kanssa. Kanakinumabin turvallisuusprofiili aikuisiän Stillin tautia sairastavilla potilailla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (GDE01T) 36 potilaalla (iältään 22–70-vuotiaita) oli samanlainen, kuin mitä on havaittu yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla.

Valittujen haittavaikutuksien kuvaus

Pitkäaikaistiedot ja laboratorioarvojen poikkeavuudet CAPS-potilailla

Kliinisten kanakinumabitutkimusten aikana CAPS-potilaiden keskimääräiset hemoglobiiniarvot nousivat ja valkosolujen, neutrofiilien ja verihiutaleiden keskimääräiset määrät laskivat.

CAPS-potilailla on harvoin havaittu transaminaasiarvojen kohoamista.

Kanakinumabihoitoa saaneilla CAPS-potilailla on havaittu oireetonta ja lievää seerumin bilirubiiniarvojen kohoamista ilman samanaikaista transaminaasiarvojen kohoamista.

Avoimissa, suurenevilla annoksilla toteutetuissa pitkäaikaistutkimuksissa 600 mg ja 8 mg/kg annosryhmissä ilmoitettiin useammin infektioita (maha-suolitulohehdus, hengitystieinfektio, ylähengitystieinfektio), oksentelua ja huimausta kuin muissa annosryhmissä.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilailla

Neutrofiilit

Vähintään asteen 2 neutrofiiliarvojen laskua esiintyi 6,5 %:lla potilaista (yleistä) ja asteen 1 laskua 9,5 %:lla potilaista, mutta lasku oli yleensä ohimenevää eikä neutropeniaan liittyviä infektioita ole havaittu haittavaikutuksena.

Trombosyytit

Trombosyyttiä laskua (\geq aste 2) esiintyi 0,6 %:lla potilaista, mutta verenvuotoa ei ole havaittu haittavaikutuksena. Lievää ja ohimenevää asteen 1 trombosyyttiä laskua esiintyi 15,9 %:lla potilaista ilman siihen liittyviä verenvuototapahtumia.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet yleisoireista lastenreumaa sairastavilla

Hematologia

Koko yleisoireisen lastenreuman ohjelmassa ohimenevää valkosoluarvojen pienenemistä tasolle $\leq 0,8 \times \text{LLN}$ ilmoitettiin 33 potilaalla (16,5 %).

Koko yleisoireisen lastenreuman ohjelmassa absoluuttisten neutrofiiliarvojen ohimenevää pienenemistä alle tason $1 \times 10^9/l$ ilmoitettiin 12 potilaalla (6,0 %).

Koko yleisoireisen lastenreuman ohjelmassa verihiutalearvojen ohimenevää pientymistä ($< \text{LLN}$) havaittiin 19 potilaalla (9,5 %).

ALAT/ASAT

Koko yleisoireisen lastenreuman ohjelmassa ALAT- ja/tai ASAT-arvojen suurenemista tasolle $> 3 \times \text{ULN}$ (normaalin viitealueen yläraja) ilmoitettiin 19 potilaalla (9,5 %).

Laboratorioarvojen poikkeavuudet kihtiä sairastavilla potilailla

Hematologia

Veren valkosolujen määrän laskua $\leq 0,8 \times$ normaaliarvojen alarajan raportoitiin 6,7 %:lla kanakinumabihoitoa saaneista potilaista verrattuna 1,4 %:iin triamsinoloniasetonidihoitoa saaneista. Vertailevissa tutkimuksissa absoluuttisen neutrofiilimäärän (ANC-arvon) vähenemistä alle arvon $1 \times 10^9/l$ raportoitiin 2 %:lla potilaista. Yksittäistapauksissa todettiin myös ANC-arvoja $< 0,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.4).

Kihtiä sairastavilla potilailla suoritetuissa aktiivikontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lievät (alle normaaliarvojen alarajan, mutta $> 75 \times 10^9/l$) ja ohimenevät verihiutaleiden määrien laskut olivat yleisempiä kanakinumabihoitoa saaneilla (12,7 %) kuin vertailuvalmistetta saaneilla (7,7 %) potilailla.

Virtsahappo

Kihtiarttriittia koskeneissa vertailututkimuksissa havaittiin virtsahappopitoisuuksien nousuja (0,7 mg/dl viikolla 12 ja 0,5 mg/dl viikolla 24) kanakinumabihoidon jälkeen. Eräässä toisessa tutkimuksessa virtsahappopitoisuuksien nousua ei havaittu ULT-hoitoa aloittavilla potilailla. Virtsahappopitoisuuden nousua ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa ei-kihtiperäistä arttriittia sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1).

ALAT/ASAT

Kanakinumabihoitoa saaneiden ryhmissä nähtiin keskimäärin 3,0 U/l:n ja mediaani 2,0 U/l:n alaniinitransaminaasiarvojen (ALAT) sekä keskimäärin 2,7 U/l:n ja mediaani 2,0 U/l:n aspartaattitransaminaasiarvojen (ASAT) nousuja lähtötasosta tutkimuksen päättymisajankohtaan saakka verrattuna triamsinoloniasetonidia saaneiden ryhmiin. Kliinisesti merkitsevien muutosten ($\geq 3 \times$ normaaliarvojen ylärajan) insidenssi oli kuitenkin suurempi triamsinoloniasetonidia saaneilla potilailla (sekä ALAT että ASAT: 2,5 %) kuin kanakinumabihoitoa saaneilla (ALAT: 1,6 %; ASAT: 0,8 %).

Triglyseridit

Aktiivikontrolloiduissa kihtiarttriittitutkimuksissa kanakinumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin keskimäärin +33,5 mg/dl triglyseridipitoisuuden nousu verrattuna lievään, -3,1 mg/dl laskuun triamsinoloniasetonidia saaneilla potilailla. Triglyseridiarvojen nousua yli 5 x normaaliarvojen ylärajan ilmeni 2,4 %:lla kanakinumabihoitoa saaneista potilaista ja 0,7 %:lla triamsinoloniasetonidia saaneista potilaista. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Pitkäaikaistiedot havainnoivasta tutkimuksesta

Yhteensä 243 CAPS-potilasta (85 pediatria potilasta, iältään $\geq 2 - \leq 17$ vuotta, ja 158 aikuispotilasta, iältään ≥ 18 vuotta) sai kanakinumabihoitoa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti pitkäaikaisrekisteritutkimuksessa (kanakinumabialtistuksen keskiarvo 3,8 vuotta). Kanakinumabin pitkäaikaishoidon turvallisuusprofiili vastasi näissä olosuhteissa CAPS-potilailla toteutettujen interventiotutkimusten havaintoja.

Pediatriset potilaat

Interventiotutkimuksissa 80 CAPS-oireyhtymää sairastavaa lapsipotilasta (ikä 2-17 vuotta) sai kanakinumabia. Yleisesti ottaen kanakinumabin turvallisuus- ja siedettävyysofiilissa pediatrisilla potilailla ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja verrattuna koko CAPS-populaatioon (aikuis- ja lapsipotilaat, N=211). Tämä koskee myös infektiotartuntojen kokonaisesiintymistiheyttä ja -vaikeusastetta. Ylempien hengitysteiden infektiot olivat yleisimmin raportoituja infektiotapahtumia.

Lisäksi, kuusi alle 2-vuotiaasta lapsipotilasta arvioitiin pienessä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa. Kanakinumabin turvallisuusprofiili osoittautui samankaltaiseksi kuin 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

16 viikon tutkimuksessa kanakinumabia sai 102 TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilasta (ikä 2–17 vuotta). Yleisesti ottaen kanakinumabin turvallisuus- ja siedettävyysofiilissa pediatrisilla potilailla ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja verrattuna koko populaatioon.

Iäkkäät potilaat

Mitään merkittäviä eroja ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden turvallisuusprofiilissa ei ole todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ilmoitetut kokemukset yliannostustapauksista ovat rajallisia. Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa potilaat ja terveet vapaaehtoiset saivat jopa 10 mg/kg annoksia laskimonsisäisesti tai subkutaanisesti, ilman merkkejä akuutista toksisuudesta.

Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan tilan seuranta mahdollisten haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta. Lisäksi asianmukainen, oireenmukainen hoito olisi aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC08

Vaikutusmekanismi

Kanakinumabi on ihmisperäinen IgG1/ κ -isotyypin monoklonaalinen anti-humaani interleukiini-1-beetavasta-aine (IL-1-beeta). Kanakinumabi sitoutuu spesifisesti ja suurella affiniteetillä ihmisperäiseen IL-1-beetaan ja neutraloi ihmisen IL-1-beetan biologisen aktiivisuuden salpaamalla sen vaikutuksen IL-1-reseptoreihin, ja näin ollen estäen IL-1-beetan indusoiman geeniaktivaation ja tulehduksenvälittäjäaineiden muodostumisen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Kliinisissä tutkimuksissa CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilailla, joilla oli hallitsematon IL-1-beetan liikatuotanto, todettiin nopea ja pitkäkestoinen vaste kanakinumabihoitoon; eli laboratorioarvot, kuten kohonnut C-reaktiivinen proteiini (CRP) ja seerumin amyloidi A (SAA), kohonneet neutrofiili- ja verihiutalepitoisuudet ja leukosytoosi palautuivat nopeasti normaaleiksi.

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Aikuisiän Stillin tauti ja yleisoireinen lastenreuma ovat vaikeita tulehduksellisia autoimmuunitauteja, joiden taustalla ovat synnynnäinen immunitaetti ja proinflammatoriset sytokiinit, joista tärkeimpiä on IL-1-beeta.

Yleisoireisen lastenreuman ja aikuisiän Stillin taudin yleisiä oireita ovat mm. kuume, ihottuma, hepatosplenomegalia, lymfadenopatia, polyserosiitti ja artriitti. Kanakinumabihoito lievitti yleisoireisen lastenreuman nivel- ja systeemisiä oireita nopeasti ja pitkäkestoisesti, vähensi tulehtuneiden nivelten määrää merkittävästi, alensi kuumetta nopeasti ja vähensi akuutin vaiheen reaktanteja valtaosalla potilaista (ks. Kliininen teho ja turvallisuus).

Kihtiarttriitti

Kihtiarttriittikohtaus aiheutuu nivelissä ja niitä ympäröivissä kudoksissa olevista uraattikiteistä (mononatriumuraattimonohydraatti), jotka käynnistävät makrofagien IL-1-beeta-tuotannon NALP3-inflammasomisen kompleksin kautta. Makrofagien aktivoituminen ja samanaikainen IL-1-beetan ylituotanto johtavat akuuttiin ja kivuliaaseen tulehdusvasteeseen. Muut synnynnäisen immuunijärjestelmän aktivaattorit, kuten Tollin kaltaisten reseptorien endogeeniset agonistit, saattavat myötävaikuttaa IL-1-beeta-geenin transkriptionaaliseen aktivaatioon, mikä käynnistää kihtiarttriittikohtauksen. Kanakinumabiannoksen jälkeen tulehdusmerkkiaineet CRP tai SAA sekä akuutin tulehduksen merkit sairaassa nivelessä (kuten kipu, turvotus, punoitus) vähenevät nopeasti.

Kliininen teho ja turvallisuus

CAPS

Kanakinumabin teho ja turvallisuus on osoitettu yhteensä 211 aikuisella ja pediatriisella potilaalla, joiden tauti oli vaikeusasteeltaan erilainen ja joilla oli erilaisia CAPS-fenotyyppisiä (kuten FCAS/FCU, MWS ja NOMID/CINCA). Pivotaalitutkimukseen osallistui ainoastaan potilaita, joilla oli varmistettu NLRP3-geenimutaatio.

Vaiheen I/II tutkimuksissa kanakinumabihoidon vaikutus alkoi nopeasti, jolloin oireet hävisivät tai niissä oli nähtävissä kliinisesti merkittävää lievittymistä päivän kuluessa lääkkeen annon jälkeen. Laboratorioarvot, kuten korkea CRP- ja SAA-arvo, suuret neutrofiili- ja trombosyyttimäärät, palautuivat nopeasti normaaleiksi muutaman päivän kuluessa kanakinumabi-injektiosta.

Pivotaalitutkimus koostui 48 viikon pituisesta, kolmiosaisesta monikeskustutkimuksesta, eli 8 viikon pituisesta avoimesta jaksosta (osa I), 24 viikon pituisesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta lääkityksen lopettamista selvittävästä jaksosta (osa II) sekä 16 viikon pituisesta avoimesta jaksosta (osa III). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida kanakinumabin (150 mg tai 2 mg/kg 8 viikon välein) tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä CAPS-potilailla.

- Osa I: 97 %:lla potilaista havaittiin täydellinen kliininen ja biomerkkiaine-vaste kanakinumabille (määriteltiin tilaksi, jolloin sekä lääkärin yleisarvio autoinflamatorisesta ja ihosairaudesta oli \leq minimaalinen että CRP- tai SAA-arvo < 10 mg/litra) ja vaste ilmaantui 7 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Lääkärin kliinisessä arvioissa autoinflamatorisen sairauden aktiivisuudesta todettiin merkittävää paranemista: yleisarvio autoinflamatorisen sairauden aktiivisuudesta, ihosairauden (nokkosihottumatyyppinen ihottuma) arvio, nivelkipu, lihaskipu, päänsärky/migreeni, konjunktiviitti, uupumus/huonovointisuus, arvio muista tilaan liittyvistä oireista ja potilaan arvio oireista.
- Osa II: Pivotaalitutkimuksen lääkityksen lopettamista selvittävän jakson aikana ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin niiden potilaiden osuus, joilla sairaus uusiutui/aktivoitui: yhdenkään (0 %) kanakinumabihoitoa saamaan satunnaistetun potilaan sairaus ei aktivoitunut uudestaan, verrattuna 81 %:iin lumelääkehoitoa saamaan satunnaistetuista potilaista.
- Osa III: Osassa II lumelääkehoitoa saaneet potilaat, joiden sairaus aktivoitui, saivat kliinisen ja serologisen vasteen uudelleen ja se säilyi, kun he aloittivat kanakinumabitutkimuksen avoimen jatkotutkimuksen.

Taulukko 2 Yhteenvetotaulukko valmisteen tehosta vaiheen III kliinisen tutkimuksen lääkityksen lopettamista selvittävän lumelääkekontrolloidun pivotaalijakson aikana (osa II)

Vaiheen III kliinisen tutkimuksen lääkityksen lopettamista selvittävä lumelääkekontrolloitu pivotaalijakso (osa II)			
	Kanakinumabi N=15 n (%)	Lumelääke N=16 n (%)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma (taudin aktivoituminen)			
Niiden potilaiden osuus, joiden tauti aktivoitui osassa II	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
Tulehdusmerkkiaineet*			
C-reaktiivinen proteiini, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Seerumin amyloidi A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* keskimääräinen (mediaani) muutos osan II alusta			

Kahdesta avoimesta, kontrolloimattomasta, vaiheen III pitkäaikaistutkimuksesta toinen oli kanakinumabin turvallisuus-, siedettävyy- ja tehotutkimus CAPS-potilailla. Hoidon kokonaiskesto vaihteli 6 kuukaudesta 2 vuoteen. Toinen oli avoin kanakinumabitutkimus, jossa arvioitiin tehoa ja turvallisuutta japanilaisilla CAPS-potilailla 24 viikon ajan ja jossa oli jatkovaihe aina 48 viikkoon asti. Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida niiden potilaiden osuutta, joilla ei ollut esiintynyt relapseja viikkoon 24 mennessä. Tähän lukeutuivat myös potilaat, joiden annosta suurennettiin.

Näiden kahden tutkimuksen yhdistetyssä tehoanalyysissä täydellisen vasteen 150 mg tai 2 mg/kg annoksilla saavutti 65,6 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kanakinumabihoitoa. 85,2 % potilaista taas saavutti täydellisen vasteen kun kaikki annokset huomioitiin. Täydellisen vasteen saavutti 43,8 % niistä potilaista, jotka saivat 600 mg tai 8 mg/kg (tai jopa suurempia) annoksia. 2–< 4-vuotiaista potilaista harvempi saavutti täydellisen vasteen (57,1 %) kuin vanhemmista lapsi- ja aikuispotilaista. Täydellisen vasteen saavuttaneista potilaista vaste säilyi 89,3 prosentilla ilman relapseja.

Kokemukset annoksen suurentamisen jälkeen (tasolle 600 mg [8 mg/kg] 8 viikon välein) täydellisen vasteen saavuttaneilla yksittäisillä potilailla viittaavat siihen, että suuremmasta annoksesta saattavat hyötyä potilaat, jotka eivät saavuta täydellistä vastetta tai joilla täydellinen vaste ei säily suositusannoksia käytettäessä (150 mg tai 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 15–40 kg). Suurennettuja annoksia annettiin useammin 2–< 4-vuotiaille potilaille ja potilaille, joilla oli NOMID-/CINCA-oireita verrattuna potilaisiin, joilla oli FCAS tai MWS.

Kuuden vuoden pituisen, havainnoivan rekisteritutkimuksen tarkoituksena oli saada tietoa kanakinumabihoitoon pitkäaikaisturvallisuudesta ja -tehosta pediatriisilla ja aikuisilla CAPS-potilailla tavanomaisessa hoitokäytännössä. Tutkimukseen osallistui 243 CAPS-potilasta (mukaan lukien 85 alle 18-vuotiaasta potilasta). Tautiaktiivisuuden arvioitiin olevan olematon tai lievä/keskivaikea yli 90 %:lla potilaista kaikkina tutkimuksen lähtötilanteen jälkeisinä ajankohtina, ja serologisten tulehdusmerkkiaineiden (CRP ja SAA) mediaani oli normaali (< 10 mg/l) kaikkina lähtötilanteen jälkeisinä ajankohtina. Vaikka annoksen muuttaminen oli tarpeen noin 22 %:lla kanakinumabihoitoa saaneista potilaista, vain pieni osa potilaista (1,2 %) lopetti kanakinumabin käytön terapeuttisen tehon puutteen vuoksi.

Pediatriset potilaat

CAPS-potilailla tehdyissä kanakinumabi-interventiotutkimuksissa oli mukana yhteensä 80 lapsipotilasta, jotka olivat iältään 2-17-vuotiaita (heistä noin puolelle annostus määrätty painon perusteella). Yleisesti ottaen kanakinumabin teho-, turvallisuus- ja siedettävyysprofiilissa pediatrisilla potilailla ei ollut kliinisesti merkityksellisiä eroja verrattuna koko CAPS-populaatioon. Kliiniset oireet ja objektiiviset tulehdusmerkkiaineet (esimerkiksi SAA ja CRP) vähenivät valtaosalla pediatrisista potilaista.

56 viikkoa kestänyt avoin tutkimus toteutettiin kanakinumabin tehon, turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi 4-vuotiailla ja sitä nuoremmilla CAPS-potilailla. Tutkimuksessa arvioitiin 17 potilasta (mukaan lukien 6 alle 2-vuotiasta potilasta), jotka käyttivät painoon perustuvia 2-8 mg/kg aloitusannoksia. Tutkimus arvioi myös kanakinumabin vaikutusta lapsuusajan rokotusohjelman rokotteiden vasta-aineiden muodostumiseen. Turvallisuuden tai tehon osalta ei havaittu eroa alle 2-vuotiaiden ja 2-vuotiaiden sekä sitä vanhempien potilaiden välillä. Kaikille potilaille, jotka saivat ei-eläviä lapsuusajan rokotusohjelman rokotteita (N=7), kehittyi suojaava vasta-ainetaso.

TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Kanakinumabihoidon teho ja turvallisuus TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilailla osoitettiin yhdessä keskeisessä neliosaisessa vaiheen III tutkimuksessa (N2301), johon kuului kolme erillistä tautikohorttia.

- Osa I: Kunkin tautikohortin vähintään 2-vuotiaat potilaat aloittivat 12 viikon seurantavaiheen, jonka aikana potilaat arvioitiin taudin aktivoitumisen suhteen.
- Osa II: Potilaat, joiden tauti oli aktivoitunut, satunnaistettiin 16 viikon kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun hoitojaksoon, jonka aikana he saivat joko 150 mg kanakinumabia (2 mg/kg potilailla, joiden paino oli ≤ 40 kg) ihon alle tai lumelääkettä 4 viikon välein. Potilaat, jotka olivat iältään > 28 vrk < 2 v, oli sallittua ottaa suoraan mukaan tutkimukseen osan II avoimeen ryhmään satunnaistamattomina potilaina (kyseiset potilaat suljettiin pois ensisijaisesta tehon analyysistä).
- Osa III: 16 viikkoa hoitoa saaneet ja vasteen saaneiksi luokitellut potilaat satunnaistettiin uudelleen 24 viikon kaksoissokkoutettuun lääkityksen lopettamista selvittävään jaksoon, jonka aikana he saivat kanakinumabia 150 mg (2 mg/kg potilaille, joiden paino oli ≤ 40 kg) ihon alle tai lumelääkettä 8 viikon välein.
- Osa IV: Kaikki kanakinumabihoidon saaneet osaan III osallistuneet potilaat soveltuivat aloittamaan 72 viikon, avoimen hoidon jatkovaiheen.

Tutkimuksen osaan II otettiin yhteensä 185 potilasta (ikä vähintään 28 vrk), joista yhteensä 181 potilasta (ikä vähintään 2 v) satunnaistettiin.

Satunnaistetun hoitojakson (osa II) ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kussakin kohortissa niiden vasteen saaneiden määrä, joiden taudin indeksiaktivoitumisvaihe oli päättynyt päivän 15 kohdalla ja joilla tauti ei aktivoitunut enää uudelleen 16 viikon hoitojakson aikana (määriteltiin täydelliseksi vasteeksi). Taudin indeksiaktivoitumisvaihe katsottiin päättyneeksi, jos PGA-pistemäärä (lääkärin yleisarvio [Physician's Global Assessment] tautiaktiivisuudesta) oli < 2 (minimaalinen tai ei tautiaktiivisuutta) ja CRP-arvo oli viitealueella (≤ 10 mg/l) tai pienentynyt ≥ 70 % lähtötilanteesta. Uusi aktivoituminen määriteltiin PGA-pistemääräksi ≥ 2 (lievä, keskivaikea tai vaikea tauti) ja CRP-arvoksi ≥ 30 mg/l. Toissijaisia päätetapahtumia, jotka kaikki perustuivat viikon 16 tuloksiin (osan II päättymisen), olivat PGA-pistemäärän < 2 saavuttaneiden potilaiden määrä, serologisen remission (eli CRP ≤ 10 mg/l) saavuttaneiden potilaiden määrä ja niiden potilaiden määrä, joiden SAA-arvo normalisoitui (eli SAA ≤ 10 mg/l).

Kanakinumabi oli lumelääkettä parempi ensisijaisen tehon päätetapahtuman suhteen kaikissa kolmessa tautikohortissa. Kanakinumabi oli lumetta tehokkaampi kaikissa kolmessa kohortissa myös toissijaisten päätetapahtumien suhteen (PGA < 2 ja CRP ≤ 10 mg/l). Viikon 16 kohdalla SAA-arvo oli normalisoitunut (≤ 10 mg/l) suuremmalla potilasmäärällä kanakinumabihoidoryhmässä kuin lumeryhmässä kaikissa kolmessa kohortissa, ja TRAPS-potilailla ero oli tilastollisesti merkitsevä (tutkimustulokset, ks. taulukko 3 jäljempänä).

Taulukko 3 Yhteenvetotaulukko valmisteen tehosta vaiheen III tutkimuksen satunnaistetun, lumekontrolloidun pivotaalihoitojakson aikana (osa II)

Vaiheen III tutkimuksen satunnaistettu, lumekontrolloitu pivotaalihoitojakso (osa II)			
	Kanakinumabi n/N (%)	Lumelääke n/N (%)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma (taudin aktivoituminen) – Niiden potilaiden määrä, joiden taudin indeksiaktivoitumisvaihe oli päättynyt päivän 15 kohdalla ja joilla tauti ei aktivoitunut enää uudelleen 16 viikon hoitojakson aikana			
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*
Toissijaiset päätetapahtumat (taudin ja tulehduksen markerit)			
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**
CRP ≤ 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**
SAA ≤ 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 = vasteen saaneiden määrä; N = arviointikelpoisten potilaiden määrä			
* Osoittaa tilastollisen merkitsevyyden (yksitahoinen) tasolla 0,025 Fisherin eksaktin testin perusteella			
** Osoittaa tilastollisen merkitsevyyden (yksitahoinen) tasolla 0,025 logistisen regressiomallin perusteella, kun hoitoryhmä ja PGA-, CRP- tai SAA-lähtöarvot olivat selittävinä muuttujina kussakin kohortissa			

Annoksen suurentaminen

Tutkimuksen osassa II kanakinumabihoitoa saaneet potilaat, joilla tautiaktiivisuus oli pitkittynyt, saivat 150 mg lisäannoksen (tai 2 mg/kg potilaille, joiden paino oli ≤ 40 kg) ensimmäisen kuukauden kuluessa. Lisäannos voitiin antaa aikaisintaan 7 päivän kuluttua ensimmäisestä hoitoannoksesta. Kaikilla potilailla, joiden annosta oli suurennettu, hoitoa jatkettiin suuremmalla annoksella eli annoksella 300 mg (tai 4 mg/kg potilaille, joiden paino oli ≤ 40 kg) 4 viikon välein.

Ensisijaisen päätetapahtuman eksploratiivisessa analyysissä havaittiin, että jos potilaan vaste ensimmäiseen annokseen oli riittämätön, annoksen suurentaminen ensimmäisen kuukauden aikana tasolle 300 mg (tai 4 mg/kg) 4 viikon välein paransi tautiaktiivisuuden hallintaa, vähensi tautiaktiivisuutta ja normalisoi CRP- ja SAA-arvot.

Pediatriset potilaat:

Tutkimukseen otettiin kaksi satunnaistamatonta HIDS-/MKD-potilasta, joiden ikä oli > 28 vrk – < 2 v, ja heille annettiin kanakinumabia. Toisella potilaalla indeksiaktivoitumisvaihe päättyi päivään 15 mennessä yhden 2 mg/kg kanakinumabikerta-annoksen jälkeen, mutta potilas lopetti hoidon ensimmäisen annoksen jälkeen vakavien haittatapahtumien takia (pansytopenia ja maksan vajaatoiminta). Potilaalla oli tutkimukseenottovaiheessa anamneesissa immunologinen trombosytopeninen purppura ja aktiivinen maksatoiminnan poikkeavuus. Toiselle potilaalle annettiin aloitusannoksena 2 mg/kg kanakinumabia ja lisäannoksena 2 mg/kg viikon 3 kohdalla. Annostusta suurennettiin viikon 5 kohdalla tasolle 4 mg/kg 4 viikon välein, ja potilas käytti kyseistä annostusta tutkimuksen osan II loppuun asti. Taudin aktivoitumisvaiheen päätyminen saavutettiin viikkoon 5 mennessä, eikä potilaan tauti aktivoitunut uudestaan tutkimuksen osan II loppuun mennessä (viikko 16).

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Yleisoireinen lastenreuma

Kanakinumabin tehoa aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoidossa arvioitiin kahdessa faasin III pivotaalitutkimuksessa (G2305 ja G2301). Tutkimukseen otetut potilaat olivat iältään 2–< 20 vuotta (ikäkeskiarvo 8,5 vuotta ja taudin keston keskiarvo 3,5 vuotta lähtötilanteessa), ja heillä oli aktiivinen tauti (määritelmä: ≥ 2 tulehtunutta niveltä, kuume ja kohonnut CRP-arvo).

G2305-tutkimus

G2305-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 4 viikkoa kestävä tutkimus, jossa arvioitiin kanakinumabin lyhytaikaista tehoa 84 potilaalla. Potilaat satunnaistettiin kanakinumabiryhmään (4 mg/kg kerta-annos, enintään 300 mg) tai lumeryhmään. Ensisijainen tavoite oli niiden potilaiden osuus, joiden pediatriet American College of Rheumatology (ACR) -vastepisteet olivat kohentuneet vähintään 30 % päivänä 15. ACR-vastekriteerejä oli muokattu lisäämällä niihin kuumeen puuttuminen. Kanakinumabihoito paransi kaikkia pediatria ACR-vastepisteitä verrattuna lumeeseen päivinä 15 ja 29 (taulukko 4).

Taulukko 4 Pediatrinen ACR-vaste ja tautitilanne päivinä 15 ja 29

	Päivä 15		Päivä 29	
	Kanakinumabi N = 43	Lume N = 41	Kanakinumabi N = 43	Lume 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 %
Inaktiivinen tauti	33 %	0 %	30 %	0 %
Hoitojen välinen ero oli kaikkien ACR-pistemäärien kohdalla merkitsevä ($p \leq 0,0001$)				

Muokattuihin pediatriisiin ACR-pisteytyksiin kuului systeemisiä ja artriittia koskevia komponentteja. Pisteytysten komponenttien tulokset olivat yhdenmukaiset ACR-kokonaisvastetulosten kanssa. Päivänä 15 aktiivisen artriitin affisioimien nivelten määrän mediaanimuutos lähtötilanteesta oli kanakinumabiryhmässä -67 % ja liikelaajuudeltaan rajoittuneiden nivelten määrän mediaanimuutos lähtötilanteesta -73 % (N = 43). Vastaavat arvot olivat lumeryhmässä 0 % ja 0 % (N = 41). Potilaiden kipupisteiden (0-100 mm VAS-asteikko) keskimuutos päivänä 15 oli kanakinumabiryhmässä -50,0 mm (N = 43) ja lumeryhmässä +4,5 mm (N = 25). Kipupisteiden keskimuutos kanakinumabiryhmässä oli samaa luokkaa päivänä 29.

G2301-tutkimus

G2301-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu hoidon lopettamistutkimus, jossa arvioitiin kanakinumabia taudin aktivoitumisen ehkäisyssä. Tutkimus koostui kahdesta osasta, joissa oli kaksi erillistä ensisijaista päätetapahtumaa (steroidilääkityksen onnistunut vähentäminen ja aktivoitumiseen kulunut aika). Osaan I (avoin) otettiin mukaan 177 potilasta, jotka saivat 4 mg/kg (enintään 300 mg) kanakinumabia 4 viikon välein enintään 32 viikon ajan. Osaan II (kaksoissokkoutettu) potilaat saivat joko 4 mg/kg kanakinumabia tai lumetta 4 viikon välein, kunnes 37 aktivoitumistapahtumaa oli todettu.

Kortikosteroidiannoksen pienentäminen:

Kortikosteroidiannosta pyrki pienentämään 92 potilasta yhteensä 128 potilaasta, jotka osallistuivat osaan I ja käyttivät kortikosteroideja. 57 potilasta (62 %) onnistui pienentämään kortikosteroidiannosta ja 42 potilasta (46 %) lopetti kortikosteroidihoidon 92 potilaasta, jotka pyrkivät pienentämään annosta.

Aktivoitumiseen kulunut aika:

Osaan II kanakinumabia käyttäneillä potilailla aktivoitumistapahtuman riski pieneni 64 % verrattuna lumeeseen (riskisuhde 0,36; 95 % Iv 0,17–0,75; $p = 0,0032$). Tauti ei aktivoitunut havainnointivaiheen aikana (enintään 80 viikkoa) 63 potilaalla 100 potilaasta, jotka osallistuivat osaan II. Tämä koski sekä lume- että kanakinumabihoitoa.

Terveyttä ja elämänlaatua koskevat tulokset G2305- ja G2301-tutkimuksissa

Kanakinumabihoito paransi potilaiden fyysisistä toimintakykyä ja elämänlaatua kliinisesti merkittävästi. G2305-tutkimuksessa Childhood Health Assessment Questionnaire -kyselylomakkeen pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo parani kanakinumabiryhmässä 0,69 verrattuna lumeryhmään (3,6 kertaa pienin kliinisesti merkitsevä muutos eli 0,19) ($p = 0,0002$). Arvon kohentumisen mediaani lähtötilanteesta G2301-tutkimuksen osan I päättymiseen oli 0,88 (79 %). G2305-tutkimuksessa Child Health Questionnaire-PF50 -pisteiden ilmoitettiin kohentuneen kanakinumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeeseen (fyysinen $p = 0,0012$; psykososiaalinen hyvinvointi $p = 0,0017$).

Yhdistetty tehoanalyysi

G2305- ja G2301-tutkimusten ja jatkotutkimuksen ensimmäisten 12 kanakinumabihoitoviikon tiedot yhdistettiin tehon säilymisen arviointia varten. Tietojen perusteella muokattujen pediatrien ACR-vasteiden ja komponenttien kohentuminen lähtötilanteen ja viikon 12 välisenä aikana oli samaa luokkaa kuin lumekontrolloidussa tutkimuksessa (G2305). Viikolla 12 muokattu pediatrien ACR30-vaste oli 70 %, ACR50-vaste 69 %, ACR70-vaste 61 %, ACR90-vaste 49 % ja ACR100-vaste 30 %. Tauti oli inaktiivinen 28 %:lla potilaista ($N = 178$).

Kliinisten tutkimusten rajallinen näyttö viittaa siihen, että jos tosilitsumabilla tai anakinralla ei saavuteta vastetta, vaste saatetaan saavuttaa kanakinumabilla.

G2301E1-tutkimus

G2305- ja G2301-tutkimuksissa havaittu teho säilyi avoimessa, pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa G2301E1. Tutkimukseen osallistuneista 270 yleisoireista lastenreumaa sairastavista potilaista 147 oli saanut kanakinumabi-hoitoa G2305- ja G2301-tutkimuksissa (kohortti I), ja 123 potilasta ei ollut aikaisemmin saanut kanakinumabia (kohortti II). Kohortti I:ssä potilaiden hoidon mediaanikesto oli 3,2 vuotta (korkeintaan 5,2 vuotta), ja kohortti II:ssa potilaiden hoidon mediaanikesto oli 1,8 vuotta (korkeintaan 2,8 vuotta). Jatkotutkimuksessa kaikki potilaat saivat kanakinumabia 4 mg/kg (korkeintaan 300 mg) joka neljäs viikko. Molemmissa kohorteissa potilailla, jotka saivat hyvän hoitovasteen (jälkikäteen määritetty muokattu pediatrien ACR-vaste ≥ 90) ja jotka eivät tarvinneet samanaikaista kortikosteroidihoitoa, kanakinumabi-annos voitiin laskea tasolle 2 mg/kg joka neljäs viikko (62/270; 23 %).

G2306-tutkimus

G2306-tutkimus oli avoin, hoitovasteen säilymistä arvioinut tutkimus, jossa kanakinumabia annettiin pienennetyllä annoksella (2 mg/kg 4 viikon välein) tai pidennetyllä annosvälillä (4 mg/kg 8 viikon välein) yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille, jotka olivat saaneet kanakinumabia 4 mg/kg 4 viikon välein. 75 iältään 2–22-vuotiasta potilasta, joiden tauti oli ollut inaktiivinen vähintään 6 peräkkäistä kuukautta (kliininen remissio) potilaiden saadessa kanakinumabia ainoana hoitona (joillakin potilaista tauti oli pysynyt inaktiivisena vähintään 4 viikon ajan samanaikaisen kortikosteroidihoidon ja/tai metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen), satunnaistettiin saamaan kanakinumabia 2 mg/kg 4 viikon välein ($N = 38$) tai 4 mg/kg 8 viikon välein ($N = 37$). 24 viikon kuluttua satunnaistamisesta tauti oli pysynyt inaktiivisena 6 kuukauden ajan 71 prosentilla (27/38) potilaista, jotka saivat valmistetta pienennetyllä annoksella (2 mg/kg 4 viikon välein), ja 84 prosentilla (31/37) potilaista, jotka saivat valmistetta pidennetyllä annosvälillä (4 mg/kg 8 viikon välein). Tauti pysyi inaktiivisena 6 kuukauden ajan myös 93 prosentilla (26/28) kliinisen remission saavuttaneista potilaista, joiden annosta pienennettiin entisestään (annokseen 1 mg/kg 4 viikon välein), ja 91 prosentilla (30/33) potilaista, joiden annosväliä pidennettiin entisestään (annokseen 4 mg/kg 12 viikon välein). Potilaat, joiden tauti pysyi inaktiivisena toiset 6 kuukautta tällä pienimmällä annoksella, saivat lopettaa kanakinumabihoiton. Kaiken kaikkiaan 33 % (25/75) potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan valmistetta pienennetyllä annoksella tai pidemmällä annosvälillä, pystyi lopettamaan kanakinumabihoiton ja säilyttämään inaktiivisen tautistatuksen 6 kuukauden ajan. Haittatapahtumien määrä kummassakin hoitoryhmässä oli samankaltainen kuin kanakinumabia 4 mg/kg 4 viikon välein saaneilla potilailla.

Aikuisiän Stillin tauti

Kanakinumabin teho annoksella 4 mg/kg (korkeintaan 300 mg) annosteltuna joka neljäs viikko aikuisiän Stillin tautia sairastavilla potilailla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli 36 potilasta (22–70-vuotiaita), oli vastaava teho kuin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla. GDE01T-tutkimuksessa suuremmalla osuudella potilaista kanakinumabi-ryhmässä (12/18, 66,7 %) kuin potilailla lumelääkeryhmässä (7/17, 41,2 %) tulokset paranivat viikolla 12 lähtötasosta >1,2 pistettä mitattuna arviointiasteikolla DAS28-ERS (Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate). Tämä tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (vetosuhte 2,86; hoitojen erot [%] 25,49 [95 % lv: 9,43; 55,80]). Neljänteen tutkimusviikkoon mennessä seitsemän 18:sta kanakinumabilla hoidetusta potilaasta (38,9 %) oli jo saavuttanut DAS28-ESR-remission verrattuna kahteen potilaaseen 17:sta (11,8 %) lumelääkeryhmässä. Nämä tiedot ovat yhteneväisiä 418 yleisoireista lastenreumaa sairastavasta potilaasta tehdyn yhdistetyn tehoanalyysin kanssa, joka osoitti, että kanakinumabin teho 16–<20-vuotiaiden yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden alaryhmässä (n = 34) oli vastaava kuin alle 16-vuotiailla potilailla (n = 384) havaittu teho.

Kihtiarttriitti

Kanakinumabin teho akuuttien kihtiarttriittikohtausten hoidossa on osoitettu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui usein toistuvista kihtiarttriittikohtauksista kärsiviä potilaita (≥ 3 kohtausta tutkimusta edeltävien 12 kuukauden aikana), jotka eivät voineet käyttää NSAID-lääkkeitä tai kolkisiinia (johtuen joko vasta-aiheesta, yliherkkyydestä tai tehon puutteesta). Tutkimukset kestivät 12 viikkoa, ja niitä seurasi 12 viikon kaksoissokkoutettu jatkotutkimus. Yhteensä 225 potilasta sai 150 mg kanakinumabia ihonalaisesti ja 229 potilasta 40 mg triamsinoloniasetonidia lihakseen tutkimuksen alussa ja sen jälkeen uusien kohtausten yhteydessä. Kihtiarttriittikohtausten keskimääräinen lukumäärä tutkimusta edeltävien 12 kuukauden aikana oli 6,5. Yli 85 %:lla potilaista oli jokin muu samanaikainen sairaus, kuten hypertensio (60 %), diabetes (15 %), iskeeminen sydänsairaus (12 %) ja ≥ 3 . asteen krooninen munuaissairaus (25 %). Noin kolmanneksella [76 (33,8 %)] kanakinumabiryhmään osallistuneista potilaista ja 84:llä (36,7 %) triamsinoloniryhmään kuuluneista potilaista oli dokumentoidusti todettu este (yliherkkyys, vasta-aihe tai tehon puute) sekä NSAID-lääkkeiden että kolkisiinin käytölle. Tutkimukseenottovaiheessa 42 % potilaista ilmoitti samanaikaisesta uraattipitoisuutta alentavasta (ULT) hoidosta.

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat (i) kihtiarttriittikivun vaikeusaste (VAS-asteikolla, eli Visual Analogue Scale -mittarilla) 72 tunnin kuluttua annoksesta ja (ii) aika ensimmäiseen uuteen kihtiarttriittikohtaukseen.

Koko tutkimuspopulaatiossa kivun vaikeusaste 72 tunnin kuluttua lääkkeen annosta oli tilastollisesti merkitsevästi alhaisempi 150 mg kanakinumabia saaneilla potilailla kuin triamsinoloniasetonidia saaneilla potilailla. Lisäksi kanakinumabi vähensi uusien kohtausten riskiä (ks. taulukko 5).

Tehoa koskevat tulokset sellaisten potilaiden osalta, jotka eivät voineet käyttää NSAID-lääkkeitä eivätkä kolkisiinia ja jotka saivat ULT-hoitoa, joiden ULT-hoito ei ollut tuottanut toivottua tulosta tai joille ULT-hoito oli vasta-aiheinen (N=101), olivat yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation tulosten kanssa siten, että tuloksissa todettiin tilastollisesti merkitsevä ero suhteessa triamsinoloniasetonidiin kivun vaikeusasteessa 72 tunnin kohdalla (-10,2 mm; p = 0,0208) ja uusien kohtausten riskissä [riskisuhde (HR) 0,39; p = 0,0047 viikolla 24].

Taulukossa 5 esitetään tehoa koskevat tulokset sellaisen rajallisemmän alaryhmän osalta, joiden potilaat saivat samanaikaista ULT-hoitoa (n = 62). Kanakinumabihoito sekä lievensi kipua että vähensi uusien kohtausten riskiä potilailla, jotka saivat ULT-hoitoa ja jotka eivät voineet käyttää NSAID-lääkkeitä eivätkä kolkisiinia. Havaittu hoidosta saatava ero verrattuna triamsinoloniasetonidiin oli kuitenkin vähemmän selkeä kuin tutkimuksen kokonaispopulaation osalta.

Taulukko 5 Koko tutkimuspopulaation ja ULT-hoitoa samanaikaisesti saavan alapopulaation (joka ei voinut käyttää NSAID-lääkitystä eikä kolkisiinia) tehoa koskevat tulokset

Tehoa koskeva päätetapahtuma	Koko tutkimuspopulaatio; n = 454	Potilaat, jotka eivät voineet käyttää NSAID-lääkitystä eivätkä kolkisiinia, ja jotka saivat ULT-hoitoa n = 62
Kihtiarttriittikohtausten hoito mitattuna kivun intensiteettinä (VAS) 72 tunnin kohdalla		
Pienimmän neliösumman keskiarvon arvioitu ero triamsinoloniasetonidiin	-10,7	-3,8
Luottamusväli	(-15,4 - -6,0)	(-16,7 - 9,1)
Yksisuuntainen p-arvo	p < 0,0001*	p = 0,2798
Uusien kihtiarttriittikohtausten riskin väheneminen mitattuna aikana seuraavaan uuteen kohtaukseen (24 viikkoa)		
Riskisuhde (HR) triamsinoloniasetonidiin nähden	0,44	0,71
Luottamusväli	(0,32 - 0,60)	(0,29 - 1,77)
Yksisuuntainen p-arvo	p < 0,0001*	p = 0,2337
*Ilmaisee merkittävän p-arvon ≤ 0,025		

Turvallisuutta koskevat tulokset osoittivat lisääntyneitä haittavaikutusten ilmaantuvuutta kanakinumabilla verrattuna triamsinoloniasetonidiin (66 % vs 53 %), ja 20 %:lla kanakinumabia saaneista potilaista ilmoitettiin 24 viikon kuluessa haittavaikutuksena infektio, kun vastaava luku triamsinoloniasetonidia saaneiden ryhmässä oli 10 %.

lääkkäät potilaat

Kanakinumabin teho, turvallisuus ja siedettävyys ≥ 65-vuotiailla potilailla olivat kokonaisuudessaan verrattavissa vastaaviin ominaisuuksiin < 65-vuotiailla.

Uraattipitoisuutta alentavaa hoitoa (ULT) saavat potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa kanakinumabin ja ULT-hoidon samanaikainen käyttö oli turvallista. Tutkimuksen kokonaispopulaatiota tarkasteltaessa ULT-hoitoa saaneilla potilailla todettiin vähemmän huomattava hoitiero sekä kivun lievityksen että uusien kohtausten riskin vähenemisen osalta verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet samanaikaista ULT-hoitoa.

Immunogeenisuus

Vasta-aineita kanakinumabille havaittiin noin 1,5 prosentilla kanakinumabi-hoitoa saaneista CAPS-potilaista, noin 3 prosentilla yleisoireista lastenreumaa sairastavista potilaista ja noin 2 prosentilla kihtiarttriittipotilaista. Neutraloivia vasta-aineita ei havaittu. Vasta-aineiden kehittymisen ei todettu korreloivan kliiniseen vasteeseen eikä haittatapahtumiin.

Kanakinumabille ei havaittu kehittyvän vasta-aineita TRAPS-, HIDS-/MKD- eikä FMF-potilailla, jotka saivat 150 mg ja 300 mg annoksia 16 hoitoviikon ajan.

Pediatriset potilaat

Myyntiluvan haltija on tehnyt neljä kanakinumabi-hoitoa koskevaa pediatria tutkimussuunnitelmaa (kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät, yleisoireinen lastenreuma, perinnöllinen Välimeren kuume – hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä / mevalonaattikinaasin vajaumus ja tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä). Tähän valmisteyhteenvetoon on päivitetty pediatria potilaita koskevat kanakinumabi-tutkimusten tulokset.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kanakinumabin käytöstä kihtiarttriitin hoidossa kaikissa pediatria potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatria potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

CAPS

Imeytyminen

Kanakinumabin huippupitoisuus (C_{\max}) seerumissa havaittiin noin 7 vuorokauden kuluttua aikuisille CAPS-potilaille ihon alle annetun 150 mg:n kertainjektion jälkeen. Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 26 vuorokautta. Tyypillisen aikuisen CAPS-potilaan (70 kg) C_{\max} - ja AUC_{∞} -keskiarvot 150 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen olivat 15,9 mikrog/ml sekä 708 mikrog*vrk/ml. Ihon alle annetun kanakinumabin absoluuttisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 66 %. Altistusta osoittavat muuttujat (kuten AUC ja C_{\max}) suurenevät suhteessa annokseen koko annosvälillä 0,30-10,0 mg/kg, kun valmiste annettiin infuusiona laskimoon, tai annoksilla 150-600 mg, kun valmiste annettiin injektiona ihon alle. Ennustetut vakaan tilan altistusarvot ($C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) 150 mg ihonalaisen annostelun jälkeen (tai vastaavasti 2 mg/kg) 8 viikon välein olivat lievästi suurempia 40-70 kg painavilla (6,6 μ g/ml, 24,3 μ g/ml, 767 μ g*d/ml) kuin alle 40 kg (4,0 μ g/ml, 19,9 μ g/ml, 566 μ g*d/ml) ja yli 70 kg painavilla (4,6 μ g/ml, 17,8 μ g/ml, 545 μ g*d/ml). Odotettu akkumulaatiosuhde oli 1,3 annettaessa 150 mg kanakinumabia ihon alle kuuden kuukauden ajan 8 viikon välein.

Jakautuminen

Kanakinumabi sitoutuu seerumin interleukiini-1-beetaan (IL-1-beeta). Kanakinumabin jakautumistilavuus (V_{ss}) vaihteli painon mukaan. V_{ss} oli arviolta 6,2 litraa 70 kg painavilla CAPS-potilailla.

Eliminaatio

Kanakinumabin näennäinen puhdistuma (CL/F) suurenee painon mukaan. CL/F oli arviolta 0,17 l/vrk 70 kg painavilla potilailla, joilla oli kryopyriiniin liittyvä oireyhtymä, ja 0,11 l/vrk 33 kg painavilla potilailla, joilla oli yleisoireinen lastenreuma. Kun painoerot otettiin huomioon, kanakinumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja kryopyriiniin liittyvää oireyhtymää ja yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden välillä.

Toistuvan annostuksen yhteydessä ei havaittu viitteitä puhdistuman nopeutumisesta tai kanakinumabin farmakokineettisten ominaisuuksien aikariippuvaisista muutoksista. Farmakokinetiikassa ei havaittu sukupuoleen tai ikään liittyviä eroja, kun tulokset oli korjattu painon mukaan.

TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Biologista hyötyosuutta ei ole määritetty erikseen TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilailla. Näennäinen puhdistuma (CL/F) TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-populaatioissa painon ollessa 55 kg (0,14 l/vrk) oli verrattavissa CAPS-populaatioon painon ollessa 70 kg (0,17 l/vrk). Näennäinen jakautumistilavuus (V/F) oli 4,96 l painon ollessa 55 kg.

Kun 150 mg annoksia annettiin toistuvasti ihon alle 4 viikon välein, kanakinumabin minimipitoisuudet viikon 16 kohdalla (C_{\min}) olivat arviolta $15,4 \pm 6,6$ μ g/ml. Arvioitu vakaan tilan AUC_{τ} -arvo oli $636,7 \pm 260,2$ μ g*d/ml.

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien biologisesta hyötyosuudesta ei ole tehty erillistä määrittystä. Näennäinen puhdistuma painokiloa kohti (CL/F/kg) oli samaa luokkaa yleisoireisen lastenreuman ja kryopyriiniin liittyvän oireyhtymän populaatioissa (0,004 l/vrk/kg). Näennäinen jakautumistilavuus painokiloa kohti (V/F/kg) oli 0,14 l/kg. Niukat farmakokineettiset tiedot aikuisiän Stillin tautia sairastavilla potilailla viittaavat vastaavaan kanakinumabin farmakokinetiikkaan kuin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla ja muilla potilasryhmillä.

Kun yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille annettiin toistuvat 4 mg/kg:n annokset 4 viikon välein, kanakinumabin akkumulaatiosuhde oli 1,6. Vakaata tilaa saavutettiin 110 vuorokaudessa. Ennustettu keskimääräinen (\pm SD) $C_{\min,ss}$ oli $14,7 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$, $C_{\max,ss}$ $36,5 \pm 14,9$ $\mu\text{g/ml}$ ja $AUC_{ss,4w}$ $696,1 \pm 326,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

AUC_{ss} oli 2–3-vuotiaiden ikäryhmässä 692 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$, 4–5-vuotiailla 615 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$, 6–11-vuotiailla 707 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ja 12–19-vuotiailla 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Painon perusteella stratifioituna todettiin alhaisemmat (30–40 %) keskimääräiset altistusarvot $C_{\min,ss}$:n (11,4 vs 19 $\mu\text{g/ml}$) ja AUC_{ss} :n (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) osalta pienempipainoisten (≤ 40 kg) potilaiden ryhmässä kuin painavampien (> 40 kg) lasten ryhmään.

Populaatiofarmakokineettisen mallinnusanalyysin perusteella kanakinumabin farmakokinetiikka nuorilla, 16–20-vuotiailla, yleisoireista lastenreumaa sairastavilla aikuisilla on samanlainen kuin alle 16-vuotiailla potilailla. Kanakinumabin ennustettu vakaan tilan pitoisuus annostasolla 4 mg/kg (enimmäisannos 300 mg) on yli 20-vuotiailla vastaava kuin alle 20-vuotiailla yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla.

Kihtiarttriittipotilaat

Erillistä analyysiä kihtiarttriittipotilaiden biologisen hyötyosuuden määrittämiseksi ei ole tehty. Näennäiset puhdistumat painokiloa kohden ($CL/F/\text{kg}$) olivat toisiinsa verrannollisia kihtiarttriitti- ja CAPS-potilailla (0,004 l/vrk/kg). Tyypillisen kihtiarttriittipotilaan (93 kg) keskimääräinen altistuminen ihonalaisen 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen (C_{\max} : 10,8 mikrog/ml ja AUC_{∞} : 495 mikrog \cdot vrk/ml) jäi pienemmäksi kuin tyypillisen 70 kg painavan CAPS-potilaan vastaava altistuminen (15,9 mikrog/ml ja 708 mikrog \cdot vrk/ml). Tämä tulos on linjassa sen havaitun tosiasian kanssa, että CL/F -arvo suurenee potilaan painon kasvaessa.

Odotettu akkumulaatiosuhde oli 1,1 annettaessa 150 mg kanakinumabia ihon alle 12 viikon välein.

Pediatriset potilaat

4-vuotiaille ja vanhemmille lapsipotilaille kanakinumabin huippupitoisuudet ilmaantuivat 2-7 vuorokauden (T_{\max}) kuluttua ihon alle annetun kerta-injektion 150 mg tai 2 mg/ml jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika oli 22,9–25,7 vuorokautta, mikä on samankaltainen kuin aikuisilla havaitut farmakokineettiset ominaisuudet. Populaatiofarmakokineettisen mallinnusanalyysin perusteella kanakinumabin farmakokinetiikka 2–< 4-vuotiailla lapsilla oli samaa luokkaa kuin 4-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Ihonalaisen imeytymisnopeuden arvioitiin laskevan iän myötä, ja se vaikutti olevan nopeinta kaikkein nuorimmilla potilailla. Tämän mukaisesti T_{\max} oli lyhyempi (3,6 vuorokautta) nuoremmilla yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla (2-3-vuotiaat) verrattuna vanhempiin yleisoireista lastenreumaa sairastaviin potilaisiin (12-19-vuotiaat; T_{\max} 6 vuorokautta). Iällä ei ollut vaikutusta lääkkeen biologiseen hyötyosuuteen (AUC_{ss}).

Täydentävä farmakokineettinen analyysi osoitti, että kanakinumabin farmakokinetiikka kuudella alle 2-vuotiaalla pediatrisella CAPS-potilaalla oli vastaava kuin 2-4 -vuotiailla pediatrisilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisestä mallista tehdyn analyysin perusteella odotettu altistuminen on 2 mg/kg annoksen antamisen jälkeen vertailukelpoinen kaikilla pediatrisilla CAPS-ikäryhmillä. Altistuminen oli kuitenkin 40% vähäisempää pediatrisilla potilailla, joilla oli hyvin alhainen kehonpaino (esim. 10 kg) kuin aikuisilla potilailla (150 mg annos). Havainto on yhdenmukainen aikaisempien havaintojen kanssa, joissa altistuminen on ollut suurempaa painavammilla CAPS-potilasryhmillä.

TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-oireyhtymissä altistusparametrit (minimipitoisuudet) olivat samaa luokkaa 2–< 20-vuotiaiden ikäryhmissä ihon alle annetun kanakinumabin jälkeen (2 mg/kg 4 viikon välein).

Farmakokinetiikka on samaa luokkaa yleisoireisen lastenreuman, kryopyriiniin liittyvän oireyhtymän, tuumorinekroositekijään liittyvän jaksoittaisen oireyhtymän, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymän / mevalonaattikinaasin vajauksen ja perinnöllisen Välimeren kuumeen pediatrisissa populaatioissa.

Iäkkäät potilaat

Eroja puhdistumaan tai jakaantumistilavuuteen liittyvien farmakokineettisten parametrien osalta ei havaittu iäkkäiden potilaiden ja < 65-vuotiaiden aikuisten potilaiden välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ristireaktiivisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, immunotoksisuutta, lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kanakinumabilla ei ole tehty systemaattisia karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi
Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti sen käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C - 8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiokuiva-aine, liuosta varten, injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (päällystettyä klooributyylikumia) ja irti napsautettava korkki (alumiinia).

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon tai monipakkaukset sisältävät 4 (4x1) injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ilaris 150 mg injektiokuiva-aine liuosta varten toimitetaan yhtä käyttökertaa varten tarkoitettussa injektiopullossa.

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamista varten

Sekoita kanakinumabia sisältävät injektiopullot käyttövalmiiksi huoneenlämmössä (tavallisesti 15 °C–25 °C), aseptista tekniikkaa noudattaen ja injisoimalla pulloon 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä hitaasti 1 ml:n ruiskulla 18 G x 2” (50 mm) neulaa käyttäen. Pyörittele injektiopulloa hitaasti noin 45° kulmassa noin 1 minuutin ajan, ja anna valmisteen seistä sen jälkeen noin 5 minuutin ajan. Kääntelee sen jälkeen injektiopulloa varovasti ylösalaisin kymmenen kertaa. Jos mahdollista, vältä koskemasta sormilla kumitulppaan. Anna valmisteen seistä huoneenlämmössä noin 15 minuuttia, jotta liuos muuttuu kirkkaaksi tai opaalinhohtoiseksi. Älä ravista. Ei saa käyttää, jos liuoksessa on havaittavia hiukkasia.

Naputtele injektiopullon kylkeä poistaaksesi tulppaan mahdollisesti jääneen nesteen. Liuoksessa ei saa olla havaittavia hiukkasia, ja sen on oltava kirkasta tai opaalinhohtoista. Liuoksen tulee olla väritön tai hieman ruskehtavan kellertävän sävyinen. Jos liuos on värjäytynyt selkeän ruskeaksi, sitä ei saa käyttää. Jos valmistetta ei käytetä heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen, liuos on säilytettävä 2-8 °C:n lämpötilassa ja se on käytettävä 24 tunnin kuluessa.

Ohjeet annostelua varten

Vedä ruiskuun tarvittava tilavuus annettavan annoksen mukaisesti (0,1-1 ml) ja injisoi ihon alle 27 G x 0,5” (13 mm) neulaa käyttäen.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/564/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. lokakuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ilaris 150 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg kanakinumabia*.

Yksi ml liuosta sisältää 150 mg kanakinumabia.

* ihmisperäinen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rekombinantti DNA-tekniikalla hiiren myeloomasoluissa (Sp2/0).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Liuos on kirkasta tai opaalinhohtoista ja väritöntä tai hieman rusehtavan keltaista.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jaksoittaiset kuumeoireyhtymät

Ilaris on tarkoitettu seuraavien autoinflammatoristen jaksoittaisten kuumeoireyhtymien hoitoon aikuisille, nuorille sekä 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille:

Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät

Ilaris on tarkoitettu kryopyriiniin liittyvien oireyhtymien (CAPS) hoitoon, kuten:

- Muckle-Wellsin oireyhtymän (MWS) hoitoon
- imeväisiässä alkavan inflammatorisen monielintaudin (NOMID) / kroonisen infantiilin hermo-, iho- ja niveltulehdusoireyhtymän (CINCA) hoitoon
- periytyvän autoinflammatorisen kylmäurtikarian (FCAS) / familiaalisen kylmäurtikarian (FCU) vaikeiden muotojen hoitoon, kun potilaalla on kylmäurtikariaihottuman lisäksi muita oireita ja merkkejä sairaudesta.

Tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä (TRAPS)

Ilaris on tarkoitettu tuumorinekroositekijään (TNF) liittyvän jaksoittaisen oireyhtymän (TRAPS) hoitoon.

Hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (HIDS) / mevalonaattikinaasin vajaumus (MKD)

Ilaris on tarkoitettu hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymän (HIDS) / mevalonaattikinaasin vajeisuuden (MKD) hoitoon.

Perinnöllinen Välimeren kuume (FMF)

Ilaris on tarkoitettu perinnöllisen Välimeren kuumeeseen (FMF) hoitoon. Ilaris-valmistetta käytetään yhdessä kolkisiinin kanssa silloin kun se on asianmukaista.

Ilaris on tarkoitettu myös seuraavien sairauksien hoitoon:

Stillin tauti

Ilaris on tarkoitettu aktiivisen Stillin taudin (mukaan lukien aikuisiän Stillin tauti ja yleisoireinen lastenreuma) hoitoon vähintään 2-vuotiaille potilaille, kun aiemmalla hoidolla (NSAID-lääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla) ei ole saavutettu riittävää vastetta. Ilaris-valmistetta voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

Kihtiarttriitti

Ilaris on tarkoitettu usein toistuvista kihtiarttriittikohtauksista (vähintään 3 kohtausta viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana) kärsivien aikuispotilaiden oireenmukaiseen hoitoon tilanteissa, joissa ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) ja kolkisiini ovat vasta-aiheisia, kun potilas ei siedä näitä lääkkeitä tai kun em. lääkkeillä ei saada riittävää vastetta, sekä potilaille, joille toistuvat kortikosteroidihoitojaksot eivät sovi (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kryopyriiniin liittyvissä oireyhtymissä, tuumorinekroositekijään liittyvässä jaksoittaisessa oireyhtymässä, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymässä / mevalonaattikinaasin vajauksessa, perinnöllisessä Välimeren kuumeessa ja Stillin taudissa hoito on aloitettava ja toteutettava kyseenomaisen käyttöaiheen diagnosoinnista ja hoidosta kokemusta saaneen erikoislääkärin seurannassa.

Kihtiarttriitin hoidossa lääkarilla tulee olla kokemusta biologisten lääkkeiden käytöstä ja terveydenhuollon ammattilaisen on annosteltava Ilaris potilaalle.

Annostus

CAPS: Aikuiset, nuoret ja vähintään 2-vuotiaat lapset

Suosittelava kanakinumabin aloitusannos CAPS-potilaille on:

Aikuiset, nuoret ja \geq 4-vuotiaat lapset:

- 150 mg potilaille, jotka painavat yli 40 kg
- 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 15–40 kg
- 4 mg/kg potilaille, jotka painavat 7,5–15 kg

2–< 4-vuotiaat lapset:

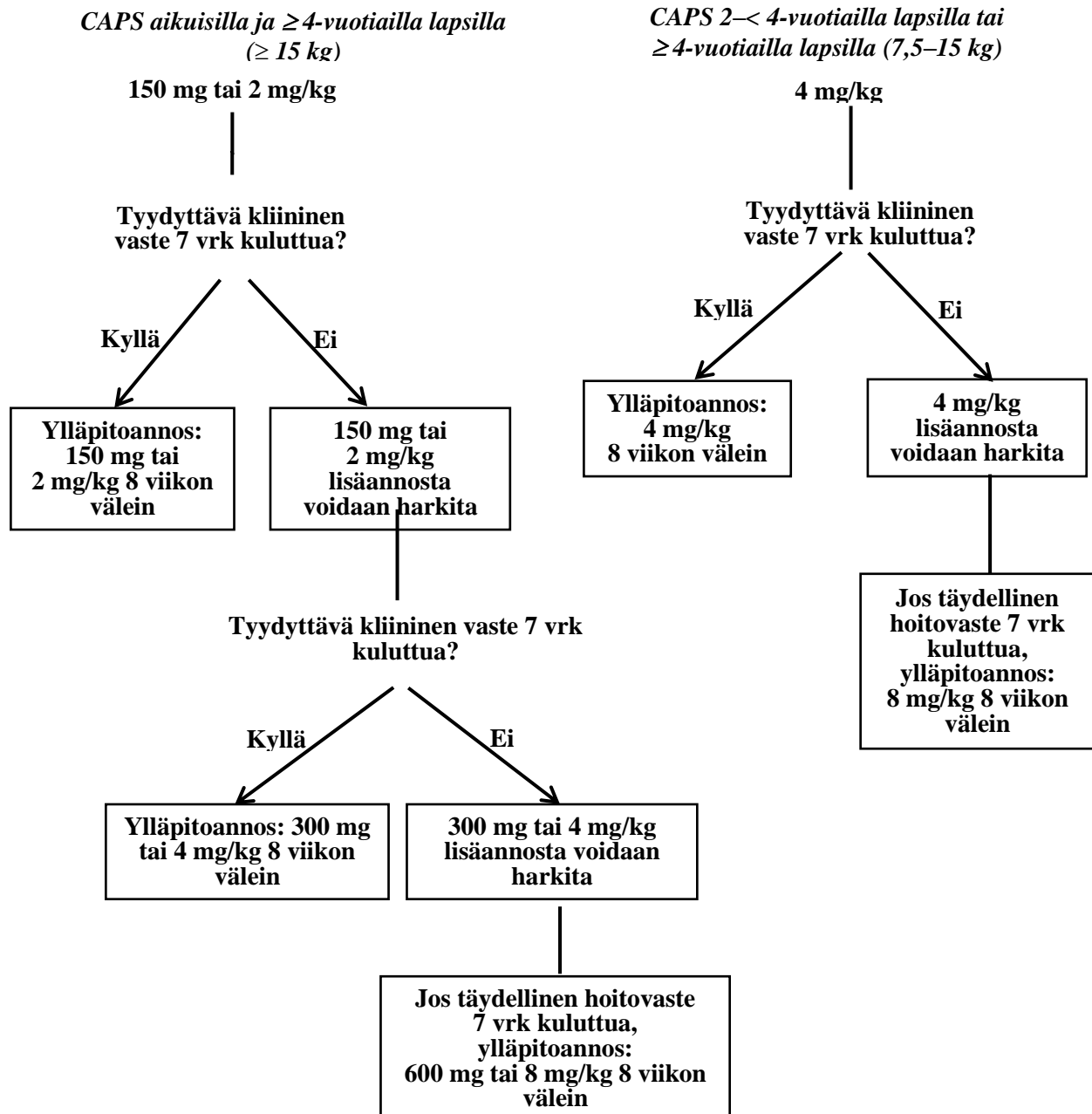
- 4 mg/kg potilaille, jotka painavat vähintään 7,5 kg

Tämä annos annetaan injektiona ihon alle kerta-annoksena kahdeksan viikon välein.

Jos 150 mg tai 2 mg/kg aloitusannosta käytävillä potilailla ei ole saatu tyydyttävää kliinistä vastetta (ihottuman tai muiden, yleistyneiden tulehdusoireiden häviäminen) 7 vuorokauden kuluttua hoidon alkamisesta, toisen 150 mg:n tai 2 mg:n/kg kanakinumabiannoksen antamista voidaan harkita. Jos tämän jälkeen saavutetaan täydellinen hoitovaste, on hoitoa jatkettava noudattaen tätä tehostettua hoito-ohjelmaa annoksella 300 mg tai 4 mg/kg 8 viikon välein. Jos tyydyttävää kliinistä vastetta ei ole saavutettu 7 vuorokauden kuluttua annoksen suurentamisesta, kolmatta 300 mg tai 4 mg/kg kanakinumabiannosta voidaan harkita. Jos täydellinen hoitovaste saavutetaan tämän jälkeen, tehostettua hoitoa (600 mg tai 8 mg/kg 8 viikon välein) tulee harkita perustuen yksilölliseen kliiniseen arviointiin.

Jos 4 mg/kg aloitusannosta käytävillä potilailla ei ole saavutettu tyydyttävää kliinistä vastetta 7 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta, toista 4 mg/kg kanakinumabiannosta voidaan harkita. Jos täydellinen hoitovaste saavutetaan tämän jälkeen, tehostetun hoidon jatkamista (8 mg/kg 8 viikon välein) tulee harkita perustuen yksilölliseen kliiniseen arviointiin.

Kliininen kokemus alle 4 viikon antovälistä tai yli 600 mg tai 8 mg/kg annoksista on vähäistä.



TRAPS, HIDS/MKD ja FMF: Aikuiset, nuoret ja vähintään 2-vuotiaat lapset

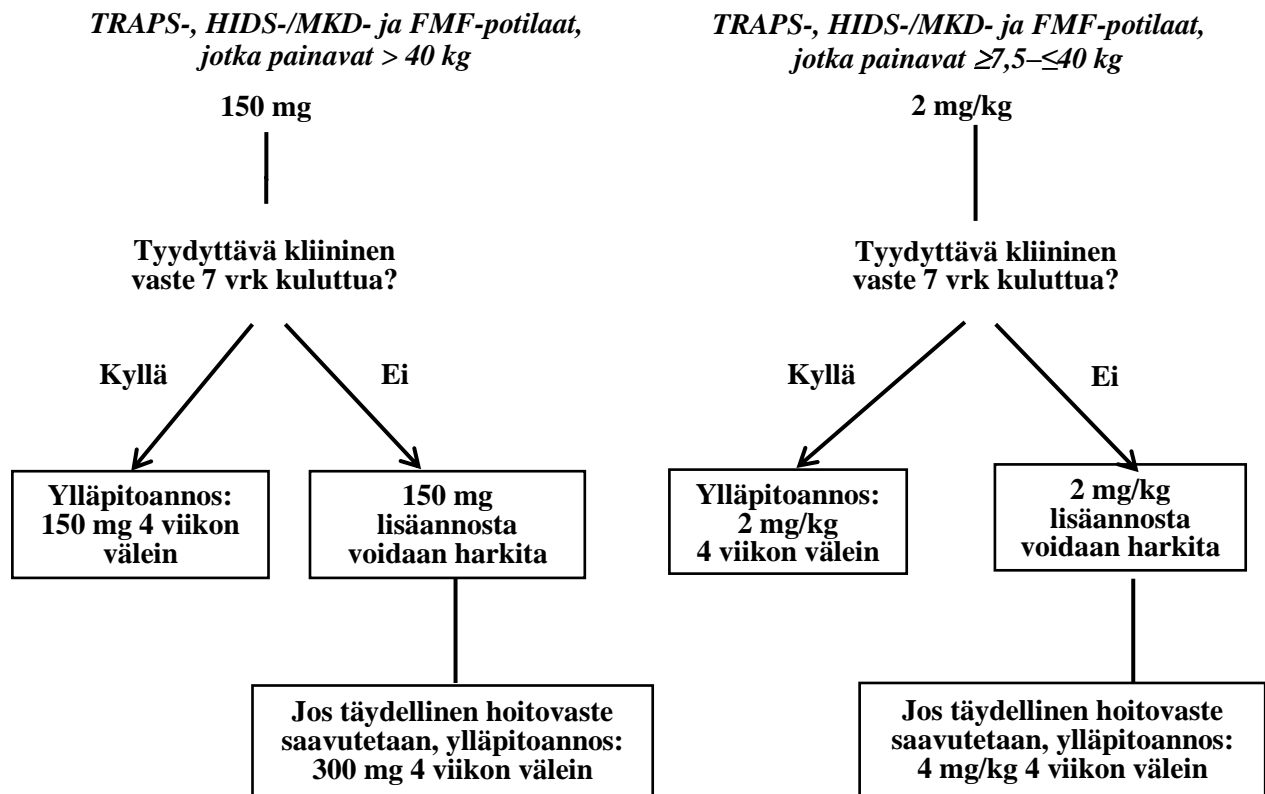
Suosittelava kanakinumabin aloitusannos TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilaille on:

- 150 mg potilaille, jotka painavat yli 40 kg
- 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 7,5–40 kg

Lääke annetaan injektiona ihon alle kerta-annoksena neljän viikon välein.

Jos tyydyttävää kliinistä vastetta ei ole saavutettu 7 vuorokauden kuluttua hoidon alkamisesta, toista 150 mg tai 2 mg/kg kanakinumabiannosta voidaan harkita. Jos täydellinen hoitovaste saavutetaan tämän jälkeen, tehostettua hoitoa annostuksella 300 mg (tai 4 mg/kg \leq 40 kg painavilla potilailla) 4 viikon välein jatketaan.

Hoitavan lääkärin on harkittava uudelleen kanakinumabihoiton jatkamista, jos potilaalla ei havaita kliinistä paranemista.



Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Suosittelun kanakinumabiannos Stillin taudin hoitoon $\geq 7,5$ kg painaville potilaille on 4 mg/kg (enintään 300 mg) injektiona ihon alle neljän viikon välein. Hoitavan lääkärin tulee arvioida uudelleen kanakinumabihoidon jatkuminen, jos potilaan kliininen tila ei kohene.

Kihtiarttriitti

Hyperurikemian hoito on aloitettava tai säädettävä optimaaliseksi tilanteeseen sopivalla uraattipitoisuutta alentavalla lääkityksellä (ULT). Kanakinumabia on käytettävä tarpeen mukaan kihtiarttriittikohtausten hoitoon annettavana lääkkeenä.

Kihtiartriitista kärsivien aikuisten hoidossa suositeltu kanakinumabiannos on 150 mg ihonalaisena kerta-annoksena kohtauksen aikana. Parhaan tehon saavuttamiseksi kanakinumabi olisi annettava mahdollisimman pian kihtiarttriittikohtauksen alettua.

Potilaita, jotka eivät vastaa ensimmäiseen hoitoon, ei pidä hoitaa kanakinumabilla uudestaan. Sellaisten potilaiden kohdalla, jotka vastaavat hoitoon ja jotka myöhemmin tarvitsevat tätä lääkettä uudestaan, on pidettävä vähintään 12 viikon tauko ennen uuden kanakinumabiannoksen antoa (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Kanakinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten kryopyriiniin liittyvien oireyhtymien, tuumorinekroositekijään liittyvän jaksoittaisen oireyhtymän, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymän / mevalonaattikinaasin vajauksen ja perinnöllisen Välimeren kuumeen hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Yleisoireinen lastenreuma

Kanakinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten yleisoireisen reuman hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Kihtiarttriitti

Ei ole asianmukaista käyttää kanakinumabia pediatristen potilaiden kihtiartriitin hoidossa.

Iäkkäät potilaat

Erityistä annoksen säätöä ei tarvita.

Maksan vajaatoiminta

Kanakinumabia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Kliininen kokemus tästä potilasryhmästä on kuitenkin vähäistä.

Antotapa

Ihon alle.

Sopivia pistoskohtia ovat: reiden yläosa, vatsa, olkavarsi tai pakara. Joka pistoskerralla suositellaan valittavan eri pistoskohta aristamisen välttämiseksi. Alueita, joiden iho on vaurioitunut, jotka ovat mustelmilla tai joissa on ihottumaa, on vältettävä. Arpikudokseen pistämistä on vältettävä, koska kanakinumabialistutus ei tällöin ole välttämättä riittävä.

Kaikki injektiopullot on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten, kerta-annokseksi yhdelle potilaalle.

Kun potilas tai potilasta hoitava omainen on saanut riittävän opastuksen oikeaan injektiotekniikkaan, hän voi pistää kanakinumabi-pistoksen, jos lääkäri arvioi sen olevan asianmukaista ja seuraa hoitoa tarvittaessa (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Aktiivisessa vaiheessa olevat, vakavat infektiot (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Kanakinumabiin liittyy vakavien infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä. Näin ollen potilaita on seurattava huolellisesti infektiioireiden ja -merkkien varalta kanakinumabihoidon aikana ja sen jälkeen. Lääkärin on oltava varovainen antaessaan kanakinumabia potilaalle, jolla on infektio, jolla on aiemmin ollut toistuvia infektioita tai jolla on perussairaus, joka saattaa altistaa hänet infektioille.

Kryopyriiniin liittyvien-oireyhtymien, tuumorinekroositekijään liittyvän jaksoittaisen oireyhtymän, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymän / mevalonaattikinaasin vajauksen, perinnöllisen Välimeren kuumeen ja Stillin taudin (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti) hoito

Kanakinumabihoitoa ei saa aloittaa eikä jatkaa, jos potilaalla on jokin lääketieteellistä hoitoa vaativa, aktiivinen infektio.

Kihtiartriitin hoito

Kanakinumabia ei pidä antaa aktiivisen infektion aikana.

Kanakinumabin samanaikaista käyttöä tuumorinekroositekijän (TNF) estäjien kanssa ei suositella, koska se saattaa suurentaa vakavien infektioiden riskiä (ks. kohta 4.5).

Yksittäisiä epätavallisia tai opportunistisia infektiotapauksia (mukaan lukien aspergilloosi, atyyppiset mykobakteeri-infektiot, vyöruusu) on ilmoitettu kanakinumabihoidon aikana. Kanakinumabin ja näiden tapahtumien syy-seuraussuhdetta ei voida sulkea pois.

Tuberkuloosin tartunnanjäljitys

Noin 12 %:lla CAPS-potilaista, joille tehtiin kliinisissä lääketutkimuksissa PPD (puhdistettu proteiinijohdannainen) -tuberkuliinikoe, kanakinumabihoidon aikana tehdyn seurantakokeen tulos oli positiivinen, vaikka potilaalla ei ollut piilevän tai aktiivisen tuberkuloosin kliinisiä löydöksiä.

Ei tiedetä, suurentaako kanakinumabin kaltaisten interleukiini-1:n (IL-1) estäjien käyttö tuberkuloosin uudelleenaktivoitumisriskiä. Ennen hoidon aloittamista kaikki potilaat on tutkittava sekä aktiivisen että piilevän tuberkuloosi-infektion poissulkemiseksi. Etenkin aikuispotilaiden kohdalla tähän arviointiin tulisi kuulua yksityiskohtainen sairaushistorian selvitys. Asianmukaiset seulontakokeet (kuten tuberkuliinikoe, gammainterferonitutkimus tai keuhkojen röntgenkuvaus) on tehtävä kaikille potilaille (ottaen huomioon paikalliset suositukset). Potilaita on seurattava huolellisesti tuberkuloosi-oireiden ja -merkkien varalta kanakinumabihoidon aikana ja sen jälkeen. Kaikkia potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin, jos kanakinumabihoidon aikana ilmaantuu tuberkuloosin oireita tai löydöksiä (esimerkiksi pitkittynyttä yskää, painonlaskua tai lievää lämpöilyä). Jos PPD-tuberkuliinikokeen negatiivinen tulos muuttuu positiiviseksi, etenkin riskiryhmään kuuluvilla potilailla, tuberkuloosi-infektion seulontaa muilla menetelmillä on harkittava.

Neutropenia ja leukopenia

Neutropeniaa [absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) $< 1,5 \times 10^9/l$] ja leukopeniaa on havaittu IL-1:n toimintaa estävien lääkkeiden (kuten kanakinumabin) käytön yhteydessä. Kanakinumabihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on neutropenia tai leukopenia. Valkosolujen, mukaan lukien neutrofiilien, määrittämistä suositellaan ennen hoidon aloittamista ja uudelleen 1-2 kuukauden kuluttua. Jatkuvaa tai toistuvaa hoitoa saavien potilaiden osalta suositellaan lisäksi valkosolujen määrittämistä määrääjain hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy neutropenia tai leukopenia, on valkosolujen määrää seurattava huolellisesti ja harkittava hoidon keskeyttämistä.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Maligniteetteja on ilmoitettu kanakinumabihoitoa saavilla potilailla. Pahanlaatuisien kasvainten kehittymisriskiä interleukiini-1:n (IL-1) estäjillä annetun hoidon yhteydessä ei tunneta.

Yliherkkyyksireaktiot

Kanakinumabihoiton yhteydessä on raportoitu yliherkkyyksireaktioita. Suurin osa näistä tapahtumista oli vakavuusasteeltaan lieviä. Kanakinumabi-hoitoon liittyviä anafylaktoidisia tai anafylaktisia reaktioita ei raportoitu kliinisen kanakinumabi-tutkimusohjelman aikana yli 2 600 potilaalla. Vakavien yliherkkyyksireaktioiden riskiä, joka on yleinen injisoitavien proteiinien yhteydessä, ei kuitenkaan voida sulkea pois (ks. kohta 4.3).

Maksan toiminta

Kliinisissä lääketutkimuksissa on raportoitu ohimenevää ja oireetonta seerumin transaminaasi- tai bilirubiinipitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.8).

Rokotukset

Elävien (heikennettyjen) rokotteiden käyttöön mahdollisesti liittyvästä, infektion sekundaarisesta tartuntariskistä kanakinumabihoitoa saavilla potilailla ei ole tutkimustietoa. Siksi eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa samanaikaisesti kanakinumabihoiton kanssa, ellei rokottamisesta saatava hyöty selvästi ylitä siihen liittyviä riskejä (ks. kohta 4.5).

Lapsi- ja aikuispotilaiden kaikki rokotukset (mukaan lukien pneumokokkrokotus ja inaktivoitu influenssarokote) suositellaan antamaan asianmukaisesti ennen kanakinumabihoiton aloittamista (ks. kohta 4.5).

CAPS-potilaiden NLRP3-geenimutaatio

Kliininen kokemus CAPS-potilaista, joilla ei ole varmistettua NLRP3-geenimutaatiota, on vähäistä.

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä Stillin tautia sairastavilla potilailla (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on tunnettu, henkeä uhkaava häiriö, joka saattaa kehittyä reumatautipotilaille, etenkin Stillin tautia sairastaville. Jos makrofagiaktivaatio-oireyhtymä todetaan tai sitä epäillään, arviointi ja hoito on aloitettava mahdollisimman varhain. Lääkärin on seurattava infektio-oireita ja Stillin taudin pahenemisen oireita, sillä näiden tiedetään aiheuttavan makrofagiaktivaatio-oireyhtymää. Kliinisistä tutkimuksista saatujen kokemusten perusteella kanakinumabi ei näytä lisäävän makrofagiaktivaatio-oireyhtymän ilmaantuvuutta Stillin tautia sairastavilla, mutta varmoja johtopäätöksiä ei kuitenkaan voida tehdä.

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Ilarisilla hoidettavilla potilailla on raportoitu harvoin yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Ilmoitukset ovat koskeneet pääasiassa yleisoireista lastenreumaa (sJIA) sairastavia potilaita. DRESS-oireyhtymää sairastavat potilaat saattavat tarvita sairaalahoitoa, koska kyseinen tila voi johtaa kuolemaan. Jos DRESS-oireyhtymän merkkejä ja oireita ilmaantuu ja jollei oireille voida vahvistaa muuta syytä, Ilarisia ei saa antaa uudelleen ja muuta hoitoa on harkittava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systemaattisia tutkimuksia kanakinumabin ja muiden lääkevalmisteiden välisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty.

Vakavien infektioiden esiintyvyys suureni, kun toista IL-1:n estäjää annettiin yhdistelmänä TNF:n estäjien kanssa. Kanakinumabin samanaikaista käyttöä TNF:n estäjien kanssa ei suositella, koska se saattaa lisätä vakavien infektioiden riskiä.

Kroonista tulehdusta stimuloivat sytokiinit, kuten interleukiini-1-beeta (IL-1-beeta), saattavat hillitä maksan CYP450-entsyymien ekspressiota. CYP450:n ekspressio saattaa siten lisääntyä, kun aloitetaan voimakas sytokiinejä estävä hoito, kuten kanakinumabihoito. Tämä on kliinisesti merkitsevää kapean terapeuttisen indeksin omaavilla CYP450-substraateilla, joiden annosta säädetään yksilöllisesti. Kun kanakinumabihoito aloitetaan tämältyypisiä lääkkeitä käyttäville potilaille, on lääkkeen tehoa tai vaikuttavan aineen pitoisuutta seurattava ja lääkevalmisteen annosta säädettävä tarpeen mukaan.

Kanakinumabihoitoa saaneiden potilaiden vasteesta eläviä taudinaiheuttajia sisältäville rokotteille tai infektion sekundaarisesta tarttumisesta elävästä rokotteesta ei ole tietoa. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei siksi saa antaa samanaikaisesti kanakinumabihoiton kanssa, ellei rokotteista saatava hyöty selvästi ylitä siihen liittyviä riskejä. Jos eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden anto on aiheellista kanakinumabihoiton aloittamisen jälkeen, suositellaan pitämään ainakin kolmen (3) kuukauden tauko sekä edellisen kanakinumabi-injektion jälkeen että ennen seuraavan kanakinumabi-injektion antoa (ks. kohta 4.4).

Terveillä aikuispotilailla tehdyn tutkimuksen tulokset osoittivat, että kanakinumabin 300 mg kerta-annos ei vaikuttanut influenssa- tai glykosyloidun proteiinipohjaisen meningokokkrokotteen vasta-ainevasteen alkamiseen tai kestoon.

56 viikkoa kestäneen 4-vuotiailla ja sitä nuoremmilla CAPS-potilailla tehdyn avoimen tutkimuksen tulokset osoittivat, että kaikille ei-eläviä lapsuusajan rokotusohjelman rokotteita saaneille potilaille kehittyi suojaava vasta-ainetaso.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten ehkäisy

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä kanakinumabihoiton aikana ja kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja kanakinumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista lisääntymistoksisuuteen liittyvistä haitallisista vaikutuksista (ks. kohta 5.3). Riskiä sikiölle/äidille ei tiedetä. Valmistetta voidaan siksi antaa raskaana oleville tai raskautta suunnitteleville naisille vain hyötyjen ja riskien tarkan arvioinnin jälkeen.

Eläinkokeet viittaavat kanakinumabin läpäisevän istukan ja sitä on havaittu sikiössä. Ihmisiä koskevaa tietoa ei ole saatavilla, mutta kanakinumabi on G-luokan immunoglobuliini (IgG1), joten sen kulkeutuminen istukan läpi on odotettavissa. Kulkeutumisen kliinistä merkitystä ei tunneta. Elävien rokotteiden antamista ei kuitenkaan suositella 16 viikkoon äidin viimeisimmästä kanakinumabiannoksesta vastasyntyneille vauvoille, jotka ovat altistuneet kanakinumabille kohdussa. Kanakinumabia raskauden aikana saaneita naisia on ohjeistettava kertomaan siitä vauvaa hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille ennen rokotteiden antamista vastasyntyneelle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö kanakinumabi äidinmaitoon. Päätös imettämisestä kanakinumabihoidon aikana voidaan siksi tehdä vasta hoidon hyötyjen ja riskien tarkan arvioinnin jälkeen.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että hiiren anti-hiiri-IL-1-beetavasta-aineella ei ollut haitallisia vaikutuksia imettävien hiirenpoikasten kehitykseen ja että vasta-aine siirtyi niihin (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Kanakinumabin mahdollista vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kanakinumabilla ei ollut vaikutusta valkotpusu-urosmarmosettien (*C. jacchus*) hedelmällisyysparametreihin. Hiiren anti-hiiri-IL-1-beetavasta-aineella ei ollut haitallisia vaikutuksia uros- eikä naarashiirten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ilariksella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ilaris-hoito saattaa aiheuttaa huimausta/pyörrytystä tai voimattomuutta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee tällaisia oireita Ilaris-hoidon aikana, on hänen odotettava näiden oireiden poistumista kokonaan, ennen kuin hän ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat infektiot (pääasiassa ylähengitystieinfektiot). Vaikutusta haittavaikutusten tyyppiin tai esiintymistiheyteen ei havaittu pitkäaikaishoidossa.

Kanakinumabihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu yliherkkyysoireita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kanakinumabihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu opportunisti-infektioita (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Esiintyvyyssuokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Taulukko haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Käyttöaiheet: Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät, tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä / mevalonaattikinaasin vajaumus, perinnöllinen Välimeren kuume, yleisoireinen lastenreuma ja kihtiartiitti
Infektiot	
Hyvin yleiset	Hengitystieinfektiot (mukaan lukien keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, influenssa, virusinfektio, sivuontelotulehdus, nuha, nielutulehdus, tonsilliitti, nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektio) Korvatulehdus Selluliitti Maha-suolitulehdus Virtsatieinfektio
Yleiset	Vulvovaginaalinen kandidiaasi
Hermosto	
Yleiset	Huimaus/kiertohuimaus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Ylävatsakipu ¹
Melko harvinaiset	Ruokatorven refluksitauti ²
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset	Nivelkipu ¹
Yleiset	Lihasten ja luiden kipu ¹ Selkäkipu ²
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Väsymys/voimattomuus ²
Tutkimukset	
Hyvin yleiset	Munuaisten kreatiniinipuhdistuman pieneneminen ^{1,3} Proteinuria ^{1,4} Leukopenia ^{1,5}
Yleiset	Neutropenia ⁵
Melko harvinaiset	Trombosyyttiarvojen pieneneminen ⁵
¹ Yleisoireisessa lastenreumassa ² Kihtiartiitissa ³ Arvioidun kreatiniinipuhdistuman perusteella; useimmiten ohimenevä ⁴ Useimmilla merkkejä lyhytaikaisesta 1+ -positiivisesta virtsan proteiinista testiliuskalla mitattuna ⁵ Lisätiedot, ks. jäljempänä	

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Yleisoireisen lastenreuman yhdistetty analyysi ja aikuisiän Stillin tauti

Yhteensä 445 yleisoireista lastenreumaa sairastavaa potilasta, jotka olivat iältään 2–<20-vuotiaita, sai kanakinumabia kliinisissä tutkimuksissa. Tämä ryhmä sisälsi 321 iältään 2–<12-vuotiaasta potilasta, 88 iältään 12–<16-vuotiaasta potilasta ja 36 iältään 16–<20-vuotiaasta potilasta. Kaikkien yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden yhdistetty turvallisuusanalyysi osoitti, että nuorten, iältään 16–<20-vuotiaiden, yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden osajoukossa kanakinumabin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen alle 16-vuotiaiden, yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden kanssa. Kanakinumabin turvallisuusprofiili aikuisiän Stillin tautia sairastavilla potilailla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (GDE01T) 36 potilaalla (iältään 22–70-vuotiaita) oli samanlainen, kuin mitä on havaittu yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla.

Valittujen haittavaikutuksien kuvaus

Pitkäaikaistiedot ja laboratorioarvojen poikkeavuudet CAPS-potilailla

Kliinisten kanakinumabitutkimusten aikana CAPS-potilaiden keskimääräiset hemoglobiiniarvot nousivat ja valkosolujen, neutrofiilien ja verihiutaleiden keskimääräiset määrät laskivat.

CAPS-potilailla on harvoin havaittu transaminaasiarvojen kohoamista.

Kanakinumabihoitoa saaneilla CAPS-potilailla on havaittu oireetonta ja lievää seerumin bilirubiiniarvojen kohoamista ilman samanaikaista transaminaasiarvojen kohoamista.

Avoimissa, suurenevilla annoksilla toteutetuissa pitkäaikaistutkimuksissa 600 mg ja 8 mg/kg annosryhmissä ilmoitettiin useammin infektioita (maha-suolituloehdus, hengitystieinfektio, ylähengitystieinfektio), oksentelua ja huimausta kuin muissa annosryhmissä.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilailla

Neutrofiilit

Vähintään asteen 2 neutrofiiliarvojen laskua esiintyi 6,5 %:lla potilaista (yleistä) ja asteen 1 laskua 9,5 %:lla potilaista, mutta lasku oli yleensä ohimenevää eikä neutropeniaan liittyviä infektioita ole havaittu haittavaikutuksena.

Trombosyytit

Trombosyyttiä laskua (\geq aste 2) esiintyi 0,6 %:lla potilaista, mutta verenvuotoa ei ole havaittu haittavaikutuksena. Lievää ja ohimenevää asteen 1 trombosyyttiä laskua esiintyi 15,9 %:lla potilaista ilman siihen liittyviä verenvuototapahtumia.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet yleisoireista lastenreumaa sairastavilla

Hematologia

Koko yleisoireisen lastenreuman ohjelmassa ohimenevää valkosoluarvojen pienenemistä tasolle $\leq 0,8$ x LLN ilmoitettiin 33 potilaalla (16,5 %).

Koko yleisoireisen lastenreuman ohjelmassa absoluuttisten neutrofiiliarvojen ohimenevää pienenemistä alle tason $1 \times 10^9/l$ ilmoitettiin 12 potilaalla (6,0 %).

Koko yleisoireisen lastenreuman ohjelmassa verihiutalearvojen ohimenevää pientymistä ($< LLN$) havaittiin 19 potilaalla (9,5 %).

ALAT/ASAT

Koko yleisoireisen lastenreuman ohjelmassa ALAT- ja/tai ASAT-arvojen suurenemista tasolle > 3 x ULN (normaalin viitealueen yläraja) ilmoitettiin 19 potilaalla (9,5 %).

Laboratorioarvojen poikkeavuudet kihtiä sairastavilla potilailla

Hematologia

Veren valkosolujen määrän laskua $\leq 0,8$ x normaaliarvojen alarajan raportoitiin 6,7 %:lla kanakinumabihoitoa saaneista potilaista verrattuna 1,4 %:iin triamsinoloniasetonidihoitoa saaneista. Vertailevissa tutkimuksissa absoluuttisen neutrofiilimäärän (ANC-arvon) vähenemistä alle arvon $1 \times 10^9/l$ raportoitiin 2 %:lla potilaista. Yksittäistapauksissa todettiin myös ANC-arvoja $< 0,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.4).

Kihtiä sairastavilla potilailla suoritetuissa aktiivikontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lievät (alle normaaliarvojen alarajan, mutta $> 75 \times 10^9/l$) ja ohimenevät verihiutaleiden määrien laskut olivat yleisempiä kanakinumabihoitoa saaneilla (12,7 %) kuin vertailuvalmistetta saaneilla (7,7 %) potilailla.

Virtsahappo

Kihtiarttriittia koskeneissa vertailututkimuksissa havaittiin virtsahappopitoisuuksien nousuja (0,7 mg/dl viikolla 12 ja 0,5 mg/dl viikolla 24) kanakinumabihoidon jälkeen. Eräässä toisessa tutkimuksessa virtsahappopitoisuuksien nousua ei havaittu ULT-hoitoa aloittavilla potilailla. Virtsahappopitoisuuden nousua ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa ei-kihtiperäistä arttriittia sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1).

ALAT/ASAT

Kanakinumabihoitoa saaneiden ryhmissä nähtiin keskimäärin 3,0 U/l:n ja mediaani 2,0 U/l:n alaniinitransaminaasiarvojen (ALAT) sekä keskimäärin 2,7 U/l:n ja mediaani 2,0 U/l:n aspartaattitransaminaasiarvojen (ASAT) nousuja lähtötasosta tutkimuksen päättymisajankohtaan saakka verrattuna triamsinoloniasetonidia saaneiden ryhmiin. Kliinisesti merkitsevien muutosten (≥ 3 x normaaliarvojen ylärajan) insidenssi oli kuitenkin suurempi triamsinoloniasetonidia saaneilla potilailla (sekä ALAT että ASAT: 2,5 %) kuin kanakinumabihoitoa saaneilla (ALAT: 1,6 %; ASAT: 0,8 %).

Triglyseridit

Aktiivikontrolloiduissa kihtiarttriittitutkimuksissa kanakinumabihoitoa saaneilla potilailla havaittiin keskimäärin +33,5 mg/dl triglyseridipitoisuuden nousu verrattuna lievään, -3,1 mg/dl laskuun triamsinoloniasetonidia saaneilla potilailla. Triglyseridiarvojen nousua yli 5 x normaaliarvojen ylärajan ilmeni 2,4 %:lla kanakinumabihoitoa saaneista potilaista ja 0,7 %:lla triamsinoloniasetonidia saaneista potilaista. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Pitkäaikaistiedot havainnoivasta tutkimuksesta

Yhteensä 243 CAPS-potilasta (85 pediatria potilasta, iältään ≥ 2 – ≤ 17 vuotta, ja 158 aikuispotilasta, iältään ≥ 18 vuotta) sai kanakinumabihoitoa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti pitkäaikaisrekisteritutkimuksessa (kanakinumabialtistuksen keskiarvo 3,8 vuotta). Kanakinumabin pitkäaikaishoidon turvallisuusprofiili vastasi näissä olosuhteissa CAPS-potilailla toteutettujen interventiotutkimusten havaintoja.

Pediatriset potilaat

Interventiotutkimuksissa 80 CAPS-oireyhtymää sairastavaa lapsipotilasta (ikä 2-17 vuotta) sai kanakinumabia. Yleisesti ottaen kanakinumabin turvallisuus- ja siedettävyysofiilissa pediatrisilla potilailla ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja verrattuna koko CAPS-populaatioon (aikuis- ja lapsipotilaat, N=211). Tämä koskee myös infektiotartuntojen kokonaisesiintymistiheyttä ja -vaikeusastetta. Ylempien hengitysteiden infektiot olivat yleisimmin raportoituja infektiotapahtumia.

Lisäksi, kuusi alle 2-vuotiaasta lapsipotilasta arvioitiin pienessä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa. Kanakinumabin turvallisuusprofiili osoittautui samankaltaiseksi kuin 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

16 viikon tutkimuksessa kanakinumabia sai 102 TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilasta (ikä 2–17 vuotta). Yleisesti ottaen kanakinumabin turvallisuus- ja siedettävyysofiilissa pediatrisilla potilailla ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja verrattuna koko populaatioon.

lääkkäät potilaat

Mitään merkittäviä eroja ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden turvallisuusprofiilissa ei ole todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ilmoitetut kokemukset yliannostustapauksista ovat rajallisia. Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa potilaat ja terveet vapaaehtoiset saivat jopa 10 mg/kg annoksia laskimonsisäisesti tai subkutaanisesti, ilman merkkejä akuutista toksisuudesta.

Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan tilan seuranta mahdollisten haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta. Lisäksi asianmukainen, oireenmukainen hoito olisi aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC08

Vaikutusmekanismi

Kanakinumabi on ihmisperäinen IgG1/ κ -isotyypin monoklonaalinen anti-humaani interleukiini-1-beetavasta-aine (IL-1-beeta). Kanakinumabi sitoutuu spesifisesti ja suurella affiniteetilla ihmisperäiseen IL-1-beetaan ja neutraloi ihmisen IL-1-beetan biologisen aktiivisuuden salpaamalla sen vaikutuksen IL-1-reseptoreihin, ja näin ollen estäen IL-1-beetan indusoiman geeniaktivaation ja tulehduksenvälittäjäaineiden muodostumisen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Kliinisissä tutkimuksissa CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilailla, joilla oli hallitsematon IL-1-beetan liikatuotanto, todettiin nopea ja pitkäkestoinen vaste kanakinumabihoitoon; eli laboratorioarvot, kuten kohonnut C-reaktiivinen proteiini (CRP) ja seerumin amyloidi A (SAA), kohonneet neutrofiili- ja verihiutalepitoisuudet ja leukosytoosi palautuivat nopeasti normaaleiksi.

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Aikuisiän Stillin tauti ja yleisoireinen lastenreuma ovat vaikeita tulehduksellisia autoimmuunitauteja, joiden taustalla ovat synnynnäinen immunitaetti ja proinflammatoriset sytokiinit, joista tärkeimpiä on IL-1-beeta.

Yleisoireisen lastenreuman ja aikuisiän Stillin taudin yleisiä oireita ovat mm. kuume, ihottuma, hepatosplenomegalia, lymfadenopatia, polyserosiitti ja artriitti. Kanakinumabihoito lievitti yleisoireisen lastenreuman nivel- ja systeemisiä oireita nopeasti ja pitkäkestoisesti, vähensi tulehtuneiden nivelten määrää merkittävästi, alensi kuumetta nopeasti ja vähensi akuutin vaiheen reaktanteja valtaosalla potilaista (ks. Kliininen teho ja turvallisuus).

Kihtiartriitti

Kihtiartriittikohtaus aiheutuu nivelissä ja niitä ympäröivissä kudoksissa olevista uraattikiteistä (mononatriumuraattimonohydraatti), jotka käynnistävät makrofagien IL-1-beeta-tuotannon NALP3-inflammasomisen kompleksin kautta. Makrofagien aktivoituminen ja samanaikainen IL-1-beetan ylituotanto johtavat akuuttiin ja kivuliaaseen tulehdusvasteeseen. Muut synnynnäisen immuunijärjestelmän aktivaattorit, kuten Tollin kaltaisten reseptorien endogeeniset agonistit, saattavat myötävaikuttaa IL-1-beeta-geenin transkriptionaaliseen aktivaatioon, mikä käynnistää kihtiartriittikohtauksen. Kanakinumabiannoksen jälkeen tulehdusmerkkiaineet CRP tai SAA sekä akuutin tulehduksen merkit sairaassa nivelessä (kuten kipu, turvotus, punoitus) vähenevät nopeasti.

Kliininen teho ja turvallisuus

CAPS

Kanakinumabin teho ja turvallisuus on osoitettu yhteensä 211 aikuisella ja pediatriisella potilaalla, joiden tauti oli vaikeusasteeltaan erilainen ja joilla oli erilaisia CAPS-fenotyyppisiä (kuten FCAS/FCU, MWS ja NOMID/CINCA). Pivotaalitutkimukseen osallistui ainoastaan potilaita, joilla oli varmistettu NLRP3-geenimutaatio.

Vaiheen I/II tutkimuksissa kanakinumabihoidon vaikutus alkoi nopeasti, jolloin oireet hävisivät tai niissä oli nähtävissä kliinisesti merkittävää lievittymistä päivän kuluessa lääkkeen annon jälkeen. Laboratorioarvot, kuten korkea CRP- ja SAA-arvo, suuret neutrofiili- ja trombosyyttimäärät, palautuivat nopeasti normaaleiksi muutaman päivän kuluessa kanakinumabi-injektioista.

Pivotaalitutkimus koostui 48 viikon pituisesta, kolmiosaisesta monikeskustutkimuksesta, eli 8 viikon pituisesta avoimesta jaksosta (osa I), 24 viikon pituisesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta lääkityksen lopettamista selvittävästä jaksosta (osa II) sekä 16 viikon pituisesta avoimesta jaksosta (osa III). Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida kanakinumabin (150 mg tai 2 mg/kg 8 viikon välein) tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä CAPS-potilailla.

- Osa I: 97 %:lla potilaista havaittiin täydellinen kliininen ja biomerkkiaine-vaste kanakinumabille (määriteltiin tilaksi, jolloin sekä lääkärin yleisarvio autoinflammatorisesta ja ihosairaudesta oli \leq minimaalinen että CRP- tai SAA-arvo < 10 mg/litra) ja vaste ilmaantui 7 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Lääkärin kliinisessä arvioissa autoinflammatorisen sairauden aktiivisuudesta todettiin merkittävää paranemista: yleisarvio autoinflammatorisen sairauden aktiivisuudesta, ihosairauden (nokkosihottumatyyppinen ihottuma) arvio, nivelkipu, lihaskipu, päänsärky/migreeni, konjunktiviitti, uupumus/huonovointisuus, arvio muista tilaan liittyvistä oireista ja potilaan arvio oireista.
- Osa II: Pivotaalitutkimuksen lääkityksen lopettamista selvittävän jakson aikana ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin niiden potilaiden osuus, joilla sairaus uusiutui/aktivoitui: yhdenkään (0 %) kanakinumabihoitoa saamaan satunnaistetun potilaan sairaus ei aktivoitunut uudestaan, verrattuna 81 %:iin lumelääkehoitoa saamaan satunnaistetuista potilaista.
- Osa III: Osassa II lumelääkehoitoa saaneet potilaat, joiden sairaus aktivoitui, saivat kliinisen ja serologisen vasteen uudelleen ja se säilyi, kun he aloittivat kanakinumabitutkimuksen avoimen jatkotutkimuksen.

Taulukko 2 Yhteenvetotaulukko valmisteen tehosta vaiheen III kliinisen tutkimuksen lääkityksen lopettamista selvittävän lumelääkekontrolloidun pivotaalijakson aikana (osa II)

Vaiheen III kliinisen tutkimuksen lääkityksen lopettamista selvittävä lumelääkekontrolloitu pivotaalijakso (osa II)			
	Kanakinumabi N=15 n (%)	Lumelääke N=16 n (%)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma (taudin aktivoituminen)			
Niiden potilaiden osuus, joiden tauti aktivoitui osassa II	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
Tulehdusmerkkiaineet*			
C-reaktiivinen proteiini, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Seerumin amyloidi A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* keskimääräinen (mediaani) muutos osan II alusta			

Kahdesta avoimesta, kontrolloimattomasta, vaiheen III pitkäaikaistutkimuksesta toinen oli kanakinumabin turvallisuus-, siedettävyy- ja tehotutkimus CAPS-potilailla. Hoidon kokonaiskesto vaihteli 6 kuukaudesta 2 vuoteen. Toinen oli avoin kanakinumabitutkimus, jossa arvioitiin tehoa ja turvallisuutta japanilaisilla CAPS-potilailla 24 viikon ajan ja jossa oli jatkovaihe aina 48 viikkoon asti. Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida niiden potilaiden osuutta, joilla ei ollut esiintynyt relapseja viikkoon 24 mennessä. Tähän lukeutuivat myös potilaat, joiden annosta suurennettiin.

Näiden kahden tutkimuksen yhdistetyssä tehoanalyysissä täydellisen vasteen 150 mg tai 2 mg/kg annoksilla saavutti 65,6 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kanakinumabihoitoa. 85,2 % potilaista taas saavutti täydellisen vasteen kun kaikki annokset huomioitiin. Täydellisen vasteen saavutti 43,8 % niistä potilaista, jotka saivat 600 mg tai 8 mg/kg (tai jopa suurempia) annoksia. 2–< 4-vuotiaista potilaista harvempi saavutti täydellisen vasteen (57,1 %) kuin vanhemmista lapsi- ja aikuispotilaista. Täydellisen vasteen saavuttaneista potilaista vaste säilyi 89,3 prosentilla ilman relapseja.

Kokemukset annoksen suurentamisen jälkeen (tasolle 600 mg [8 mg/kg] 8 viikon välein) täydellisen vasteen saavuttaneilla yksittäisillä potilailla viittaavat siihen, että suuremmasta annoksesta saattavat hyötyä potilaat, jotka eivät saavuta täydellistä vastetta tai joilla täydellinen vaste ei säily suositusannoksia käytettäessä (150 mg tai 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 15–40 kg). Suurennettuja annoksia annettiin useammin 2–< 4-vuotiaille potilaille ja potilaille, joilla oli NOMID-/CINCA-oireita verrattuna potilaisiin, joilla oli FCAS tai MWS.

Kuuden vuoden pituisen, havainnoivan rekisteritutkimuksen tarkoituksena oli saada tietoa kanakinumabihoiton pitkäaikaisturvallisuudesta ja -tehosta pediatriisilla ja aikuisilla CAPS-potilailla tavanomaisessa hoitokäytännössä. Tutkimukseen osallistui 243 CAPS-potilasta (mukaan lukien 85 alle 18-vuotiaasta potilasta). Tautiaktiivisuuden arvioitiin olevan olematon tai lievä/keskivaikea yli 90 %:lla potilaista kaikkina tutkimuksen lähtötilanteen jälkeisinä ajankohtina, ja serologisten tulehdusmerkkiaineiden (CRP ja SAA) mediaani oli normaali (< 10 mg/l) kaikkina lähtötilanteen jälkeisinä ajankohtina. Vaikka annoksen muuttaminen oli tarpeen noin 22 %:lla kanakinumabihoitoa saaneista potilaista, vain pieni osa potilaista (1,2 %) lopetti kanakinumabin käytön terapeuttisen tehon puutteen vuoksi.

Pediatriset potilaat

CAPS-potilailla tehdyissä kanakinumabi-interventiotutkimuksissa oli mukana yhteensä 80 lapsipotilasta, jotka olivat iältään 2-17-vuotiaita (heistä noin puolelle annostus määrätty painon perusteella). Yleisesti ottaen kanakinumabin teho-, turvallisuus- ja siedettävyysprofiilissa pediatrisilla potilailla ei ollut kliinisesti merkityksellisiä eroja verrattuna koko CAPS-populaatioon. Kliiniset oireet ja objektiiviset tulehdusmerkkiaineet (esimerkiksi SAA ja CRP) vähenivät valtaosalla pediatrisista potilaista.

56 viikkoa kestänyt avoin tutkimus toteutettiin kanakinumabin tehon, turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi 4-vuotiailla ja sitä nuoremmilla CAPS-potilailla. Tutkimuksessa arvioitiin 17 potilasta (mukaan lukien 6 alle 2-vuotiasta potilasta), jotka käyttivät painoon perustuvia 2-8 mg/kg aloitusannoksia. Tutkimus arvioi myös kanakinumabin vaikutusta lapsuusajan rokotusohjelman rokotteiden vasta-aineiden muodostumiseen. Turvallisuuden tai tehon osalta ei havaittu eroa alle 2-vuotiaiden ja 2-vuotiaiden sekä sitä vanhempien potilaiden välillä. Kaikille potilaille, jotka saivat ei-eläviä lapsuusajan rokotusohjelman rokotteita (N=7), kehittyi suojaava vasta-ainetaso.

TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Kanakinumabihoidon teho ja turvallisuus TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilailla osoitettiin yhdessä keskeisessä neliosaisessa vaiheen III tutkimuksessa (N2301), johon kuului kolme erillistä tautikohorttia.

- Osa I: Kunkin tautikohortin vähintään 2-vuotiaat potilaat aloittivat 12 viikon seulontavaiheen, jonka aikana potilaat arvioitiin taudin aktivoitumisen suhteen.
- Osa II: Potilaat, joiden tauti oli aktivoitunut, satunnaistettiin 16 viikon kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun hoitojaksoon, jonka aikana he saivat joko 150 mg kanakinumabia (2 mg/kg potilailla, joiden paino oli ≤ 40 kg) ihon alle tai lumelääkettä 4 viikon välein. Potilaat, jotka olivat iältään > 28 vrk < 2 v, oli sallittua ottaa suoraan mukaan tutkimukseen osan II avoimeen ryhmään satunnaistamattomina potilaina (kyseiset potilaat suljettiin pois ensisijaisesta tehon analyysistä).
- Osa III: 16 viikkoa hoitoa saaneet ja vasteen saaneiksi luokitellut potilaat satunnaistettiin uudelleen 24 viikon kaksoissokkoutettuun lääkityksen lopettamista selvittävään jaksoon, jonka aikana he saivat kanakinumabia 150 mg (2 mg/kg potilaille, joiden paino oli ≤ 40 kg) ihon alle tai lumelääkettä 8 viikon välein.
- Osa IV: Kaikki kanakinumabihoidon saaneet osaan III osallistuneet potilaat soveltuivat aloittamaan 72 viikon, avoimen hoidon jatkovaiheen.

Tutkimuksen osaan II otettiin yhteensä 185 potilasta (ikä vähintään 28 vrk), joista yhteensä 181 potilasta (ikä vähintään 2 v) satunnaistettiin.

Satunnaistetun hoitojakson (osa II) ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kussakin kohortissa niiden vasteen saaneiden määrä, joiden taudin indeksiaktivoitumisvaihe oli päättynyt päivän 15 kohdalla ja joilla tauti ei aktivoitunut enää uudelleen 16 viikon hoitojakson aikana (määriteltiin täydelliseksi vasteeksi). Taudin indeksiaktivoitumisvaihe katsottiin päättyneeksi, jos PGA-pistemäärä (lääkärin yleisarvio [Physician's Global Assessment] tautiaktiivisuudesta) oli < 2 (minimaalinen tai ei tautiaktiivisuutta) ja CRP-arvo oli viitealueella (≤ 10 mg/l) tai pienentynyt ≥ 70 % lähtötilanteesta. Uusi aktivoituminen määriteltiin PGA-pistemääräksi ≥ 2 (lievä, keskivaikea tai vaikea tauti) ja CRP-arvoksi ≥ 30 mg/l. Toissijaisia päätetapahtumia, jotka kaikki perustuivat viikon 16 tuloksiin (osan II päättymisen), olivat PGA-pistemäärän < 2 saavuttaneiden potilaiden määrä, serologisen remission (eli CRP ≤ 10 mg/l) saavuttaneiden potilaiden määrä ja niiden potilaiden määrä, joiden SAA-arvo normalisoitui (eli SAA ≤ 10 mg/l).

Kanakinumabi oli lumelääkettä parempi ensisijaisen tehon päätetapahtuman suhteen kaikissa kolmessa tautikohortissa. Kanakinumabi oli lumetta tehokkaampi kaikissa kolmessa kohortissa myös toissijaisten päätetapahtumien suhteen (PGA < 2 ja CRP ≤ 10 mg/l). Viikon 16 kohdalla SAA-arvo oli normalisoitunut (≤ 10 mg/l) suuremmalla potilasmäärällä kanakinumabihoidoryhmässä kuin lumeryhmässä kaikissa kolmessa kohortissa, ja TRAPS-potilailla ero oli tilastollisesti merkitsevä (tutkimustulokset, ks. taulukko 3 jäljempänä).

Taulukko 3 Yhteenvertotaulukko valmisteen tehosta vaiheen III tutkimuksen satunnaistetun, lumekontrolloidun pivotaalihoitojakson aikana (osa II)

Vaiheen III tutkimuksen satunnaistettu, lumekontrolloitu pivotaalihoitojakso (osa II)			
	Kanakinumabi n/N (%)	Lumelääke n/N (%)	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma (taudin aktivoituminen) – Niiden potilaiden määrä, joiden taudin indeksiaktivoitumisvaihe oli päättynyt päivän 15 kohdalla ja joilla tauti ei aktivoitunut enää uudelleen 16 viikon hoitojakson aikana			
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*
Toissijaiset päätetapahtumat (taudin ja tulehduksen markerit)			
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**
CRP ≤ 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**
SAA ≤ 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 = vasteen saaneiden määrä; N = arviointikelpoisten potilaiden määrä			
* Osoittaa tilastollisen merkitsevyyden (yksitahoinen) tasolla 0,025 Fisherin eksaktin testin perusteella			
** Osoittaa tilastollisen merkitsevyyden (yksitahoinen) tasolla 0,025 logistisen regressiomallin perusteella, kun hoitoryhmä ja PGA-, CRP- tai SAA-lähtöarvot olivat selittävinä muuttujina kussakin kohortissa			

Annoksen suurentaminen

Tutkimuksen osassa II kanakinumabihoitoa saaneet potilaat, joilla tautiaktiivisuus oli pitkittynyt, saivat 150 mg lisäannoksen (tai 2 mg/kg potilaille, joiden paino oli ≤ 40 kg) ensimmäisen kuukauden kuluessa. Lisäannos voitiin antaa aikaisintaan 7 päivän kuluttua ensimmäisestä hoitoannoksesta. Kaikilla potilailla, joiden annosta oli suurennettu, hoitoa jatkettiin suuremmalla annoksella eli annoksella 300 mg (tai 4 mg/kg potilaille, joiden paino oli ≤ 40 kg) 4 viikon välein.

Ensisijaisen päätetapahtuman eksploratiivisessa analyysissä havaittiin, että jos potilaan vaste ensimmäiseen annokseen oli riittämätön, annoksen suurentaminen ensimmäisen kuukauden aikana tasolle 300 mg (tai 4 mg/kg) 4 viikon välein paransi tautiaktiivisuuden hallintaa, vähensi tautiaktiivisuutta ja normalisoi CRP- ja SAA-arvot.

Pediatriset potilaat:

Tutkimukseen otettiin kaksi satunnaistamatonta HIDS-/MKD-potilasta, joiden ikä oli > 28 vrk – < 2 v, ja heille annettiin kanakinumabia. Toisella potilaalla indeksiaktivoitumisvaihe päättyi päivään 15 mennessä yhden 2 mg/kg kanakinumabikerta-annoksen jälkeen, mutta potilas lopetti hoidon ensimmäisen annoksen jälkeen vakavien haittatapahtumien takia (pansytopenia ja maksan vajaatoiminta). Potilaalla oli tutkimukseenottovaiheessa anamneesissa immunologinen trombosytopeninen purppura ja aktiivinen maksatoiminnan poikkeavuus. Toiselle potilaalle annettiin aloitusannoksena 2 mg/kg kanakinumabia ja lisäannoksena 2 mg/kg viikon 3 kohdalla. Annostusta suurennettiin viikon 5 kohdalla tasolle 4 mg/kg 4 viikon välein, ja potilas käytti kyseistä annostusta tutkimuksen osan II loppuun asti. Taudin aktivoitumisvaiheen päätyminen saavutettiin viikkoon 5 mennessä, eikä potilaan tauti aktivoitunut uudestaan tutkimuksen osan II loppuun mennessä (viikko 16).

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Yleisoireinen lastenreuma

Kanakinumabin tehoa aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoidossa arvioitiin kahdessa faasin III pivotaalitutkimuksessa (G2305 ja G2301). Tutkimukseen otetut potilaat olivat iältään 2–< 20 vuotta (ikäkeskiarvo 8,5 vuotta ja taudin keston keskiarvo 3,5 vuotta lähtötilanteessa), ja heillä oli aktiivinen tauti (määritelmä: ≥ 2 tulehtunutta niveltä, kuume ja kohonnut CRP-arvo).

G2305-tutkimus

G2305-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 4 viikkoa kestävä tutkimus, jossa arvioitiin kanakinumabin lyhytaikaista tehoa 84 potilaalla. Potilaat satunnaistettiin kanakinumabiryhmään (4 mg/kg kerta-annos, enintään 300 mg) tai lumeryhmään. Ensisijainen tavoite oli niiden potilaiden osuus, joiden pediatriiset American College of Rheumatology (ACR) -vastepisteet olivat kohentuneet vähintään 30 % päivänä 15. ACR-vastekriteerejä oli muokattu lisäämällä niihin kuumeen puuttuminen. Kanakinumabihoito paransi kaikkia pediatriasia ACR-vastepisteitä verrattuna lumeeseen päivinä 15 ja 29 (taulukko 4).

Taulukko 4 Pediatrinen ACR-vaste ja tautitilanne päivinä 15 ja 29

	Päivä 15		Päivä 29	
	Kanakinumabi N = 43	Lume N = 41	Kanakinumabi N = 43	Lume 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 %
Inaktiivinen tauti	33 %	0 %	30 %	0 %
Hoitojen välinen ero oli kaikkien ACR-pistemäärien kohdalla merkitsevä ($p \leq 0,0001$)				

Muokattuihin pediatriisiin ACR-pisteytyksiin kuului systeemisiä ja artriittia koskevia komponentteja. Pisteytysten komponenttien tulokset olivat yhdenmukaiset ACR-kokonaisvastetulosten kanssa. Päivänä 15 aktiivisen artriitin affisioimien nivelten määrän mediaanimuutos lähtötilanteesta oli kanakinumabiryhmässä -67 % ja liikelaajuudeltaan rajoittuneiden nivelten määrän mediaanimuutos lähtötilanteesta -73 % (N = 43). Vastaavat arvot olivat lumeryhmässä 0 % ja 0 % (N = 41). Potilaiden kipupisteiden (0-100 mm VAS-asteikko) keskimuutos päivänä 15 oli kanakinumabiryhmässä -50,0 mm (N = 43) ja lumeryhmässä +4,5 mm (N = 25). Kipupisteiden keskimuutos kanakinumabiryhmässä oli samaa luokkaa päivänä 29.

G2301-tutkimus

G2301-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu hoidon lopettamistutkimus, jossa arvioitiin kanakinumabia taudin aktivoitumisen ehkäisyssä. Tutkimus koostui kahdesta osasta, joissa oli kaksi erillistä ensisijaista päätetapahtumaa (steroidilääkityksen onnistunut vähentäminen ja aktivoitumiseen kulunut aika). Osaan I (avoin) otettiin mukaan 177 potilasta, jotka saivat 4 mg/kg (enintään 300 mg) kanakinumabia 4 viikon välein enintään 32 viikon ajan. Osaan II (kaksoissokkoutettu) potilaat saivat joko 4 mg/kg kanakinumabia tai lumetta 4 viikon välein, kunnes 37 aktivoitumistapahtumaa oli todettu.

Kortikosteroidiannoksen pienentäminen:

Kortikosteroidiannosta pyrki pienentämään 92 potilasta yhteensä 128 potilaasta, jotka osallistuivat osaan I ja käyttivät kortikosteroideja. 57 potilasta (62 %) onnistui pienentämään kortikosteroidiannosta ja 42 potilasta (46 %) lopetti kortikosteroidihoidon 92 potilaasta, jotka pyrkivät pienentämään annosta.

Aktivoitumiseen kulunut aika:

Osaan II kanakinumabia käyttäneillä potilailla aktivoitumistapahtuman riski pieneni 64 % verrattuna lumeeseen (riskisuhde 0,36; 95 % lv 0,17–0,75; $p = 0,0032$). Tauti ei aktivoitunut havainnointivaiheen aikana (enintään 80 viikkoa) 63 potilaalla 100 potilaasta, jotka osallistuivat osaan II. Tämä koski sekä lume- että kanakinumabihoitoa.

Terveyttä ja elämänlaatua koskevat tulokset G2305- ja G2301-tutkimuksissa

Kanakinumabihoito paransi potilaiden fyysisistä toimintakykyä ja elämänlaatua kliinisesti merkittävästi. G2305-tutkimuksessa Childhood Health Assessment Questionnaire -kyselylomakkeen pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo parani kanakinumabiryhmässä 0,69 verrattuna lumeryhmään (3,6 kertaa pienin kliinisesti merkitsevä muutos eli 0,19) ($p = 0,0002$). Arvon kohentumisen mediaani lähtötilanteesta G2301-tutkimuksen osan I päättymiseen oli 0,88 (79 %). G2305-tutkimuksessa Child Health Questionnaire-PF50 -pisteiden ilmoitettiin kohentuneen kanakinumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeeseen (fyysinen $p = 0,0012$; psykososiaalinen hyvinvointi $p = 0,0017$).

Yhdistetty tehoanalyysi

G2305- ja G2301-tutkimusten ja jatkotutkimuksen ensimmäisten 12 kanakinumabihoitoviikon tiedot yhdistettiin tehon säilymisen arviointia varten. Tietojen perusteella muokattujen pediatrien ACR-vasteiden ja komponenttien kohentuminen lähtötilanteen ja viikon 12 välisenä aikana oli samaa luokkaa kuin lumekontrolloidussa tutkimuksessa (G2305). Viikolla 12 muokattu pediatrien ACR30-vaste oli 70 %, ACR50-vaste 69 %, ACR70-vaste 61 %, ACR90-vaste 49 % ja ACR100-vaste 30 %. Tauti oli inaktiivinen 28 %:lla potilaista ($N = 178$).

Kliinisten tutkimusten rajallinen näyttö viittaa siihen, että jos tosilitsumabilla tai anakinralla ei saavuteta vastetta, vaste saatetaan saavuttaa kanakinumabilla.

G2301E1-tutkimus

G2305- ja G2301-tutkimuksissa havaittu teho säilyi avoimessa, pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa G2301E1. Tutkimukseen osallistuneista 270 yleisoireista lastenreumaa sairastavista potilaista 147 oli saanut kanakinumabi-hoitoa G2305- ja G2301-tutkimuksissa (kohortti I), ja 123 potilasta ei ollut aikaisemmin saanut kanakinumabia (kohortti II). Kohortti I:ssä potilaiden hoidon mediaanikesto oli 3,2 vuotta (korkeintaan 5,2 vuotta), ja kohortti II:ssä potilaiden hoidon mediaanikesto oli 1,8 vuotta (korkeintaan 2,8 vuotta). Jatkotutkimuksessa kaikki potilaat saivat kanakinumabia 4 mg/kg (korkeintaan 300 mg) joka neljäs viikko. Molemmissa kohorteissa potilailla, jotka saivat hyvän hoitovasteen (jälkikäteen määritetty muokattu pediatrien ACR-vaste ≥ 90) ja jotka eivät tarvitseet samanaikaista kortikosteroidihoitoa, kanakinumabi-annos voitiin laskea tasolle 2 mg/kg joka neljäs viikko (62/270; 23 %).

G2306-tutkimus

G2306-tutkimus oli avoin, hoitovasteen säilymistä arvioinut tutkimus, jossa kanakinumabia annettiin pienennetyllä annoksella (2 mg/kg 4 viikon välein) tai pidennetyllä annosvälillä (4 mg/kg 8 viikon välein) yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille, jotka olivat saaneet kanakinumabia 4 mg/kg 4 viikon välein. 75 iältään 2–22-vuotiasta potilasta, joiden tauti oli ollut inaktiivinen vähintään 6 peräkkäistä kuukautta (kliininen remissio) potilaiden saadessa kanakinumabia ainoana hoitona (joillakin potilaista tauti oli pysynyt inaktiivisena vähintään 4 viikon ajan samanaikaisen kortikosteroidihoidon ja/tai metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen), satunnaistettiin saamaan kanakinumabia 2 mg/kg 4 viikon välein ($N = 38$) tai 4 mg/kg 8 viikon välein ($N = 37$). 24 viikon kuluttua satunnaistamisesta tauti oli pysynyt inaktiivisena 6 kuukauden ajan 71 prosentilla (27/38) potilaista, jotka saivat valmistetta pienennetyllä annoksella (2 mg/kg 4 viikon välein), ja 84 prosentilla (31/37) potilaista, jotka saivat valmistetta pidennetyllä annosvälillä (4 mg/kg 8 viikon välein). Tauti pysyi inaktiivisena 6 kuukauden ajan myös 93 prosentilla (26/28) kliinisen remission saavuttaneista potilaista, joiden annosta pienennettiin entisestään (annokseen 1 mg/kg 4 viikon välein), ja 91 prosentilla (30/33) potilaista, joiden annosväliä pidennettiin entisestään (annokseen 4 mg/kg 12 viikon välein). Potilaat, joiden tauti pysyi inaktiivisena toiset 6 kuukautta tällä pienimmällä annoksella, saivat lopettaa kanakinumabihoiton. Kaiken kaikkiaan 33 % (25/75) potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan valmistetta pienennetyllä annoksella tai pidemmällä annosvälillä, pystyi lopettamaan kanakinumabihoiton ja säilyttämään inaktiivisen tautistatuksen 6 kuukauden ajan. Haittatapahtumien määrä kummassakin hoitoryhmässä oli samankaltainen kuin kanakinumabia 4 mg/kg 4 viikon välein saaneilla potilailla.

Aikuisiän Stillin tauti

Kanakinumabin teho annoksella 4 mg/kg (korkeintaan 300 mg) annosteltuna joka neljäs viikko aikuisiän Stillin tautia sairastavilla potilailla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli 36 potilasta (22–70-vuotiaita), oli vastaava teho kuin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla. GDE01T-tutkimuksessa suuremmalla osuudella potilaista kanakinumabi-ryhmässä (12/18, 66,7 %) kuin potilailla lumelääkeryhmässä (7/17, 41,2 %) tulokset paranivat viikolla 12 lähtötasosta >1,2 pistettä mitattuna arviointiasteikolla DAS28-ERS (Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate). Tämä tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (vetosuhte 2,86; hoitojen erot [%] 25,49 [95 % lv: 9,43; 55,80]). Neljanteen tutkimusviikkoon mennessä seitsemän 18:sta kanakinumabilla hoidetusta potilaasta (38,9 %) oli jo saavuttanut DAS28-ESR-remission verrattuna kahteen potilaaseen 17:sta (11,8 %) lumelääkeryhmässä. Nämä tiedot ovat yhteneväisiä 418 yleisoireista lastenreumaa sairastavasta potilaasta tehdyn yhdistetyn tehoanalyysin kanssa, joka osoitti, että kanakinumabin teho 16–<20-vuotiaiden yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden alaryhmässä (n = 34) oli vastaava kuin alle 16-vuotiailla potilailla (n = 384) havaittu teho.

Kihtiarttriitti

Kanakinumabin teho akuuttien kihtiarttriittikohtausten hoidossa on osoitettu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui usein toistuvista kihtiarttriittikohtauksista kärsiviä potilaita (≥ 3 kohtausta tutkimusta edeltävien 12 kuukauden aikana), jotka eivät voineet käyttää NSAID-lääkkeitä tai kolkisiinia (johtuen joko vasta-aiheesta, yliherkkyydestä tai tehon puutteesta). Tutkimukset kestivät 12 viikkoa, ja niitä seurasi 12 viikon kaksoissokkoutettu jatkotutkimus. Yhteensä 225 potilasta sai 150 mg kanakinumabia ihonalaisesti ja 229 potilasta 40 mg triamsinoloniasetonidia lihakseen tutkimuksen alussa ja sen jälkeen uusien kohtausten yhteydessä. Kihtiarttriittikohtausten keskimääräinen lukumäärä tutkimusta edeltävien 12 kuukauden aikana oli 6,5. Yli 85 %:lla potilaista oli jokin muu samanaikainen sairaus, kuten hypertensio (60 %), diabetes (15 %), iskeeminen sydänsairaus (12 %) ja ≥ 3 . asteen krooninen munuaissairaus (25 %). Noin kolmanneksella [76 (33,8 %)] kanakinumabiryhmään osallistuneista potilaista ja 84:llä (36,7 %) triamsinoloniryhmään kuuluneista potilaista oli dokumentoidusti todettu este (yliherkkyys, vasta-aihe tai tehon puute) sekä NSAID-lääkkeiden että kolkisiinin käytölle. Tutkimukseenottovaiheessa 42 % potilaista ilmoitti samanaikaisesta uraattipitoisuutta alentavasta (ULT) hoidosta.

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat (i) kihtiarttriittikivun vaikeusaste (VAS-asteikolla, eli Visual Analogue Scale -mittarilla) 72 tunnin kuluttua annoksesta ja (ii) aika ensimmäiseen uuteen kihtiarttriittikohtaukseen.

Koko tutkimuspopulaatiossa kivun vaikeusaste 72 tunnin kuluttua lääkkeen annosta oli tilastollisesti merkitsevästi alhaisempi 150 mg kanakinumabia saaneilla potilailla kuin triamsinoloniasetonidia saaneilla potilailla. Lisäksi kanakinumabi vähensi uusien kohtausten riskiä (ks. taulukko 5).

Tehoa koskevat tulokset sellaisten potilaiden osalta, jotka eivät voineet käyttää NSAID-lääkkeitä eivätkä kolkisiinia ja jotka saivat ULT-hoitoa, joiden ULT-hoito ei ollut tuottanut toivottua tulosta tai joille ULT-hoito oli vasta-aiheinen (N=101), olivat yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation tulosten kanssa siten, että tuloksissa todettiin tilastollisesti merkitsevä ero suhteessa triamsinoloniasetonidiin kivun vaikeusasteessa 72 tunnin kohdalla (-10,2 mm; p = 0,0208) ja uusien kohtausten riskissä [riskisuhde (HR) 0,39; p = 0,0047 viikolla 24].

Taulukossa 5 esitetään tehoa koskevat tulokset sellaisen rajallisemmän alaryhmän osalta, joiden potilaat saivat samanaikaista ULT-hoitoa (n = 62). Kanakinumabihoito sekä lievensi kipua että vähensi uusien kohtausten riskiä potilailla, jotka saivat ULT-hoitoa ja jotka eivät voineet käyttää NSAID-lääkkeitä eivätkä kolkisiinia. Havaittu hoidosta saatava ero verrattuna triamsinoloniasetonidiin oli kuitenkin vähemmän selkeä kuin tutkimuksen kokonaispopulaation osalta.

Taulukko 5 Koko tutkimuspopulaation ja ULT-hoitoa samanaikaisesti saavan alapopulaation (joka ei voinut käyttää NSAID-lääkitystä eikä kolkisiinia) tehoa koskevat tulokset

Tehoa koskeva päätetapahtuma	Koko tutkimuspopulaatio; n = 454	Potilaat, jotka eivät voineet käyttää NSAID-lääkitystä eivätkä kolkisiinia, ja jotka saivat ULT-hoitoa n = 62
Kihtiarttriittikohtausten hoito mitattuna kivun intensiteettinä (VAS) 72 tunnin kohdalla		
Pienimmän neliösumman keskiarvon arvioitu ero triamsinoloniasetonidiin	-10,7	-3,8
Luottamusväli	(-15,4 - -6,0)	(-16,7 - 9,1)
Yksisuuntainen p-arvo	p < 0,0001*	p = 0,2798
Uusien kihtiarttriittikohtausten riskin väheneminen mitattuna aikana seuraavaan uuteen kohtaukseen (24 viikkoa)		
Riskisuhde (HR)	0,44	0,71
triamsinoloniasetonidiin nähden		
Luottamusväli	(0,32 - 0,60)	(0,29 - 1,77)
Yksisuuntainen p-arvo	p < 0,0001*	p = 0,2337
*Ilmaisee merkittävän p-arvon ≤ 0,025		

Turvallisuutta koskevat tulokset osoittivat lisääntyneitä haittavaikutusten ilmaantuvuutta kanakinumabilla verrattuna triamsinoloniasetonidiin (66 % vs 53 %), ja 20 %:lla kanakinumabia saaneista potilaista ilmoitettiin 24 viikon kuluessa haittavaikutuksena infektio, kun vastaava luku triamsinoloniasetonidia saaneiden ryhmässä oli 10 %.

lääkkäät potilaat

Kanakinumabin teho, turvallisuus ja siedettävyys ≥ 65-vuotiailla potilailla olivat kokonaisuudessaan verrattavissa vastaaviin ominaisuuksiin < 65-vuotiailla.

Uraattipitoisuutta alentavaa hoitoa (ULT) saavat potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa kanakinumabin ja ULT-hoidon samanaikainen käyttö oli turvallista. Tutkimuksen kokonaispopulaatiota tarkasteltaessa ULT-hoitoa saaneilla potilailla todettiin vähemmän huomattava hoitiero sekä kivun lievityksen että uusien kohtausten riskin vähenemisen osalta verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet samanaikaista ULT-hoitoa.

Immunogeenisuus

Vasta-aineita kanakinumabille havaittiin noin 1,5 prosentilla kanakinumabi-hoitoa saaneista CAPS-potilaista, noin 3 prosentilla yleisoireista lastenreumaa sairastavista potilaista ja noin 2 prosentilla kihtiarttriittipotilaista. Neutraloivia vasta-aineita ei havaittu. Vasta-aineiden kehittymisen ei todettu korreloivan kliiniseen vasteeseen eikä haittatapahtumiin.

Kanakinumabille ei havaittu kehittyvän vasta-aineita TRAPS-, HIDS-/MKD- eikä FMF-potilailla, jotka saivat 150 mg ja 300 mg annoksia 16 hoitoviikon ajan.

Pediatriset potilaat

Myyntiluvan haltija on tehnyt neljä kanakinumabi-hoitoa koskevaa pediatria tutkimussuunnitelmaa (kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät, yleisoireinen lastenreuma, perinnöllinen Välimeren kuume – hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä / mevalonaattikinaasin vajaumus ja tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä). Tähän valmisteyhteenvetoon on päivitetty pediatria potilaita koskevat kanakinumabi-tutkimusten tulokset.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kanakinumabin käytöstä kihtiarttriitin hoidossa kaikissa pediatria potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

CAPS

Imeytyminen

Kanakinumabin huippupitoisuus (C_{\max}) seerumissa havaittiin noin 7 vuorokauden kuluttua aikuisille CAPS-potilaille ihon alle annetun 150 mg:n kertainjektion jälkeen. Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 26 vuorokautta. Tyypillisen aikuisen CAPS-potilaan (70 kg) C_{\max} - ja AUC_{∞} -keskiarvot 150 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen olivat 15,9 mikrog/ml sekä 708 mikrog*vrk/ml. Ihon alle annetun kanakinumabin absoluuttisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 66 %. Altistusta osoittavat muuttujat (kuten AUC ja C_{\max}) suurenevät suhteessa annokseen koko annosvälillä 0,30-10,0 mg/kg, kun valmiste annettiin infuusiona laskimoon, tai annoksilla 150-600 mg, kun valmiste annettiin injektiona ihon alle. Ennustetut vakaan tilan altistusarvot ($C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) 150 mg ihonalaisen annostelun jälkeen (tai vastaavasti 2 mg/kg) 8 viikon välein olivat lievästi suurempia 40-70 kg painavilla (6,6 μ g/ml, 24,3 μ g/ml, 767 μ g*d/ml) kuin alle 40 kg (4,0 μ g/ml, 19,9 μ g/ml, 566 μ g*d/ml) ja yli 70 kg painavilla (4,6 μ g/ml, 17,8 μ g/ml, 545 μ g*d/ml). Odotettu akkumulaatiosuhde oli 1,3 annettaessa 150 mg kanakinumabia ihon alle kuuden kuukauden ajan 8 viikon välein.

Jakautuminen

Kanakinumabi sitoutuu seerumin interleukiini-1-beetaan (IL-1-beeta). Kanakinumabin jakautumistilavuus (V_{ss}) vaihteli painon mukaan. V_{ss} oli arviolta 6,2 litraa 70 kg painavilla CAPS-potilailla.

Eliminaatio

Kanakinumabin näennäinen puhdistuma (CL/F) suurenee painon mukaan. CL/F oli arviolta 0,17 l/vrk 70 kg painavilla potilailla, joilla oli kryopyriiniin liittyvä oireyhtymä, ja 0,11 l/vrk 33 kg painavilla potilailla, joilla oli yleisoireinen lastenreuma. Kun painoerot otettiin huomioon, kanakinumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja kryopyriiniin liittyvää oireyhtymää ja yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden välillä.

Toistuvan annostuksen yhteydessä ei havaittu viitteitä puhdistuman nopeutumisesta tai kanakinumabin farmakokineettisten ominaisuuksien aikariippuvaisista muutoksista. Farmakokinetiikassa ei havaittu sukupuoleen tai ikään liittyviä eroja, kun tulokset oli korjattu painon mukaan.

TRAPS, HIDS/MKD ja FMF

Biologista hyötyosuutta ei ole määritetty erikseen TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-potilailla. Näennäinen puhdistuma (CL/F) TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-populaatioissa painon ollessa 55 kg (0,14 l/vrk) oli verrattavissa CAPS-populaatioon painon ollessa 70 kg (0,17 l/vrk). Näennäinen jakautumistilavuus (V/F) oli 4,96 l painon ollessa 55 kg.

Kun 150 mg annoksia annettiin toistuvasti ihon alle 4 viikon välein, kanakinumabin minimipitoisuudet viikon 16 kohdalla (C_{\min}) olivat arviolta $15,4 \pm 6,6$ μ g/ml. Arvioitu vakaan tilan AUC_{τ} -arvo oli $636,7 \pm 260,2$ μ g*d/ml.

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien biologisesta hyötyosuudesta ei ole tehty erillistä määrittystä. Näennäinen puhdistuma painokiloa kohti (CL/F/kg) oli samaa luokkaa yleisoireisen lastenreuman ja kryopyriiniin liittyvän oireyhtymän populaatioissa (0,004 l/vrk/kg). Näennäinen jakautumistilavuus painokiloa kohti (V/F/kg) oli 0,14 l/kg. Niukat farmakokineettiset tiedot aikuisiän Stillin tautia sairastavilla potilailla viittaavat vastaavaan kanakinumabin farmakokinetiikkaan kuin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla ja muilla potilasryhmillä.

Kun yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille annettiin toistuvat 4 mg/kg:n annokset 4 viikon välein, kanakinumabin akkumulaatiosuhde oli 1,6. Vakaata tilaa saavutettiin 110 vuorokaudessa. Ennustettu keskimääräinen (\pm SD) $C_{\min,ss}$ oli $14,7 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$, $C_{\max,ss}$ $36,5 \pm 14,9$ $\mu\text{g/ml}$ ja $AUC_{ss,4w}$ $696,1 \pm 326,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

AUC_{ss} oli 2–3-vuotiaiden ikäryhmässä 692 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$, 4–5-vuotiailla 615 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$, 6–11-vuotiailla 707 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ja 12–19-vuotiailla 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Painon perusteella stratifioituna todettiin alhaisemmat (30–40 %) keskimääräiset altistusarvot $C_{\min,ss}$:n (11,4 vs 19 $\mu\text{g/ml}$) ja AUC_{ss} :n (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) osalta pienempipainoisten (≤ 40 kg) potilaiden ryhmässä kuin painavampien (> 40 kg) lasten ryhmään.

Populaatiofarmakokineettisen mallinnusanalyysin perusteella kanakinumabin farmakokinetiikka nuorilla, 16–20-vuotiailla, yleisoireista lastenreumaa sairastavilla aikuisilla on samanlainen kuin alle 16-vuotiailla potilailla. Kanakinumabin ennustettu vakaan tilan pitoisuus annostasolla 4 mg/kg (enimmäisannos 300 mg) on yli 20-vuotiailla vastaava kuin alle 20-vuotiailla yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla.

Kihtiarttriittipotilaat

Erillistä analyysiä kihtiarttriittipotilaiden biologisen hyötyosuuden määrittämiseksi ei ole tehty. Näennäiset puhdistumat painokiloa kohden ($CL/F/\text{kg}$) olivat toisiinsa verrannollisia kihtiarttriitti- ja CAPS-potilailla (0,004 l/vrk/kg). Tyypillisen kihtiarttriittipotilaan (93 kg) keskimääräinen altistuminen ihonalaisen 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen (C_{\max} : 10,8 mikrog/ml ja AUC_{∞} : 495 mikrog \cdot vrk/ml) jäi pienemmäksi kuin tyypillisen 70 kg painavan CAPS-potilaan vastaava altistuminen (15,9 mikrog/ml ja 708 mikrog \cdot vrk/ml). Tämä tulos on linjassa sen havaitun tosiasian kanssa, että CL/F -arvo suurenee potilaan painon kasvaessa.

Odotettu akkumulaatiosuhde oli 1,1 annettaessa 150 mg kanakinumabia ihon alle 12 viikon välein.

Pediatriset potilaat

4-vuotiaille ja vanhemmille lapsipotilaille kanakinumabin huippupitoisuudet ilmaantuivat 2-7 vuorokauden (T_{\max}) kuluttua ihon alle annetun kerta-injektion 150 mg tai 2 mg/ml jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika oli 22,9–25,7 vuorokautta, mikä on samankaltainen kuin aikuisilla havaitut farmakokineettiset ominaisuudet. Populaatiofarmakokineettisen mallinnusanalyysin perusteella kanakinumabin farmakokinetiikka 2–< 4-vuotiailla lapsilla oli samaa luokkaa kuin 4-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Ihonalaisen imeytymisnopeuden arvioitiin laskevan iän myötä, ja se vaikutti olevan nopeinta kaikkein nuorimmilla potilailla. Tämän mukaisesti T_{\max} oli lyhyempi (3,6 vuorokautta) nuoremmilla yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla (2-3-vuotiaat) verrattuna vanhempiin yleisoireista lastenreumaa sairastaviin potilaisiin (12-19-vuotiaat; T_{\max} 6 vuorokautta). Iällä ei ollut vaikutusta lääkkeen biologiseen hyötyosuuteen (AUC_{ss}).

Täydentävä farmakokineettinen analyysi osoitti, että kanakinumabin farmakokinetiikka kuudella alle 2-vuotiaalla pediatrisella CAPS-potilaalla oli vastaava kuin 2-4 -vuotiailla pediatrisilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisestä mallista tehdyn analyysin perusteella odotettu altistuminen on 2 mg/kg annoksen antamisen jälkeen vertailukelpoinen kaikilla pediatrisilla CAPS-ikäryhmillä. Altistuminen oli kuitenkin 40% vähäisempää pediatrisilla potilailla, joilla oli hyvin alhainen kehonpaino (esim. 10 kg) kuin aikuisilla potilailla (150 mg annos). Havainto on yhdenmukainen aikaisempien havaintojen kanssa, joissa altistuminen on ollut suurempaa painavammilla CAPS-potilasryhmillä.

TRAPS-, HIDS-/MKD- ja FMF-oireyhtymissä altistusparametrit (minimipitoisuudet) olivat samaa luokkaa 2–< 20-vuotiaiden ikäryhmissä ihon alle annetun kanakinumabin jälkeen (2 mg/kg 4 viikon välein).

Farmakokinetiikka on samaa luokkaa yleisoireisen lastenreuman, kryopyriiniin liittyvän oireyhtymän, tuumorinekroositekijään liittyvän jaksoittaisen oireyhtymän, hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymän / mevalonaattikinaasin vajauksen ja perinnöllisen Välimeren kuumeen pediatrisissa populaatioissa.

Iäkkäät potilaat

Eroja puhdistumaan tai jakaantumistilavuuteen liittyvien farmakokineettisten parametrien osalta ei havaittu iäkkäiden potilaiden ja < 65-vuotiaiden aikuisten potilaiden välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ristireaktiivisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, immunotoksisuutta, lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kanakinumabilla ei ole tehty systemaattisia karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektioneste (liuos) injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (laminoitua klooributyylikumia) ja irti napsautettava korkki (alumiinia).

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ilaris 150 mg/ml injektioneste, liuos toimitetaan yhtä käyttökertaa varten tarkoitettussa injektiopullossa.

Ohjeet annostelua varten

Anna injektiopullon lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen pistämistä. Liuoksessa ei saa olla käytännössä näkyviä hiukkasia, ja sen pitäisi olla kirkasta tai opaalinhoitoista. Liuoksen on oltava väritöntä tai siinä voi olla hieman rusehtavan keltainen sävy. Käytä 18 G tai 21 G x 2” neulaa (tai vastaavaa markkinasaatavuuden mukaan) ja 1 ml ruiskua ja vedä ruiskuun varovasti tarvittava tilavuus annettavan annoksen mukaisesti. Kun tarvittava tilavuus on vedetty ruiskuun, kiinnitä neulansuojus takaisin siirtoneulaan ja irrota neula ruiskusta. Kiinnitä ruiskuun 27 G x 0,5” neula (tai vastaava markkinasaatavuuden mukaan) ja pistä liuos välittömästi ihon alle.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/564/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. lokakuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Saksa

Injektioneste, liuos

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Saksa

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen valmisteen markkinoille tuloa myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille lääkäreille, joiden voidaan olettaa tulevan määräämään/käyttämään Ilaris-valmistetta, on toimitettu seuraavista osista koostuva, lääkäreille suunnattu tietopaketti:

- Valmisteyhteenveto
- Potilaskortti

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ilaris 150 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
kanakinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg kanakinumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosia, histidiiniä, histidiinihydrokloridimonohydraattia, polysorbaatti 80:tä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

1 injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on mieluiten käytettävä välittömästi, mutta jos liuosta säilytetään jääkaapissa, voidaan sitä käyttää vielä enintään 24 tunnin ajan.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/564/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ilaris 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KARTONKINEN ULKOPAKKAUS (BLUE BOX MUKAAN LUKIEN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ilaris 150 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
kanakinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg kanakinumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosia, histidiiniä, histidiinihydrokloridimonohydraattia, polysorbaatti 80:tä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

Monipakkaus: 4 (4 x 1) injektiopulloa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on mieluiten käytettävä välittömästi, mutta jos liuosta säilytetään jääkaapissa, voidaan sitä käyttää vielä enintään 24 tunnin ajan.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/564/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ilaris 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KARTONKINEN SISÄPAKKAUS (ILMAN BLUE BOXIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ilaris 150 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
kanakinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg kanakinumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosia, histidiiniä, histidiinihydrokloridimonohydraattia, polysorbaatti 80:tä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

1 injektiopullo. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on mieluiten käytettävä välittömästi, mutta jos liuosta säilytetään jääkaapissa, voidaan sitä käyttää vielä enintään 24 tunnin ajan.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/564/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ilaris 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ilaris 150 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
kanakinumabi
s.c. käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
YKSIKÖPAKKAUKSEN KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ilaris 150 mg/ml injektioneste, liuos
kanakinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg kanakinumabia 1 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: mannitolia, histidiiniä, histidiinihydrokloridimonohydraattia, polysorbaatti 80:tä, injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä välittömästi avaamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/564/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ilaris 150 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ilaris 150 mg/ml injektioneste
kanakinumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ilaris 150 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten kanakinumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ilaris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ilaris-valmistetta
3. Miten Ilaris-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ilaris-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ilaris on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ilaris on

Ilaris-valmisteen vaikuttava aine on kanakinumabi, monoklonaalinen vasta-aine, joka kuuluu interleukiiniin estäjien lääkeryhmään. Se salpaa interleukiini-1-beeta-nimisen (IL-1-beeta) aineen toimintaa elimistössä. Kyseisen aineen pitoisuudet suurenevät tulehduksellisten sairauksien yhteydessä.

Mihin Ilaris-valmistetta käytetään

Ilaris-valmistetta käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- Jaksoittaiset kuumeoireyhtymät:
 - Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät (CAPS)
 - Tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä (TRAPS)
 - Hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (HIDS) / mevalonaattikinaasin vajaumus (MKD)
 - Perinnöllinen Välimeren kuume (FMF)
- Stillin tauti mukaan lukien aikuisiän Stillin tauti ja yleisoireinen lastenreuma
- Kihtiarttriitti

Kustakin sairaudesta on lisätietoa jäljempänä.

Jaksoittaiset kuumeoireyhtymät

Ilaris on tarkoitettu aikuisille sekä 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille seuraavien sairauksien hoitoon:

- kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät (CAPS) ovat autoinflammatoristen sairauksien ryhmä, johon kuuluvat mm.
 - Muckle-Wellsin oireyhtymä (MWS)
 - imeväisiässä alkava inflammatorinen monielintauti (NOMID) / krooninen infantiili hermo-, iho- ja niveltulehdusoireyhtymä (CINCA)
 - periytyvän autoinflammatorisen urtikarian (FCAS) / familiaalisen kylmäurtikarian (FCU) vaikeat muodot, kun potilaalla on kylmän laukaiseman nokkosrokon kaltaisen ihottuman lisäksi muita oireita ja löydöksiä.
- tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä (TRAPS)
- hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (HIDS) eli mevalonaattikinaasin vajaumus (MKD)
- perinnöllinen Välimeren kuume (FMF): Ilaris-valmistetta käytetään FMF:n hoitoon. Ilaris-valmistetta voidaan käyttää yhdessä kolkisiinin kanssa silloin kun se on asianmukaista.

Potilailla, joilla on jaksoittainen kuumeoireyhtymä (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD tai FMF), elimistö tuottaa liikaa IL-1-beetaa. Tämä saattaa aiheuttaa kuumetta, päänsärkyä, uupuneisuutta, ihottumaa, nivel- ja lihaskipua. Ilaris voi lievittää näitä oireita salpaamalla IL-1-beetan aktiivisuutta.

Stillin tauti

Ilaris-valmistetta käytetään aktiivisen Stillin taudin (mukaan lukien aikuisiän Stillin tauti ja yleisoireinen lastenreuma) hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, jos muut hoidot eivät ole olleet tarpeeksi tehokkaita. Ilaris-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

Stillin tauti (mukaan lukien yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti) on tulehduksellinen sairaus, joka voi aiheuttaa kipua, turvotusta ja tulehdusta yhdessä tai useammassa nivelessä sekä ihottumaa ja kuumetta. Tulehdusta edistävällä IL-1-beeta-proteiinilla on suuri vaikutus Stillin taudin tulehduksessa. Ilaris estää IL-1-beeta-proteiinin toimintaa, mikä voi lievittää Stillin taudin oireita ja löydöksiä.

Kihtiarttriitti

Ilaris-valmistetta käytetään usein toistuvien kihtiarttriittikohtausten oireiden hoitoon aikuisilla silloin, kun muut lääkkeet eivät ole olleet riittävän tehokkaita.

Kihtiarttriitti johtuu uraattikiteiden muodostumisesta. Tällaiset kiteet aiheuttavat IL-1-beetan ylituotantoa, mikä puolestaan voi aiheuttaa äkillistä ja voimakasta kipua, punoitusta, kuumotusta ja turvotusta jossakin nivelessä (kutsutaan kihtikohtaukseksi). Ilaris voi lievittää näitä oireita estämällä IL-1-beetan toimintaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ilaris-valmistetta

Älä käytä Ilaris-valmistetta

- jos olet allerginen kanakinumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tai epäilet, että sinulla on jokin aktiivisessa vaiheessa oleva ja vakava infektio.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Ilaris-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla on parhaillaan infektio tai sinulla on ollut toistuvia infektiota tai sairaus, kuten tiedossa oleva veren valkosolumäärän alaisuus, joka altistaa sinut infektiolle.
- jos sinulla on tai on joskus ollut tuberkuloosi, tai olet ollut suorassa kontaktissa aktiivista tuberkuloosi-infektiota sairastavaan henkilöön. Lääkäri saattaa haluta tarkistaa tietyn kokeen avulla, onko sinulla tuberkuloosi.
- jos sinulla on maksatoiminnan häiriön merkkejä (esimerkiksi ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, virtsan tummuus ja ulosteiden vaaleus).
- jos sinun on otettava rokotuksia. Sinun on vältettävä ns. eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden ottamista Ilaris-hoidon aikana (ks. myös Muut lääkevalmisteet ja Ilaris).

Ota heti yhteyttä lääkäriin

- jos sinulla ilmenee epätyypillistä, laajalle levinnyttä ihottumaa tai ihosi hilseilee Ilarisin ottamisen jälkeen.
Ilaris-hoidon yhteydessä on harvoin raportoitu vakavaa ihoreaktiota, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Ilmoitukset ovat koskeneet pääasiassa yleisoireista lastenreumaa (sJIA) sairastavia potilaita. Hakeudu välittömästi lääkäriin, jos havaitset epätyypillistä, laajalle levinnyttä ihottumaa, jota saattaa esiintyä yhdessä korkean kuumeen ja laajentuneiden imusolmukkeiden kanssa.

Stillin tauti

- Stillin tautia sairastaville voi kehittyä nk. makrofagiaktivaatio-oireyhtymä, joka voi olla henkeä uhkaava. Lääkäri seuraa tilaasi makrofagiaktivaatio-oireyhtymää aiheuttavien tekijöiden varalta. Näitä ovat mm. tulehdukset ja Stillin taudin uudelleenaktivoituminen.

Lapset ja nuoret

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ja yleisoireinen lastenreuma:** Ilaris-valmistetta voidaan käyttää vähintään 2-vuotiaille lapsille.
- **Kihtiarttriitti:** Ilaris-lääkkeen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten tai nuorten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Ilaris

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Elävät rokotteet: Ilaris-hoidon aikana sinun olisi vältettävä ns. eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden ottamista. Lääkäri saattaa haluta tarkistaa aiemmin saamasi rokotukset ja antaa sinulta ottamatta jääneet rokotukset ennen Ilaris-hoidon aloittamista. Jos tarvitset jonkin eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen Ilaris-hoidon aloittamisen jälkeen, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Normaalisti elävä rokote olisi annettava 3 kuukauden kuluttua edellisestä Ilaris-injektiosta ja 3 kuukautta ennen seuraavaa injektiota.
- Ilaris-hoidon aikana ei saa käyttää tuumorinekroosifaktorin (TNF:n) estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. etanersepti, adalimumabi tai infliksimabi). Niitä käytetään pääasiassa reuma- ja autoimmuunisairauksien hoitoon. Samanaikainen käyttö saattaa suurentaa infektioiden vaaraa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Sinun tulee pyrkiä välttämään raskaaksi tuloa, ja sinun on käytettävä asianmukaista ehkäisyä Ilaris-hoidon ajan sekä vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen Ilaris-hoitokerran jälkeen. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri kertoo sinulle Ilaris-valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön mahdollisesti liittyvistä riskeistä.
- Mikäli sait kanakinumabia raskauden aikana, on tärkeää, että kerrot siitä vauvaasi hoitavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin rokotteita annetaan vauvallesi. Vauvallesi ei saa antaa eläviä rokotteita ennen kuin vähintään 16 viikkoa on kulunut viimeisimmästä kanakinumabiannoksestasi ollessasi vielä raskaana.
- Ei tiedetä, erittyykö Ilaris rintamaitoon. Lääkäri kertoo sinulle mahdollisista riskeistä, jos käytät Ilaris-valmistetta ennen imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ilaris-hoito voi aiheuttaa pyörimisen tunnetta (pyörörytystä tai huimausta) tai voimakasta väsymystä (voimattomuutta). Tämä saattaa puolestaan huonontaa kykyäsi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on pyöröryttävä tai väsynyt olo, älä aja autoa äläkä käytä työvälineitä tai koneita ennen kuin olosi on jälleen normaali.

3. Miten Ilaris-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kerro lääkärille tilastasi ja kaikista oireista ennen kuin käytät tai sinulle annetaan Ilaris-valmistetta (ks. kohta 2). Lääkäri saattaa siirtää hoitoa tai keskeyttää sen, mutta vain tarpeen vaatiessa.

Ilaris on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Tämä tarkoittaa, että se annetaan lyhyen neulan avulla pistoksena rasvakudokseen aivan ihon alle.

Jos sinulla on kihtiarttriitti, erikoislääkäri tulee seuraamaan hoitoasi. Tässä tapauksessa Ilaris-pistokset voi antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Jos sinulla on CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF tai Stillin tauti (aikuisiän Stillin tauti tai yleisoireinen lastenreuma), voit pistää Ilaris-valmisteen itse, kun sinulle on opetettu oikea tekniikka. Myös hoidosta vastaava omainen voi pistää lääkkeen.

Kuinka paljon Ilaris-valmistetta otetaan

Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät (CAPS)

Suosittelava Ilaris-aloitusannos on:

- *Aikuiset ja vähintään 4-vuotiaat lapset*
 - 150 mg potilaille, jotka painavat yli 40 kg
 - 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 15–40 kg
 - 4 mg/kg potilaille, jotka painavat 7,5–< 15 kg
- *2- ja 3-vuotiaat lapset*
 - 4 mg/kg potilaille, jotka painavat vähintään 7,5 kg

Ilaris-pistos annetaan kerta-annoksena kahdeksan viikon välein.

- Jos et ole saanut riittävän hyvää vastetta hoitoon seitsemän päivän jälkeen, lääkäri saattaa antaa toisen 150 mg:n tai 2 mg/kg annoksen.
- Jos vaste toiseen annokseen on riittävän hyvä, hoitoa jatketaan 300 mg tai 4 mg/kg annoksilla 8 viikon välein.
- Jos riittävän hyvää vastetta ei saavuteta toisella annoksella, voidaan antaa kolmas 300 mg tai 4 mg/kg Ilaris-annos.
- Jos vaste kolmanteen annokseen on riittävän hyvä, hoitoa jatketaan 600 mg tai 8 mg/kg annoksilla 8 viikon välein.

Jos 4 mg/kg aloitusannoksella ei ole saavutettu lapsella riittävän hyvää vastetta 7 päivän kuluttua, lääkäri saattaa antaa toisen 4 mg/kg annoksen. Jos lapsen vaste tähän on riittävän hyvä, hoitoa voidaan jatkaa 8 mg/kg annoksella 8 viikon välein.

Tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä (TRAPS), hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (HIDS) / mevalonaattikinaasin vajaumus (MKD) ja perinnöllinen Välimeren kuume (FMF)

Suosittelava Ilaris-aloitusannos on:

- *Aikuiset ja vähintään 2-vuotiaat lapset*
 - 150 mg potilaille, jotka painavat yli 40 kg
 - 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 7,5 kg–< 40 kg

Ilaris pistetään kerta-annoksena 4 viikon välein.

- Jos et ole saanut riittävän hyvää vastetta hoitoon seitsemän päivän jälkeen, lääkäri saattaa antaa toisen 150 mg:n tai 2 mg/kg annoksen.
- Jos vaste on tämän jälkeen riittävän hyvä, hoitoa jatketaan 300 mg tai 4 mg/kg annoksilla 4 viikon välein.

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Suosittelu Ilaris-annos Stillin taudin hoitoon vähintään 7,5 kg painaville on 4 mg/kg (enintään 300 mg). Ilaris pistetään 4 viikon välein kerta-annoksena.

Kihtiarttriitti

Lääkäri keskustelelee kanssasi veresi virtsahappopitoisuuden alentamiseksi tarkoitetun uraattipitoisuutta alentavan hoidon aloittamisen tarpeesta, tai tällaisen jo meneillään olevan hoidon annostuksen muuttamisen tarpeesta.

Aikuisille kihtipotilaille suositeltu Ilaris-annos on 150 mg kerta-annoksena kihtiarttriittikohtauksen yhteydessä.

Jos edellinen Ilaris-annos lievitti oireesi ja olet myöhemmin uuden Ilaris-hoidon tarpeessa, edellisen ja uuden annoksen välissä on oltava vähintään 12 viikon tauko.

Ilaris-valmisteen pistäminen itse tai Ilaris-valmisteen pistäminen potilaalle

Jos sairastat CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- tai FMF-oireyhtymää tai Stillin tautia (aikuisiän Stillin tauti tai yleisoireinen lastenreuma) tai hoidat tällaista tautia sairastavaa potilasta, voit pistää Ilaris-lääkkeen itse oikean pistostekniikan opettamisen jälkeen.

- Potilas tai hoitaja päättää yhdessä lääkärin kanssa, kuka pistää Ilaris-lääkkeen.
- Lääkäri tai hoitaja näyttää, miten lääke pistetään.
- Älä yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen asianmukaista opastusta tai jos et ole varma, miten pistos otetaan.
- Ilaris 150 mg injektiokuiva-aine liuosta varten toimitetaan yhtä käyttökertaa varten tarkoitettussa injektiopullossa.
- Älä käytä ylijäänyttä liuosta uudestaan.

Katso ohjeet Ilaris-valmisteen pistämiseen tämän pakkausselosteen lopusta kohdasta Käyttöohjeet. Jos sinulla on kysyttävää, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Miten pitkään Ilaris-valmistetta käytetään

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF tai Stillin tauti (aikuisiän Stillin tauti tai yleisoireinen lastenreuma):** Sinun on käytettävä Ilaris-valmistetta niin pitkään kuin lääkäri on määrännyt.
- **Kihtiatriitti:** Jos sinulla on kihtiatriittikohtaus, tulet saamaan yhden kerta-annoksen Ilaris-lääkettä. Jos saat uuden kohtauksen, lääkäri voi harkita uuden Ilaris-annoksen antoa, mutta uuden annoksen voi antaa aikaisintaan 12 viikon kuluttua edellisestä annoksesta.

Jos käytät enemmän Ilaris-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät vahingossa suuremman Ilaris-annoksen kuin suositeltu annos, se ei todennäköisesti ole vakavaa, mutta sinun on ilmoitettava siitä mahdollisimman pian lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Jos unohtat ottaa Ilaris-pistoksen

Jos sairastat CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- tai FMF-oireyhtymää tai Stillin tautia (aikuisiän Stillin tauti tai yleisoireinen lastenreuma) ja olet unohtanut pistää Ilaris-annoksen, pistä seuraava annos heti kun muistat. Ota sitten yhteyttä lääkäriin ja kysy neuvoa, milloin sinun on pistettävä seuraava annos. Jatka hoitoa sen jälkeen tavanomaiseen tapaan pistämällä pistos suositusten mukaisin välein.

Jos lopetat Ilaris-valmisteen käytön

Ilaris-hoidon lopettaminen voi pahentaa sairauttasi. Älä lopeta Ilaris-lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Eräät haittavaikutukset saattavat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

- yli kolme päivää kestävä kuume tai muut vakavasta infektiosta mahdollisesti johtuvat oireet. Näitä ovat mm. vilunväristykset, kylmäntunne, huonovointisuus, ruokahaluttomuus, lihaskivut (yleensä taudin äkillisen alkamisen yhteydessä), kurkkukipu tai haavaumat suussa, yskä, limaneritys, rintakivut, hengitysvaikeudet, korvakipu, pitkittynyt päänsärky tai paikallinen ihon punoitus, kuumotus tai turvotus tai sidekudostulehdus (selluliitti). Nämä oireet saattavat johtua vakavasta infektiosta tai epätavallisesta infektiosta (opportunistisesta infektiosta) tai liittyä alhaisiin veren valkosolujen määriin (kutsutaan leukopeniaksi tai neutropeniaksi). Lääkäri voi tarvittaessa tarkastaa veresi koostumuksen säännöllisin välein.
- allergiset reaktiot, joihin liittyy ihottuma ja kutina ja mahdollisesti myös nokkosihottuma, hengitys- tai nielemisvaikeus, huimaus, sydämentykytys tai verenpaineen aleneminen.

Muita Ilaris-valmisteen mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Mikä tahansa infektio. Niitä voivat olla esimerkiksi:
 - hengitystieinfektiot, kuten keuhkotulehdus, flunssa, kurkkukipu, nuha, nenän tukkoisuus, aivastelu, paineen tunne poskien tai otsan alueella, joihin voi liittyä kuumetta (keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, influenssa, sivuontelotulehdus, nuha, nielutulehdus, nielurisatulehdus, nenänielun tulehdus, ylähengitystieinfektio).
 - muut tulehdukset, kuten korvatulehdus, ihotulehdus (ihonalaiskudoksen tulehdus), vatsakipu ja pahoinvointi (maha-suolitulehdus) ja kipu virtsatessa ja tihentynyt virtsaamistarve, joihin voi liittyä kuume (virtsatietulehdus).
- ylävatsakipu.
- nivelkivut.
- veren valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia).
- poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeissa (munuaisten kreatiniinipuhdistuman aleneminen, valkuaisvirtsaisuus).
- pistoskohdan reaktiot (kuten punoitus, turvotus, kuumotus ja kutina).

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- emättimen hiivatulehdus.
- huimaus, pyörryttävä olo (heitehuimaus tai kiertohuimaus).
- selkä- tai lihaskipu.
- heikko olo tai voimakas väsymys (astenia).
- infektioita torjuvien valkosolujen määrän pieneneminen (neutropenia).
- poikkeavat veren triglyseridipitoisuudet (rasva-aineenvaihdunnan häiriö).
- poikkeavat maksan toimintakoearvot (transaminaasiarvojen suureneminen) tai veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, johon voi liittyä ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- närästys (gastroesofageaalinen refluksitauti).
- verenvuotoja tyrehdyttävien verisolujen (verihiutaleiden) määrän pieneneminen.

Kerro lääkärillesi tai lapsesi lääkäriksi heti, jos huomaat mitään näistä oireista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriksi, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ilaris-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Lääke olisi käytettävä heti sekoittamisen (valmiiksi saattamisen) jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, liuos on säilytettävä jääkaapissa (2–8 °C:n lämpötilassa) ja käytettävä 24 tunnin kuluessa.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, ettei liuos ole kirkasta tai opaalihoitoista tai jos siinä on havaittavissa hiukkasia.
- Jäljelle jäänyt lääke on hävitettävä annoksen pistämisen jälkeen.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ilaris sisältää

- Vaikuttava aine on kanakinumabi. Yksi injektiopullo sisältää 150 mg kanakinumabia. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 150 mg kanakinumabia.
- Muut aineet ovat: sakkaroosi, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Ilaris on injektiokuiva-aine, liuosta varten (150 mg 6 ml:n lasisessa injektiopullossa).
- Jauhe on valkoista.
- Ilaris on saatavana pakkauksina, joissa on yksi injektiopullo tai monipakkauksina, joissa on neljä sisäpakkausta, joissa kussakin on yksi injektiopullo. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Käyttöohjeet Ilaris-injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

Huomioi, että injektion saattaminen käyttövalmiiksi vie noin 30 minuuttia.

Katso myös kohta 3, Ilaris-valmisteen pistäminen itse tai Ilaris-valmisteen pistäminen potilaalle.

Lue nämä ohjeet kokonaan läpi ennen kuin aloitat valmisteen käyttövalmiiksi saattamisen.

Oleennaiset etukäteisvalmistelut

- Valitse puhdas paikka valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja injektion antamiseen.
- Pese kädet vedellä ja saippualla.
- Tarkista injektiopullon ja ruiskujen viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). Älä käytä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Käytä aina uusia, avaamattomia neuloja ja ruiskuja. Vältä neulan sekä injektiopullon tulpan koskettamista.

Ota tarvittavat välineet esille

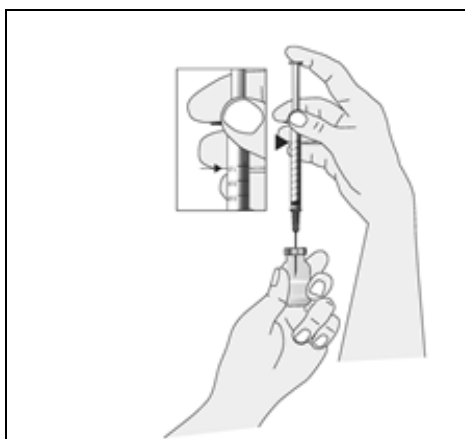
Pakkauksessa mukana

- yksi injektiopullo Ilaris-injektiokuiva-ainetta, liuosta varten (säilytä jääkaapissa)

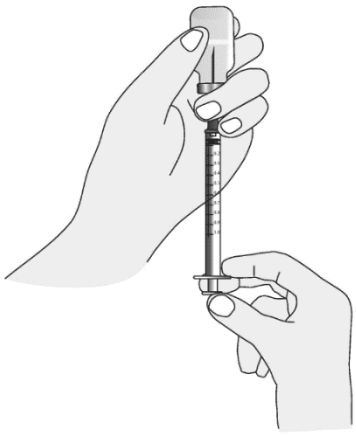
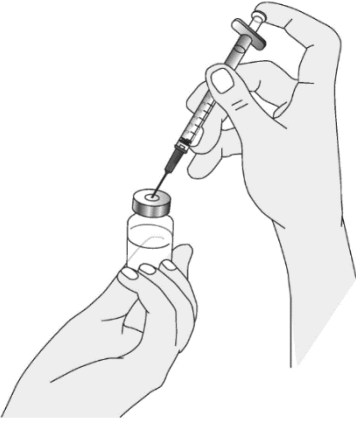
Ei pakkauksessa mukana


- yksi injektiopullo (tai ampulli) steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä (vettä) (huoneenlämmössä)
- yksi 1,0 ml:n ruisku
- yksi neula kokoa 18 G x 2” (50 mm) kuiva-aineen valmiiksi saattamiseen (siirtoneula)
- yksi neula kokoa 27 G x 0,5” (13 mm) pistoksen antamiseen (injektioneula)
- desinfiointipyyhkeitä
- puhtaita, kuivia puuvillaharsotaitoksia
- laastari
- asianmukainen hävitysastia käytetyille neuloille, ruiskuille ja injektiopulloille (terävän jätteen astia)

Ilaris-valmisteen sekoittaminen

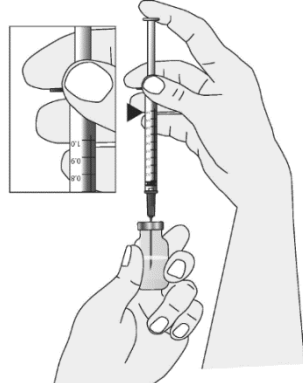
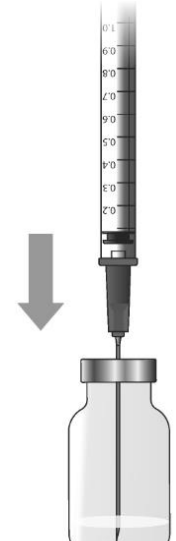


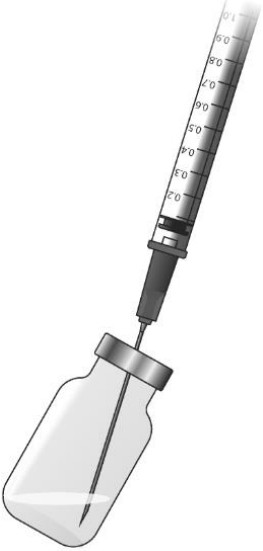
1. Poista korkit Ilaris-valmisteen ja veden sisältävistä injektiopulloista. Älä koske injektiopullojen tulppiin. Puhdista tulpat desinfiointipyyhkeellä.
2. Avaa ruiskun ja siirtoneulan (50 mm:n neula) suojapakkaukset ja kiinnitä neula ruiskuun.
3. Irrota neulasuojus varovasti siirtoneulasta ja aseta suojus sivuun. Vedä mäntä kokonaan ulos 1,0 ml:n merkinnän kohdalle, jolloin ruisku täyttyy ilmalla. Työnnä neula vettä sisältävään injektiopulloon kumitulpan keskiosan läpi.
4. Paina mäntä varovasti kokonaan alas, kunnes injektiopullossa on ilmaa.

	<p>5. Käännä injektiopullo ja ruisku ylösalaisin, ja nosta ne silmien tasolle.</p> <p>6. Varmista, että siirtoneulan kärki on vedessä, ja vedä ruiskun mäntää ulospäin hieman 1,0 ml:n merkinnän ohi. Jos havaitset ruiskussa kuplia, poista kuplat hoitoalan ammattilaisen tai apteekkihenkilöstön antamien ohjeiden mukaisesti.</p> <p>7. Varmista, että ruiskussa on 1,0 ml vettä, ja ota neula sitten pois injektiopullosta. (Injektiopulloon jää vielä vettä.)</p>
	<p>8. Työnnä siirtoneula Ilaris-kuiva-aineinjektiopullon tulpan keskiosan läpi. Varo samalla, ettet koske neulaan tai tulppaan. Ruiskuta vesi hitaasti Ilaris-kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p> <p>9. Irrota siirtoneula varovasti injektiopullosta ja kiinnitä neulasuojus takaisin neulaan hoitoalan ammattilaisen tai apteekkihenkilöstön antamien ohjeiden mukaisesti.</p>
	<p>10. Varo koskemasta kumitulppaan, pyöritä (älä ravista) injektiopulloa hitaasti noin 45 asteen kulmassa noin 1 minuutin ajan. Anna seistä 5 minuuttia.</p>

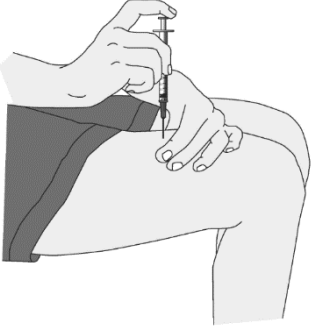

	<p>11. Kääntele injektiopulloa varovasti ylösalaisin kymmenen kertaa ja varo samalla, ette koske kumitulppaan.</p> <p>12. Anna valmisteen seistä huoneenlämmössä noin 15 minuuttia, jotta liuos muuttuu kirkkaaksi tai opaalinhoitoiseksi. Älä ravista. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on havaittavissa hiukkasia.</p> <p>13. Varmista, että kaikki liuos on injektiopullon pohjalla. Jos tulppaan jää pisaroita, naputtele injektiopullon kylkeä poistaaksesi ne. Liuoksen on oltava kirkasta tai opaalinhoitoista eikä siinä saa olla hiukkasia havaittavissa. Liuoksen on oltava väritöntä tai siinä voi olla hiukan rusehtavan keltaista sävyä.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jos valmistetta ei käytetä heti sekoittamisen jälkeen, liuos on säilytettävä jääkaapissa (2-8 °C:n lämpötilassa) ja se on käytettävä 24 tunnin kuluessa.
---	---

Pistoksen valmistelu


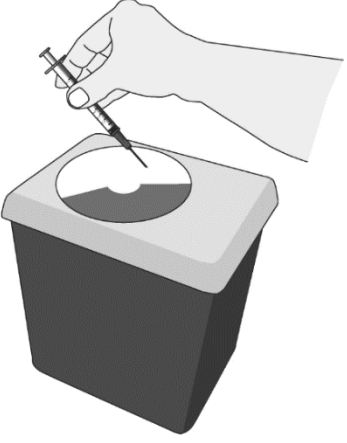
	<p>14. Pyyhi Ilaris-liuoksen sisältävän injektiopullon kumitulppa uudella desinfiointipyyhkeellä.</p> <p>15. Irrota siirtoneulan neulansuojus uudelleen. Vedä mäntä kokonaan ulos 1,0 ml:n merkinnän kohdalle, jolloin ruisku täyttyy ilmalla. Työnnä ruiskun neula Ilaris-liuoksen sisältävään injektiopullon kumitulpan keskiosan läpi. Tässä vaiheessa neulan ei pidä koskea nesteeseen. Paina mäntä varovasti kokonaan alas, kunnes kaikki ilma on ruiskutettu injektiopullon. Älä ruiskuta ilmaa nesteeseen.</p>
	<p>16. Älä käännä injektiopulloa ja ruiskua ylösalaisin. Injektiopullon on oltava pystyasennossa. Työnnä neula injektiopullon niin pitkälle, että se osuu injektiopullon pohjan ja kyljen kulmaan.</p>

	<p>17. Kallista injektiopulloa, jotta saat tarvittavan määrän liuosta vedetyksi ruiskuun.</p> <p>18. HUOM: Tarvittava määrä riippuu annettavasta annoksesta. Hoitoalan ammattilainen kertoo, mikä on oikea annos sinulle.</p> <p>19. Vedä ruiskun mäntä hitaasti oikean merkinnän (annettavan määrän) kohdalle, jolloin ruisku täyttyy Ilaris-liuoksella. Jos ruiskussa on kuplia, poista kuplat hoitoalan ammattilaisen antamien ohjeiden mukaisesti. Varmista, että ruiskussa on oikea määrä liuosta.</p> <p>20. Irrota ruisku ja neula injektiopullost. (Injektiopulloon saattaa jäädä vielä liuosta.) Kiinnitä neulasuojus takaisin siirtoneulaan hoitoalan ammattilaisen antamien ohjeiden mukaisesti. Irrota siirtoneula ruiskusta. Aseta siirtoneula terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.</p> <p>21. Avaa injektioneulan suojapakkaus ja kiinnitä neula ruiskuun. Aseta ruisku sivuun.</p>
---	---

Pistoksen antaminen

	<p>22. Valitse pistoskohdaksi reiden yläosa, vatsa, olkavarsi tai pakara. Älä pistä alueelle, jolla on ihottumaa tai jolla iho on rikkoutunut tai jossa on mustelma tai muhkuroida. Älä pistä arpikudokseen, koska tällöin osa lääkeannoksesta voi jäädä saamatta. Vältä suoneen pistämistä.</p> <p>23. Puhdista pistoskohta uudella desinfiointipyyhkeellä. Anna alueen kuivua. Poista neulasuojus injektioneulasta.</p> <p>24. Purista pistoskohdan iho varovasti poimulle. Pidä ruiskua 90 asteen kulmassa ja paina neula yhdellä tasaisella liikkeellä kokonaan suoraan ihoon.</p>
	<p>25. Pidä neula koko ajan ihossa, kun painat ruiskun mäntää hitaasti sisäänpäin niin kauan, kunnes ruiskun kammio on tyhjä. Päästä poimulle puristettu iho vapaaksi ja vedä neula suoraan pois ihosta. Aseta neula ja ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan kiinnittämättä neulasuojusta ja irrottamatta neulaa.</p>

Pistoksen jälkeen

	<p>26. Älä hankaa pistoskohtaa. Jos pistoskohdasta vuotaa verta, aseta sen päälle puhdas, kuiva puuvillaharsotaitos ja paina varovasti 1-2 minuutin ajan tai kunnes verenvuoto tyrehtyy. Kiinnitä sen jälkeen laastari.</p>
	<p>27. Hävitä neulat ja ruisku turvallisesti terävälle jätteelle tarkoitetussa astiassa tai hoitoalan ammattilaisen tai apteekkihenkilöstön antamien ohjeiden mukaisesti. Älä koskaan käytä ruiskuja tai neuloja uudelleen.</p> <p>28. Hävitä vettä ja Ilaris-liuosta sisältävät injektiopullot (jos sellaisia on) hoitoalan ammattilaisen tai apteekkihenkilöstön antamien ohjeiden mukaisesti. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.</p> <p>Pidä terävälle jätteelle tarkoitettu astia poissa lasten ulottuvilta.</p> <p>Hävitä se hoitoalan ammattilaisen tai apteekkihenkilöstön antamien ohjeiden mukaisesti.</p>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ilaris 150 mg/ml injektioneste, liuos kanakinumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ilaris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ilaris-valmistetta
3. Miten Ilaris-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ilaris-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ilaris on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ilaris on

Ilaris-valmisteen vaikuttava aine on kanakinumabi, monoklonaalinen vasta-aine, joka kuuluu interleukiinin estäjien lääkeryhmään. Se salpaa interleukiini-1-beeta-nimisen (IL-1-beeta) aineen toimintaa elimistössä. Kyseisen aineen pitoisuudet suurenevät tulehduksellisten sairauksien yhteydessä.

Mihin Ilaris-valmistetta käytetään

Ilaris-valmistetta käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- Jaksoittaiset kuumeoireyhtymät:
 - Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät (CAPS)
 - Tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä (TRAPS)
 - Hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (HIDS) / mevalonaattikinaasin vajaus (MKD)
 - Perinnöllinen Välimeren kuume (FMF)
- Stillin tauti mukaan lukien aikuisiän Stillin tauti ja yleisoireinen lastenreuma
- Kihtiarttriitti

Kustakin sairaudesta on lisätietoa jäljempänä.

Jaksoittaiset kuumeoireyhtymät

Ilaris on tarkoitettu aikuisille sekä 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille seuraavien sairauksien hoitoon:

- kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät (CAPS) ovat autoinflammatoristen sairauksien ryhmä, johon kuuluvat mm.
 - Muckle-Wellsin oireyhtymä (MWS)
 - imeväisiässä alkava inflammatorinen monielintauti (NOMID) / krooninen infantiili hermo-, iho- ja niveltulehdusoireyhtymä (CINCA)
 - periytyvän autoinflammatorisen urtikarian (FCAS) / familiaalisen kylmäurtikarian (FCU) vaikeat muodot, kun potilaalla on kylmän laukaiseman nokkosrokon kaltaisen ihottuman lisäksi muita oireita ja löydöksiä.
- tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä (TRAPS)
- hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (HIDS) eli mevalonaattikinaasin vajaus (MKD)
- perinnöllinen Välimeren kuume (FMF): Ilaris-valmistetta käytetään FMF:n hoitoon. Ilaris-valmistetta voidaan käyttää yhdessä kolkisiinin kanssa silloin kun se on asianmukaista.

Potilailla, joilla on jaksoittainen kuumeoireyhtymä (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD tai FMF), elimistö tuottaa liikaa IL-1-beetaa. Tämä saattaa aiheuttaa kuumetta, päänsärkyä, uupuneisuutta, ihottumaa, nivel- ja lihaskipua. Ilaris voi lievittää näitä oireita salpaamalla IL-1-beetan aktiivisuuden.

Stillin tauti

Ilaris-valmistetta käytetään aktiivisen Stillin taudin (mukaan lukien aikuisiän Stillin tauti ja yleisoireinen lastenreuma) hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille, jos muut hoidot eivät ole olleet tarpeeksi tehokkaita. Ilaris-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

Stillin tauti (mukaan lukien yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti) on tulehduksellinen sairaus, joka voi aiheuttaa kipua, turvotusta ja tulehdusta yhdessä tai useammassa nivelessä sekä ihottumaa ja kuumetta. Tulehdusta edistävällä IL-1-beeta-proteiinilla on suuri vaikutus Stillin taudin tulehduksessa. Ilaris estää IL-1-beeta-proteiinin toimintaa, mikä voi lievittää Stillin taudin oireita ja löydöksiä.

Kihtiarttriitti

Ilaris-valmistetta käytetään usein toistuvien kihtiartriittikohtausten oireiden hoitoon aikuisilla silloin, kun muut lääkkeet eivät ole olleet riittävän tehokkaita.

Kihtiarttriitti johtuu uraattikiteiden muodostumisesta. Tällaiset kiteet aiheuttavat IL-1-beetan ylituotantoa, mikä puolestaan voi aiheuttaa äkillistä ja voimakasta kipua, punoitusta, kuumotusta ja turvotusta jossakin nivelessä (kutsutaan kihtikohtaukseksi). Ilaris voi lievittää näitä oireita estämällä IL-1-beetan toimintaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ilaris-valmistetta

Älä käytä Ilaris-valmistetta

- jos olet allerginen kanakinumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tai epäilet, että sinulla on jokin aktiivisessa vaiheessa oleva ja vakava infektio.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Ilaris-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla on parhaillaan infektio tai sinulla on ollut toistuvia infektiota tai sairaus, kuten tiedossa oleva veren valkosolumäärän alaisuus, joka altistaa sinut infektiolle.
- jos sinulla on tai on joskus ollut tuberkuloosi, tai olet ollut suorassa kontaktissa aktiivista tuberkuloosi-infektiota sairastavaan henkilöön. Lääkäri saattaa haluta tarkistaa tietyn kokeen avulla, onko sinulla tuberkuloosi.
- jos sinulla on maksatoiminnan häiriön merkkejä (esimerkiksi ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, virtsan tummuus ja ulosteiden vaaleus).
- jos sinun on otettava rokotuksia. Sinun on vältettävä ns. eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden ottamista Ilaris-hoidon aikana (ks. myös Muut lääkevalmisteet ja Ilaris).

Ota heti yhteyttä lääkäriin

- jos sinulla ilmenee epätyypillistä, laajalle levinnyttä ihottumaa tai ihosi hilseilee Ilarisin ottamisen jälkeen.
Ilaris-hoidon yhteydessä on harvoin raportoitu vakavaa ihoreaktiota, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Ilmoitukset ovat koskeneet pääasiassa yleisoireista lastenreumaa (sJIA) sairastavia potilaita. Hakeudu välittömästi lääkäriin, jos havaitset epätyypillistä, laajalle levinnyttä ihottumaa, jota saattaa esiintyä yhdessä korkean kuumeen ja laajentuneiden imusolmukkeiden kanssa.

Stillin tauti

- Stillin tautia sairastaville voi kehittyä nk. makrofagiaktivaatio-oireyhtymä, joka voi olla henkeä uhkaava. Lääkäri seuraa tilaasi makrofagiaktivaatio-oireyhtymää aiheuttavien tekijöiden varalta. Näitä ovat mm. tulehdukset ja Stillin taudin uudelleenaktivoituminen.

Lapset ja nuoret

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ja yleisoireinen lastenreuma:** Ilaris-valmistetta voidaan käyttää vähintään 2-vuotiaille lapsille.
- **Kihtiarttriitti:** Ilaris-lääkkeen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten tai nuorten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Ilaris

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Elävät rokotteet: Ilaris-hoidon aikana sinun olisi vältettävä ns. eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden ottamista. Lääkäri saattaa haluta tarkistaa aiemmin saamasi rokotukset ja antaa sinulta ottamatta jääneet rokotukset ennen Ilaris-hoidon aloittamista. Jos tarvitset jonkin eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen Ilaris-hoidon aloittamisen jälkeen, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Normaalisti elävä rokote olisi annettava 3 kuukauden kuluttua edellisestä Ilaris-injektiosta ja 3 kuukautta ennen seuraavaa injektiota.
- Ilaris-hoidon aikana ei saa käyttää tuumorinekroosifaktorin (TNF:n) estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. etanersepti, adalimumabi tai infliksimabi). Niitä käytetään pääasiassa reuma- ja autoimmuunisairauksien hoitoon. Samanaikainen käyttö saattaa suurentaa infektioiden vaaraa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Sinun tulee pyrkiä välttämään raskaaksi tuloa, ja sinun on käytettävä asianmukaista ehkäisyä Ilaris-hoidon ajan sekä vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen Ilaris-hoitokerran jälkeen. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri kertoo sinulle Ilaris-valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön mahdollisesti liittyvistä riskeistä.
- Mikäli sait kanakinumabia raskauden aikana, on tärkeää, että kerrot siitä vauvaasi hoitavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin rokotteita annetaan vauvallesi. Vauvallesi ei saa antaa eläviä rokotteita ennen kuin vähintään 16 viikkoa on kulunut viimeisimmästä kanakinumabiannoksestasi ollessasi vielä raskaana.
- Ei tiedetä, erittyykö Ilaris rintamaitoon. Lääkäri kertoo sinulle mahdollisista riskeistä, jos käytät Ilaris-valmistetta ennen imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ilaris-hoito voi aiheuttaa pyörimisen tunnetta (pyörrytystä tai huimausta) tai voimakasta väsymystä (voimattomuutta). Tämä saattaa puolestaan huonontaa kykyäsi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on pyörryttävä tai väsynyt olo, älä aja autoa äläkä käytä työvälineitä tai koneita ennen kuin olosi on jälleen normaali.

3. Miten Ilaris-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kerro lääkärille tilastasi ja kaikista oireista ennen kuin käytät tai sinulle annetaan Ilaris-valmistetta (ks. kohta 2). Lääkäri saattaa siirtää hoitoa tai keskeyttää sen, mutta vain tarpeen vaatiessa.

Ilaris on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Tämä tarkoittaa, että se annetaan lyhyen neulan avulla pistoksena rasvakudokseen aivan ihon alle.

Jos sinulla on kihtiarttriitti, erikoislääkäri tulee seuraamaan hoitoasi. Tässä tapauksessa Ilaris-pistokset voi antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Jos sinulla on CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF tai Stillin tauti (aikuisiän Stillin tauti tai yleisoireinen lastenreuma), voit pistää Ilaris-valmisteen itse, kun sinulle on opetettu oikea tekniikka. Myös hoidosta vastaava omainen voi pistää lääkkeen.

Kuinka paljon Ilaris-valmistetta otetaan

Kryopyriiniin liittyvät oireyhtymät (CAPS)

Suosittelava Ilaris-aloitusannos on:

- *Aikuiset ja vähintään 4-vuotiaat lapset*
 - 150 mg potilaille, jotka painavat yli 40 kg
 - 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 15–40 kg
 - 4 mg/kg potilaille, jotka painavat 7,5–< 15 kg
- *2- ja 3-vuotiaat lapset*
 - 4 mg/kg potilaille, jotka painavat vähintään 7,5 kg

Ilaris-pistos annetaan kerta-annoksena kahdeksan viikon välein.

- Jos et ole saanut riittävän hyvää vastetta hoitoon seitsemän päivän jälkeen, lääkäri saattaa antaa toisen 150 mg:n tai 2 mg/kg annoksen.
- Jos vaste toiseen annokseen on riittävän hyvä, hoitoa jatketaan 300 mg tai 4 mg/kg annoksilla 8 viikon välein.
- Jos riittävän hyvää vastetta ei saavuteta toisella annoksella, voidaan antaa kolmas 300 mg tai 4 mg/kg Ilaris-annos.
- Jos vaste kolmanteen annokseen on riittävän hyvä, hoitoa jatketaan 600 mg tai 8 mg/kg annoksilla 8 viikon välein.

Jos 4 mg/kg aloitusannoksella ei ole saavutettu lapsella riittävän hyvää vastetta 7 päivän kuluttua, lääkäri saattaa antaa toisen 4 mg/kg annoksen. Jos lapsen vaste tähän on riittävän hyvä, hoitoa voidaan jatkaa 8 mg/kg annoksella 8 viikon välein.

Tuumorinekroositekijään liittyvä jaksoittainen oireyhtymä (TRAPS), hyperimmunoglobulinemia D -oireyhtymä (HIDS) / mevalonaattikinaasin vajaumus (MKD) ja perinnöllinen Välimeren kuume (FMF)

Suosittelava Ilaris-aloitusannos on:

- *Aikuiset ja vähintään 2-vuotiaat lapset*
 - 150 mg potilaille, jotka painavat yli 40 kg
 - 2 mg/kg potilaille, jotka painavat 7,5 kg–< 40 kg

Ilaris pistetään kerta-annoksena 4 viikon välein.

- Jos et ole saanut riittävän hyvää vastetta hoitoon seitsemän päivän jälkeen, lääkäri saattaa antaa toisen 150 mg:n tai 2 mg/kg annoksen.
- Jos vaste on tämän jälkeen riittävän hyvä, hoitoa jatketaan 300 mg tai 4 mg/kg annoksilla 4 viikon välein.

Stillin tauti (yleisoireinen lastenreuma ja aikuisiän Stillin tauti)

Suosittelu Ilaris-annos Stillin taudin hoitoon vähintään 7,5 kg painaville on 4 mg/kg (enintään 300 mg). Ilaris pistetään 4 viikon välein kerta-annoksena.

Kihtiarttriitti

Lääkäri keskusteleo kanssasi veresi virtsahappopitoisuuden alentamiseksi tarkoitettua uraattipitoisuutta alentavan hoidon aloittamisen tarpeesta, tai tällaisen jo meneillään olevan hoidon annostuksen muuttamisen tarpeesta.

Aikuisille kihtipotilaille suositeltu Ilaris-annos on 150 mg kerta-annoksena kihtiarttriittikohtauksen yhteydessä.

Jos edellinen Ilaris-annos lievitti oireesi ja olet myöhemmin uuden Ilaris-hoidon tarpeessa, edellisen ja uuden annoksen välissä on oltava vähintään 12 viikon tauko.

Ilaris-valmisteen pistäminen itse tai Ilaris-valmisteen pistäminen potilaalle

Jos sairastat CAPS, TRAPS-, HIDS-/MKD- tai FMF--oireyhtymää tai Stillin tautia (aikuisiän Stillin tauti tai yleisoireinen lastenreuma) tai hoidat tällaista tautia sairastavaa potilasta, voit pistää Ilaris-lääkkeen itse oikean pistostekniikan opettamisen jälkeen.

- Potilas tai hoitaja päättää yhdessä lääkärin kanssa, kuka pistää Ilaris-lääkkeen.
- Lääkäri tai hoitaja näyttää, miten lääke pistetään.
- Älä yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen asianmukaista opastusta tai jos et ole varma, miten pistos otetaan.
- Ilaris 150 mg/ml injektioneste, liuos toimitetaan yhtä käyttökertaa varten tarkoitettussa injektioapullossa.
- Älä käytä ylijäänyttä liuosta uudestaan.

Katso ohjeet Ilaris-valmisteen pistämiseen tämän pakkausselosteen lopusta kohdasta Käyttöohjeet. Jos sinulla on kysyttävää, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Miten pitkään Ilaris-valmistetta käytetään

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF tai Stillin tauti (aikuisiän Stillin tauti tai yleisoireinen lastenreuma):** Sinun on käytettävä Ilaris-valmistetta niin pitkään kuin lääkäri on määrännyt.
- **Kihtiatriitti:** Jos sinulla on kihtiatriittikohtaus, tulet saamaan yhden kerta-annoksen Ilaris-lääkettä. Jos saat uuden kohtauksen, lääkäri voi harkita uuden Ilaris-annoksen antoa, mutta uuden annoksen voi antaa aikaisintaan 12 viikon kuluttua edellisestä annoksesta.

Jos käytät enemmän Ilaris-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät vahingossa suuremman Ilaris-annoksen kuin suositeltu annos, se ei todennäköisesti ole vakavaa, mutta sinun on ilmoitettava siitä mahdollisimman pian lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Jos unohdat ottaa Ilaris-pistoksen

Jos sairastat CAPS, TRAPS-, HIDS-/MKD- tai FMF--oireyhtymää tai Stillin tautia (aikuisiän Stillin tauti tai yleisoireinen lastenreuma) ja olet unohtanut pistää Ilaris-annoksen, pistä seuraava annos heti kun muistat. Ota sitten yhteyttä lääkäriin ja kysy neuvoa, milloin sinun on pistettävä seuraava annos. Jatka hoitoa sen jälkeen tavanomaiseen tapaan pistämällä pistos suositusten mukaisin välein.

Jos lopetat Ilaris-valmisteen käytön

Ilaris-hoidon lopettaminen voi pahentaa sairauttasi. Älä lopeta Ilaris-lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Eräät haittavaikutukset saattavat olla vakavia. Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

- yli kolme päivää kestävä kuume tai muut vakavasta infektiosta mahdollisesti johtuvat oireet. Näitä ovat mm. vilunväristykset, kylmäntunne, huonovointisuus, ruokahaluttomuus, lihaskivut (yleensä taudin äkillisen alkamisen yhteydessä), kurkkukipu tai haavaumat suussa, yskä, limaneritys, rintakivut, hengitysvaikeudet, korvakipu, pitkittynyt päänsärky tai paikallinen ihon punoitus, kuumotus tai turvotus tai sidekudostulehdus (selluliitti). Nämä oireet saattavat johtua vakavasta infektiosta tai epätavallisesta infektiosta (opportunistisesta infektiosta) tai liittyä alhaisiin veren valkosolujen määriin (kutsutaan leukopeniaksi tai neutropeniaksi). Lääkäri voi tarvittaessa tarkastaa veresi koostumuksen säännöllisin välein.
- allergiset reaktiot, joihin liittyy ihottuma ja kutina ja mahdollisesti myös nokkosihottuma, hengitys- tai nielemisvaikeus, huimaus, sydämentykytys tai verenpaineen aleneminen.

Muita Ilaris-valmisteen mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Mikä tahansa infektio. Niitä voivat olla esimerkiksi:
 - hengitystieinfektiot, kuten keuhkotulehdus, flunssa, kurkkukipu, nuha, nenän tukkoisuus, aivastelu, paineen tunne poskien tai otsan alueella, joihin voi liittyä kuumetta (keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, influenssa, sivuontelotulehdus, nuha, nielutulehdus, nielurisatulehdus, nenänielun tulehdus, ylähengitystieinfektio).
 - muut tulehdukset, kuten korvatulehdus, ihotulehdus (ihonalaiskudoksen tulehdus), vatsakipu ja pahoinvointi (maha-suolitulehdus) ja kipu virtsatessa ja tihentynyt virtsaamistarve, joihin voi liittyä kuume (virtsatietulehdus).
- ylävatsakipu.
- nivelkivut.
- veren valkosolumäärän pieneneminen (leukopenia).
- poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeissa (munuaisten kreatiniinipuhdistuman aleneminen, valkuaisvirtsaisuus).
- pistoskohdan reaktiot (kuten punoitus, turvotus, kuumotus ja kutina).

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- emättimen hiivatulehdus.
- huimaus, pyörryttävä olo (heittehuimaus tai kiertohuimaus).
- selkä- tai lihaskipu.
- heikko olo tai voimakas väsymys (astenia).
- infektioita torjuvien valkosolujen määrän pieneneminen (neutropenia).
- poikkeavat veren triglyseridipitoisuudet (rasva-aineenvaihdunnan häiriö).
- poikkeavat maksan toimintakoearvot (transaminaasiarvojen suureneminen) tai veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, johon voi liittyä ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- närästys (gastroesofageaalinen reflukstitauti).
- verenvuotoja tyrehdyttävien verisolujen (verihituleiden) määrän pieneneminen.

Kerro lääkärillesi tai lapsesi lääkäriksi heti, jos huomaat mitään näistä oireista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriksi, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ilaris-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Liuos on käytettävä välittömästi pistoksen valmistelussa tapahtuvan injektiopullon tulpan ensimmäisen lävistämisen jälkeen.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, ettei liuos ole kirkasta tai opaalihoitoista tai jos siinä on havaittavissa hiukkasia.
- Jäljelle jäänyt lääke on hävitettävä sen jälkeen, kun annos on vedetty ruiskuun.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ilaris sisältää

- Vaikuttava aine on kanakinumabi. Yksi injektiopullo sisältää 150 mg kanakinumabia 1 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat: mannitoli, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Ilaris on injektioneste, liuos lasisessa 2 ml:n injektiopullossa.
- Liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista nestettä. Se on väritöntä tai hieman rusehtavan keltaista. Älä käytä nestettä, jos se sisältää selvästi näkyviä hiukkasia tai on sameaa tai selvästi ruskeaa.
- Ilaris on saatavana pakkauksina, joissa on yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Saksa

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Käyttöohjeet Ilaris-injektionestettä (liuosta) varten

Lue nämä käyttöohjeet kokonaan läpi ennen pistämistä.

- On tärkeää, että et yritä pistää lääkettä itse ennen kuin terveydenhuoltohenkilöstö on opastanut sinua.
- Katso myös kohta 3, Ilaris-valmisteen pistäminen itse tai Ilaris-valmisteen pistäminen potilaalle.

Olellaiset etukäteisvalmistelut

- Valitse puhtas paikka valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja injektion antamiseen itsellesi.
- Pese kädet vedellä ja saippualla ja kuivaa puhtaalla pyyhkeellä.
- Kun olet ottanut injektiopullon jääkaapista, tarkista injektiopullon viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). Älä käytä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Anna injektiopullon seistä avaamattomana 10 minuuttia, jotta sisältö lämpenee huoneenlämpöiseksi. Älä yritä lämmittää injektiopulloa. Anna sen lämmetä itsestään.
- Käytä aina uusia, avaamattomia neuloja ja ruiskuja. Älä kosketa neulaa äläkä injektiopullon tulppaa.

Ota tarvittavat välineet esille

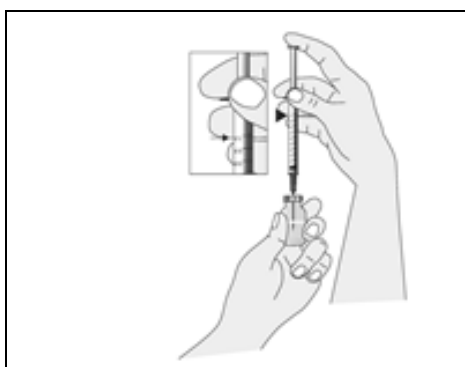
Pakkauksessa mukana

- yksi injektiopullo Ilaris-injektionestettä (säilytä jääkaapissa)

Ei pakkauksessa mukana

- yksi 1,0 ml:n ruisku
- yksi neula (kuten 18 G tai 21 G x 2” tai vastaava, markkinasaatavuuden mukaan) liuoksen siirtämiseen injektiopullosta (siirtoneula)
- yksi neula kokoa 27 G x 0,5” (tai vastaava markkinasaatavuuden mukaan) pistoksen antamiseen (injektioneula)
- desinfiointipyyhkeitä
- puhtaita, kuivia puuvillaharsotaitoksia
- laastari
- asianmukainen hävitysastia käytetyille neuloille, ruiskuille ja injektiopulluille (terävän jätteen astia)

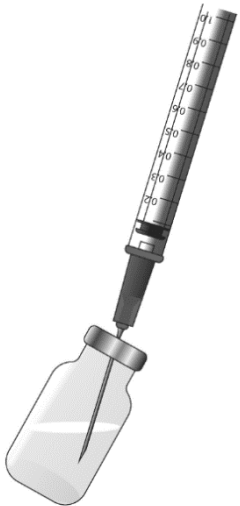
Pistoksen valmistelu





1. Poista suojakorkki Ilaris-injektiopullosta. Älä koske injektiopullon tulppaan. Pyyhi injektiopullon kumitulppa desinfiointipyyhkeellä.

Avaa ruiskun ja siirtoneulan suojapakkaus.



- Kiinnitä siirtoneula ruiskuun.
- Poista neulansuojus siirtoneulasta.
- Työnnä siirtoneula Ilaris-liuoksen sisältävään injektiopulloon kumitulpan keskiosan läpi.

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Kallista injektiopulloa, jotta saat tarvittavan määrän liuosta vedetyksi ruiskuun. HUOM: Tarvittava määrä riippuu annettavasta annoksesta. Hoitoalan ammattilainen kertoo, mikä on oikea annos sinulle. 3. Vedä ruiskun mäntä hitaasti oikean merkinnän (hoitoalan ammattilaisen ohjeiden mukaisen annettavan määrän) kohdalle, jolloin ruisku täyttyy Ilaris-liuksella. Jos ruiskussa on kuplia, poista kuplat hoitoalan ammattilaisen antamien ohjeiden mukaisesti. Varmista, että ruiskussa on oikea määrä liuosta. 4. Irrota ruisku ja siirtoneula injektiopullost. (Injektiopulloon saattaa jäädä vielä liuosta.) Kiinnitä neulasuojus takaisin siirtoneulaan hoitoalan ammattilaisen antamien ohjeiden mukaisesti. Irrota siirtoneula ruiskusta ja aseta se terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. 5. Avaa injektioneulan suojapakkaus ja kiinnitä neula ruiskuun. Aloita heti lääkkeen pistäminen.
---	---

Pistoksen antaminen

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Valitse pistoskohdaksi reiden yläosa, vatsa, olkavarsi tai pakara. Älä pistä alueelle, jolla on ihottumaa tai jolla iho on rikkoutunut tai jossa on mustelma tai muhkuroita. Älä pistä arpikudokseen, koska tällöin osa lääkeannoksesta voi jäädä saamatta. Vältä suoneen pistämistä. 7. Puhdista pistoskohta uudella desinfiointipyyhkeellä. Anna alueen kuivua. Poista neulasuojus injektioneulasta. 8. Purista pistoskohdan iho varovasti poimulle. Pidä ruiskua 90 asteen kulmassa ja paina neula yhdellä tasaisella liikkeellä kokonaan suoraan ihoon.
	<ol style="list-style-type: none"> 9. Pidä neula koko ajan ihossa, kun painat ruiskun mäntää hitaasti sisäänpäin niin kauan, kunnes ruiskun kammio on tyhjä. Päästä poimulle puristettu iho vapaaksi ja vedä neula suoraan pois ihosta. Aseta neula ja ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan kiinnittämättä neulasuojusta ja irrottamatta neulaa.

Pistoksen jälkeen

	<p>10. Älä hankaa pistoskohtaa. Jos pistoskohdasta vuotaa verta, aseta sen päälle puhdas, kuiva puuvillaharsotaitos ja paina varovasti 1-2 minuutin ajan tai kunnes verenvuoto tyrehtyy. Kiinnitä sen jälkeen laastari.</p>
	<p>11. Hävitä neulat ja ruisku turvallisesti terävälle jätteelle tarkoitettussa astiassa tai hoitoalan ammattilaisen tai apteekkihenkilöstön antamien ohjeiden mukaisesti. Älä koskaan käytä ruiskuja tai neuloja uudelleen.</p> <p>12. Hävitä Ilaris-liuosta sisältävät injektiopullot (jos sellaisia on) hoitoalan ammattilaisen tai apteekkihenkilöstön antamien ohjeiden mukaisesti. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Älä koskaan käytä jäljelle jäänyttä liuosta.</p> <p>Pidä terävälle jätteelle tarkoitettu astia poissa lasten ulottuvilta.</p> <p>Hävitä se hoitoalan ammattilaisen tai apteekkihenkilöstön antamien ohjeiden mukaisesti.</p>