

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ilaris 150 mg/ml otopina za injekciju
Ilaris 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ilaris 150 mg/ml otopina za injekciju u bočici

Jedna bočica sadrži 150 mg kanakinumaba u 1 ml.

Ilaris 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg kanakinumaba u 1 ml.

Kanakinumab je humano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama mišjeg mijeloma Sp2/0 tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Otopina za injekciju sadrži 0,4 mg/ml polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici (SensReady brizgalica).

Otopina je bistra do opalescentna i bezbojna do blago smečkastožuta s pH vrijednošću otprilike 6,5 i osmolalnošću od 350 do 450 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sindromi periodičnih vrućica

Ilaris je indiciran za liječenje sljedećih autoinflamatornih sindroma periodičnih vrućica u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 i više godina:

Periodični sindromi povezani s kriopirinom

Ilaris je indiciran za liječenje periodičnih sindroma povezanih s kriopirinom (engl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) koji uključuju:

- Muckle-Wellsov sindrom (MWS),
- Neonatalnu multisistemsku upalnu bolest (engl. *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*, NOMID) / kronični infantilni neurokutani artikularni sindrom (engl. *chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome*, CINCA),
- Teške oblike obiteljskog autoinflamatornog sindroma povezanog s hladnoćom (engl. *familial cold autoinflammatory syndrome*, FCAS) / obiteljske urtikarije povezane s hladnoćom (engl. *familial cold urticaria*, FCU) koji imaju znakove i simptome izraženije od hladnoćom uzrokovanog urtikarijskog kožnog osipa.

Periodični sindrom povezan s receptorom faktora nekroze tumora (engl. Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome, TRAPS)

Ilaris je indiciran za liječenje periodičnog sindroma povezanog s receptorom faktora nekroze tumora (engl. tumour necrosis factor, TNF)(TRAPS).

Sindrom hiperimunoglobulina D (engl. hyperimmunoglobulin D syndrome, HIDS)/nedostatak mevalonat kinaze (engl. mevalonate kinase deficiency, MKD)

Ilaris je indiciran za liječenje sindroma hiperimunoglobulina D (HIDS)/nedostataka mevalonat kinaze (MKD).

Obiteljska mediteranska groznica (engl. Familial Mediterranean fever, FMF)

Ilaris je indiciran za liječenje obiteljske mediteranske groznice (FMF). Preporučuje se da se Ilaris daje u kombinaciji s kolhicinom, ako je primjereno.

Ilaris je također indiciran za liječenje sljedećih bolesti:

Stillova bolest

Ilaris je indiciran za liječenje aktivne Stillove bolesti uključujući Stillovu bolest odrasle dobi (SBOD) i sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA) u bolesnika u dobi od 2 i više godina koji nisu imali primjereni odgovor na prethodnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) i sistemskim kortikosteroidima. Ilaris se može davati kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom.

Urični artritis

Ilaris je indiciran za simptomatsko liječenje odraslih bolesnika s učestalim napadima uričnog artritisa (najmanje 3 napada u proteklih 12 mjeseci) u kojih su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) i kolhicin kontraindicirani, bolesnici ih ne podnose, ili ne omogućuju odgovarajući odgovor te u kojih ponavljani ciklusi kortikosteroida nisu primjenjivi (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Za CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i Stillovu bolest, liječenje mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju relevantne indikacije.

Za urični artritis, liječnik mora imati iskustva s primjenom bioloških lijekova te Ilaris mora primjenjivati zdravstveni djelatnik.

Doziranje

CAPS: Odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 2 i više godina

Preporučena početna doza kanakinumaba za bolesnike s CAPS-om je:

Odrasli, adolescenti i djeca u dobi od ≥4 godine:

- 150 mg za bolesnike s tjelesnom težinom >40 kg
- 2 mg/kg za bolesnike s tjelesnom težinom ≥15 kg i ≤40 kg
- 4 mg/kg za bolesnike s tjelesnom težinom ≥7,5 kg i <15 kg

Djeca u dobi od 2 do <4 godine:

- 4 mg/kg za bolesnike s tjelesnom težinom ≥7,5 kg

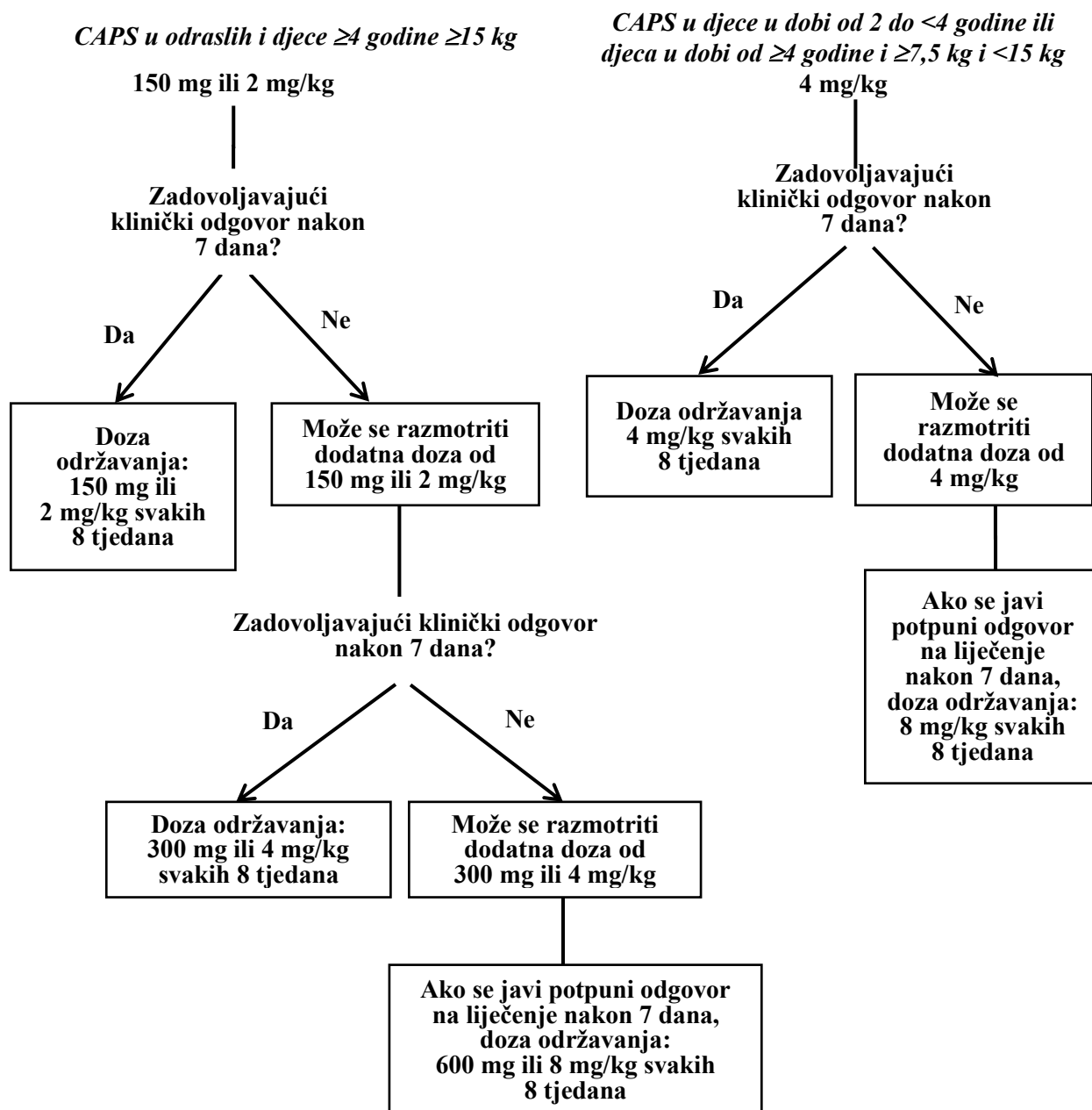
Jedna doza se primjenjuje svakih osam tjedana kao supkutana injekcija.

Za bolesnike s početnom dozom od 150 mg ili 2 mg/kg, ako se zadovoljavajući klinički odgovor (povlačenje osipa i drugih generaliziranih upalnih simptoma) ne postigne nakon 7 dana od početka liječenja, može se razmotriti druga doza kanakinumaba od 150 mg ili 2 mg/kg. Ako se naknadno postigne potpuni odgovor na liječenje, mora se održavati intenzivirani režim doziranja od 300 mg ili 4 mg/kg svakih 8 tjedana. Ako se zadovoljavajući klinički odgovor ne postigne 7 dana nakon te

povećane doze, može se razmotriti treća doza kanakinumaba od 300 mg ili 4 mg/kg. Ako se naknadno postigne potpuni odgovor na liječenje, potrebno je razmotriti održavanje intenziviranog režima doziranja od 600 mg ili 8 mg/kg svakih 8 tjedana, na temelju individualne kliničke procjene.

Za bolesnike s početnom dozom od 4 mg/kg, ako se zadovoljavajući klinički odgovor ne postigne 7 dana nakon početka liječenja, može se razmotriti druga doza kanakinumaba od 4 mg/kg. Ako se naknadno postigne potpuni odgovor na liječenje, potrebno je razmotriti održavanje intenziviranog režima doziranja od 8 mg/kg svakih 8 tjedana, na temelju individualne kliničke procjene.

Klinička iskustva s doziranjem u intervalima kraćima od 4 tjedna ili pri dozama iznad 600 mg ili 8 mg/kg su ograničena.



TRAPS, HIDS/MKD i FMF: Odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 2 i više godina

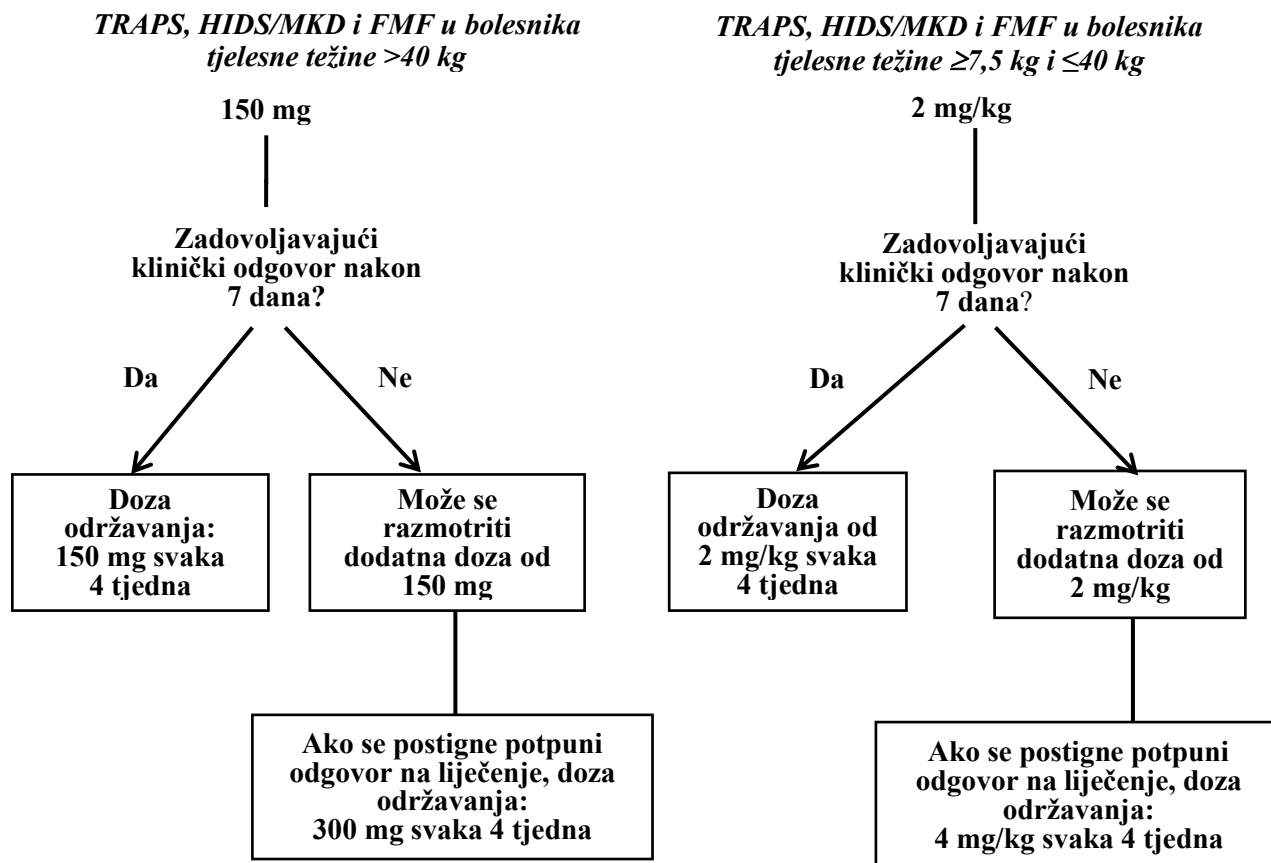
Preporučena početna doza kanakinumaba u bolesnika s TRAPS-om, HIDS/MKD-om i FMF-om iznosi:

- 150 mg za bolesnike s tjelesnom težinom > 40 kg
- 2 mg/kg za bolesnike s tjelesnom težinom ≥ 7,5 kg i ≤ 40 kg

Jedna doza se primjenjuje svaka četiri tjedna kao supkutana injekcija.

Ako se zadovoljavajući klinički odgovor ne postigne 7 dana nakon početka liječenja, može se razmotriti druga doza kanakinumaba od 150 mg ili 2 mg/kg. Ako se naknadno postigne potpuni odgovor na liječenje, mora se održavati intenzivirani režim doziranja od 300 mg (ili 4 mg/kg za bolesnike s tjelesnom težinom ≤ 40 kg) svaka 4 tjedna.

U bolesnika bez kliničkog poboljšanja, preporučuje se da liječnik koji provodi liječenje razmotri hoće li se nastaviti liječenje kanakinumabom.



Stillova bolest (SJIA i SBOD)

Preporučena doza kanakinumaba za oboljele od Stillove bolesti s tjelesnom težinom $\geq 7,5$ kg je 4 mg/kg (do najviše 300 mg) koji se primjenjuju svaka četiri tjedna supkutanom injekcijom. U bolesnika bez kliničkog poboljšanja, preporučuje se da liječnik koji provodi liječenje razmotri hoće li se nastaviti liječenje kanakinumabom.

Urični artritis

Kontrola hiperuricemije mora se započeti ili optimizirati odgovarajućom terapijom za snižavanje urata (engl. *urate lowering therapy*, ULT). Kanakinumab se mora primjenjivati kao terapija u slučaju pojave simptoma (engl. *on-demand therapy*) za liječenje napada uričnog artritisa.

Preporučena doza kanakinumaba za odrasle bolesnike s uričnim artritismom je 150 mg i primjenjuje se supkutano kao jednokratna doza tijekom napada. Za maksimalan učinak preporučuje se primijeniti kanakinumab što je prije moguće nakon nastupa napada uričnog artritisa.

Preporučuje se da se bolesnici koji ne odgovore na početno liječenje ne liječe ponovno kanakinumabom. Kod bolesnika kod kojih se javi odgovor a kojima je potrebno ponovno liječenje mora proći najmanje 12 tjedana prije primjene nove doze kanakinumaba (vidjeti dio 5.2).

Propuštena doza

Ako je propuštena injekcija kod bolesnika s CAPS-om, TRAPS-om, HIDS/MKD-om, FMF-om ili Stillovom bolešću (SBOD ili SJIA), mora je se primijeniti što je prije moguće bez čekanja sljedeće zakazane doze. Daljnje doze moraju se primijeniti prema preporučenim intervalima.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Sigurnost i djelotvornost kanakinumaba u bolesnika s CAPS-om, TRAPS-om, HIDS/MKD-om i FMF-om mlađih od 2 godine nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

SJIA

Sigurnost i djelotvornost kanakinumaba u bolesnika sa SJIA-om mlađih od 2 godine nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Urični artritis

Nema relevantne primjene kanakinumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju uričnog artritisa.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje jetre

Kanakinumab nije bio ispitivan kod bolesnika s oštećenjem jetre. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Međutim, klinička iskustva u takvih bolesnika su ograničena.

Kartica za bolesnika

Svi liječnici koji propisuju Ilaris trebaju biti upoznati sa sažetkom opisa svojstava lijeka i informirati bolesnike/njegovatelje o Kartici za bolesnika koja objašnjava što učiniti u slučaju pojave bilo kakvih simptoma infekcije ili sindroma aktivacije makrofaga (engl. *Macrophage activation syndrome*, MAS) ili u slučaju cijepljenja prije liječenja. Liječnik će dati Karticu za bolesnika svakom bolesniku/njegovatelju.

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Sljedeća su mjesta prikladna za injekciju: gornji dio bedara, abdomen, nadlaktica ili stražnjica. Preporučuje se odabrati drugo mjesto primjene za svaku injekciju lijeka kako bi se izbjegla bolnost. Ozlijeđenu kožu i područja s modricama ili osipom mora se izbjegavati. Injiciranje u ožiljkasto tkivo mora se izbjegavati budući da bi to moglo rezultirati nedostatnom izloženošću kanakinumabu.

Bočica

Svaka bočica namijenjena je za jednokratnu primjenu jedne doze u jednog bolesnika.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i Stillova bolest (SBOD i SJIA)

Nakon odgovarajuće obuke iz pravilne tehnike davanja injekcije bolesnici ili njihovi negovatelji mogu ubrizgati kanakinumab ako njihov liječnik smatra da je to primjereno te uz odgovarajuću medicinsku kontrolu prema potrebi (vidjeti dio 6.6).

Za upute o primjeni lijeka, vidjeti dio 6.6.

Napunjena brizgalica

Brizgalica se ne smije tresti.

Svaka brizgalica namijenjena je za jednokratnu primjenu jedne doze u jednog bolesnika.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i Stillova bolest (SBOD i SJIA)

Nakon odgovarajuće obuke o pravilnoj tehnici primjene injekcija, odrasli i adolescentni bolesnici u dobi od 12 ili više godina i s tjelesnom težinom većom od 40 kg, ili njihov njegovatelj, mogu sami ubrizgavati kanakinumab ako liječnik utvrdi da je to primjereno i uz liječničko praćenje prema potrebi. Adolescentni bolesnici mogu zahtijevati nadzor odraslog njegovatelja prilikom samoinjekcije (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Kanakinumab je povezan s povećanom incidencijom ozbiljnih infekcija. Kod bolesnika se mora pažljivo pratiti moguća pojava znakova i simptoma infekcije tijekom i nakon liječenja kanakinumabom (vidjeti dio 4.8). Liječnici moraju oprezno postupati kad kanakinumab daju bolesnicima s infekcijama, rekurentnim infekcijama u anamnezi ili postojećim bolestima zbog kojih bi mogli biti podložniji infekcijama.

Liječenje CAPS-a, TRAPS-a, HIDS/MKD-a, FMF-a i Stillove bolesti (SJIA i SBOD)

Liječenje kanakinumabom ne smije se započeti ili nastaviti kod bolesnika tijekom aktivne infekcije koja zahtijeva medicinsku intervenciju.

Liječenje uričnog artritisa

Kanakinumab se ne smije primjenjivati tijekom aktivne infekcije.

Istodobna primjena kanakinumaba s inhibitorima tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF) se ne preporučuje jer bi to moglo povećati rizik od ozbiljnih infekcija (vidjeti dio 4.5).

Tijekom liječenja kanakinumabom zabilježeni su izolirani slučajevi neuobičajenih ili oportunističkih infekcija (uključujući aspergilozu, atipične mikobakterijske infekcije, herpes zoster). Uzročna veza između tih događaja i kanakinumaba ne može se isključiti.

Probir tuberkuloze

U otprilike 12% oboljelih od CAPS-a koji su bili testirani PPD (purificirani proteinski derivat) kožnim testom u kliničkim ispitivanjima naknadno je testiranje dalo pozitivan rezultat tijekom liječenja kanakinumabom bez kliničkih dokaza latentne ili aktivne infekcije tuberkulozom.

Nije poznato povećava li primjena inhibitora interleukina-1 (IL-1) kao što je kanakinumab rizik od reaktivacije tuberkuloze. Prije početka terapije potrebno je kod svih bolesnika odrediti postoji li aktivna ili latentna infekcija tuberkulozom. Osobito u odraslih bolesnika, preporučuje se da ta procjena uključuje detaljnu anamnezu. Preporučuje se provesti odgovarajuće testove probira (npr. tuberkulinski kožni test, test otpuštanja interferona gama ili rendgenska snimka pluća) u svih bolesnika (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova i

simptoma tuberkuloze tijekom i nakon liječenja kanakinumabom. Sve bolesnike mora se uputiti da zatraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na tuberkulozu (npr. ustrajan kašalj, gubitak težine, subfebrilna temperatura) tijekom liječenja kanakinumabom. U slučaju prijelaza iz negativnog u pozitivan PPD test, osobito u visokorizičnih bolesnika, može se razmotriti druge načine probira za infekciju tuberkulozom.

Neutropenija i leukopenija

Neutropenija (apsolutni broj neutrofila [ABN] $<1,5 \times 10^9/l$) i leukopenija su bile zabilježene kod primjene lijekova koji inhibiraju IL-1, što uključuje i kanakinumab. Liječenje kanakinumabom ne smije se započeti kod bolesnika s neutropenijom ili leukopenijom. Preporučuje se utvrditi broj leukocita (Lkc) uključujući broj neutrofila prije početka liječenja te ponovno nakon 1 do 2 mjeseca. Za kroničnu ili ponovljene terapije također se preporučuje utvrditi broj Lkc periodički tijekom liječenja. Ako se kod bolesnika javi neutropenija ili leukopenija, broj Lkc mora se pažljivo kontrolirati te razmotriti prekid liječenja.

Zloćudne bolesti

Kod bolesnika liječenih kanakinumabom zabilježene su zloćudne bolesti. Rizik razvoja zloćudnih bolesti uz terapiju protiv interleukina (IL)-1 nije poznat.

Reakcije preosjetljivosti

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti tijekom terapije kanakinumabom. Većina tih događaja bila je blaga po težini. Tijekom kliničkog razvoja kanakinumaba, kod više od 2600 bolesnika nisu bile zabilježene anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije koje se mogu pripisati liječenju kanakinumabom. Međutim, rizik od teških reakcija preosjetljivosti, koji nije neobičan kod proteina koji se ubrizgavaju, ne može se isključiti (vidjeti dio 4.3).

Funkcija jetre

U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su prolazni i asimptomatski slučajevi povišenja serumskih transaminaza ili bilirubina (vidjeti dio 4.8).

Cjepiva

Nema dostupnih podataka o riziku od sekundarnog prijenosa infekcije živim (atenuiranim) cjepivima kod bolesnika koji primaju kanakinumab. Stoga se živa cjepiva ne smiju davati istodobno s kanakinumabom, osim ako koristi očigledno ne premašuju rizike (vidjeti dio 4.5).

Prije započinjanja terapije kanakinumabom, preporučuje se da odrasli i pedijatrijski bolesnici prime sva cjepiva, prema potrebi, uključujući pneumokokno cjepivo i inaktivirano cjepivo protiv gripe (vidjeti dio 4.5).

Mutacija u genu NLRP3 kod bolesnika s CAPS-om

Kliničko iskustvo kod bolesnika s CAPS-om bez potvrđene mutacije u genu NLRP3 je ograničeno.

Sindrom aktivacije makrofaga u bolesnika sa Stillovom bolešću (SJA i SBOD)

Sindrom aktivacije makrofaga (engl. *macrophage activation syndrome*; MAS) poznat je, po život opasan poremećaj koji se može razviti u bolesnika s reumatskim bolestima, osobito Stillovom bolešću. Ako se pojavi MAS ili postoji sumnja na njega, mora se što prije započeti s evaluacijom i liječenjem. Liječnici moraju obratiti pozornost na simptome infekcije ili pogoršanja Stillove bolesti, budući da su to poznati okidači za MAS. Na temelju iskustava iz kliničkih ispitivanja, čini se da kanakinumab ne povećava incidenciju MAS-a u bolesnika sa Stillovom bolešću, ali ne mogu se donijeti konačni zaključci.

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) rijetko je prijavljena u bolesnika liječenih lijekom Ilaris, pretežno u bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (sJIA). Bolesnicima s reakcijom DRESS može biti potrebna hospitalizacija jer to stanje može dovesti do smrtnog ishoda. Ako su prisutni znakovi i simptomi reakcije DRESS te nije moguće utvrditi drugu etiologiju, primjena lijeka Ilaris ne smije se nastaviti i potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,4 mg polisorbata 80 u 1 ml otopine za injekciju. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Bolesnike/njegovatelje potrebno je uputiti da obavijeste liječnika ako imaju ili njihovo dijete ima bilo koju alergiju za koju znaju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije između kanakinumaba i drugih lijekova nisu bile ispitivane u formalnim ispitivanjima.

Povećana incidencija ozbiljnih infekcija povezana je s primjenom drugog blokatora IL-a u kombinaciji s inhibitorima TNF-a. Primjena kanakinumaba s inhibitorima TNF-a ne preporučuje se zato što bi mogla povećati rizik od ozbiljnih infekcija.

Ekspresiju jetrenih CYP450 enzima mogu potisnuti citokini koji stimuliraju kroničnu upalu, poput interleukina-1 beta (IL-1 beta). Stoga se ekspresija CYP450 može vratiti kada se uvede potentni lijek za inhibiranje citokina, kao što je kanakinumab. To je klinički relevantno za CYP450 supstrate s uskim terapijskim indeksom gdje se doza individualno prilagođava. Kod započinjanja terapije kanakinumabom kod bolesnika koji se liječe ovom vrstom lijeka preporučuje se nadzirati učinke terapije ili koncentracije djelatne tvari te prema potrebi prilagoditi individualnu dozu lijeka.

Nema dostupnih podataka o učincima živih cjepiva ili o sekundarnom prijenosu infekcije putem živih cjepiva kod bolesnika koji primaju kanakinumab. Stoga se živa cjepiva ne smiju davati istodobno s kanakinumabom osim ako je jasno da koristi premašuju rizike. U slučaju da je cijepljenje živim cjepivima indicirano nakon početka liječenja kanakinumabom, preporuka je da se čeka najmanje 3 mjeseca nakon posljednje injekcije kanakinumaba i prije sljedeće (vidjeti dio 4.4).

Rezultati ispitivanja u zdravih odraslih ispitanika pokazali su da jednokratna doza kanakinumaba od 300 mg nije utjecala na indukciju i perzistenciju odgovora protutijela nakon cijepljenja s cjepivima protiv gripe ili meningokoknog cjepiva temeljenog na glikoziliranom proteinu.

Rezultati 56-tjednog, otvorenog ispitivanja u bolesnika s CAPS-om u dobi od 4 godine i mlađih pokazalo je da su se u svih bolesnika koji su primili neživa, standardna dječja cjepiva razvile zaštitne razine protutijela.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Preporučuje se da žene koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja kanakinumabom te do 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Trudnoća

Postoji ograničena količina podataka o primjeni kanakinumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti

dio 5.3). Rizik za fetus/majku nije poznat. Stoga se preporučuje da se žene koje su trudne ili koje žele zatrudnjeti liječe samo nakon temeljite procjene koristi i rizika.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da kanakinumab prolazi placentu i može se otkriti u fetusu. Nema dostupnih podataka za ljude, ali kako je kanakinumab imunoglobulin G klase (IgG1), očekuje se prolaz kroz placentu u žena. Nije poznato kakav klinički učinak to ima. Međutim, primjena živih cjepiva u novorođenčadi koja je bila izložena kanakinumabu *in utero* se ne preporučuje tijekom 16 tjedana nakon zadnje doze kanakinumaba koju je majka primila prije poroda. Preporučuje se da se žene koje su primile kanakinumab tijekom trudnoće uputi da o tome obavijeste djetetovog liječnika i medicinsku sestru prije nego novorođenče primi bilo koje cjepivo.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kanakinumab u majčino mlijeko u ljudi. Stoga se preporučuje da se odluka o tome može li se dojeti tijekom liječenja kanakinumabom donese tek nakon temeljite procjene koristi i rizika.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da protutijelo na mišji IL-1 beta nije imalo neželjenih učinaka na razvoj u mladunčadi miševa koja se doji te da se protutijelo prenijelo na njih (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Formalna ispitivanja potencijalnog učinka kanakinumaba na ljudsku plodnost nisu provedena. Kanakinumab nije imao učinka na parametre muške plodnosti marmozeta (*C. jacchus*). Protutijelo na mišji IL-1 beta nije imalo neželjenih učinaka na plodnost mužjaka ili ženki miševa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ilaris malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Liječenje Ilarisom može rezultirati omaglicom/vrtoglavicom ili astenijom (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji osjete takve simptome tijekom liječenja Ilarisom moraju čekati da se oni u potpunosti povuku prije obavljanja zadataka koji zahtijevaju prosudbu ili motoričke sposobnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najučestalije nuspojave bile su infekcije pretežno gornjeg dijela dišnog sustava. Nije bio uočen nikakav utjecaj na vrstu ili učestalost nuspojava pri dugotrajnom liječenju.

Kod bolesnika liječenih kanakinumabom zabilježene su reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Kod bolesnika liječenih kanakinumabom zabilježene su oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava po MedDRA-i. Unutar svake klasifikacije organskog sustava nuspojave su navedene prema kategoriji učestalosti, počevši od najčešćih. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećem načelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1 Tablični popis nuspojava

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Indikacije: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, urični artritis
Infekcije i infestacije	
vrlo često	infekcije dišnog sustava (uključujući pneumoniju, bronhitis, gripu, virusnu infekciju, sinusitis, rinitis, faringitis, tonzilitis, nazofaringitis, infekciju gornjeg dijela dišnog sustava) infekcija uha celulitis gastroenteritis infekcija mokraćnog sustava
često	vulvovaginalna kandidijaza
Poremećaji živčanog sustava	
često	omaglica/vrtoglavica
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često	bol u gornjem dijelu abdomena ¹
manje često	bolest gastroezofagealnog refluksa ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često	reakcija na mjestu primjene injekcije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
vrlo često	artralgija ¹
često	mišićno-koštana bol ¹ bol u leđima ²
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	umor/astenija ²
Pretrage	
vrlo često	smanjeni bubrežni klirens kreatinina ^{1,3} proteinurija ^{1,4} leukopenija ^{1,5}
često	neutropenija ⁵
manje često	smanjeni broj trombocita ⁵
¹ Kod SJIA-e ² Kod uričnog artritisa ³ Na temelju procijenjenog klirensa kreatinina, većinom su bili prolazni ⁴ Većina slučajeva bila je prolazni trag do 1+ pozitivnih proteina u mokraći dobiven pomoću test trake ⁵ Vidjeti u nastavku za dodatne informacije	

Stilova bolest (SJIA i SBOD)

SJIA objedinjena analiza i SBOD

Ukupno 445 bolesnika sa SJIA-om u dobi od 2 do < 20 godina primilo je kanakinumab u kliničkim ispitivanjima, uključujući 321 bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina, 88 bolesnika u dobi od 12 do < 16 godina i 36 bolesnika u dobi od 16 do < 20 godina. Objedinjena analiza sigurnosti u svih bolesnika sa SJIA-om pokazala je da je u podskupini mladih bolesnika sa SJIA-om u dobi od 16 do < 20 godina sigurnosni profil kanakinumaba bio u skladu s onim što je zabilježeno u bolesnika sa SJIA-om mlađih od 16 godina. Sigurnosni profil kanakinumaba u bolesnika sa SBOD-om u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (GDE01T) u 36 odraslih bolesnika (u dobi od 22 do 70 godina) bio je sličan onom što je zabilježeno u bolesnika sa SJIA-om.

Opis odabranih nuspojava

Dugoročni podaci i laboratorijske abnormalnosti u bolesnika s CAPS-om

Tijekom kliničkih ispitivanja s kanakinumabom kod bolesnika s CAPS-om srednje vrijednosti hemoglobina su se povisile, a leukocita, neutrofila i trombocita su se snizile.

Povišenja transaminaza rijetko su zabilježena kod bolesnika s CAPS-om.

Asimptomatska i blaga povišenja serumskog bilirubina zabilježena su kod bolesnika s CAPS-om liječenih kanakinumabom bez istodobnih povišenja transaminaza.

U dugoročnim, otvorenim ispitivanjima s eskalacijom doze pojave infekcija (gastroenteritis, infekcija dišnog sustava, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava), povraćanja i omaglice bile su češće u skupini koja je primala dozu od 600 mg ili 8 mg/kg nego u ostalim doznim skupinama.

Laboratorijske abnormalnosti u bolesnika s TRAPS-om, HIDS/MKD-om i FMF-om

Neutrofili

Iako su se smanjenja broja neutrofila $\geq$ stupnja 2 javila u 6,5% bolesnika (često), a smanjenja stupnja 1 u 9,5% bolesnika, smanjenja su općenito prolazna te infekcija povezana s neutropenijom nije utvrđena kao nuspojava.

Trombociti

Iako su se smanjenja broja trombocita ($\geq$ stupnja 2) javila u 0,6% bolesnika, krvarenje nije utvrđeno kao nuspojava. Blaga i prolazna smanjenja broja trombocita stupnja 1 javila su se u 15,9% bolesnika bez bilo kakvih uz to vezanih štetnih događaja krvarenja.

Laboratorijske abnormalnosti u bolesnika sa SJIA-om

Hematologija

U cjelokupnom programu za SJIA-u prolazno snižene razine broja leukocita (Lkc) $\leq 0,8 \times$ DGN bile su zabilježene u 33 bolesnika (16,5%).

U cjelokupnom programu za SJIA-u zabilježena su prolazna smanjenja apsolutnog broja neutrofila (ABN) na manje od $1 \times 10^9/l$ u 12 bolesnika (6,0%).

U cjelokupnom programu za SJIA-u zabilježena su prolazna smanjenja broja trombocita ($< \text{DGN}$) u 19 bolesnika (9,5%).

ALT/AST

U cjelokupnom programu za SJIA-u zabilježene su visoke razine ALT-a i/ili AST-a $> 3 \times$ gornja granica normale (GGN) u 19 bolesnika (9,5%).

Laboratorijske abnormalnosti kod bolesnika s uričnim artritismom

Hematologija

Smanjene razine leukocita (Lkc) $\leq 0,8 \times$ donje granice normale (DGN) zabilježeno je kod 6,7% bolesnika liječenih kanakinumabom u usporedbi s 1,4% liječenih triamcinolon acetomidom. Smanjenje apsolutnog broja neutrofila (ABN) na manje od $1 \times 10^9/l$ zabilježeno je u 2% bolesnika u komparativnim ispitivanjima. Izolirani slučajevi broja ABN $< 0,5 \times 10^9/l$ također su bili zabilježeni (vidjeti dio 4.4).

Blaga ($< \text{DGN}$ i $> 75 \times 10^9/l$) i prolazna smanjenja broja trombocita zabilježena su uz veću incidenciju (12,7%) s kanakinumabom u aktivno kontroliranim kliničkim ispitivanjima nego s komparatorom (7,7%) kod bolesnika s uričnim artritismom.

Mokraćna kiselina

Povišenja razine mokraćne kiseline (0,7 mg/dl nakon 12 tjedana i 0,5 mg/dl nakon 24 tjedna) bila su uočena nakon liječenja kanakinumabom u komparativnim ispitivanjima uričnog artritisa. U drugom ispitivanju, među bolesnicima koji su započinjali liječenje ULT-om, nije zabilježena povećanja razine mokraćne kiseline. Povišenja razine mokraćne kiseline nisu bila zabilježena u kliničkim ispitivanjima u populacijama bez uričnog artritisa (vidjeti dio 5.1).

ALT/AST

Srednje povećanje alanin transaminaze (ALT) od 3,0 U/l i medijan povećanja od 2,0 U/l te srednje povećanje aspartat transaminaze (AST) od 2,7 U/l i medijan povećanja od 2,0 U/l, od početka do kraja ispitivanja, zabilježeno je u skupinama liječenim kanakinumabom u usporedbi sa skupinom (skupinama) liječenom triamcinolon acetomidom, međutim, incidencija klinički značajnih promjena (≥ 3 x gornja granica normale) bila je veća za bolesnike liječene triamcinolon acetomidom (2,5% i za AST i za ALT) u usporedbi s bolesnicima liječenima kanakinumabom (1,6% za ALT i 0,8% za AST).

Trigliceridi

U aktivno kontroliranim ispitivanjima uričnog artritisa došlo je do srednjeg povišenja triglicerida od 33,5mg/dl kod bolesnika liječenih kanakinumabom, u usporedbi sa skromnim smanjenjem od -3,1 mg/dl s triamcinolon acetomidom. Incidencija bolesnika s povišenjima triglicerida >5 x gornja granica normale (GGN) bila je 2,4% s kanakinumabom i 0,7% s triamcinolon acetomidom. Klinički značaj tog opažanja nije poznat.

Dugoročni podaci iz opservacijskog ispitivanja

U dugoročnom ispitivanju u obliku registra (opservacijski registar) ukupno su 243 bolesnika s CAPS-om (85 pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 do ≤ 17 godina i 158 odraslih bolesnika u dobi ≥ 18 godina) primala kanakinumab u rutinskoj kliničkoj praksi (srednja vrijednost perioda izloženosti kanakinumabu bila je 3,8 godina). Sigurnosni profil kanakinumaba promatran tijekom dugoročnog liječenja u ovom režimu bio je u skladu s onim zabilježenim u intervencijskim ispitivanjima u bolesnika s CAPS-om.

Pedijatrijska populacija

U intervencijska ispitivanja je bilo uključeno 80 pedijatrijskih bolesnika s CAPS-om koji su primali kanakinumab (u dobi od 2 do 17 godina). Općenito nije bilo klinički relevantnih razlika u profilu sigurnosti i podnošljivosti kanakinumaba kod pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s cjelokupnom populacijom bolesnika s CAPS-om (koju čine odrasli i pedijatrijski bolesnici, N=211), što uključuje cjelokupnu učestalost i težinu infektivnih epizoda. Infekcije gornjeg dijela dišnog sustava bile su najučestalije zabilježene infekcije.

Uz to, 6 pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine bilo je ocijenjeno u malom otvorenom kliničkom ispitivanju. Sigurnosni profil kanakinumaba činio se sličan onome u bolesnika u dobi od 2 i više godina.

Bilo je 102 bolesnika oboljelih od TRAPS-a, HIDS/MKD-a i FMF-a (dob 2-17 godina) koji su primali kanakinumab u 16-tjednom ispitivanju. Općenito nije bilo klinički značajnih razlika u profilu sigurnosti i podnošljivosti kanakinumaba u pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s cjelokupnom populacijom.

Starija populacija

Nema značajne razlike u sigurnosnom profilu uočenom kod bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Prijavljeno iskustvo s predoziranjem je ograničeno. U ranom stadiju kliničkih ispitivanja, bolesnici i zdravi dobrovoljci primili su doze od najviše 10 mg/kg, primijenjene intravenski ili supkutano, bez znakova akutne toksičnosti.

U slučaju predoziranja preporučuje se motriti bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC08

Mehanizam djelovanja

Kanakinumab je humano monoklonsko protutijelo protiv humanog interleukina-1 beta (IL-1 beta) izotipa IgG1/κ. Kanakinumab se veže visokim afinitetom specifično za humani IL-1 beta i neutralizira biološku aktivnost humanog IL-1 beta tako što blokira njegovu interakciju s receptorima za IL-1 te tako sprječava aktivaciju gena koju inducira IL-1 beta i stvaranje upalnih posrednika.

Farmakodinamički učinci

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

U kliničkim ispitivanjima bolesnici s CAPS-om, TRAPS-om, HIDS/MKD-om i FMF-om koji imaju nekontrolirano prekomjerno stvaranje IL-1 beta pokazuju brzi i održani odgovor na terapiju kanakinumabom, tj. povratak na normalne vrijednosti laboratorijskih parametara poput C-reaktivnog proteina (CRP) i serumskog amiloida A (SAA), visokog broja neutrofila i trombocita te leukocitoze.

Stilova bolest (SJIA i SBOD)

Stilova bolest odrasle dobi i sistemski juvenilni idiopatski artritis teške su autoinflamatorne bolesti, koje potiče prirođeni imunitet pomoću proinflamatornih citokina, od kojih je ključni IL-1-beta.

Uobičajene karakteristike SJIA-e i SBOD-a uključuju vrućicu, osip, hepatosplenomegaliju, limfadenopatiju, poliserozitis i artritis. Liječenje kanakinumabom rezultiralo je brzim i održanim poboljšanjem i artikularnih i sistemskih karakteristika SJIA-e uz značajno smanjenje broja upaljenih zglobova, brzo povlačenje vrućice i smanjenje reaktanata akutne faze u većine bolesnika (vidjeti Kliničku djelotvornost i sigurnost).

Urični artritis

Napad uričnog artritisa uzrokuju kristali urata (mononatrij urat monohidrat) u zglobo i okolnom tkivu, što potiče rezidentne makrofage na proizvodnju IL-1 beta preko kompleksa „NALP3 inflammasoma“. Aktivacija makrofaga i konkomitantna prekomjerna proizvodnja IL-1 beta imaju za posljedicu akutni bolni upalni odgovor. Drugi aktivatori prirođenog imunološkog sustava, kao što su endogeni agonisti receptora sličnih Tollu, mogu doprinijeti transkripcijskoj aktivaciji IL-1 beta gena te započeti napad uričnog artritisa. Nakon liječenja kanakinumabom upalni markeri CRP ili SAA i znakovi akutne upale (npr. bol, oticanje, crvenilo) u zahvaćenom zglobo brzo se povlače.

Klinička djelotvornost i sigurnost

CAPS

Djelotvornost i sigurnost kanakinumaba dokazani su kod ukupno 211 odraslih i pedijatrijskih bolesnika s različitim stupnjevima težine bolesti i različitim fenotipovima CAPS-a (uključujući FCAS/FCU, MWS i NOMID/CINCA). Samo su bolesnici s potvrđenim NLRP3 mutacijama bili uključeni u ključno ispitivanje.

U ispitivanju faze I/II liječenje kanakinumabom imalo je brzi nastup djelovanja, uz nestanak ili klinički značajno poboljšanje simptoma u roku od jednog dana od primitka doze. Laboratorijski parametri poput CRP-a i SAA, visokog broja neutrofila i trombocita brzo su se normalizirali u roku od nekoliko dana od injekcije kanakinumaba.

Ključno ispitivanje sastojalo se od 48-dnevnog, trodjelnog multicentričnog ispitivanja, tj. 8-tjednog otvorenog razdoblja (I. dio), 24-tjednog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog razdoblja ustezanja (II. dio), nakon kojeg je uslijedilo 16-tjedno otvoreno razdoblje (III. dio). Cilj ispitivanja bio je ocijeniti djelotvornost, sigurnost i podnošljivost kanakinumaba (150 mg ili 2 mg/kg svakih 8 tjedana) kod bolesnika s CAPS-om.

- I. dio: Potpun klinički odgovor i odgovor biomarkera na kanakinumab (definiran kao spoj liječnikove ukupne procjene autoinflamatorne i kožne bolesti $\leq$ minimalnog i vrijednosti CRP-a ili SAA <10 mg/litra) zabilježen je kod 97% bolesnika i pojavio se u roku od 7 dana od početka liječenja. Značajna poboljšanja uočena su u liječnikovoj kliničkoj procjeni aktivnosti autoinflamatorne bolesti: ukupna procjena aktivnosti autoinflamatorne bolesti, procjena kožne bolesti (urtikarijski kožni osip), artralgiya, mijalgija, glavobolja/migrena, konjunktivitis, umor/malaksalost, procjena drugih povezanih simptoma i bolesnikova procjena simptoma.
- II. dio: U razdoblju ustezanja u ključnom ispitivanju primarna mjera ishoda bila je definirana kao udio bolesnika s relapsom/razbuktavanjem bolesti: nijedan (0%) od bolesnika randomiziranih na kanakinumab nije imao razbuktavanje bolesti, u usporedbi s 81% bolesnika randomiziranih na placebo.
- III. dio: Bolesnici liječeni placebom u II. dijelu koji su imali razbuktavanje bolesti i održali klinički i serološki odgovor nakon ulaska u otvoreni produžetak liječenja kanakinumabom.

Tablica 2 Tablični sažetak djelotvornosti u ispitivanju faze III, ključno placebom kontrolirano razdoblje ustezanja (II. dio)

Ispitivanje faze III, ključno placebom kontrolirano razdoblje ustezanja (II. dio)			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p- vrijednost
Primarna mjera ishoda (razbuktavanje bolesti)			
Udio bolesnika s razbuktavanjem bolesti u II. dijelu	0 (0%)	13 (81%)	$<0,001$
Upalni markeri*			
C-reaktivni protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$<0,001$
Serumski amiloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* srednja (medijan) promjena od početka II. dijela			

Provedena su dva otvorena, nekontrolirana, dugoročna ispitivanja faze III. Jedno je bilo ispitivanje sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti kanakinumaba kod bolesnika s CAPS-om. Ukupno trajanje liječenja bilo je od 6 mjeseci do 2 godine. Drugo je bilo otvoreno ispitivanje s kanakinumabom za ocjenjivanje djelotvornosti i sigurnosti kod bolesnika japanske nacionalnosti s CAPS-om tijekom 24 tjedna, s fazom produžetka u trajanju do 48 tjedana. Primarni cilj bio je ocijeniti udio bolesnika koji su bili bez relapsa nakon 24 tjedna, što uključuje i one bolesnike kojima je doza povećana.

U objedinjenoj analizi djelotvornosti za ta dva ispitivanja 65,6% bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni kanakinumabom postiglo je potpuni odgovor pri dozi od 150 mg ili 2 mg/kg, dok je 85,2% bolesnika postiglo potpuni odgovor pri bilo kojoj dozi. Od bolesnika liječenih dozom od 600 mg ili 8 mg/kg (ili čak i većom), 43,8% postiglo je potpun odgovor. Manje je bolesnika u dobi od 2 do

<4 godine postiglo potpun odgovor (57,1%) u usporedbi sa starijim pedijatrijskim i odraslim bolesnicima. Od bolesnika koji su postigli potpuni odgovor, 89,3% održalo je odgovor bez relapsa.

Iskustvo s pojedinačnim bolesnicima koji su postigli potpuni odgovor nakon povećanja doze na 600 mg (8 mg/kg) svakih 8 tjedana upućuje na to da bi viša doza mogla biti korisna kod bolesnika koji ne postignu potpun odgovor ili ne održavaju potpun odgovor s preporučenim dozama (150 mg ili 2 mg/kg za bolesnike ≥ 15 kg i ≤ 40 kg). Povećana doza primjenjivala se učestalije kod bolesnika u dobi od 2 do <4 godine i kod bolesnika sa simptomima NOMID-a/CINCA-e u usporedbi sa FCAS-om ili MWS-om.

Provedeno je 6-godišnje opservacijsko ispitivanje u obliku registra (opservacijski registar) kako bi se dobili podaci o dugoročnoj sigurnosti i učinkovitosti liječenja kanakinumabom pedijatrijskih i odraslih bolesnika s CAPS-om u rutinskoj kliničkoj praksi. Ispitivanje je uključivalo 243 bolesnika s CAPS-om (uključujući 85 bolesnika mlađih od 18 godina). Aktivnost bolesti je bila ocijenjena kao odsutna ili blaga/umjerena u više od 90% bolesnika u svim ispitivanim vremenskim točkama nakon početka ispitivanja i srednja vrijednost seroloških upalnih markera (CRP i SAA) je bila normalna (<10 mg/litra) u svim ispitivanim vremenskim točkama nakon početka. Iako je oko 22% bolesnika koji su primali kanakinumab trebalo prilagođavanje doze, samo je mali postotak bolesnika (1,2%) prestao uzimati kanakinumab zbog izostanka terapijskog učinka.

Pedijatrijska populacija

Intervencijska ispitivanja CAPS-a s kanakinumabom uključivala su ukupno 80 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 17 godina (otprilike polovica njih bila je liječena na temelju mg/kg). Općenito nije bilo klinički relevantnih razlika u profilima djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti kanakinumaba kod pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s cjelokupnom populacijom oboljelih od CAPS-a. Većina pedijatrijskih bolesnika postigla je poboljšanje kliničkih simptoma i objektivnih markera upale (npr. SAA i CRP).

Provedeno je 56-tjedno, otvoreno ispitivanje da bi se ocijenila djelotvornost, sigurnost i podnošljivost kanakinumaba u pedijatrijskih bolesnika s CAPS-om u dobi od ≤ 4 godine. Bilo je ocijenjeno sedamnaest bolesnika (uključujući 6 bolesnika mlađih od 2 godine) uz početne doze od 2-8 mg/kg temeljene na tjelesnoj težini. U ispitivanju se ocjenjivao i učinak kanakinumaba na razvoj protutijela na standardna dječja cjepiva. Nisu bile uočene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti u bolesnika mlađih od 2 godine u usporedbi s bolesnicima u dobi od 2 i više godina. U svih su se bolesnika koji su primili neživa, standardna dječja cjepiva (N=7) razvile zaštitne razine protutijela.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Djelotvornost i sigurnost kanakinumaba za liječenje TRAPS-a, HIDS/MKD-a i FMF-a dokazane su u jednom ključnom četverodijelnom ispitivanju faze III (N2301) koje se sastojalo od tri zasebne kohorte prema bolesti.

- I. dio: bolesnici u svakoj kohorti prema bolesti u dobi od 2 i više godina ušli su u 12-tjedno razdoblje probira tijekom kojeg se kod njih ocjenjivao nastup razbuktavanja bolesti.
- II. dio: bolesnici su kod nastupa razbuktavanja bolesti bili randomizirani u 16-tjedno dvostruko slijepo, placebom kontrolirano razdoblje liječenja tijekom kojeg su primali ili 150 mg kanakinumaba (2 mg/kg za bolesnike tjelesne težine ≤ 40 kg) supkutano (s.c.) ili placebo svaka 4 tjedna. Bolesnici u dobi od >28 dana ali <2 godine smjeli su se uključiti u ispitivanje izravno u otvorenu skupinu u II. dijelu kao nerandomizirani bolesnici (i bili su isključeni iz primarne analize djelotvornosti).
- III. dio: bolesnici koji su dovršili 16 tjedana liječenja i kategorizirani su kao bolesnici s odgovorom ponovno su bili randomizirani u 24-tjedno, dvostruko slijepo razdoblje ustezanja tijekom kojeg su primali kanakinumab 150 mg (2 mg/kg za bolesnike ≤ 40 kg) s.c. ili placebo svakih 8 tjedana.
- IV. dio: svi bolesnici iz III. dijela liječeni kanakinumabom mogli su se uključiti u 72-tjedni otvoreni produžetak ispitivanja.

Ukupno je 185 bolesnika u dobi od 28 dana i starijih bilo uključeno, a ukupno je 181 bolesnik u dobi od 2 i više godina bio randomiziran u II. dio ispitivanja.

Primarna mjera djelotvornosti u randomiziranom razdoblju liječenja (II. dio) bila je udio bolesnika s odgovorom u svakoj kohorti u kojih se povuklo razbuktavanje osnovne bolesti do 15. dana i u kojih nije došlo do ponovnog razbuktavanja tijekom ostatka 16-tjednog razdoblja liječenja (definirano kao potpuni odgovor). Povlačenje razbuktavanja osnovne bolesti bilo je definirano kao aktivnost bolesti prema liječnikovoj općoj procjeni (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) od <2 („minimalna bolest ili bez bolesti“) i CRP unutar normalnog raspona (≤ 10 mg/l) ili smanjenje $\geq 70\%$ u odnosu na početnu vrijednost. Novo razbuktavanje bilo je definirano kao PGA ≥ 2 („blaga, umjerena ili teška bolest“) i CRP ≥ 30 mg/l. Sekundarne mjere ishoda, sve temeljene na rezultatima iz 16. tjedna (kraj II. dijela), uključivale su udio bolesnika koji su postigli PGA od <2, udio bolesnika sa serološkom remisijom (definirano kao CRP ≤ 10 mg/l) te udio bolesnika s normaliziranom razinom SAA (definirano kao SAA ≤ 10 mg/l).

Kada se radi o primarnoj mjeri djelotvornosti, kanakinumab je bio superioran u odnosu na placebo za sve tri kohorte prema bolesti. Kanakinumab je ujedno pokazao i superiornu djelotvornost u odnosu na placebo za sekundarne mjere ishoda PGA <2 i CRP ≤ 10 mg/l u sve tri kohorte. Viši udjeli bolesnika imali su normalizirani SAA (≤ 10 mg/l) u 16. tjednu uz liječenje kanakinumabom u usporedbi s placeboom u sve tri kohorte, uz statistički značajnu razliku opaženu u bolesnika s TRAPS-om (vidjeti Tablicu 3 s rezultatima ispitivanja u nastavku).

Tablica 3 Tablični sažetak djelotvornosti u ispitivanju faze III, ključnom, randomiziranom, placeboom kontroliranom razdoblju liječenja (II. dio)

Ispitivanje faze III, ključno, randomizirano, placeboom kontrolirano razdoblje liječenja (II. dio)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-vrijednost
Primarna mjera ishoda (razbuktavanje bolesti) – Udio bolesnika kod kojih se povuklo razbuktavanje osnovne bolesti do 15. dana i koji nisu imali novo razbuktavanje tijekom ostatka 16-tjednog razdoblja liječenja			
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*
Sekundarne mjere ishoda (markeri bolesti i upale)			
Liječnikova opća procjena <2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	<0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reaktivni protein ≤ 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**
Serumski amiloid A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=broj bolesnika s odgovorom; N=broj bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti			
* označava statističku značajnost (jednostrano) pri 0,025 na temelju Fisherovog egzaktnog testa			
** označava statističku značajnost (jednostrano) pri 0,025 na temelju modela logističke regresije s terapijskom skupinom odnosno početnim PGA-om, CRP-om ili SAA-om, kao eksplanatornim varijablama za svaku kohortu			

Postupno povećanje doze

U II. dijelu ispitivanja, bolesnici liječeni kanakinumabom koji su imali perzistentnu aktivnost bolesti primili su dodatnu dozu od 150 mg (ili 2 mg/kg za bolesnike ≤ 40 kg) unutar prvog mjeseca. Ta dodatna doza mogla se dati već 7 dana nakon prve doze u liječenju. Svi bolesnici kojima je postupno povećana doza ostali su na povećanoj dozi od 300 mg (ili 4 mg/kg za bolesnike ≤ 40 kg) svaka 4 tjedna.

U eksploratornoj analizi primarne mjere ishoda opaženo je da je u bolesnika s nedostatnim odgovorom nakon prve doze postupno povećanje doze unutar prvog mjeseca do doze od 300 mg (ili 4 mg/kg) svaka 4 tjedna dodatno poboljšalo kontrolu razbuktavanja, smanjilo aktivnost bolesti i normaliziralo razine CRP-a i SAA.

Pedijatrijski bolesnici:

Dva nerandomizirana bolesnika s HIDS/MKD-om u dobi od >28 dana ali <2 godine bila su uključena u ispitivanje i primala kanakinumab. U jednog se bolesnika razbuktavanje osnovne bolesti povuklo do 15. dana nakon jednokratne doze kanakinumaba od 2 mg/kg, ali bolesnik je prekinuo liječenje nakon te prve doze zbog ozbiljnih nuspojava (pancitopenija i zatajenje jetre). Ovaj je bolesnik kod uključivanja u ispitivanje imao u anamnezi imunu trombocitopeničnu purpuru i aktivno medicinsko stanje poremećene jetrene funkcije. Drugi je bolesnik primio početnu dozu kanakinumaba od 2 mg/kg i dodatnu dozu od 2 mg/kg u 3. tjednu, te mu je doza postupno povećana u 5. tjednu da bi primao dozu od 4 mg/kg koja se primjenjuje svaka 4 tjedna do kraja II. dijela ispitivanja. Povlačenje razbuktavanja bolesti postignuto je do 5. tjedna i bolesnik nije doživio nikakvo novo razbuktavanje bolesti na kraju II. dijela ispitivanja (16. tjedan).

Stilova bolest (SJIA i SBOD)

SJIA

Djelotvornost kanakinumaba u liječenju aktivne SJIA-e ocijenjena je u dva ključna ispitivanja faze III (G2305 i G2301). Uključeni bolesnici bili su u dobi od 2 do < 20 godine (srednja dob od 8,5 godina i srednje trajanje bolesti 3,5 godine na početku) te imali aktivnu bolest definiranu kao ≥ 2 zglobova s aktivnim artritisom, vrućicom i povišenim CRP-om.

Ispitivanje G2305

Ispitivanje G2305 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, 4-tjedno ispitivanje kojim se ocjenjivala kratkoročna djelotvornost kanakinumaba u 84 bolesnika randomiziranih na primanje jednokratne doze od 4 mg/kg (do 300 mg) kanakinumaba ili placeba. Primarni cilj bio je udio bolesnika 15. dana koji su postigli poboljšanje od najmanje 30% u odgovoru prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) prilagođenom da uključuje izostanak vrućice. Liječenje kanakinumabom poboljšalo je sve rezultate pedijatrijskog ACR odgovora u usporedbi s placebom nakon 15 i 29 dana (Tablica 4).

Tablica 4 Pedijatrijski ACR odgovor i status bolesti nakon 15 i 29 dana

	15. dan		29. dan	
	Kanakinumab N=43	Placebo N=41	Kanakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Neaktivna bolest	33%	0%	30%	0%
Razlika između terapija za sve ACR odgovore bila je značajna ($p \leq 0,0001$)				

Rezultati za komponente prilagođenog pedijatrijskog ACR odgovora koje su uključivale sistemske i artritne komponente bili su u skladu s ukupnim rezultatima ACR odgovora. Nakon 15 dana, medijan promjene od početne vrijednosti u broju zglobova s aktivnim artritisom i ograničenim rasponom pokreta bio je -67% odnosno -73% za kanakinumab (N=43), u usporedbi s medijanom promjene od 0% odnosno 0% za placebo (N=41). Srednja promjena u bolesnikovim rezultatima za bol (vizualna analogna skala 0-100 mm) nakon 15 dana bila je -50,0 mm za kanakinumab (N=43), u usporedbi s +4,5 mm za placebo (N=25). Srednja promjena u rezultatu za bol među bolesnicima liječenim kanakinumabom bila je dosljedna nakon 29 dana.

Ispitivanje G2301

Ispitivanje G2301 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje sprječavanja naglih pogoršanja kanakinumabom s fazom ustezanja aktivne terapije. Ispitivanje se sastojalo od dva dijela s dvije neovisne primarne mjere ishoda (uspješno smanjivanje doze steroida i vrijeme do naglog pogoršanja bolesti). U prvi dio (otvoreni), bilo je uključeno 177 bolesnika koji su primali 4 mg/kg (do 300 mg) kanakinumaba primijenjenog svaka 4 tjedna u trajanju do 32 tjedna. Bolesnici u drugom dijelu (dvostruko slijepom) primali su ili kanakinumab 4 mg/kg ili placebo svaka 4 tjedna dok se nije dogodilo 37 događaja razbuktavanja bolesti.

Smanjivanje doze kortikosteroida:

Od ukupno 128 bolesnika koji su ušli u prvi dio uzimajući kortikosteroide, 92 je pokušalo smanjiti dozu kortikosteroida. Pedeset sedam (62%) od 92 bolesnika koji su pokušali smanjiti dozu uspješno je smanjilo svoju dozu kortikosteroida, a 42 (46%) prestalo je uzimati kortikosteroide.

Vrijeme do naglog pogoršanja bolesti:

Bolesnici koji su uzimali kanakinumab u drugom dijelu imali su za 64% smanjeni rizik od naglog pogoršanja bolesti u usporedbi s placebo skupinom (omjer hazarda 0,36; 95% CI: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). Šezdeset tri od 100 bolesnika koji su se uključili u drugi dio, bez obzira na to je li im bio dodijeljen placebo ili kanakinumab, nije osjetilo naglo pogoršanje bolesti tijekom razdoblja promatranja (do najviše 80 tjedana).

Ishodi povezani sa zdravljem i kvalitetom života u ispitivanjima G2305 i G2301

Liječenje kanakinumabom rezultiralo je klinički relevantnim poboljšanjima u tjelesnoj funkciji i kvaliteti života bolesnika. U ispitivanju G2305, poboljšanje na upitniku za procjenu zdravstvenog stanja u djece (engl. *Childhood Health Assessment Questionnaire*) izračunato metodom najmanjih kvadrata bilo je 0,69 za kanakinumab u odnosu na placebo, što predstavlja vrijednost 3,6 puta veću od najmanje klinički važne razlike od 0,19 ($p=0,0002$). Medijan poboljšanja od početne vrijednosti do kraja prvog dijela ispitivanja G2301 bio je 0,88 (79%). Statistički značajna poboljšanja u rezultatima upitnika o zdravlju djeteta PF50 (engl. *Child Health Questionnaire-PF50*) bila su zabilježena uz kanakinumab u odnosu na placebo u ispitivanju G2305 (tjelesna $p=0,0012$; psihosocijalna dobrobit $p=0,0017$).

Objedinjena analiza djelotvornosti

Podaci o prvih 12 tjedana liječenja kanakinumabom iz ispitivanja G2305, G2301 i produžetka ispitivanja bili su objedinjeni da bi se ocijenilo održavanje djelotvornosti. Ti su podaci pokazali poboljšanja od početne vrijednosti do 12. tjedna u prilagođenim pedijatrijskim ACR odgovorima i njegovim komponentama slična onima uočenima u placebo kontroliranom ispitivanju (G2305). Nakon 12 tjedana, prilagođeni pedijatrijski odgovori ACR30, 50, 70, 90 i 100 bili su: 70%, 69%, 61%, 49% odnosno 30%, a 28% bolesnika imalo je neaktivnu bolest ($N=178$).

Iako ograničeni, dokazi iz kliničkih ispitivanja upućuju na to da bi bolesnici koji nemaju odgovor na tocilizumab ili anakinru mogli imati odgovor na kanakinumab.

Ispitivanje G2301E1

Djelotvornost uočena u ispitivanjima G2305 i G2301 održala se u, otvorenom dugoročnom produžetku ispitivanja G2301E1. Od 270 bolesnika sa SJIA-om u ispitivanju, 147 bolesnika primalo je liječenje kanakinumabom u ispitivanjima G2305 ili G2301 (kohorta I), a 123 bolesnika nisu primala kanakinumab (kohorta II). Bolesnici u kohorti I bili su liječeni u medijanu trajanja od 3,2 godine (do 5,2 godine), a bolesnici u kohorti II bili su liječeni u medijanu trajanja od 1,8 godina (do 2,8 godina). U produžetku ispitivanja, svi su bolesnici primali 4 mg/kg kanakinumaba (do najviše 300 mg) svaka 4 tjedna. U obje kohorte, bolesnici koji su imali dobro kontrolirani odgovor (retrospektivno definiran kao prilagođeni pedijatrijski $ACR \geq 90$) i kod kojih nije bila potrebna istodobna primjena kortikosteroida smjeli su smanjiti dozu kanakinumaba na 2 mg/kg svaka 4 tjedna (62/270; 23%).

Ispitivanje G2306

Ispitivanje G2306 bilo je otvoreno ispitivanje za ocjenjivanje održavanja odgovora na liječenje sa smanjenjem doze kanakinumaba (2 mg/kg svaka 4 tjedna) ili produljenjem intervala doziranja

(4 mg/kg svakih 8 tjedana) u bolesnika sa SJIA-om koji su primali kanakinumab 4 mg/kg svaka 4 tjedna. Sedamdeset pet bolesnika u dobi od 2 do 22 godine koji su održali status neaktivne bolesti najmanje 6 uzastopnih mjeseci (kliničku remisiju) s monoterapijom kanakinumabom, uključujući bolesnike koji su uspjeli održati status neaktivne bolesti prekidom istodobnog korištenja kortikosteroida i/ili metotreksata najmanje 4 tjedna, bili su randomizirani na primanje 2 mg/kg kanakinumaba svaka 4 tjedna (N=38) ili 4 mg/kg kanakinumaba svakih 8 tjedana (N=37). Nakon 24 tjedna, 71% (27/38) bolesnika koji su primali smanjenu dozu (2 mg/kg svaka 4 tjedna) i 84% (31/37) bolesnika koji su imali produljeni interval doziranja (4 mg/kg svakih 8 tjedana) uspjelo je održati status neaktivne bolesti 6 mjeseci. Od bolesnika u kliničkoj remisiji koji su nastavili s dodatnim smanjenjem doze (1 mg/kg svaka 4 tjedna) ili produljenjem intervala doziranja (4 mg/kg svakih 12 tjedana), 93% (26/28), odnosno 91% (30/33) bolesnika uspjelo je održati status neaktivne bolesti 6 mjeseci. Bolesnici koji su održali status neaktivne bolesti dodatnih 6 mjeseci u ovom najmanjem režimu doziranja smjeli su prekinuti liječenje kanakinumabom. Općenito, 33% (25/75) bolesnika randomiziranih na smanjenje doze ili produljenje intervala doziranja uspjeli su prekinuti liječenje kanakinumabom i održati status neaktivne bolesti 6 mjeseci. Stopa štetnih događaja u obje skupine liječenja bila je slična stopi u bolesnika liječenih kanakinumabom u dozi od 4 mg/kg svaka 4 tjedna.

SBOD

Djelotvornost kanakinumaba 4 mg/kg (do najviše 300 mg) primijenjenog svaka 4 tjedna u bolesnika sa SBOD-om u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 36 bolesnika (od 22 do 70 godina) bila je usporediva s onom promatranom u bolesnika sa SJIA-om. U ispitivanju GDE01T veći udio bolesnika (12/18; 66,7%) u skupini koja je primala kanakinumab nego u skupini koja je primala placebo (7/17; 41,2%) pokazao je poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost rezultata aktivnosti bolesti 28 za stopu sedimentacije eritrocita (engl. *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*, DAS28-ESR) od > 1,2 u 12. tjednu, što nije uspjelo postići statističku značajnost (omjer izgleda (engl. *odds ratio*, OR) 2,86, terapijska razlika [%] 25,49 [95% CI: 9,43; 55,80]). Do 4. tjedna, 7 od 18 bolesnika (38,9%) liječenih kanakinumabom već je uspjelo postići DAS28-ESR remisiju u odnosu na 2 od 17 bolesnika (11,8%) na placebo. Ovi podaci su u skladu s rezultatima objedinjene analize djelotvornosti 418 bolesnika sa SJIA-om koja je pokazala da je djelotvornost kanakinumaba u podskupini bolesnika sa SJIA-om u dobi od 16 do < 20 godina (n=34) bila u skladu s djelotvornošću zabilježenom u bolesnika mlađih od 16 godina (n=384).

Urični artritis

Djelotvornost kanakinumaba za liječenje akutnih napada uričnog artritisa dokazana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, aktivno kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s učestalim uričnim artritisom (≥ 3 napada u prethodnih 12 mjeseci) koji nisu mogli koristiti NSAID-ove ili kolhicin (zbog kontraindikacije, intolerancije ili nedostatka djelotvornosti). Ispitivanja su trajala 12 tjedana, nakon čega je uslijedio dvostruko slijepi produžetak od 12 tjedana. Ukupno je 225 bolesnika liječeno supkutanim kanakinumabom 150 mg, a 229 bolesnika je liječeno intramuskularnim triamcinolon acetomidom (TA) 40 mg na početku ispitivanja, te nakon toga u slučaju novog napada. Srednja vrijednost broja napada uričnog artritisa u prethodnih 12 mjeseci bio je 6,5. Više od 85% bolesnika imalo je komorbiditete koji su uključivali hipertenziju (60%), šećernu bolest (15%), ishemijsku bolest srca (12%) i kroničnu bolest bubrega stadija ≥ 3 (25%). Otprilike jedna trećina uključenih bolesnika (76 [33,8%] u skupini koja je primala kanakinumab i 84 [36,7%] u skupini koja je primala triamcinolon acetomid) imala je dokumentiranu nemogućnost (zbog intolerancije, kontraindikacija ili nedostatka odgovora) korištenja NSAID-a i kolhicina. Istodobno liječenje lijekovima za snižavanje urata (ULT) bilo je zabilježeno kod 42% bolesnika prilikom uključivanja u ispitivanje.

Suprimarne mjere ishoda bile su: (I) intenzitet boli uričnog artritisa (vizualna analogna skala, VAS) 72 sata nakon doze te (II) vrijeme do prvog novog napada uričnog artritisa.

Za cjelokupnu ispitivanu populaciju intenzitet boli bio je statistički značajno niži za kanakinumab 150 mg u usporedbi s triamcinolon acetomidom nakon 72 sata. Kanakinumab je također smanjio rizik od naknadnih napada (vidjeti Tablicu 5).

Rezultati djelotvornosti u podskupini bolesnika koji nisu mogli koristiti NSAIL-ove i kolhicin i koji su primali ULT, nisu imali odgovora uz ULT ili su imali kontraindikaciju na ULT (N=101) bili su u skladu s onima za cjelokupnu ispitivanu populaciju, uz statistički značajnu razliku u usporedbi s triamcinolon acetomidom u intenzitetu boli nakon 72 sata (-10,2 mm, $p=0,0208$) i u smanjenju rizika od naknadnih napada (omjer hazarda 0,39, $p=0,0047$ nakon 24 tjedna).

Rezultati djelotvornosti za striktniju podskupinu ograničenu na aktualne korisnike ULT-a (N=62) prikazani su u Tablici 5. Liječenje kanakinumabom induciralo je smanjenje boli i smanjilo rizik od naknadnih napada kod bolesnika koji koriste ULT i koji ne mogu koristiti ni NSAIL-ove niti kolhicin, iako je uočena terapijska razlika u usporedbi s triamcinolon acetomidom bila manje izražena nego u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Tablica 5 Djelotvornost za cjelokupnu ispitivanu populaciju i u podskupini bolesnika koji trenutačno koriste ULT i koji ne mogu koristiti ni NSAIL-ove niti kolhicin

Mjera ishoda djelotvornosti	Cjelokupna ispitivana populacija; N=454	Ne mogu koristiti ni NSAIL-ove niti kolhicin; na ULT-u N=62
Liječenje napada uričnog artritisa mjereno intenzitetom boli (VAS) nakon 72 h		
Srednja vrijednost razlike procijenjena metodom najmanjih kvadrata u odnosu na triamcinolon acetomid	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-vrijednost, jednostrana	$p<0,0001^*$	$p=0,2798$
Smanjenje rizika od naknadnih napada uričnog artritisa mjereno vremenom do prvog novog razbuktavanja bolesti (24 tjedna)		
Omjer hazarda u odnosu na triamcinolon acetomid	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-vrijednost, jednostrana	$p<0,0001^*$	$p=0,2337$
* Označava značajnu p-vrijednost $\leq 0,025$		

Rezultati sigurnosti pokazali su povećanu incidenciju štetnih događaja za kanakinumab u usporedbi s triamcinolon acetomidom, pri čemu je 66% u odnosu na 53% bolesnika prijavilo bilo koji štetni događaj te 20% u odnosu na 10% bolesnika prijavilo štetni događaj infekcije tijekom 24 tjedna.

Starija populacija

Općenito je profil djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti kanakinumaba u starijih bolesnika u dobi od ≥ 65 godina bio usporediv s onim kod bolesnika u dobi od < 65 godina.

Bolesnici na terapiji za snižavanje urata (ULT)

U kliničkim ispitivanjima kanakinumab se sigurno primjenjivao uz ULT. U cjelokupnoj ispitivanoj populaciji bolesnici koji su primali ULT imali su manje izraženu terapijsku razliku kako u smanjenju boli tako i u smanjenju rizika od naknadnih napada artritisa u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali ULT.

Imunogenost

Protutijela protiv kanakinumaba uočena su u otprilike 1,5%, 3% i 2% bolesnika liječenih kanakinumabom zbog CAPS-a, SJIA te u 2% bolesnika liječenih kanakinumabom zbog uričnog artritisa. Nisu bila uočena neutralizirajuća protutijela. Nije bila uočena nikakva prividna veza između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

Nije bilo protutijela protiv kanakinumaba opaženih u bolesnika s TRAPS-om, HIDS/MKD-om i FMF-om liječenih dozama od 150 mg i 300 mg tijekom 16 tjedana liječenja. Također, nisu bila opažena ova protutijela kod SBOD-a.

Detekcija imunološkog odgovora uvelike ovisi o osjetljivosti i specifičnosti korištenog testa i uvjetima provođenja testa. Iz tih razloga, usporedba incidencije antitijela protiv kanakinumaba s incidencijom antitijela protiv drugih lijekova može biti zavaravajuća.

Pedijatrijska populacija

Nositelj odobrenja dovršio je četiri Plana pedijatrijskih ispitivanja za kanakinumab (za CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD odnosno TRAPS). Ovaj je sažetak ažuriran kako bi uključivao rezultate ispitivanja s kanakinumabom u pedijatrijskoj populaciji.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kanakinumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s uričnim artritismom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

CAPS

Apsorpcija

Do vršne koncentracije kanakinumaba u serumu (C_{max}) došlo je otprilike 7 dana nakon jednokratne supkutane primjene 150 mg u odraslih bolesnika s CAPS-om. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka bila je 26 dana. Srednje vrijednosti za C_{max} i površinu ispod krivulje ekstrapolirano do beskonačnosti (AUC_{inf}) nakon jednokratne supkutane doze od 150 mg kod tipičnog odraslog bolesnika s CAPS-om (70 kg) bile su 15,9 µg/ml i 708 µg*d/ml. Apsolutna bioraspoloživost supkutano primijenjenog kanakinumaba procjenjivala se na 66%. Parametri izloženosti (kao što su AUC i C_{max}) povećali su se proporcionalno dozi u rasponu doze od 0,30 do 10,0 mg/kg primijenjenih kao intravenska infuzija ili od 150 do 600 mg kao supkutana injekcija. Predviđene vrijednosti izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) nakon supkutane primjene 150 mg (odnosno 2 mg/kg) svakih 8 tjedana bile su nešto više u kategoriji tjelesne težine od 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) u usporedbi s kategorijama težine od < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) i > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Očekivani omjer akumulacije bio je 1,3 puta veći nakon 6 mjeseci supkutane primjene 150 mg kanakinumaba svakih 8 tjedana.

Distribucija

Kanakinumab se veže za IL-1 beta u serumu. Volumen distribucije (V_{ss}) kanakinumaba bio je različit ovisno o tjelesnoj težini. Procijenjeno je da iznosi 6,2 litre u bolesnika s CAPS-om tjelesne težine od 70 kg.

Eliminacija

Prividni klirens (CL/F) kanakinumaba povećava se s tjelesnom težinom. Bilo je procijenjeno da iznosi 0,17 l/d u bolesnika s CAPS-om tjelesne težine od 70 kg te 0,11 l/d u bolesnika sa SJIA-om tjelesne težine od 33 kg. Nakon što se uzmu u obzir razlike u tjelesnoj težini, nisu bile uočene značajne razlike u farmakokinetičkim svojstvima kanakinumaba između bolesnika s CAPS-om i onih sa SJIA-om.

Nije bilo naznaka ubrzanog klirensa ili o vremenu ovisne promjene u farmakokinetičkim svojstvima kanakinumaba nakon ponovljene primjene. Nisu bile uočene nikakve farmakokinetičke razlike povezane sa spolom ili dobi nakon korekcije za tjelesnu težinu.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Bioraspoloživost u bolesnika s TRAPS-om, HIDS/MKD-om i FMF-om nije neovisno utvrđena. Prividni klirens (CL/F) u populaciji s TRAPS-om, HIDS/MKD-om i FMF-om pri tjelesnoj težini od

55 kg (0,14 l/d) bio je usporediv s populacijom s CAPS-om pri tjelesnoj težini od 70 kg (0,17 l/d). Prividni volumen distribucije (V/F) bio je 4,96 l pri tjelesnoj težini od 55 kg.

Nakon ponovljene supkutane primjene 150 mg svaka 4 tjedna, procijenjeno je da minimalna koncentracija kanakinumaba u 16. tjednu (C_{min}) iznosi $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Procijenjeni AUC_{tau} u stanju dinamičke ravnoteže bio je $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Stillova bolest (SJIA i SBOD)

Bioraspoloživost u bolesnika sa SJIA-om nije još neovisno utvrđena. Prividni klirens po kg tjelesne težine (CL/F po kg) bio je usporediv između populacije sa SJIA-om i one sa CAPS-om (0,004 l/d po kg). Prividni volumen distribucije po kg (V/F po kg) bio je 0,14 l/kg. Rijetki farmakokinetički podaci u bolesnika sa SBOD-om upućuju na to da je farmakokinetika kanakinumaba slična onoj u bolesnika sa SJIA-om i u drugim populacijama bolesnika.

Nakon opetovane primjene 4 mg/kg svaka 4 tjedna omjer akumulacije kanakinumaba bio je 1,6 puta veći u bolesnika sa SJIA-om. Stanje dinamičke ravnoteže bilo je dosegnuto nakon 110 dana. Ukupne predviđene srednje vrijednosti ($\pm$ SD) za $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ i AUC_{ss4w} bile su $14,7 \pm 8,8$ µg/ml, $36,5 \pm 14,9$ µg/ml odnosno $696,1 \pm 326,5$ µg*d/ml.

AUC_{ss} u svakoj dobnoj skupini bio je 692, 615, 707 odnosno 742 µg*d/ml za dobne skupine 2-3, 4-5, 6-11, odnosno 12-19 godina. Kada se stratificira prema težini, uočen je niži (30-40%) medijan izloženosti za $C_{min,ss}$ (11,4 naspram 19 µg/ml) i AUC_{ss} (594 naspram 880 µg*d/ml) za nižu kategoriju tjelesne težine (≤ 40 kg) u usporedbi s višom kategorijom tjelesne težine (> 40 kg).

Na temelju analize populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, farmakokinetika kanakinumaba u mladih osoba sa SJIA-om u dobi od 16 do 20 godina bila je slična onoj u bolesnika mladih od 16 godina. Predviđeno izlaganje kanakinumabu u stanju dinamičke ravnoteže pri doziranju od 4 mg/kg (maksimum 300 mg) u bolesnika starijih od 20 godina bilo je usporedivo s onim u bolesnika sa SJIA-om mladih od 20 godina.

Populacija s uričnim artritisom

Bioraspoloživost kod bolesnika s uričnim artritisom nije još neovisno utvrđena. Prividni klirens po kg tjelesne težine (CL/F po kg) bio je usporediv između populacije s uričnim artritisom i populacije s CAPS-om (0,004 l/d/kg). Srednja izloženost kod tipičnog bolesnika s uričnim artritisom (93 kg) nakon jednokratne supkutane doze od 150 mg (C_{max} : 10,8 µg/ml i AUC_{inf} : 495 µg*d/ml) bila je niža nego kod tipičnog bolesnika s CAPS-om težine od 70 kg (15,9 µg/ml i 708 µg*d/ml). To je u skladu s povećanjem CL/F uočenim s povećanjem tjelesne težine.

Očekivani omjer akumulacije bio je 1,1 puta veći nakon supkutane primjene 150 mg kanakinumaba svakih 12 tjedana.

Pedijatrijska populacija

Vršne koncentracije kanakinumaba javile su se između 2 do 7 dana (T_{max}) nakon jednokratne supkutane primjene kanakinumaba 150 mg ili 2 mg/kg kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 godine i više. Terminalni poluvijek bio je od 22,9 do 25,7 dana, što je slično farmakokinetičkim svojstvima uočenima kod odraslih osoba. Na temelju analize populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, farmakokinetika kanakinumaba kod djece u dobi od 2 do <4 godine bila je slična onoj kod bolesnika u dobi od 4 i više godina. Procijenjeno je da se brzina supkutane apsorpcije smanjuje s dobi, a čini se da je najbrža u najmlađih bolesnika. Sukladno tome, T_{max} bio je kraći (3,6 dana) u mladih bolesnika sa SJIA-om (2-3 godine) u usporedbi sa starijim bolesnicima sa SJIA-om (12-19 godina; T_{max} 6 dana). Nije bilo utjecaja na bioraspoloživost (AUC_{ss}).

Dodatna farmakokinetička analiza pokazala je da je farmakokinetika kanakinumaba u 6 pedijatrijskih bolesnika s CAPS-om mladih od 2 godine bila slična farmakokinetici u pedijatrijskih bolesnika u dobi

od 2-4 godine. Na temelju analize populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, očekivana izloženost nakon doze od 2 mg/kg bila je usporediva po pedijatrijskim skupinama s CAPS-om, no bila je otprilike 40% niža u pedijatrijskih bolesnika vrlo niske tjelesne težine (npr. 10 kg) u odnosu na odrasle bolesnike (doza od 150 mg). To je ujednačeno s opažanjima više izloženosti u skupinama s većom tjelesnom težinom u bolesnika s CAPS-om.

Kod TRAPS-a, HIDS/MKD-a i FMF-a, parametri izloženosti (najniže koncentracije) bili su usporedivi među dobnim skupinama od 2 do <20 godina starosti nakon supkutane primjene kanakinumaba od 2 mg/kg svaka 4 tjedna.

Farmakokinetička svojstva slična su u pedijatrijskim populacijama s CAPS-om, TRAPS-om, HIDS/MKD-om, FMF-om i SJIA-om.

Starija populacija

Nisu bile uočene nikakve promjene u farmakokinetičkim parametrima na temelju klirensa ili volumena distribucije između starijih bolesnika i odraslih bolesnika u dobi od <65 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja križne reaktivnosti, toksičnosti ponovljenih doza, imunotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Formalna ispitivanja kancerogenosti nisu se provodila s kanakinumabom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
histidin
histidinklorid hidrat
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Bočica

3 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja.

Napunjena brizgalica

3 godine

Nakon vađenja iz hladnjaka, iskoristiti unutar 14 dana (ali ne kasnije od roka valjanosti navedenog na kutiji nakon oznake EXP). Ne čuvati iznad 30 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočica

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena brizgalica

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Nakon vađenja iz hladnjaka, iskoristiti unutar 14 dana (ali ne kasnije od roka valjanosti navedenog na kutiji nakon oznake EXP). Ne čuvati iznad 30 °C.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica

Otopina za injekciju u bočici (staklo tipa I) s čepom (laminirana klorobutilna guma) i *flip-off* kapicom (aluminij).

Pakiranja koja sadrže 1 bočicu.

Napunjena brizgalica

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici isporučuje se u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu uloženoj u brizgalicu trokutastog oblika s prozirnim prozorčićem i naljepnicom. Napunjena štrcaljka unutar brizgalice je staklena štrcaljka od 1 ml, s pričvršćenom iglom (27 G x 13 mm (0,5 inča)) i čvrstim štitnikom igle od stiren-butadien gume, začepljena gumenim čepom klipa obloženim silikonom, laminiranim zaštitnim filmom.

Pakiranja sadrže po 1 napunjenu brizgalicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica

Ilaris 150 mg/ml otopina za injekciju dostupna je u bočici za jednokratnu uporabu.

Upute za primjenu

Pustite da se bočica zagrije do sobne temperature prije injekcije. Otopina mora biti bez vidljivih čestica i bistra do opalescentna. Otopina mora biti bezbojna ili imati blago smečkastožutu nijansu. Koristeći iglu od 18 G ili 21 G x 50 mm (ili sličnu, ovisno o tome što je dostupno na tržištu) i štrcaljku od 1 ml, pažljivo izvucite potreban volumen ovisno o dozi koja se primjenjuje. Nakon što izvučete potreban volumen, vratite poklopac i uklonite iglu za izvlačenje sa štrcaljke te pričvrstite iglu od 27 G x 13 mm (ili sličnu, ovisno o tome što je dostupno na tržištu) da biste odmah supkutano ubrizgali otopinu. Detaljne upute za uporabu navedene su u uputi o lijeku.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Napunjena brizgalica

Ilaris 150 mg otopina za injekciju dostupna je u napunjenoj brizgalici za jednokratnu uporabu.

Upute za primjenu

Nakon vađenja kutije iz hladnjaka, napunjenu brizgalicu treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu (ne višu od 30 °C) tijekom 30 minuta.

Prije uporabe preporučuje se vizualno pregledati napunjenu brizgalicu. Tekućina mora biti bistra do opalescentna. Boja joj može varirati od bezbojne do blago smečkastožute. Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno. Ne upotrebljavati ako tekućina sadrži vidljive čestice ili ako je izrazito smeđa. Detaljne upute za uporabu navedene su u uputi o lijeku.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bočica

EU/1/09/564/004

Napunjena brizgalica

EU/1/09/564/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. listopada 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Otopina za injekciju

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

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

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

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da prije stavljanja lijeka na tržište svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati Ilaris dobiju informativni paket za liječnike koji će sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika

Ključne poruke dodatnih mjera minimalizacije rizika:

Bolesnici će dobiti karticu za bolesnika koja ih upozorava na rizike povezane s upotrebom kanakinumaba, kao što je rizik od infekcija.

Edukacijski materijali za bolesnike

Kako bi se povećalo razumijevanje sigurne i učinkovite primjene lijeka Ilaris, liječnici trebaju bolesniku ili njegovom njegovatelju dati karticu za bolesnika u kojoj su istaknuti sljedeći aspekti:

Sadržaj: Kartica za bolesnika

Infekcija

- Povećani rizik od infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, povezan s primjenom kanakinumaba.
- Obveza da se odmah obavijesti zdravstvenog radnika i potraži hitna medicinska pomoć ako bolesnik ima vrućicu koja traje duže od 3 dana ili druge simptome koji mogu biti posljedica infekcije, kao što su: (A) produljena vrućica, kašalj ili glavobolja; (B) lokalizirano crvenilo, toplina ili oteklina kože; ili (C) uporan kašalj, gubitak tjelesne težine i blaga vrućica.
- Kod sindroma periodičkih vrućica i Stillove bolesti: ne preporučuje se liječenje kanakinumabom ako bolesnik ima aktivnu infekciju koja zahtijeva medicinsku intervenciju.
- Kod uričnog artritisa: ne preporučuje se liječenje kanakinumabom ako bolesnik ima aktivnu infekciju.

Cijepljenje

- Obveza da bolesnici obavijeste svog liječnika ako trebaju primiti ikakva cijepljenja prije početka primjene lijeka Ilaris.

Trudnoća

- Ako ste primili kanakinumab tijekom trudnoće, važno je da o tome obavijestite djetetovog liječnika ili medicinsku sestru prije nego Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva dok ne prođe najmanje 16 tjedana od Vaše zadnje doze kanakinumaba koju ste primili prije poroda.

Sindrom aktivacije makrofaga (samo kod Stillove bolesti)

- U bolesnika sa Stillovom bolešću može se razviti stanje koje se naziva sindrom aktivacije makrofaga (vrsta bijele krvne stanice) (MAS; engl. *Macrophage activation syndrome*), a koje može biti opasno po život. Bolesnike se prati radi moguće pojave poznatih okidača MAS-a, a to uključuje infekcije i pogoršanje Stillove bolesti.

Osim toga, osiguran je i prostor za zdravstvenog radnika za unos podataka o bolesnicima i liječenju kanakinumabom (doza, datum prve primijenjene doze kanakinumaba itd.) te prostor za podatke o liječniku koji propisuje lijek.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ilaris 150 mg/ml otopina za injekciju
kanakinumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 150 mg kanakinumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti odmah nakon prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/564/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ilaris 150 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Ilaris 150 mg/ml injekcija
kanakinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA – napunjena brizgalica****1. NAZIV LIJEKA**

Ilaris 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
kanakinumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg kanakinumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: manitol, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena SensoReady brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

Nakon vađenja iz hladnjaka, iskoristiti unutar 14 dana (ali ne kasnije od roka valjanosti navedenog na kutiji nakon oznake EXP). Ne čuvati iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/564/005

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ilaris 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Ilaris 150 mg injekcija
kanakinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

SensoReady brizgalica

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ilaris 150 mg/ml otopina za injekciju kanakinumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz ovu uputu, dobit ćete i karticu za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije koje su Vam potrebne prije i tijekom liječenja s lijekom Ilaris.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ilaris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ilaris
3. Kako primjenjivati Ilaris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ilaris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ilaris i za što se koristi

Što je Ilaris

Ilaris sadrži djelatnu tvar kanakinumab, monoklonsko protutijelo koje pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori interleukina. Ono blokira aktivnost tvari koja se naziva interleukin-1 beta (IL-1 beta) u tijelu, a koja je prisutna u povećanim razinama kod upalnih bolesti.

Za što se koristi Ilaris

Ilaris se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- sindromi periodičnih vrućica:
 - periodični sindromi povezani s kriopirinom (engl. *Cryopyrin-associated periodic syndromes*, CAPS),
 - periodični sindrom povezan s receptorom faktora nekroze tumora (engl. *Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome*, TRAPS),
 - sindrom hiperimunoglobulina D (engl. *Hyperimmunoglobulin D syndrome*, HIDS)/nedostatka mevalonat kinaze (engl. *Mevalonate kinase deficiency*, MKD),
 - obiteljska mediteranska groznica (engl. *Familial Mediterranean fever*, FMF).
- Stillova bolest uključujući Stillovu bolest odrasle dobi (SBOD) i sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA)
- urični artritis

Više informacija o svakoj od ovih bolesti navedeno je u nastavku.

Sindromi periodičnih vrućica

Ilaris se primjenjuje u odraslih osoba i djece u dobi od 2 i više godina za liječenje sljedećeg:

- periodičnih sindroma povezanih s kriptirinom (CAPS) – to je skupina autoinflamatornih bolesti koja uključuje:
 - Muckle-Wellsov sindrom (MWS),
 - Neonatalna multisistemska upalna bolest, koja se naziva i kroničnim infantilnim neurokutanim artikularnim sindromom,
 - Teške oblike obiteljskog autoinflamatornog sindroma povezanog s hladnoćom / obiteljske urtikarije povezane s hladnoćom koji imaju znakove i simptome izraženije nego hladnoćom uzrokovanog urtikarijskog kožnog osipa.
- periodičnog sindroma povezanog s receptorom faktora nekroze tumora (TRAPS)
- sindroma hiperimunoglobulina D (HIDS) koji se naziva i nedostatkom mevalonat kinaze (MKD)
- obiteljske mediteranske groznice (FMF): Ilaris se koristi za liječenje FMF-a. Ilaris se može koristiti zajedno s kolhicinom, kada je primjereno.

Kod bolesnika sa sindromima periodičnih vrućica (CAPS-om, TRAPS-om, HIDS/MKD-om i FMF-om), tijelo proizvodi previše IL-1 beta. To može uzrokovati vrućicu, glavobolju, umor, kožni osip ili bol u zglobovima i mišićima. Blokiranjem aktivnosti IL-1 beta Ilaris može ublažiti te simptome.

Stilova bolest

Ilaris se koristi u odraslih, adolescenata i djece za liječenje aktivne Stilove bolesti uključujući Stilovu bolest odrasle dobi (SBOD) i sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA) u bolesnika u dobi od 2 i više godina ako druge terapije nisu dovoljno dobro djelovale. Ilaris se može koristiti sam ili u kombinaciji s metotreksatom.

Stilova bolest, uključujući SJIA-u i SBOD, je upalna bolest koja može uzrokovati bol, oticanje i upalu jednog ili više zglobova, kao i osip i vrućicu. Proinflamatorni protein koji se zove IL-1 beta igra važnu ulogu u upalnim procesima kod Stilove bolesti. Ilaris blokira aktivnosti IL-1 beta, što može ublažiti znakove i simptome Stilove bolesti.

Urični artritis

Ilaris se primjenjuje kod odraslih osoba za liječenje simptoma učestalih napada uričnog artritisa ako ostale terapije nisu dovoljno dobro djelovale.

Urični artritis je uzrokovan stvaranjem kristala urata u tijelu. Ti kristali uzrokuju prekomjerno stvaranje IL-1 beta, što pak može dovesti do iznenadne teške boli, crvenila, vrućine i oticanja zgloba (to se zove napad uričnog artritisa). Blokiranjem aktivnosti IL-1 beta Ilaris može dovesti do poboljšanja tih simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ilaris

Nemojte primjenjivati Ilaris

- ako ste alergični na kanakinumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate, ili sumnjate da imate, aktivnu i tešku infekciju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Ilaris ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:

- ako trenutno imate infekciju ili ste imali opetovane infekcije ili stanje kao što je utvrđena niska razina leukocita zbog koje ste skloniji infekcijama.
- ako imate ili ste ikad imali tuberkulozu ili izravan kontakt s osobom s aktivnom infekcijom tuberkuloze. Vaš liječnik može provjeriti imate li tuberkulozu korištenjem specifičnog testa.
- ako imate znakove poremećaja jetre kao što su žutilo kože i očiju, mučnina, gubitak apetita, zatamnjena mokraća ili svjetla stolica.
- ako trebate ikakva cjepiva. Preporučuje se da izbjegavate cijepljenje vrstom cjepiva koje se naziva živim cjepivom dok se liječite Ilarisom (pogledajte također „Drugi lijekovi i Ilaris“).

- Ovaj lijek sadrži 0,4 mg polisorbata 80 u 1 ml otopine za injekciju. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

Odmah se obratite svojem liječniku

- ako ste ikada nakon primjene lijeka Ilaris imali neuobičajen, rasprostranjen osip ili ljuštenje kože.
Ozbiljna kožna reakcija, DRESS (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima), rijetko je prijavljena u vezi s liječenjem lijekom Ilaris, pretežno u bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritismom (sJIA). Odmah potražite liječničku pomoć ako uočite neuobičajen, rasprostranjen osip, koji se može javiti zajedno s visokom tjelesnom temperaturom i povećanim limfnim čvorovima.

Stillova bolest

- U bolesnika sa Stillovom bolešću može se razviti stanje koje se naziva sindrom aktivacije makrofaga, a koje može biti opasno po život. Liječnik će pratiti Vaše stanje radi čimbenika koji su mogući okidači sindroma aktivacije makrofaga a uključuju infekcije i ponovnu aktivaciju osnovne Stillove bolesti (naglo pogoršanje).

Sljedivost

Svaki put kada Vi/Vaše dijete dobijete novo pakiranje Ilarisa, važno je da zabilježite naziv lijeka i datum primjene zajedno s brojem serije i čuvate te podatke na sigurnom mjestu.

Djeca i adolescenti

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA:** Ilaris se može koristiti u djece u dobi od 2 i više godina.
- **Urični artritis:** Ilaris se ne preporučuje za djecu ili adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Ilaris

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- **Živa cjepiva:** preporučuje se da izbjegavate cijepljenje vrstom cjepiva koje se naziva živim cjepivom dok se liječite Ilarisom. Liječnik će Vam možda htjeti provjeriti anamnezu cijepljenja i dati Vam cjepiva koja ste propustili prije nego što započnete liječenje Ilarisom. Ako Vam je potrebno živo cjepivo nakon što započnete liječenje Ilarisom, obratite se liječniku za savjet. Živo cjepivo se obično daje nakon što je proteklo 3 mjeseca od Vaše posljednje injekcije Ilarisa i 3 mjeseca prije sljedeće injekcije.
- Lijekovi koji se nazivaju inhibitorima tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF), kao što su etanercept, adalimumab ili infliksimab. Oni se primjenjuju uglavnom kod reumatskih i autoimunih bolesti. Ne smiju se primjenjivati s Ilarisom zato što bi to moglo povećati rizik od infekcija.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

- Preporučuje se da izbjegavate trudnoću i obvezno koristite odgovarajuću kontracepciju dok primjenjujete Ilaris te najmanje 3 mjeseca nakon posljednje terapije Ilarisom. Važno je da obavijestite svog liječnika ako ste trudni, ako mislite da biste mogli biti trudni ili ako planirate imati dijete. Vaš liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima primjene Ilarisa tijekom trudnoće.
- Ako ste primili kanakinumab tijekom trudnoće, važno je da o tome obavijestite djetetovog liječnika ili medicinsku sestru prije nego Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva dok ne prođe najmanje 16 tjedana od Vaše zadnje doze kanakinumaba koju ste primili prije poroda.
- Nije poznato izlučuje li se Ilaris u majčino mlijeko. Liječnik će razgovarati s Vama o potencijalnim rizicima primjene Ilarisa prije dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječenje Ilarisom može Vam uzrokovati osjećaj vrtnje (omaglica ili vrtoglavica) ili intenzivan umor (asteniju). To treba imati na umu kada razmatrate svoju sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju prosudbu ili motoričke sposobnosti. Ako osjećate da Vam se vrti ili se osjećate umorno, nemojte voziti ili koristiti bilo kakve alate ili strojeve dok se opet ne budete osjećali normalno.

3. Kako primjenjivati Ilaris

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Obavijestite svog liječnika o svom stanju i svim simptomima prije nego što upotrijebite ili dobijete Ilaris (vidjeti dio 2). Liječnik može odlučiti odgoditi ili prekinuti Vaše liječenje, ali samo ako to bude nužno.

Ilaris je namijenjen za supkutanu (potkožnu) primjenu. To znači da se ubrizgava kroz kratku iglu u masno tkivo ispod kože.

Ako imate urični artritis, Vaše će liječenje nadzirati liječnik sa specijalističkom izobrazbom. Ilaris smije ubrizgavati samo zdravstveni djelatnik.

Ako imate CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ili Stillovu bolest (SBOD ili SJIA), možete si sami ubrizgavati Ilaris nakon odgovarajuće obuke, ili Vam ga može ubrizgavati njegovatelj.

Koliko Ilarisa primijeniti

Periodički sindromi povezani s kriopirinom (CAPS)

Preporučena početna doza Ilarisa je temeljena na tjelesnoj težini:

- *Odrasle osobe i djeca u dobi od 4 i više godina*
 - 150 mg za bolesnike tjelesne težine veće od 40 kg
 - 2 mg/kg za bolesnike tjelesne težine između 15 kg i 40 kg
 - 4 mg/kg za bolesnike tjelesne težine između 7,5 kg i ispod 15 kg
- *Djeca od dobi od 2 ili 3 godine*
 - 4 mg/kg za bolesnike tjelesne težine 7,5 kg ili više

Svaki 8 tjedana ubrizgava se jedna doza.

- Ako niste dovoljno dobro odgovorili na liječenje nakon 7 dana, Vaš liječnik može primijeniti doze od 150 mg ili 2 mg/kg.
- Ako ste dovoljno dobro odgovorili na drugu dozu, Vaše će se liječenje nastaviti s 300 mg ili 4 mg/kg svaki 8 tjedana.
- Ako ne odgovorite dovoljno dobro na drugu dozu, može Vam se dati treća doza Ilarisa od 300 mg ili 4 mg/kg.
- Ako ste odgovorili dovoljno dobro na treću dozu, Vaše će se liječenje nastaviti pri dozi od 600 mg ili 8 mg/kg svaki 8 tjedana.

Za djecu koja su dobila početnu dozu od 4 mg/kg i koja nisu imala dovoljno dobar odgovor nakon 7 dana, liječnik može dati drugu dozu od 4 mg/kg. Ako dijete ima dovoljno dobar odgovor na nju, liječenje se može nastaviti s dozom od 8 mg/kg svaki 8 tjedana.

Periodični sindrom povezan s receptorom faktora nekroze tumora (TRAPS), sindrom hiperimunoglobulina D (HIDS)/nedostatak mevalonat kinaze (MKD) i obiteljska mediteranska groznica (FMF)

Preporučena početna doza Ilarisa je temeljena na tjelesnoj težini:

- *Odrasli i djeca u dobi od 2 i više godina*
 - 150 mg za bolesnike koji su teži od 40 kg
 - 2 mg/kg za bolesnike tjelesne težine između 7,5 kg i manje od 40 kg

Svaka 4 tjedna ubrizgava se jedna doza Ilarisa.

- Ako niste dovoljno dobro odgovorili na liječenje nakon 7 dana, liječnik Vam može dati još jednu dozu od 150 mg ili 2 mg/kg.
- Ako ste na to dovoljno dobro odgovorili, Vaše će se liječenje nastaviti s 300 mg ili 4 mg/kg svaka 4 tjedna.

Stillova bolest (SJIA i SBOD)

Preporučena doza Ilarisa za bolesnike sa Stillovom bolešću tjelesne težine od 7,5 kg i više je 4 mg/kg (do najviše 300 mg). Svaka 4 tjedna ubrizgava se jedna doza Ilarisa .

Urični artritis

Vaš liječnik će razgovarati s Vama o potrebi započinjanja ili prilagođavanja terapije za snižavanje urata kako bi se smanjila razina mokraćne kiseline u Vašoj krvi.

Preporučena doza Ilarisa za odrasle bolesnike s uričnim artritisom je 150 mg i daje se kao jednokratna doza u vrijeme napada uričnog artritisa.

Ako Vam je potrebna još jedna terapija Ilarisom, a zadnja doza Vam je pomogla, morate pričekati namanje 12 tjedana prije sljedeće doze.

Ako sami sebi ili bolesniku dajete injekciju Ilarisa

Ako ste bolesnik koji ima CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ili Stillovu bolest (SBOD ili SJIA), ili osoba koja neguje bolesnika s jednim od navedenih stanja, možete sami primijeniti injekcije Ilarisa nakon odgovarajuće obuke iz pravilne tehnike davanja injekcije.

- Bolesnik ili njegovatelj i liječnik moraju zajedno odlučiti tko će primijeniti injekcije Ilarisa.
- Liječnik ili medicinska sestra pokazat će kako se primjenjuju injekcije Ilarisa.
- Ne pokušavajte sami primijeniti injekciju ako niste pravilno obučeni ili ako niste sigurni kako to učiniti.
- Ilaris 150 mg/ml otopina za injekciju dostupna je u bočici za jednokratnu primjenu namijenjenoj za individualnu uporabu.
- Nikada nemojte ponovno upotrijebiti preostalu otopinu.

Za upute o primjeni injekcija Ilarisa, pročitajte odjeljak „Upute za uporabu“ na kraju ove upute. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Koliko dugo primjenjivati Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ili Stillova bolest (SBOD ili SJIA):** trebate nastaviti primjenjivati Ilaris dokle god Vam to liječnik kaže.
- **Urični artritis:** Ako imate napad uričnog artritisa, dobit ćete jednokratnu dozu Ilarisa. Ako doživite novi napad, Vaš liječnik može razmotriti primjenu nove doze Ilarisa, ali ne prije nego što protekne 12 tjedana od prethodne doze.

Ako primijenite više Ilarisa nego što ste trebali

Ako slučajno ubrizgate više Ilarisa od preporučene doze, mala je vjerojatnost da će to biti ozbiljno, ali trebate čim prije obavijestiti svoga liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili primijeniti Ilaris

Ako imate CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ili Stillovu bolest (SBOD ili SJIA) i zaboravili ste ubrizgati dozu Ilarisa, ubrizgajte sljedeću dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte s liječnikom kada biste trebali ubrizgati sljedeću dozu. Nakon toga trebate nastaviti s injekcijama u preporučenim intervalima kao i ranije.

Ako prestanete primjenjivati Ilaris

Prestanak liječenja Ilarisom može uzrokovati pogoršanje Vašeg stanja. Nemojte prestati primjenjivati Ilaris osim ako Vam to ne savjetuje Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- Vrućica koja traje dulje od 3 dana ili bilo koji drugi simptomi koji mogu ukazivati na ozbiljnu infekciju. Oni uključuju drhtanje, zimicu, malaksalost, gubitak apetita, tupe bolove u tijelu, obično povezane s iznenadnim nastupom bolesti, grlobolju ili čireve u ustima, kašalj, sluz, bol u grudima, poteškoće s disanjem, bol u uhu, produljenu glavobolju ili lokalizirano crvenilo, toplinu ili oticanje kože ili upalu vezivnog tkiva (celulitis). Razlog tih simptoma može biti ozbiljna infekcija, neuobičajena infekcija (oportunistička infekcija) ili može biti povezan s niskim razinama bijelih krvnih stanica (što se zove leukopenija ili neutropenija). Liječnik Vam može redovito kontrolirati krv ako to bude smatrao potrebnim.
- Alergijske reakcije s osipom i svrbežom te moguće i koprivnjačom, poteškoće s disanjem ili gutanjem, omaglica, neuobičajeno osjećanje otkucaja srca (palpitacije) ili niski krvni tlak.

Ostale nuspojave Ilarisa uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Infekcije bilo koje vrste. One mogu uključivati:
 - Respiratorne infekcije kao što su infekcija dišnih puteva, gripa, grlobolja, curenje nosa, začepljen nos, kihanje, osjećaj pritiska ili boli u obrazima ili čelu s vrućicom ili bez nje (pneumonija, bronhitis, influenza, sinusitis, rinitis, faringitis, tonzilitis, nazofaringitis, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava).
 - Druge infekcije kao što su infekcija uha, kožna infekcija (celulitis), bol u želucu i osjećaj mučnine (gastroenteritis) te bolno i učestalo mokrenje s vrućicom ili bez nje (infekcija mokraćnog sustava).
- Bol u gornjem dijelu trbuha.
- Bol u zglobovima (artralgija).
- Smanjenje razine bijelih krvnih stanica (leukopenija).
- Poremećeni rezultati testa bubrežne funkcije (smanjeni bubrežni klirens kreatinina, proteinurija).
- Reakcije na mjestu primjene injekcije (kao što su crvenilo, oticanje, toplina i svrbež).

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Gljivična infekcija rodnice kandidom (vulvovaginalna kandidijaza).
- Osjećaj omaglice, vrtnje (omaglica ili vrtoglavica).
- Bol u leđima ili mišićima.
- Osjećaj slabosti ili jakog umora (umor, astenija).
- Smanjenje razine bijelih krvnih stanica koje pomažu spriječiti infekciju (neutropenija).
- Poremećene razine triglicerida u Vašoj krvi (poremećaj metabolizma lipida).
- Poremećeni rezultati testa jetrene funkcije (povišene transaminaze) ili visoka razina bilirubina u krvi, sa žutilom kože i očiju ili bez njega (hiperbilirubinemija).

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Žgaravica (gastroezofagealna refluksna bolest).
- Smanjenje razine krvnih stanica koje pomažu spriječiti krvarenje (trombocita).

Odmah se obratite svom liječniku ili liječniku vašeg djeteta ako primijetite bilo koji od tih simptoma.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ilaris

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji nakon „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nakon što ste proboli čep bočice, otopinu je potrebno odmah upotrijebiti za pripremu injekcije.
- Nemojte upotrijebiti ovaj lijek ako primijetite da otopina nije bistra do opalescentna ili ako sadrži čestice.
- Sav neiskorišteni lijek treba baciti nakon izvlačenja doze.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ilaris sadrži

- Djelatna tvar je kanakinumab. Jedna bočica sadrži 150 mg kanakinumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su manitol, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (pogledajte dio 2), voda za injekcije.

Kako Ilaris izgleda i sadržaj pakiranja

- Ilaris se isporučuje kao otopina za injekciju u staklenoj bočici od 2 ml.
- Otopina je bistra do opalescentna tekućina. Bezbojna je do blago smečkasto-žuta. Nemojte koristiti tekućinu ako sadrži lako vidljive čestice, ako je zamućena ili izrazito smeđa.
- Ilaris je dostupan u pakiranjima koja sadrže jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Irska

Proizvođač

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu Ilaris otopine za injekciju

Pročitajte ove upute do kraja prije primjene injekcije.

- Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju dok Vas zdravstveni djelatnik nije tome podučio.
- Pogledajte također dio 3, „Ako sami sebi ili bolesniku dajete injekciju Ilarisa“.

Osnovna priprema

- Pronađite čisto mjesto na kojem ćete pripremiti i dati si injekciju.
- Operite ruke sapunom i vodom, zatim ih osušite čistim ručnikom.
- Nakon što izvadite bočicu iz hladnjaka, provjerite rok valjanosti na bočici. Nemojte upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti koji je naveden na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na posljednji dan navedenog mjeseca.
- Pustite da bočica odstoji 10 minuta neotvorena kako bi poprimila sobnu temperaturu. Ne pokušavajte zagrijavati bočicu. Pustite da se sama zagrije.
- Uvijek upotrebljavajte nove, neotvorene igle i štrcaljke. Ne dodirujte igle ili čep bočice.

Prikupite potrebne predmete

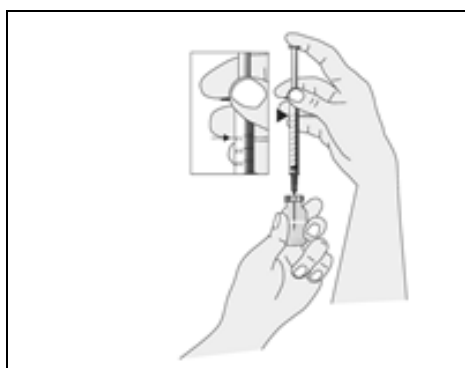
Uključeno u pakiranje

- jedna bočica Ilaris otopine za injekciju (čuvati u hladnjaku)

Nije uključeno u pakiranje

- jedna štrcaljka od 1,0 ml
- jedna igla (kao što je igla od 18 G ili 21 G x 50 mm ili slična, ovisno o tome što je dostupno na tržištu) za izvlačenje otopine iz bočice („igla za izvlačenje“).
- jedna 27 G x 13 mm (ili slična, ovisno o tome što je dostupno na tržištu) igla za injekciju („igla za injekciju“)
- jastučići natopljeni alkoholom
- čisti, suhi pamučni jastučići
- ljepljivi flaster
- odgovarajući spremnik za odlaganje upotrijebljenih igala, štrcaljki i bočica (spremnik za oštre predmete).

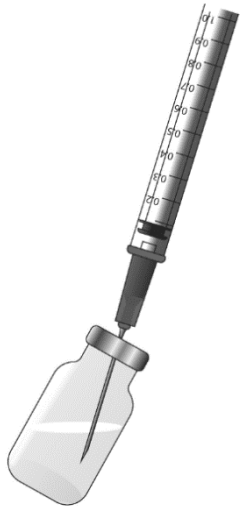
Priprema injekcije



1. Uklonite zaštinu kapicu s bočice Ilarisa. Ne dirajte čep bočice. Očistite gumeni čep bočice s jastučićem natopljenim alkoholom.

Otvorite omote koji sadrže štrcaljku i iglu za izvlačenje.

- Stavite iglu za izvlačenje na štrcaljku.
- Skinite kapicu s igle za izvlačenje.
- Gurnite iglu za izvlačenje u bočicu Ilaris otopine kroz središte gumenog čepa.

	2. Nagnite bočicu kako biste osigurali da se potrebna količina otopine može uvući u štrcaljku. NAPOMENA: Potrebna količina ovisi o dozi koju treba primijeniti. Osoba koja Vam pruža zdravstvenu skrb uputit će Vas u to koja je odgovarajuća količina za Vas. 3. Polako povucite klip štrcaljke do odgovarajuće oznake (za količinu koja će se primijeniti prema uputama zdravstvenog djelatnika), tako da se štrcaljka napuni Ilaris otopinom. Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka, uklonite mjehuriće prema uputama zdravstvenog djelatnika. Provjerite da je u štrcaljki odgovarajuća količina otopine. 4. Izvadite štrcaljku i iglu za izvlačenje iz bočice. (Moguće je da je u bočici ostalo nešto otopine.) Vratite kapicu na iglu za izvlačenje prema uputama zdravstvenog djelatnika ili ljekarnika. Maknite iglu za izvlačenje sa štrcaljke i odložite ju u spremnik za oštre predmete. 5. Otvorite omot koji sadrži iglu za injekciju i pričvrstite iglu na štrcaljku. Odmah nastavite s primjenom injekcije.
---	---

Davanje injekcije

	6. Odaberite mjesto na gornjem dijelu bedara, trbuhu, nadlaktici ili stražnjici. Nemojte koristiti područje na kojem je osip ili ozlijeđena koža, ili koje ima modrice ili krvčice. Ne ubrizgavajte u ožiljkasto tkivo budući da bi to moglo značiti da nećete dobiti sav svoj lijek. Izbjegavajte ubrizgavanje u venu. 7. Očistite mjesto primjene novim jastučićem natopljenim alkoholom. Pustite da se to područje osuši. Skinite kapicu s igle za injekciju. 8. Lagano uhvatite kožu na mjestu primjene. Držite štrcaljku pod kutom od 90 stupnjeva i jednim glatkim pokretom do kraja gurnite iglu okomito prema dolje u kožu.
	9. Držite iglu do kraja u koži i lagano potiskujte klip štrcaljke prema dolje dok se tijelo štrcaljke ne isprazni. Otpustite uštipnutu kožu i izvucite iglu ravno prema gore. Odložite iglu i štrcaljku u spremnik za oštre predmete bez vraćanja kapice ili vađenja igle.

Nakon injekcije

	10. Ne trljajte mjesto primjene. Ako dođe do krvarenja, stavite čisti, suhi pamučni jastučić na to područje i lagano pritišćite 1 do 2 minute ili dok se krvarenje ne zaustavi. Zatim stavite ljepljivi flaster.
	11. Sigurno odložite igle i štrcaljku u spremnik za oštre predmete ili prema uputama zdravstvenog djelatnika ili ljekarnika. Nikada nemojte ponovno upotrebljavati štrcaljke ili igle. 12. Pravilno odložite bočice koje sadrže preostalu Ilaris otopinu (ako je ima) prema uputama zdravstvenog djelatnika ili ljekarnika. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s lokalnim propisima. Nikada nemojte ponovno upotrebljavati preostalu otopinu. Čuvajte spremnik za oštre predmete izvan pogleda i dohvata djece. Odložite ga prema uputama zdravstvenog djelatnika ili ljekarnika.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ilaris 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici kanakinumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz ovu uputu, dobit ćete i karticu za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije koje su Vam potrebne prije i tijekom liječenja s lijekom Ilaris.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ilaris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ilaris
3. Kako primjenjivati Ilaris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ilaris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ilaris i za što se koristi

Što je Ilaris

Ilaris sadrži djelatnu tvar kanakinumab, monoklonsko protutijelo koje pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori interleukina. Ono blokira aktivnost tvari koja se naziva interleukin-1 beta (IL-1 beta) u tijelu, a koja je prisutna u povećanim razinama kod upalnih bolesti.

Za što se koristi Ilaris

Ilaris se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- sindromi periodičnih vrućica:
 - periodični sindromi povezani s kriopirinom (engl. *Cryopyrin-associated periodic syndromes*, CAPS),
 - periodični sindrom povezan s receptorom faktora nekroze tumora (engl. *Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome*, TRAPS),
 - sindrom hiperimunoglobulina D (engl. *Hyperimmunoglobulin D syndrome*, HIDS)/nedostatka mevalonat kinaze (engl. *Mevalonate kinase deficiency*, MKD),
 - obiteljska mediteranska groznica (engl. *Familial Mediterranean fever*, FMF).
- Stillova bolest uključujući Stillovu bolest odrasle dobi (SBOD) i sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA)
- urični artritis

Više informacija o svakoj od ovih bolesti navedeno je u nastavku.

Sindromi periodičnih vrućica

Ilaris se primjenjuje u odraslih osoba i djece u dobi od 2 i više godina za liječenje sljedećeg:

- periodičnih sindroma povezanih s kriptirinom (CAPS) – to je skupina autoinflamatornih bolesti koja uključuje:
 - Muckle-Wellsov sindrom (MWS),
 - Neonatalna multisistemska upalna bolest, koja se naziva i kroničnim infantilnim neurokutanim artikularnim sindromom,
 - Teške oblike obiteljskog autoinflamatornog sindroma povezanog s hladnoćom / obiteljske urtikarije povezane s hladnoćom koji imaju znakove i simptome izraženije nego hladnoćom uzrokovanog urtikarijskog kožnog osipa.
- periodičnog sindroma povezanog s receptorom faktora nekroze tumora (TRAPS)
- sindroma hiperimunoglobulina D (HIDS) koji se naziva i nedostatkom mevalonat kinaze (MKD)
- obiteljske mediteranske groznice (FMF): Ilaris se koristi za liječenje FMF-a. Ilaris se može koristiti zajedno s kolhicinom, kada je primjereno.

Kod bolesnika sa sindromima periodičnih vrućica (CAPS-om, TRAPS-om, HIDS/MKD-om i FMF-om), tijelo proizvodi previše IL-1 beta. To može uzrokovati vrućicu, glavobolju, umor, kožni osip ili bol u zglobovima i mišićima. Blokiranjem aktivnosti IL-1 beta Ilaris može ublažiti te simptome.

Stilova bolest

Ilaris se koristi u odraslih, adolescenata i djece za liječenje aktivne Stilove bolesti uključujući Stilovu bolest odrasle dobi (SBOD) i sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA) u bolesnika u dobi od 2 i više godina ako druge terapije nisu dovoljno dobro djelovale. Ilaris se može koristiti sam ili u kombinaciji s metotreksatom.

Stilova bolest, uključujući SJIA-u i SBOD, je upalna bolest koja može uzrokovati bol, oticanje i upalu jednog ili više zglobova, kao i osip i vrućicu. Proinflamatorni protein koji se zove IL-1 beta igra važnu ulogu u upalnim procesima kod Stilove bolesti. Ilaris blokira aktivnosti IL-1 beta, što može ublažiti znakove i simptome Stilove bolesti.

Urični artritis

Ilaris se primjenjuje kod odraslih osoba za liječenje simptoma učestalih napada uričnog artritisa ako ostale terapije nisu dovoljno dobro djelovale.

Urični artritis je uzrokovan stvaranjem kristala urata u tijelu. Ti kristali uzrokuju prekomjerno stvaranje IL-1 beta, što pak može dovesti do iznenadne teške boli, crvenila, vrućine i oticanja zgloba (to se zove napad uričnog artritisa). Blokiranjem aktivnosti IL-1 beta Ilaris može dovesti do poboljšanja tih simptoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ilaris

Nemojte primjenjivati Ilaris

- ako ste alergični na kanakinumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate, ili sumnjate da imate, aktivnu i tešku infekciju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Ilaris ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:

- ako trenutačno imate infekciju ili ste imali opetovane infekcije ili stanje kao što je utvrđena niska razina leukocita zbog koje ste skloniji infekcijama.
- ako imate ili ste ikad imali tuberkulozu ili izravan kontakt s osobom s aktivnom infekcijom tuberkuloze. Vaš liječnik može provjeriti imate li tuberkulozu korištenjem specifičnog testa.
- ako imate znakove poremećaja jetre kao što su žutilo kože i očiju, mučnina, gubitak apetita, zatamnjena mokraća ili svjetla stolica.
- ako trebate ikakva cjepiva. Preporučuje se da izbjegavate cijepljenje vrstom cjepiva koje se naziva živim cjepivom dok se liječite Ilarisom (pogledajte također „Drugi lijekovi i Ilaris“).

- Ovaj lijek sadrži 0,4 mg polisorbata 80 u 1 ml otopine za injekciju. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

Odmah se obratite svojem liječniku

- ako ste ikada nakon primjene lijeka Ilaris imali neuobičajen, rasprostranjen osip ili ljuštenje kože.
Ozbiljna kožna reakcija, DRESS (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima), rijetko je prijavljena u vezi s liječenjem lijekom Ilaris, pretežno u bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (sJIA). Odmah potražite liječničku pomoć ako uočite neuobičajen, rasprostranjen osip, koji se može javiti zajedno s visokom tjelesnom temperaturom i povećanim limfnim čvorovima.

Stillova bolest

- U bolesnika sa Stillovom bolešću može se razviti stanje koje se naziva sindrom aktivacije makrofaga, a koje može biti opasno po život. Liječnik će pratiti Vaše stanje radi čimbenika koji su mogući okidači sindroma aktivacije makrofaga a uključuju infekcije i ponovnu aktivaciju osnovne Stillove bolesti (naglo pogoršanje).

Sljedivost

Svaki put kada Vi/Vaše dijete dobijete novo pakiranje Ilarisa, važno je da zabilježite naziv lijeka i datum primjene zajedno s brojem serije i čuvate te podatke na sigurnom mjestu.

Djeca i adolescenti

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA:** Ilaris se može koristiti u djece u dobi od 2 i više godina.
- **Urični artritis:** Ilaris se ne preporučuje za djecu ili adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Ilaris

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- **Živa cjepiva:** preporučuje se da izbjegavate cijepljenje vrstom cjepiva koje se naziva živim cjepivom dok se liječite Ilarisom. Liječnik će Vam možda htjeti provjeriti anamnezu cijepljenja i dati Vam cjepiva koja ste propustili prije nego što započnete liječenje Ilarisom. Ako Vam je potrebno živo cjepivo nakon što započnete liječenje Ilarisom, obratite se liječniku za savjet. Živo cjepivo se obično daje nakon što je proteklo 3 mjeseca od Vaše posljednje injekcije Ilarisa i 3 mjeseca prije sljedeće injekcije.
- Lijekovi koji se nazivaju inhibitorima tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF), kao što su etanercept, adalimumab ili infliksimab. Oni se primjenjuju uglavnom kod reumatskih i autoimunih bolesti. Ne smiju se primjenjivati s Ilarisom zato što bi to moglo povećati rizik od infekcija.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

- Preporučuje se da izbjegavate trudnoću i obvezno koristite odgovarajuću kontracepciju dok primjenjujete Ilaris te najmanje 3 mjeseca nakon posljednje terapije Ilarisom. Važno je da obavijestite svog liječnika ako ste trudni, ako mislite da biste mogli biti trudni ili ako planirate imati dijete. Vaš liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima primjene Ilarisa tijekom trudnoće.
- Ako ste primili kanakinumab tijekom trudnoće, važno je da o tome obavijestite djetetovog liječnika ili medicinsku sestru prije nego Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva dok ne prođe najmanje 16 tjedana od Vaše zadnje doze kanakinumaba koju ste primili prije poroda.
- Nije poznato izlučuje li se Ilaris u majčino mlijeko. Liječnik će razgovarati s Vama o potencijalnim rizicima primjene Ilarisa prije dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječenje Ilarisom može Vam uzrokovati osjećaj vrtnje (omaglica ili vrtoglavica) ili intenzivan umor (asteniju). To treba imati na umu kada razmatrate svoju sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju prosudbu ili motoričke sposobnosti. Ako osjećate da Vam se vrti ili se osjećate umorno, nemojte voziti ili koristiti bilo kakve alate ili strojeve dok se opet ne budete osjećali normalno.

3. Kako primjenjivati Ilaris

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Obavijestite svog liječnika o svom stanju i svim simptomima prije nego što upotrijebite ili dobijete Ilaris (vidjeti dio 2). Liječnik može odlučiti odgoditi ili prekinuti Vaše liječenje, ali samo ako to bude nužno.

Ilaris je namijenjen za supkutanu (potkožnu) primjenu. To znači da se ubrizgava kroz kratku iglu u masno tkivo ispod kože.

Ako imate urični artritis, Vaše će liječenje nadzirati liječnik sa specijalističkom izobrazbom. Ilaris smije ubrizgavati samo zdravstveni djelatnik.

Ako imate CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ili Stillovu bolest (SBOD ili SJIA) i imate 12 ili više godina i tjelesnu težinu veću od 40 kg, možete si sami ubrizgavati Ilaris nakon odgovarajuće obuke, ili Vam ga može ubrizgavati njegovatelj.

Koliko Ilarisa primijeniti

Periodički sindromi povezani s kriopirinom (CAPS)

Preporučena početna doza Ilarisa je:

- *Odrasle osobe i djeca u dobi od 4 i više godina*
 - 150 mg za bolesnike tjelesne težine veće od 40 kg
 - 2 mg/kg za bolesnike tjelesne težine između 15 kg i 40 kg
 - 4 mg/kg za bolesnike tjelesne težine između 7,5 kg i ispod 15 kg
- *Djeca od dobi od 2 ili 3 godine*
 - 4 mg/kg za bolesnike tjelesne težine 7,5 kg ili više

Svaki 8 tjedana ubrizgava se jedna doza.

- Ako niste dovoljno dobro odgovorili na liječenje nakon 7 dana, Vaš liječnik može primijeniti doze od 150 mg ili 2 mg/kg.
- Ako ste dovoljno dobro odgovorili na drugu dozu, Vaše će se liječenje nastaviti s 300 mg ili 4 mg/kg svaki 8 tjedana.
- Ako ne odgovorite dovoljno dobro na drugu dozu, može Vam se dati treća doza Ilarisa od 300 mg ili 4 mg/kg.
- Ako ste odgovorili dovoljno dobro na treću dozu, Vaše će se liječenje nastaviti pri dozi od 600 mg ili 8 mg/kg svaki 8 tjedana.

Za djecu koja su dobila početnu dozu od 4 mg/kg i koja nisu imala dovoljno dobar odgovor nakon 7 dana, liječnik može dati drugu dozu od 4 mg/kg. Ako dijete ima dovoljno dobar odgovor na nju, liječenje se može nastaviti s dozom od 8 mg/kg svaki 8 tjedana.

Periodični sindrom povezan s receptorom faktora nekroze tumora (TRAPS), sindrom hiperimunoglobulina D (HIDS)/nedostatak mevalonat kinaze (MKD) i obiteljska mediteranska groznica (FMF)

Preporučena početna doza Ilarisa je:

- *Odrasli i djeca u dobi od 2 i više godina*
 - 150 mg za bolesnike koji su teži od 40 kg
 - 2 mg/kg za bolesnike tjelesne težine između 7,5 kg i manje od 40 kg

Svaka 4 tjedna ubrizgava se jedna doza Ilarisa.

- Ako niste dovoljno dobro odgovorili na liječenje nakon 7 dana, liječnik Vam može dati još jednu dozu od 150 mg ili 2 mg/kg.
- Ako ste na to dovoljno dobro odgovorili, Vaše će se liječenje nastaviti s 300 mg ili 4 mg/kg svaka 4 tjedna.

Stillova bolest (SJIA i SBOD)

Preporučena doza Ilarisa za bolesnike sa Stillovom bolešću tjelesne težine od 7,5 kg i više je 4 mg/kg (do najviše 300 mg). Svaka 4 tjedna ubrizgava se jedna doza Ilarisa .

Urični artritis

Vaš liječnik će razgovarati s Vama o potrebi započinjanja ili prilagođavanja terapije za snižavanje urata kako bi se smanjila razina mokraćne kiseline u Vašoj krvi.

Preporučena doza Ilarisa za odrasle bolesnike s uričnim artritisom je 150 mg i daje se kao jednokratna doza u vrijeme napada uričnog artritisa.

Ako Vam je potrebna još jedna terapija Ilarisom, a zadnja doza Vam je pomogla, morate pričekati namanje 12 tjedana prije sljedeće doze.

Ako sami sebi ili bolesniku dajete injekciju Ilarisa

Ako ste bolesnik u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine veće od 40 kg koji ima CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ili Stillovu bolest (SBOD ili SJIA), ili osoba koja neguje bolesnika s jednim od navedenih stanja, možete sami primijeniti injekcije Ilarisa nakon odgovarajuće obuke iz pravilne tehnike davanja injekcije. Adolescentni bolesnici mogu zahtijevati nadzor odraslog njegovatelja prilikom samoinjekcije.

- Bolesnik ili njegovatelj i liječnik moraju zajedno odlučiti tko će primijeniti injekcije Ilarisa.
- Liječnik ili medicinska sestra pokazat će kako se primjenjuju injekcije Ilarisa.
- Ne pokušavajte sami primijeniti injekciju ako niste pravilno obučeni ili ako niste sigurni kako to učiniti.
- Ilaris 150 mg otopina za injekciju dostupna je u napunjenoj brizgalici za jednokratnu primjenu koja je namijenjena za individualnu uporabu.

Za upute o primjeni injekcija Ilarisa, pročitajte odlomak „Upute za uporabu Ilaris 150 mg SensoReady brizgalice“ na kraju ove upute. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Koliko dugo primjenjivati Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ili Stillova bolest (SBOD ili SJIA):** trebate nastaviti primjenjivati Ilaris dokle god Vam to liječnik kaže.
- **Urični artritis:** Ako imate napad uričnog artritisa, dobit ćete jednokratnu dozu Ilarisa. Ako doživite novi napad, Vaš liječnik može razmotriti primjenu nove doze Ilarisa, ali ne prije nego što protekne 12 tjedana od prethodne doze.

Ako primijenite više Ilarisa nego što ste trebali

Ako slučajno ubrizgate više Ilarisa od preporučene doze, mala je vjerojatnost da će to biti ozbiljno, ali trebate čim prije obavijestiti svoga liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili primijeniti Ilaris

Ako imate CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ili Stillovu bolest (SBOD ili SJIA) i zaboravili ste ubrizgati dozu Ilarisa, ubrizgajte sljedeću dozu čim se sjetite. Zatim razgovarajte s liječnikom kada biste trebali ubrizgati sljedeću dozu. Nakon toga trebate nastaviti s injekcijama u preporučenim intervalima kao i ranije.

Ako prestanete primjenjivati Ilaris

Prestanak liječenja Ilarisom može uzrokovati pogoršanje Vašeg stanja. Nemojte prestati primjenjivati Ilaris osim ako Vam to ne savjetuje Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- Vrućica koja traje dulje od 3 dana ili bilo koji drugi simptomi koji mogu ukazivati na ozbiljnu infekciju. Oni uključuju drhtanje, zimicu, malaksalost, gubitak apetita, tupe bolove u tijelu, obično povezane s iznenadnim nastupom bolesti, grlobolju ili čireve u ustima, kašalj, sluz, bol u grudima, poteškoće s disanjem, bol u uhu, produljenu glavobolju ili lokalizirano crvenilo, toplinu ili oticanje kože ili upalu vezivnog tkiva (celulitis). Razlog tih simptoma može biti ozbiljna infekcija, neuobičajena infekcija (oportunistička infekcija) ili može biti povezan s niskim razinama bijelih krvnih stanica (što se zove leukopenija ili neutropenija). Liječnik Vam može redovito kontrolirati krv ako to bude smatrao potrebnim.
- Alergijske reakcije s osipom i svrbežom te moguće i koprivnjačom, poteškoće s disanjem ili gutanjem, omaglica, neuobičajeno osjećanje otkucaja srca (palpitacije) ili niski krvni tlak.

Ostale nuspojave Ilarisa uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Infekcije bilo koje vrste. One mogu uključivati:
 - Respiratorne infekcije kao što su infekcija dišnih puteva, gripa, grlobolja, curenje nosa, začepljen nos, kihanje, osjećaj pritiska ili boli u obrazima ili čelu s vrućicom ili bez nje (pneumonija, bronhitis, influenza, sinusitis, rinitis, faringitis, tonzilitis, nazofaringitis, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava).
 - Druge infekcije kao što su infekcija uha, kožna infekcija (celulitis), bol u želucu i osjećaj mučnine (gastroenteritis) te bolno i učestalo mokrenje s vrućicom ili bez nje (infekcija mokraćnog sustava).
- Bol u gornjem dijelu trbuha.
- Bol u zglobovima (artralgija).
- Smanjenje razine bijelih krvnih stanica (leukopenija).
- Poremećeni rezultati testa bubrežne funkcije (smanjeni bubrežni klirens kreatinina, proteinurija).
- Reakcije na mjestu primjene injekcije (kao što su crvenilo, oticanje, toplina i svrbež).

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Gljivična infekcija rodnice kandidom (vulvovaginalna kandidijaza).
- Osjećaj omaglice, vrtnje (omaglica ili vrtoglavica).
- Bol u leđima ili mišićima.
- Osjećaj slabosti ili jakog umora (umor, astenija).
- Smanjenje razine bijelih krvnih stanica koje pomažu spriječiti infekciju (neutropenija).
- Poremećene razine triglicerida u Vašoj krvi (poremećaj metabolizma lipida).
- Poremećeni rezultati testa jetrene funkcije (povišene transaminaze) ili visoka razina bilirubina u krvi, sa žutilom kože i očiju ili bez njega (hiperbilirubinemija).

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Žgaravica (gastroezofagealna refluksna bolest).
- Smanjenje razine krvnih stanica koje pomažu spriječiti krvarenje (trombocita).

Odmah se obratite svom liječniku ili liječniku vašeg djeteta ako primijetite bilo koji od tih simptoma.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ilaris

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti:

- ako tekućina sadrži vidljive čestice ili ako je izrazito smeđa.
- nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili na naljepnici brizgalice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- ako je lijek bio izvan hladnjaka (ispod 30 °C) duže od 14 dana.
- ako je sigurnosna naljepnica potrgana.
- ako brizgalica izgleda oštećeno.
- ako je brizgalica pala nakon što je poklopac uklonjen.

Napunjenu brizgalicu čuvati u originalnom pakiranju dok niste spremni za uporabu. To je radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Ne tresti.

Ako je potrebno, Ilaris kutija s brizgalicom može se čuvati ispod 30 °C do 14 dana.

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ilaris sadrži

- Djelatna tvar je kanakinumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg kanakinumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su manitol, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (pogledajte dio 2), voda za injekcije.

Kako Ilaris izgleda i sadržaj pakiranja

- Ilaris se isporučuje kao otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
- Otopina je bistra do opalescentna tekućina. Bezbojna je do blago smečkasto-žuta. Nemojte koristiti tekućinu ako sadrži vidljive čestice ili izrazito smeđa.
- Ilaris je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu brizgalicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Portugal

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu Ilaris 150 mg SensoReady brizgalice

kanakinumab

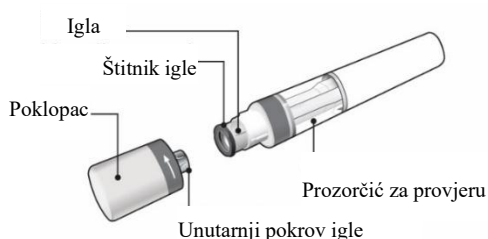


Pročitajte ove upute DO KRAJA prije nego što primijenite injekciju.

Svrha ovih uputa je da Vam pomognu pravilno ubrizgati lijek korištenjem Ilaris 150 mg SensoReady brizgalice.

Važno je da ne pokušavate dati injekciju sami sebi dok Vas odgovarajuće nisu poučili Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

Vaša Ilaris 150 mg SensoReady brizgalica:



Ilaris 150 mg SensoReady brizgalica prikazana s uklonjenim poklopcem. **Nemojte** uklanjati poklopac dok niste spremni ubrizgati lijek.

Čuvajte kutiju sa svojom brizgalicom u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C te izvan pogleda i dohvata djece.

Nakon vađenja Ilaris kutije sa brizgalicom iz hladnjaka, iskoristite unutar 14 dana, (ali ne kasnije od datuma isteka navedenog na kutiji) i ne čuvajte iznad 30 °C. Zapišite datum vađenja Ilaris kutije sa brizgalicom iz hladnjaka u prostor za datum na kutiji.

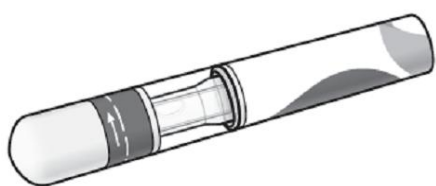
- **Nemojte** koristiti brizgalicu ako je bila izvan hladnjaka (ispod 30 °C) duže od 14 dana.
- **Nemojte** koristiti brizgalicu ako je bila čuvana iznad 30 °C.
- **Ne** zamrzavajte brizgalicu.
- Radi zaštite od svjetlosti, napunjenu brizgalicu čuvajte u originalnom pakiranju sve dok niste spremni za uporabu
- **Ne** tresite brizgalicu.
- **Nemojte** koristiti brizgalicu ako je pala nakon što je poklopac uklonjen.
- **Nemojte** koristiti brizgalicu ako ste osjetljivi na lateks.

Nakon vađenja kutije sa brizgalicom iz hladnjaka, treba je pustiti da dosegne sobnu temperaturu (ne više od 30 °C) tijekom 30 minuta.

Što Vam treba za injekciju:

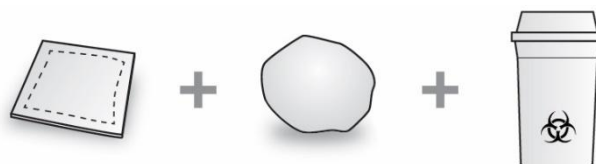
Uključeno u kutiju:

- Nova i neupotrijebljena Ilaris 150 mg SensoReady napunjena brizgalica

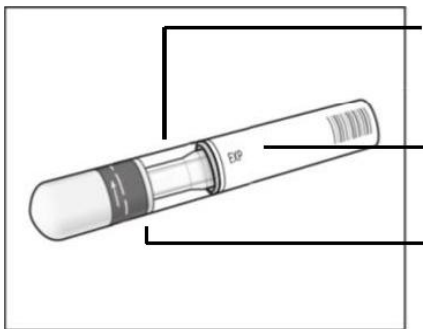


Nije uključeno u kutiju:

- Alkoholni tupfer.
- Pamučna vata ili gaza.
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta.



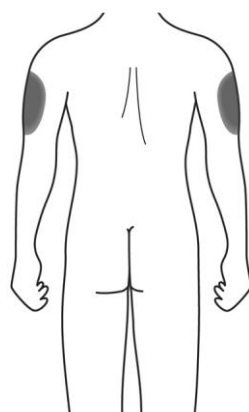
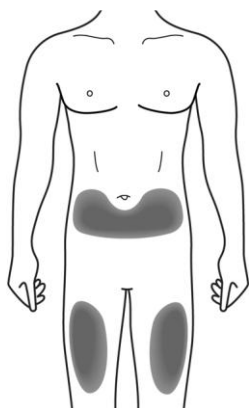
Prije primjene injekcije



1. Važne sigurnosne provjere prije nego što si date injekciju:

- Tekućina mora biti bistra do opalescentna. Boja tekućine može varirati od bezbojne do žućkaste.
- **Nemojte** upotrebljavati brizgalicu ako tekućina sadrži vidljive čestice ili ako je izrazito smeđa. Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno.
- **Nemojte** upotrebljavati brizgalicu ako je istekao rok valjanosti.
- **Nemojte** upotrebljavati brizgalicu ako je lijek bio izvan hladnjaka duže od 14 dana.
- **Nemojte** upotrebljavati brizgalicu ako je sigurnosna naljepnica potrgana.
- **Nemojte** upotrebljavati brizgalicu ako izgleda oštećeno.

Obratite se svom ljekarniku ako brizgalice ne prođe bilo koju od ovih provjera.



2a. Odaberite mjesto primjene injekcije:

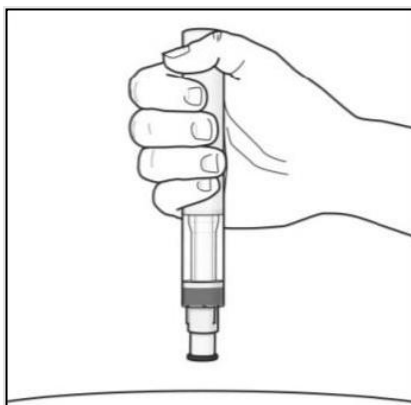
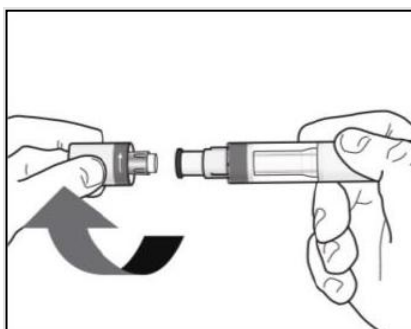
- Preporučeno mjesto je prednja strana bedara. Možete iskoristiti i donji dio trbuha, ali **ne** područje 5 centimetara oko pupka.
- Odaberite drugo mjesto svaki put kada si dajete injekciju.
- **Nemojte** ubrizgavati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva, s modricama, crvena, ljuskasta ili tvrda. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama.

2b. Samo za njegovatelje i zdravstvene radnike:

- Ako Vam njegovatelj ili zdravstveni radnik daju injekciju, mogu Vam je dati i u vanjski dio nadlaktice.



Primjena injekcije:



3. Čišćenje mjesta primjene injekcije:

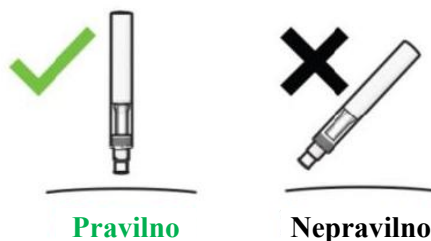
- Operite ruke sapunom i vrućom vodom.
- Kružnim pokretima očistite mjesto primjene alkoholnim tupferom. Pustite da se osuši prije primjene injekcije.
- **Nemojte** puhati i **nemojte** više dirati očišćeno područje prije primjene injekcije.

4. Skidanje poklopca:

- Skinite poklopac tek kad ste spremni upotrijebiti brizgalicu.
- Poklopac skinite okrećući ga u smjeru strelice.
- Nakon što ga skinete, bacite poklopac. **Ne** pokušavajte ponovno staviti poklopac.
- Upotrijebite brizgalicu u roku od 5 minuta nakon što skinete poklopac.
- Možda ćete vidjeti nekoliko kapljica lijeka kako izlazi iz igle. To je normalno.

5. Držanje brizgalice:

- Držite brizgalicu pod kutem od 90 stupnjeva u odnosu na očišćeno mjesto primjene.

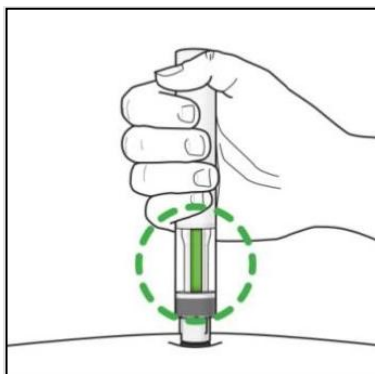
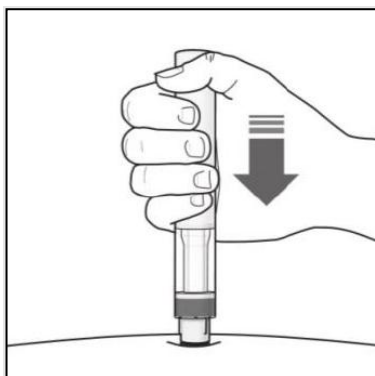


MORATE OVO PROČITATI PRIJE PRIMJENE INJEKCIJE.

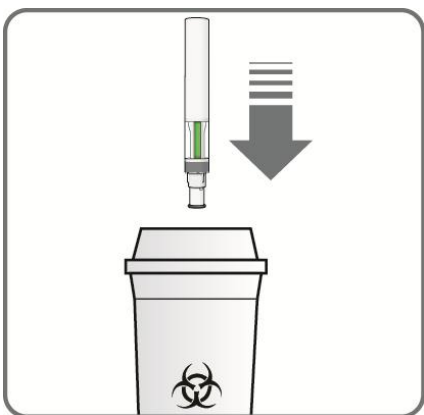
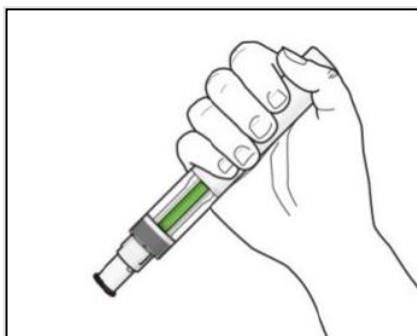
Tijekom primjene čut ćete 2 glasna klika.

Prvi klik označava da je ubrizgavanje započelo. Nekoliko sekundi kasnije drugi klik označit će da je ubrizgavanje skoro gotovo.

Morate i dalje držati brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu dok ne vidite da je zeleni indikator ispunio prozorčić i prestao se micati.



Nakon primjene:



6. Početak ubrizgavanja:

- Pritisnite brizgalicu čvrsto na kožu da biste započeli ubrizgavanje.
- **Prvi klik** označava da je ubrizgavanje započelo.
- **Nastavite držati** brizgalicu čvrsto uz kožu.
- **Zeleni indikator** pokazuje napredovanje primjene.

7. Završetak ubrizgavanja:

- Pričekajte da čujete **drugi klik**. On označava da je ubrizgavanje **skoro** gotovo.
- Provjerite je li **zeleni indikator** ispunio prozorčić i prestao se micati.
- Brizgalice se sada može maknuti.

8. Provjerite je li zeleni indikator ispunio prozorčić:

- To znači da je lijek ubrizgan. Obratite se svom liječniku ako zeleni indikator nije vidljiv.
- Na mjestu primjene moglo bi biti malo krvi. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto primjene i držati je 10 sekundi. **Ne** trljajte mjesto primjene. Možete pokriti mjesto primjene malim flasterom ako je potrebno.

9. Odlaganje Vaše Ilaris 150 mg SensoReady brizgalice:

- Odložite upotrijebljenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (tj. spremnik koji se može zatvoriti i otporan je na bušenje, ili nešto slično).
- Nikada nemojte pokušavati ponovno upotrijebiti svoju brizgalicu.