I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ilaris 150 mg/ml oldatos injekció
Ilaris 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ilaris 150 mg/ml oldatos injekció injekciós üvegben

150 mg kanakinumabot tartalmaz 1 ml oldatban injekciós üvegenként.

Ilaris 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

150 mg kanakinumabot tartalmaz 1 ml oldatban előretöltött injekciós tollanként.

A kanakinumab egér myeloma Sp2/0 sejtekben rekombináns DNS-technológiával előállított humán monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyag

Az oldatos injekció 0,4 mg/ml poliszorbát 80-at tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).
Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SensoReady injekciós toll).

Az oldat tiszta vagy opálos, valamint színtelen vagy kissé barnássárga, pH-értéke körülbelül 6,5 és ozmolalitása 350–450 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Periodikus láz szindrómák

Az Ilaris az alábbi autoinflammatorikus periodikus láz szindrómák kezelésére javallott felnőtteknél, serdülőknél és 2 éves és idősebb gyermekeknél.

Cryopyrin-asszociált periódikus szindrómák
Az Ilaris a cryopyrin-asszociált periódikus szindrómák (cryopyrin-associated periodic syndromes – CAPS) kezelésére javallott, beleértve a:

- Muckle–Wells-szindrómát (MWS),
- az újszülöttkori megjelenésű, több szervrendszert érintő gyulladásos kórképet (neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)) / a krónikus infantilis neurológiai, cutan, articularis szindrómát (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA)),
- a familiáris hideg autoinflammatorikus szindróma (familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) / familiáris hideg urticaria (familial cold urticaria – FCU) súlyos formáit, amelyek a hideg indukálta csalánkiütésekhez hasonló bőrkiütéseken kívül még egyéb jelekkel és tünetekkel is jelentkeznek.

Tumor necrosis faktor-receptor asszociált periodikus szindróma (TRAPS)
Az Ilaris a tumor necrosis faktor (TNF) -receptor asszociált periodikus szindróma (TRAPS) kezelésére javallott.

Hyperimmunoglobulinaemia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD)
Az Ilaris a hyperimmunoglobulinaemia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD) kezelésére javallott.

Familiáris mediterrán láz (FMF)
Az Ilaris a familiáris mediterrán láz (FMF) kezelésére javallott. Az Ilaris-t kolhicinnel kombinálva javasolt adni, amennyiben szükséges.

Az Ilaris még az alábbiak kezelésére is javallott:

Still-betegség

Az Ilaris az aktív Still-betegség, azon belül felnőttkori kezdetű Still-betegség (adult-onset Still's disease, AOSD) és szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (SJIA) kezelésére javallott olyan 2 éves és idősebb betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak a korábbi nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre (NSAID-ok) és a szisztémás kortikoszteroidokra. Az Ilaris adható monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva.

Arthritis urica

Az Ilaris olyan felnőttek tüneti kezelésére javallott, akiknek gyakran vannak köszvényes arthritises rohamai (legalább 3 roham az előző 12 hónapban), és akiknek a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok) és a kolhicin ellenjavalltak, azokat nem tolerálják, vagy nem biztosítanak megfelelő válaszreakciót, és akiknek az ismételt kortikoszteroid-kezelések nem megfelelőek (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CAPS, a TRAPS, a HIDS/MKD, az FMF és a Still-betegség esetében a kezelést az adott javallat tárgyát képező betegség diagnózisában és kezelésében jártas szakorvosnak kell kezdeményeznie és felügyelnie.

Arthritis urica esetében a kezelőorvosnak a biológiai terápiák alkalmazásában jártasnak kell lennie, és az Ilaris-t egészségügyi szakembernek kell beadnia.

Adagolás

CAPS: Felnőttek, serdülők és 2 éves és idősebb gyermekek
A kanakinumab javasolt kezdő dózisa CAPS-ban szenvedő betegeknél:
Felnőttek, serdülők és ≥ 4 éves gyermekek:
- 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege > 40 kg,
- 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 15 kg és ≤ 40 kg,
- 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 7,5 kg és < 15 kg.

Gyermekek 2 – < 4 éves kor között:
- 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege > 7,5 kg.

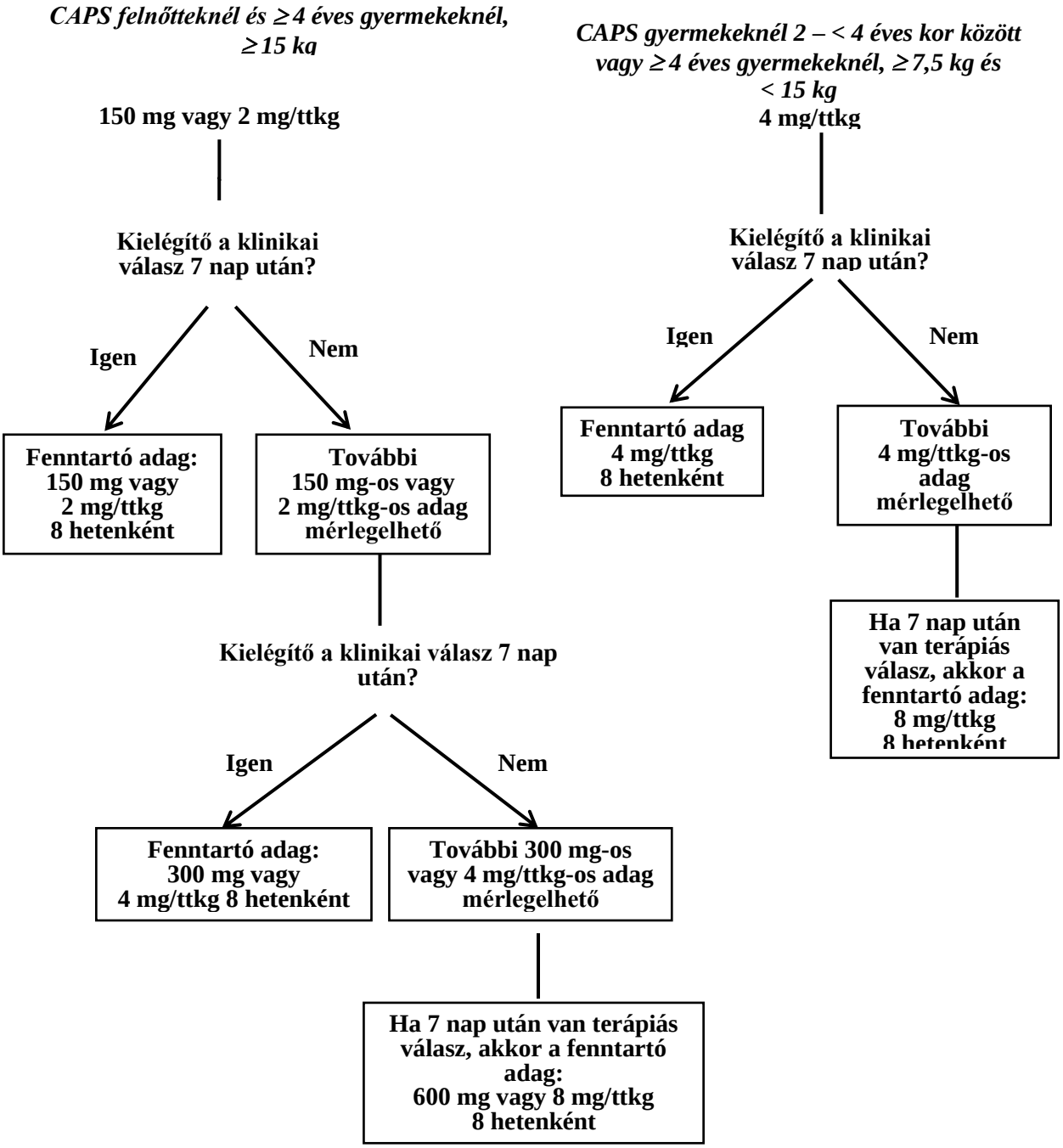
Ez minden nyolcadik héten, egyetlen adagban, subcutan injekció formájában kerül beadásra.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdő dózis 150 mg vagy 2 mg/ttkg, ha a kezelés megkezdése után 7 nappal nem sikerül kielégítő klinikai választ elérni (a kiütés és más, generalizált gyulladásos tünetek elmúlása), akkor egy második 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os kanakinumab dózis beadását lehet mérlegelni. Ha ezt követően teljes terápiás válasz következik be, akkor a 8 hetenkénti 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os emelt dózissal (intenzifikált adagolási rezsimet) kell folytatni. Ha ennek az emelt

dózisnak az adása után 7 nappal nem sikerült a kielégítő klinikai választ elérni, akkor egy harmadik, 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os kanakinumab dózis adása mérlegelhető. Ha ezt követően teljes terápiás válasz alakul ki, akkor egyéni klinikai elbírálás alapján a 8 hetenkénti 600 mg-os vagy a 8 mg/ttkg-os, intenzifikált adagolási rend fenntartását kell mérlegelni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdő adag 4 mg/ttkg, és a kezelés elkezdése után 7 nappal nem sikerült a kielégítő klinikai válasz elérése, egy második 4 mg/ttkg-os kanakinumab dózis adása mérlegelhető. Ha ezt követően teljes terápiás válasz alakul ki, akkor egyéni klinikai elbírálás alapján a 8 hetenkénti 8 mg/ttkg-os, intenzifikált adagolási rend fenntartását kell mérlegelni.

A 4 hétnél rövidebb adagolási intervallumokkal vagy a 600 mg vagy 8 mg/ttkg feletti dózisokkal csak korlátozott számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.



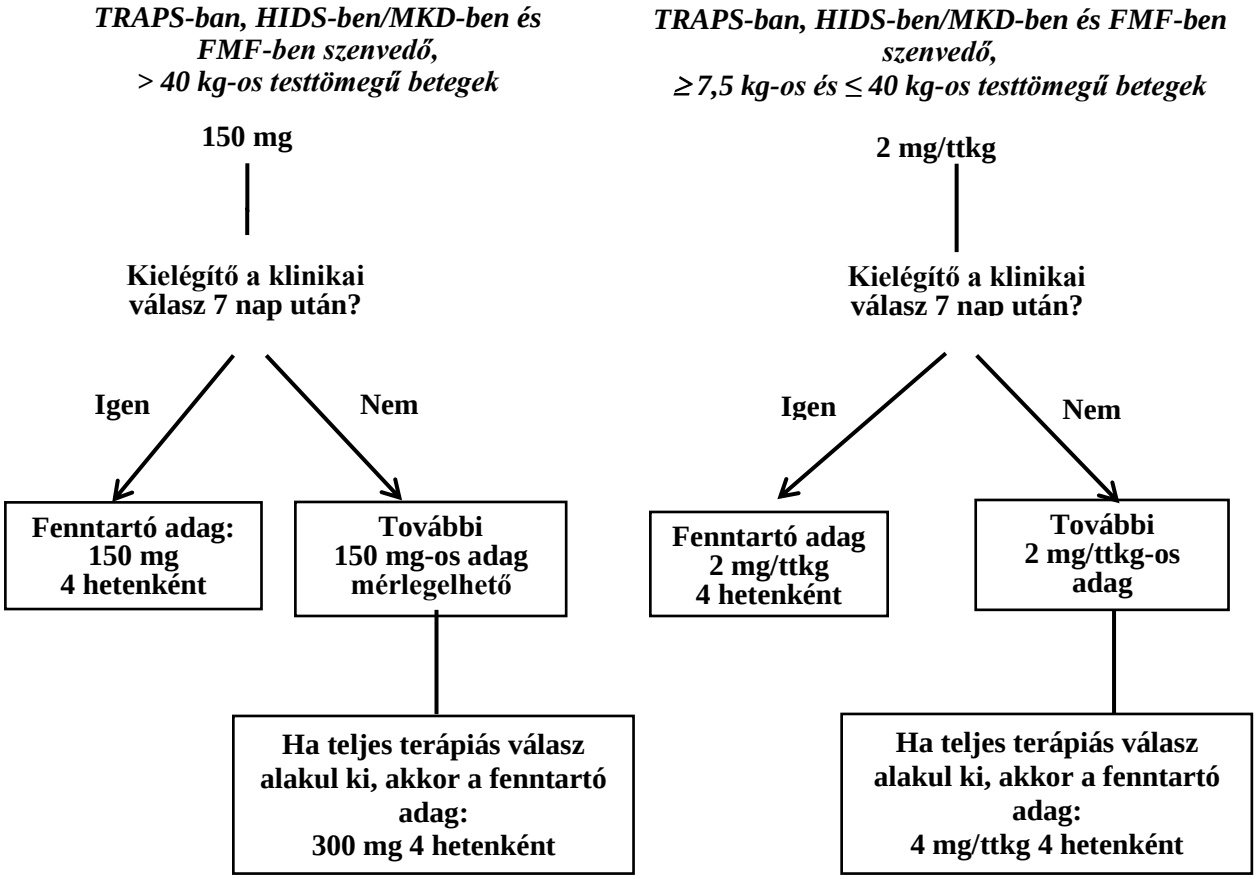
TRAPS, HIDS/MKD és FMF: Felnőttek, serdülők és 2 éves és idősebb gyermekek
A kanakinumab javasolt kezdő dózisa a TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő betegeknél:

- 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege > 40 kg
- 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 7,5 kg és ≤ 40 kg

Ez négyhetente kerül beadásra, egyetlen adagban, subcutan injekcióban.

Ha a kezelés elkezdése után 7 nappal nincs kielégítő klinikai válaszreakció, akkor egy második, 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os kanakinumab dózis adása mérlegelhető. Ha ezt követően kialakul a teljes terápiás válasz, akkor a 4 hetenkénti 300 mg-os (vagy a ≤ 40 kg testtömegű betegeknél 4 mg/ttkg-os), intenzifikált adagolási rendet kell fenntartani.

A klinikai javulást nem mutató betegeknél javasolt, hogy a kezelőorvos vizsgálja felül a kanakinumab-kezelés folytatását.



Still-betegség (SJIA és AOSD)
A kanakinumab javasolt kezdő dózisa Still-betegségben szenvedő betegeknél, ≥ 7,5 kg testtömeg esetén 4 mg/ttkg (maximum 300 mg-ig), 4 hetente, subcutan injekció formájában adva. A klinikai javulást nem mutató betegeknél javasolt, hogy a kezelőorvos vizsgálja felül a kanakinumab-kezelés folytatását.

Arthritis urica
A hyperuricaemia-kezelését megfelelő húgysavszintcsökkentő kezeléssel (ULT) kell elkezdeni vagy azt optimalizálni kell. A kanakinumabot a köszvényes arthritises rohamok kezelésére szükség szerinti kezelésként kell alkalmazni.

A kanakinumab javasolt adagja arthritis uricában szenvedő betegeknél 150 mg, amit a roham alatt egyetlen subcutan injekcióban kell beadni. A maximális hatás érdekében javasolt a kanakinumabot a köszvényes arthritises roham megjelenése után a lehető leghamarabb beadni.

Azokat a betegeket, akik nem reagálnak az első kezelésre, nem javasolt újra kanakinumabbal kezelni. Azoknál a betegeknél, akik reagálnak a kezelésre és ismételt kezelésre van szükségük, egy legalább 12 hetes szünetet kell tartani, mielőtt a kanakinumab egy új adagja beadható (lásd 5.2 pont).

Kimaradt dózisok
Ha kimarad egy injekció CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenvedő betegeknél, a lehető leghamarabb pótolni kell a beadását, nem szabad megvárni a következő esedékes dózist. Az ezt követő dózisokat a javasolt időközönként kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
CAPS, TRAPS, HIDS/MKD és FMF
A kanakinumab biztonságosságát és hatásosságát CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-bed és FMF-ben szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

SJIA
A kanakinumab biztonságosságát és hatásosságát SJIA-ban szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Arthritis urica
A kanakinumabnak gyermekek és serdülők esetén arthritis urica javallatban nincs releváns alkalmazása.

Idősek
A dózis módosítása nem szükséges.

Májkárosodás
A kanakinumabot károsodott májfunkciójú betegek esetében nem vizsgálták. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Vesekárosodás
Károsodott veseműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A klinikai tapasztalat azonban ezekkel a betegekkel korlátozott.

Betegkártya

Az Ilaris-t felíró orvosoknak ismerniük kell az Alkalmazási előírást, és tájékoztatniuk kell a betegeket/gondozókat a Betegkártyáról, amely elmagyarázza, hogy mit kell tenniük, ha fertőzés vagy macrophag aktivációs szindróma (MAS) bármely tünetét észlelik, illetve amennyiben a kezelést megelőzően védőoltást kapnak. A kezelőorvos minden betegnek/gondozónak átadja a Betegkártyát.

Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra.
Az alábbiak megfelelő helyek az injekció beadására: a comb felső része, a has, a felkar vagy a farpofák. Javasolt minden injekció beadásakor másik injekciós helyet választani a fájdalom elkerülése érdekében. A sérült és horzsolt vagy bőrkiütéssel borított területeket kerülni kell. Az injekció hegszövetbe történő beadását kerülni kell, mert ez elégtelen kanakinumab-expozíciót eredményezhet.

Injekciós üveg
Minden egyes injekciós üveg egyetlen betegnél, egyszeri alkalmazásra, egyszeri adagra való.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF és Still-betegség (AOSD és SJIA)
A helyes injekciózási technika megfelelő betanítása után a beteg vagy gondozója szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett beadhatja a kanakinumabot, ha a kezelőorvos megállapította, hogy a beadási technika megfelelő (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer beadására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Előretöltött injekciós toll
Az injekciós tollat nem szabad felrázni.

Minden egyes előretöltött injekciós toll egyetlen betegnél, egyszeri alkalmazásra, egyszeri adagra való.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF és Still-betegség (AOSD és SJIA)
A helyes injekciózási technika megfelelő betanítása után a felnőtt vagy serdülőkorú – a 12 éves kort betöltött és 40 kg feletti testtömegű – beteg vagy gondozója szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett beadhatja a kanakinumabot, ha a kezelőorvos megállapította, hogy a beadási technika megfelelő. A serdülőkorú betegeknek szükségük lehet felnőtt gondozó felügyeletére az injekció beadásakor (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fertőzések

A kanakinumab-kezelés a súlyos fertőzések gyakoribb előfordulásával jár. A kanakinumab-kezelés előtt és alatt a betegeknél gondosan kell ellenőrizni, hogy nem jelentkeznek-e fertőzés okozta jelek vagy tünetek (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosoknak elővigyázatosnak kell lenniük, ha a kanakinumabot olyan betegeknek adják, akiknek valamilyen fertőzésük van, akiknek az anamnézisében visszatérő fertőzések vagy olyan alapbetegség szerepel, amely fertőzésekre predisponálhatja őket.

A CAPS, a TRAPS, a HIDS/MKD, az FMF és a Still-betegség (SJIA és AOSD) kezelése
A kanakinumab-kezelést nem szabad olyan betegeknél elkezdeni vagy folytatni, akiknek orvosi beavatkozást igénylő, aktív fertőzésük van.

Az arthritis urica kezelése
A kanakinumabot nem szabad alkalmazni aktív fertőzés alatt.
A kanakinumab és a tumor nekrózis faktor (TNF) inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt, mert ez növelheti a súlyos fertőzések kockázatát (lásd 4.5 pont).

A kanakinumab-kezelés alatt szokatlan vagy opportunista fertőzések egyedülálló eseteiről (így aspergillosis, atípusos mycobacterialis fertőzések, herpes zoster) számoltak be. A kanakinumabnak az ezekkel az eseményekkel való oki összefüggése nem zárható ki.

Tuberculosis-szűrés

A klinikai vizsgálatok során a CAPS-ban szenvedő betegek mintegy 12%-ánál a PPD (tisztított fehérjekivonat - purified protein derivative) bőrteszt, a kanakinumab-kezelés ideje alatt végzett kontroll vizsgálatok alkalmával pozitív eredményt adott, miközben semmilyen klinikai bizonyíték sem volt látens vagy aktív tuberculosis fertőzésre.

Nem ismert, hogy az interleukin-1 (IL-1) inhibitorok, mint például a kanakinumab alkalmazása növeli-e a tuberculosis reaktiválódásának a kockázatát. A kezelés megkezdése előtt minden beteget ki kell vizsgálni, hogy nincs-e aktív vagy látens tuberculosis fertőzése. Javasolt, hogy ennek a kivizsgálásnak – főként felnőtt betegeknél – részét képezze a részletes anamnézis. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatokat javasolt végezni (pl. tuberculin bőrpróba, interferon-gamma release assay vagy mellkasröntgen) (a helyi ajánlások lehetnek érvényesek). A kanakinumab-kezelés alatt és utána a betegeket gondosan ellenőrizni kell, hogy nem jelentkeznek-e a tuberculosis okozta jelek és tünetek. Minden beteget arra kell utasítani, hogy kérjen orvosi tanácsot, ha a kanakinumab-kezelés alatt tuberculosisra utaló jelek vagy tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, hőemelkedés) jelentkeznek. Abban az esetben, ha a negatív PPD (tisztított fehérjekivonat) teszt pozitívvá válik, akkor különösen a nagy kockázatú betegeknél alternatív tuberculosis-szűrővizsgálat elvégzése is megfontolható.

Neutropenia és leukopenia

Az IL-1-et gátló gyógyszerek mellett, beleértve a kanakinumabot is, gyakran észleltek neutropeniát (abszolút neutrophilszám [ANC] < 1,5 x 10^9/l) és leukopeniát. Neutropeniás vagy leukopeniás betegeknél nem szabad elkezdeni a kanakinumab-kezelést. Javasolt a fehérvérsejtszám, benne a neutrophil granulocyták számának meghatározása a kezelés megkezdése előtt, ismételten 1-2 hónappal a kezelés megkezdése után. Krónikus vagy ismételt kezelés esetén is javasolt a kezelés alatt a fehérvérsejtszám időszakos vizsgálata. Ha egy beteg neutropeniássá vagy leukopeniássá válik, akkor a fehérvérsejtszámot gondosan monitorozni kell, és mérlegelni kell a kezelés felfüggesztését.

Malignitások

A kanakinumabbal kezelt betegeknél rosszindulatú daganatos eseményekről számoltak be. Az anti-interleukin (IL)-1-kezelés esetén a malignitások kialakulásának kockázata nem ismert.

Túlérzékenységi reakciók

A kanakinumab-kezeléssel kapcsolatban túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Ezeknek az eseményeknek a többsége enyhe volt. A kanakinumab klinikai fejlesztésének ideje alatt több mint 2600 betegnél a kanakinumab-kezelésnek tulajdonítható anaphylactoid vagy anaphylaxiás reakciókról nem számoltak be. Mindazonáltal nem zárható ki a súlyos túlérzékenységi reakciók kockázata, ami az injekcióban beadható fehérjék esetén nem ritka (lásd 4.3 pont).

Májműködés

A klinikai vizsgálatok során a szérum transzaminázok vagy a bilirubin szintjének átmeneti és tünetmentes emelkedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Védőoltások

A kanakinumabot kapó betegek esetén az élő (attenuált) kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő másodlagos fertőzésátvitelre vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Emiatt nem szabad élő kórokozót tartalmazó vakcinákat a kanakinumabbal egyidejűleg adni, kivéve, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat (lásd 4.5 pont).

A kanakinumab-kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegek megkapjanak minden védőoltást, beleértve a pneumococcus vakcinát és az inaktivált influenza vakcinát is (lásd 4.5 pont).

NLRP3-gén mutáció CAPS-ban szenvedő betegeknél

Az igazolt NLRP3 génmutációt nem hordozó CAPS-ban szenvedő betegekkel szerzett klinikai tapasztalatok korlátozottak.

Macrophag aktivációs szindróma Still-betegségben szenvedő betegeknél (SJIA és AOSD)

A macrophag aktivációs szindróma (MAS) egy ismert, életveszélyes kórkép, ami a rheumás betegségekben, különösen a Still-betegségben szenvedő betegeknél alakulhat ki. Ha MAS jelentkezik, vagy az feltételezhető, a kivizsgálást és a kezelést a lehető legkorábban el kell kezdeni. Az orvosoknak figyelniük kell a fertőzéses tünetekre vagy a Still-betegség súlyosbodására, mivel ezek a MAS ismert triggerei. Klinikai vizsgálati tapasztalat alapján úgy tűnik, a kanakinumab nem növeli a Still-betegségben szenvedő betegeknél a MAS előfordulási gyakoriságát, de végleges következtetés nem vonható le.

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

Az Ilaris-szal kezelt betegeknél ritka előfordulással eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek, főként szisztémás juvenilis idiopathias arthritisben (SJIA) szenvedő betegek esetében. A DRESS kialakulásakor kórházi kezelésre lehet szükség, mivel az állapot végzetes lehet. Ha fennállnak a DRESS jelei és tünetei, és nem állapítható meg más etiológia, az Ilaris nem alkalmazható újra, és más kezelés alkalmazását kell mérlegelni.

Poliszorbát 80-tartalom

Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként az oldatos injekcióban. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Meg kell kérni a beteget/gondozót, hogy tájékoztassa a kezelőorvost, ha neki/gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A kanakinumab és más gyógyszerek között szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Más IL-1 blokkoló és TNF-inhibitor kombinációjának adása a súlyos fertőzések magasabb előfordulási gyakoriságával társult. A kanakinumab TNF-inhibitorokkal történő alkalmazása nem javasolt, mert ez növelheti a súlyos fertőzések kockázatát.

A krónikus gyulladást stimuláló cytokinek, mint például az interleukin-1 béta (IL-1 béta), gátolhatják a hepaticus CYP450 enzimek expresszióját. Ezért a potens cytokin-inhibitorokkal, például a kanakinumabbal végzett kezelés elkezdésekor a CYP450-expresszió megváltozhat. Ennek klinikai jelentősége a szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátok esetén van, ahol a dózist egyénileg állítják be. Az ilyen típusú gyógyszerekkel kezelt betegeknél a kanakinumab-kezelés elkezdésekor a hatás vagy a hatóanyag-koncentráció terápiás monitorozását javasolt végezni, és a gyógyszer egyéni adagját szükség szerint módosítani kell.

Kanakinumabot kapó betegek esetén sem az élő kórokozót tartalmazó vakcinák hatásait, sem a fertőzések élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal való szekunder transzmisszióját illetően nem áll rendelkezésre adat. Emiatt nem szabad élő kórokozót tartalmazó vakcinákat a kanakinumabbal egyidejűleg adni, kivéve, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat. Ha az élő kórokozókat tartalmazó oltóanyaggal végzett vakcinációt a kanakinumab-kezelés megkezdése után kell elkezdeni, akkor az utolsó kanakinumab injekció beadása után és a következő előtt legalább 3 hónapot javasolt várni (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges felnőtt alanyokkal végzett vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy egyetlen 300 mg-os kanakinumab adag nem befolyásolta az influenza vagy glikozilált protein alapú meningococcus oltóanyagokkal végzett vakcináció utáni antitest-válasz kialakulását és fennmaradását.

Egy 56 hetes, nyílt elrendezésű, CAPS-ban szenvedő, 4 éves vagy fiatalabb betegekkel végzett vizsgálat azt igazolta, hogy minden olyan betegnél, aki az ajánlott gyermekkori, nem élő oltóanyagot tartalmazó oltásokat megkapta, protektív antitestszint alakult ki.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / férfi és női fogamzásgátlás

A nőknek hatékony fogamzásgátlást javasolt alkalmazniuk a kanakinumab-kezelés alatt és 3 hónapig az utolsó adagot követően.

Terhesség

A kanakinumab terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A magzat/anya kockázata nem ismert. Emiatt a terhes vagy a teherbe esni szándékozó nőket az előny-kockázat alapos mérlegelését követően javasolt csak kezelni.

Állatkísérletek azt mutatják, hogy a kanakinumab átjut a placentán, és kimutatható a magzatban. Humán adatok nem állnak rendelkezésre, de mivel a kanakinumab egy, a G osztályba tartozó immunglobulin (IgG1), várható, hogy emberek esetén is átjut a placentán. Ennek a klinikai hatása nem ismert, azonban az *in utero* kanakinumab-expozícióban részesült újszülötteknél a szülést megelőző utolsó anyai kanakinumab dózist követő 16 héten belül nem ajánlott az élő vakcinák alkalmazása. A terhesség során kanakinumab-kezelésben részesült nőket javasolt arra utasítani, hogy mindenképp tájékoztassák a csecsemőt ellátó egészségügyi szakembereket, mielőtt az újszülöttjük bármilyen vakcinációban részesülne.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kanakinumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ezért a kanakinumab-kezelés alatti szoptatásról való döntést az előny-kockázat alapos mérlegelését követően javasolt csak meghozni.

Állatkísérletek azt igazolták, hogy a murin anti-murin IL-1 béta-antitest nem gyakorolt nemkívánatos hatást a szoptatott fiatal egér fejlődésére, és azt, hogy az antitest átjut a szervezetükbe (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A kanakinumab humán fertilitásra gyakorolt potenciális hatásaival kapcsolatos szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek. A kanakinumabnak selyemmajmok esetében (*C. jacchus*) nem volt hatása a hím fertilitási paraméterekre. A murin anti-murin IL-1 béta-antitest nem gyakorolt nemkívánatos hatást a hím vagy a nőstény egerek fertilitására (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ilaris kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Ilaris-kezelés szédülést/vertigót vagy astheniát okozhat (lásd 4.8 pont). Az Ilaris-kezelés alatt ilyen tüneteket észlelő betegeknek meg kell várniuk ennek elmúlását, mielőtt ítélőképességet vagy motorikus képességeket igénylő feladatokat hajtanának végre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás az infekció, túlnyomó részt a felső légutakat érintő fertőzés volt. A hosszabb időtartamú kezelésnek a mellékhatások típusára vagy gyakoriságára gyakorolt hatását nem észlelték.

A kanakinumabbal kezelt betegeknél túlérzékenységi reakciókat jelentettek (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A kanakinumabbal kezelt betegeknél opportunista fertőzések előfordulásáról számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a MedDRA szervrendszerek szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 - < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A mellékhatások táblázatos felsorolása

MedDRA szervrendszeri kategóriák	**Indikációk: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, köszvényes ízületi gyulladás**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	légúti fertőzések (köztük pneumonia, bronchitis, influenza, vírusfertőzés, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés) fülfertőzés cellulitis gastroenteritis húgyúti fertőzés
Gyakori	vulvovaginalis candidiasis
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	szédülés/vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	felhasi fájdalom [1]
Nem gyakori	gastro-oesophagealis reflux betegség [2]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	az injekció beadási helyén fellépő reakciók
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	arthralgia [1]
Gyakori	musculoskeletalis fájdalom [1] hátfájás [2]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	fáradtság/gyengeség [2]
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	csökkent renalis kreatinin-clearance [1,3] proteinuria [1,4] leukopenia [1,5]
Gyakori	neutropenia [5]
Nem gyakori	csökkent thrombocytaszám [5]

[1] SJIA-ban
[2] köszvényes ízületi gyulladásban
[3] A becsült kreatinin-clearance alapján a legtöbb átmeneti jellegű volt.
[4] A legtöbb nyomnyi vagy 1+ pozitív vizeletfehérjét jelent, tesztcsíkkal kimutatva.
[5] Lásd a további információkat, alább.

Still-betegség (SJIA és AOSD)

A SJIA összevont elemzése és az AOSD
Összesen 445, 2 és < 20 év közötti életkorú SJIA beteg kapott kanakinumabot klinikai vizsgálatokban; közülük 321 beteg 2 és < 12 év közötti, 88 beteg 12 és < 16 év közötti, 36 beteg pedig 16 és < 20 év közötti volt. Az összes SJIA beteg összevont biztonságossági elemzése igazolta, hogy a 16 és < 20 év közötti fiatal felnőtt SJIA betegek alcsoportjában a kanakinumab biztonságossági profilja konzisztens volt a 16 évesnél fiatalabb SJIA betegeknél megfigyeltekkel. Az AOSD betegeknél a kanakinumab biztonságossági profilja egy 36 felnőtt (22–70 éves) beteggel végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (GDE01T) hasonló volt a SJIA betegeknél megfigyelthez.

Kiemelt mellékhatások leírása

Hosszú távú adatok és laboratóriumi eltérések CAPS-ban szenvedő betegeknél
A kanakinumabbal CAPS-ban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok alatt a haemoglobin átlagértéke emelkedett, míg a fehérvérsejtszám, neutrophilok és thrombocyták száma csökkent.

A transzaminázok szintjének emelkedését ritkán észlelték a CAPS-ban szenvedő betegeknél.

A kanakinumabbal kezelt, CAPS-ban szenvedő betegek esetében a transzaminázok szintjének egyidejű emelkedése nélkül a szérum bilirubinszint tünetmentes és enyhe emelkedését észlelték.

A hosszú távú, nyílt, dózis-eszkalációs vizsgálatokban fertőzéssel (gastroenteritis, légúti fertőzés, felső légúti fertőzés), hányással és szédüléssel járó eseményekről gyakrabban számoltak be a 600 mg-os vagy 8 mg/ttkg-os dóziscsoportokban, mint más dóziscsoportokban.

Laboratóriumi eltérések a TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő betegeknél
Neutrophilek
Bár a neutrophilszám ≥ 2. fokozatú csökkenése a betegek 6,5%-ánál (gyakori), és 1. fokozatú csökkenése a betegek 9,5%-ánál fordult elő, a csökkenés rendszerint átmeneti jellegű, és neutropenia-asszociált fertőzést nem azonosítottak mellékhatásként.

Thrombocyták
Bár a thrombocytaszám (≥ 2. fokozatú) csökkenése a betegek 0,6%-ánál fordult elő, vérzést nem azonosítottak mellékhatásként. A vérlemezkeszám enyhe és átmeneti, 1. fokozatú csökkenése a betegek 15,9%-ánál fordult elő, és nem járt semmilyen nemkívánatos vérzéses eseménnyel.

Laboratóriumi eltérések SJIA-ban szenvedő betegeknél
Haematologia
A teljes SJIA programban a fehérvérsejtszám átmeneti (a normálérték alsó határának ≤ 0,8-szeresére történő) csökkenését 33 betegnél jelentették (16,5%).

A teljes SJIA programban az abszolút neutrophilszám 1×10^9/l alá történő átmeneti csökkenését 12 betegnél jelentették (6%).

A teljes SJIA programban a thrombocytaszám átmeneti (a normálérték alsó határa alá történő) csökkenését 19 betegnél jelentették (9,5%).

ALAT/ASAT (GPT/GOT)
A teljes SJIA programban emelkedett GPT [ALAT] és/vagy a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó GOT [ASAT]-szintet 19 betegnél jelentettek (9,5%).

Laboratóriumi eltérések arthritis uricában szenvedő betegeknél
Haematologia
A kanakinumabbal kezelt betegek 6,7%-ánál, míg a triamcinolon-acetoniddal kezelt betegek 1,4%-ánál számoltak be a fehérvérsejtszám, normálérték alsó határának 0,8-szorosára vagy az alá történő csökkenéséről. Az összehasonlító vizsgálatokban az abszolút neutrophilszám 1×10^9/l alá történő csökkenéséről számoltak be a betegek 2%-ánál. Egyedi esetekben az abszolút neutrophilszám $0,5 \times 10^9$/l alá történő csökkenését is megfigyelték (lásd 4.4 pont).

Az aktív-kontrollos klinikai vizsgálatokban az arthritis uricában szenvedő betegeknél a thrombocytaszám enyhe (< a normálérték alsó határa > 75×10^9/l) és átmeneti csökkenését nagyobb előfordulási gyakorisággal észlelték a kanakinumab mellett (12,7%), mint a komparátor esetén (7,7%).

Húgysav
Az arthritis uricában végzett összehasonlító vizsgálatokban a kanakinumab-kezelés után a húgysavszint emelkedését észlelték (0,7 mg/dl a 12. héten és 0,5 mg/dl a 24. héten). Egy másik vizsgálatban a húgysavszintcsökkentő kezelést elkezdő betegeknél nem észleltek húgysavszint emelkedést. A nem köszvényes arthritises populációkkal végzett klinikai vizsgálatokban nem észlelték a húgysavszint emelkedését (lásd 5.1 pont).

ALAT/ASAT (GPT/GOT)
A vizsgálat megkezdésétől annak befejezéséig a glutamát-piruvát-transzamináz, GPT [ALAT]-szintek 3,0 E/l-rel és 2,0 E/l-rel és a glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT [ASAT]-szintek 2,7 E/l-rel és 2,0 E/l-rel történő kismértékű átlagos és medián emelkedését észlelték a kanakinumabbal kezelt csoportban, szemben a triamcinolon-acetoniddal kezelt csoport(ok)kal. Ugyanakkor a klinikailag jelentős (a normálérték felső határánál legalább 3-szor nagyobb) változások előfordulási gyakorisága nagyobb volt a triamcinolon-acetoniddal kezelt betegeknél (2,5% mind a GOT [ASAT] mind a GPT [ALAT] esetén), mint a kanakinumabbal kezelt betegeknél (1,6% a GPT [ALAT] és 0,8% a GOT [ASAT] esetén).

Trigliceridek
Az aktív-kontrollos arthritis urica vizsgálatokban a trigliceridek szintje átlagosan 33,5 mg/dl-t emelkedett a kanakinumabbal kezelt betegeknél, szemben a triamcinolon-acetonid melletti mérsékelt, -3,1 mg/dl-es csökkenéssel. Azoknak a betegeknek az előfordulási gyakorisága, akiknél a trigliceridszint emelkedése meghaladta a normálérték felső határának 5-szörösét, 2,4% volt a kanakinumab és 0,7% volt a triamcinolon-acetonid esetén. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Obszervációs vizsgálatból származó, hosszú távú adatok

Összesen 243, CAPS-ban szenvedő beteget (85, ≥ 2 - ≤ 17 éves gyermekgyógyászati és 158, ≥ 18 éves felnőtt beteg) kezeltek kanakinumabbal rutinszerűen a klinikai gyakorlatban egy hosszú távú, regisztrációs vizsgálatban (átlagosan 3,8 éves kanakinumab-expozíció). A kanakinumab hosszú távú kezelést követően, ebben a környezetben észlelt biztonságossági profilja konzisztens volt azzal, amit a beavatkozással járó vizsgálatokban észleltek a CAPS-ban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A beavatkozással járó vizsgálatokban 80 gyermekgyógyászati, CAPS-ban szenvedő (2-17 éves korú) beteg kapott kanakinumabot. Összességében a kanakinumab biztonságossági és tolerabilitási profiljában nem volt klinikailag jelentős különbség a gyermekgyógyászati betegek és a teljes CAPS populáció között (felnőtt és gyermekgyógyászati betegeket is tartalmazott, N = 211), beleértve a fertőzéses epizódok általános gyakoriságát és súlyosságát is. A leggyakrabban jelentett fertőzéses események a felső légúti fertőzések voltak.

Ezenkívül egy kis, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban 6, 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati beteget értékeltek. A kanakinumab biztonságossági profilja hasonlónak tűnt a 2 éves és idősebb betegeknél észlelthez.

Százkét olyan, TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő beteg volt (2-17 éves), aki kanakinumabot kapott egy 16 hetes vizsgálatban. Összességében nem volt klinikailag jelentős különbség a kanakinumab biztonságossági és tolerabilitási profiljában a gyermekgyógyászati betegek és a teljes populáció között.

Idősek

A ≥ 65 éves betegeknél nem észlelték a biztonságossági profil jelentős eltérését.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolással kapcsolatban jelentett tapasztalatok korlátozottak. Az első klinikai vizsgálatokban a betegek és az egészséges önkéntesek maximum 10 mg/ttkg dózist kaptak intravénásan vagy subcutan alkalmazva, bizonyított akut toxicitás nélkül.

Túladagolás esetén a betegnél minden, a mellékhatások okozta panasz vagy tünet figyelése javasolt, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunoszuppresszánsok, interleukin inhibitorok, ATC kód: L04AC08

Hatásmechanizmus

A kanakinumab egy az IgG1/κ izotípusba tartozó, humán eredű, monoklonális humán interleukin-1 béta (IL-1 béta) fehérje ellenes antitest. A kanakinumab nagy affinitással, specifikusan kötődik a humán IL-1 béta nevű fehérjéhez, és azáltal, hogy blokkolja az IL-1-nek a receptorrokkal való kölcsönhatását, semlegesíti a humán IL-1 béta biológiai aktivitását, ezáltal megelőzi az IL-1 béta-indukálta génaktivációt, és a gyulladásos mediátorok képződését.

Farmakodinámiás hatások

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD és FMF
A klinikai vizsgálatokban azok a CAPS-ban, a TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD ben és FMF-ben szenvedő betegek, akiknél kontrollálatlan IL-1 béta túltermelődést észleltek, gyorsan és tartósan reagáltak a kanakinumab-kezelésre, azaz a laboratóriumi értékek, mint a magas C-reaktív protein- (CRP) és a szérum amiloidszint (SAA), a magas neutrophil- és vérlemezkeszám, valamint a leukocytosis gyorsan normalizálódott.

Still-betegség (SJIA és AOSD)
A felnőttkori kezdetű Still-betegség és a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis súlyos, autoinflammatorikus betegségek, amelyeket a természetes immunitás okoz a pro-inflammatorikus cytokineken keresztül; ezek közül az egyik legfontosabb az IL-1 béta.

A SJIA és az AOSD gyakori jellemzői közé tartozik a láz, a bőrkiütés, a hepatospenomegalia, a lymphadenopathia, a polyserositis és az arthritis. A kanakinumab-kezelés a SJIA mind az ízületi, mind a szisztémás tüneteinek gyors és tartós javulását eredményezte, a gyulladt ízületek számának jelentős csökkenésével, a láz azonnali megszűnésével, valamint a betegek többségénél az akut fázis reakciót előidéző markerek csökkenésével (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság).

Arthritis urica
A köszvényes arthritises rohamot az urátkristályok (mononátrium-urát-monohidrát) indítják be az ízületben és a környező szövetekben azáltal, hogy az „NLRP3 inflammaszóma” komplex útján aktiválják a helyben tartózkodó macrophagok IL-1 béta termelődését. Az aktívált macrophagok és az egyidejűleg túl nagy mennyiségben termelődő IL-1 béta egy akut, fájdalmas gyulladásos válaszreakciót eredményez. A veleszületett immunrendszer egyéb aktivátorai, mint például a „toll-like” receptorok endogén agonistái közreműködhetnek az IL-1 béta gén transzkripciós aktiválásában, ami köszvényes arthritises rohamot indít be. A kanakinumab-kezelést követően a CRP vagy SAA gyulladásos markerek és az érintett ízület akut gyulladásos tünetei (pl. fájdalom, duzzanat, bőrpír) gyorsan megszűnnek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

CAPS
A kanakinumab hatásosságát és biztonságosságát összesen 211, különböző súlyossági fokú betegségben szenvedő és különböző CAPS-fenotípusú (beleértve a FCAS/FCU-t, MWS-t és a NOMID/CINCA-t is) felnőtt és gyermekgyógyászati beteg esetében is igazolták. A kulcsponti vizsgálatba csak bizonyított NLRP3 mutációval rendelkező betegeket vontak be.

Az I/II. fázisú vizsgálatban a kanakinumab-kezelésnek gyorsan kialakuló hatása volt, a tünetek az adagolást követően egy napon belül elmúltak vagy klinikailag jelentős mértékben javultak. A laboratóriumi paraméterek, mint például a magas CRP és SAA, a magas neutrophil- és thrombocytaszám a kanakinumab injekció beadása után gyorsan, napokon belül normalizálódtak.

A pivotális vizsgálat egy 48-hetes, három részes multicentrikus vizsgálat volt, ami egy 8-hetes, nyílt időszakból (I. rész), egy 24-hetes randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos megvonási időszakból (II. rész), valamint egy ezt követő 16-hetes nyílt időszakból (III. rész) állt. A vizsgálat célja az volt, hogy a CAPS-ban szenvedő betegeknél felmérje a minden 8. héten adott 150 mg vagy 2 mg/ttkg kanakinumab hatásosságát, biztonságosságát és tolerabilitását.

– I. rész: A kanakinumabra adott teljes klinikai- és biomarker-választ észleltek a betegek 97 %- nál, ami a kezelés megkezdése után 7 napon belül megmutatkozott. (Ezt a következőképpen definiálták: az autoinflammatorikus gyulladás és a bőrbetegség a kezelőorvos által végzett globális értékelés szerint ≤ minimális és a CRP- vagy az SAA-érték < 10 mg/liter). A kezelőorvos által végzett klinikai értékelés szerint az autoinflammatorikus betegség jelentős javulása volt észlelhető: az értékelés a következők alapján történt: az autoinflammatorikus betegség aktivitásának globális értékelése, a bőrbetegség értékelése (urticariának megfelelő bőrkiütés), arthralgia, myalgia, fejfájás/migraine, conjunctivitis, fáradtság/rossz közérzet, egyéb kísérő tünetek értékelése, és a tünetek beteg által történő értékelése.

– II. rész: A pivotális vizsgálat megvonási szakaszában a meghatározás szerint az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik esetében a betegség relapszusba került/fellángolt: a kanakinumabra randomizált betegek közül senkinél (0%) nem lángolt fel a betegség, a placebóra randomizált betegek 81%-ánál viszont igen.

– III. rész: Azok, a vizsgálat II. részében placebóval kezelt betegek, akiknél a betegség fellángolt, a vizsgálat kanakinumabbal végzett nyílt, meghosszabbított szakaszába történt belépés után újból klinikai és szerológiai válaszreakciót értek el, ami fent is maradt.

2. táblázat A pivotális, III. fázisú vizsgálat hatásosságának összefoglaló táblázata, placebo-kontrollos, megvonásos periódusa (II. rész)

A pivotális, III. fázisú vizsgálat, placebo-kontrollos, megvonásos periódusa (II. rész)			
	Kanakinumab n = 15 n (%)	Placebo n = 16 n (%)	p-érték
Elsődleges végpont (fellángolás)			
Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a betegség a II. rész alatt fellángolt	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Gyulladásos markerek*			
C-reaktív protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Szérum amyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* A II. rész kezdetétől észlelt átlagos (medián) változás			

Két nyílt, nem kontrollos, hosszú távú, III. fázisú vizsgálatot végeztek. Az egyik a kanakinumab CAPS-ban szenvedő betegeknél történő biztonságossági, tolerabilitási és hatásossági vizsgálata volt. A teljes kezelési időtartam 6 hónap és 2 év közé esett. A másik egy, a kanakinumabbal végzett nyílt vizsgálat volt, amely japán, CAPS-ban szenvedő betegeknél 24 héten át értékelte a hatásosságot és a biztonságosságot, és amelynek volt egy legfeljebb 48 hétig tartó kiterjesztéses fázisa. Az elsődleges cél a 24. héten relapszusmentes betegek arányának felmérése volt, beleértve azokat a betegeket is, akiknek az adagját felemelték.

Ennek a két vizsgálatnak az összesített hatásossági analízisében a korábban kanakinumabbal nem kezelt betegek 65,6%-a ért el komplett remissziót a 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os dózisokkal, míg a betegek 85,2%-a ért el komplett remissziót valamilyen dózissal. A 600 mg-os vagy 8 mg/ttkg-os (vagy még magasabb) dózisokkal kezelt betegek 43,8%-a ért el komplett remissziót. Kevesebb 2 - < 4 éves életkorú beteg ért el komplett remissziót (57,1%), mint idősebb gyermekgyógyászati és felnőtt beteg. A teljes remissziót elérő betegek 89,3%-ánál relapszus nélkül fennmaradt a remisszió.

A 8 hetenkénti 600 mg-os (8 mg/ttkg-os) dózis-eszkaláció után komplett remissziót elért betegekkel nyert tapasztalat arra utal, hogy egy magasabb dózis hasznos lehet az olyan betegeknél, akik a javasolt dózisok mellett (150 mg vagy 2 mg/ttkg a ≥ 15 kg és ≤ 40 kg-os betegeknél) nem érnek el komplett remissziót, vagy a komplett remisszió nem marad fent. A 2 - < 4 éves és a NOMID/CINCA tünetekkel bíró betegeknek gyakrabban adtak emelt dózist, mint a FCAS vagy MWS betegeknek.

Egy 6 éves obszervációs, regisztrációs vizsgálatot végeztek, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban adatokat nyerjenek a CAPS-ban szenvedő, gyermekgyógyászati és felnőtt betegeknél a kanakinumab-kezelés hosszú távú biztonságosságáról és hatásosságáról. A vizsgálatban 243, CAPS-ban szenvedő beteg vett részt (köztük 85, 18 évesnél fiatalabb beteg is). A betegség aktivitását hiányzónak vagy enyhének/közepesen súlyosnak értékelték a vizsgálatban a betegek több mint 90%-ánál, minden, a vizsgálat megkezdése utáni időpontban, és a gyulladásos szerológiai markerek (CRP és SAA) mediánja normális volt (< 10 mg/liter) minden, a vizsgálat megkezdése utáni időpontban. Noha megközelítőleg a kanakinumabot kapó betegek 22%-ánál volt szükség a dózis módosítására, a betegek mindössze kis százaléka (1,2%) hagyta abba a kanakinumab-kezelést a terápiás hatás hiánya miatt.

Gyermekek és serdülők
A kanakinumabbal végzett beavatkozással járó CAPS-vizsgálatokba összesen 80, olyan gyermek beteget vontak be, akiknek az életkora 2 és 17 év között volt (megközelítőleg a betegek fele került a mg/ttkg alapján számított dózissal kezelésre). Összességében nem volt klinikailag jelentős különbség a kanakinumab hatásossági, biztonságossági és tolerabilitási profiljában a gyermekgyógyászati betegek és a teljes CAPS populáció között. A gyermekgyógyászati betegek többségénél elérték a klinikai tünetek és a gyulladás objektív markereinek (pl. szérum amiloid A és CRP) javulását.

Egy 56 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek a kanakinumab hatásosságának, biztonságosságának és tolerabilitásának értékelése céljából ≤ 4 éves, CAPS-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél. Tizenhét beteget értékeltek (köztük 6, 2 évesnél fiatalabb beteget), akiknél testtömegen alapuló, 2-8 mg/ttkg-os kezdő dózist alkalmaztak. A vizsgálat értékelte még a kanakinumabnak az ajánlott gyermekkori vakcinák elleni antitest-kialakulásra gyakorolt hatását. Nem észleltek a biztonságosságban vagy a hatásosságban mutatkozó különbséget a 2 évesnél fiatalabb, illetve a 2 évesnél idősebb gyermekeknél. Az összes olyan betegnél, aki az ajánlott gyermekkori, nem élő oltóanyagot tartalmazó oltásokat megkapta (n = 7), protektív antitestszint alakult ki.

TRAPS, HIDS/MKD és FMF
A TRAPS, HIDS/MKD és FMF kezelésére adott kanakinumab hatásosságát és biztonságosságát egy egyszeri, pivotális, 4 részes III. fázisú vizsgálatban (N2301) igazolták, ami három különálló betegség-kohorszból állt.

- I. rész: Mindegyik betegség-kohorsz 2 éves és idősebb betegei beléptek egy 12 hetes szűrési periódusba, amelyben a betegség fellángolásának megjelenését értékelték.

- II. rész: Azokat a betegeket, akiknél a betegség fellángolt, egy 16 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos kezelési időszakra randomizálták, amelyben 4 hetente vagy 150 mg kanakinumabot (2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 40 kg) kaptak subcutan (sc.), vagy placebót. A 28 napnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb betegek esetén megengedett volt, hogy mint nem randomizált betegek, közvetlenül a vizsgálat II. részének nyílt karjába lépjenek (és kizárásra kerültek az elsődleges hatásossági elemzésből).
- III. rész: Azokat a betegeket, akik befejezték a 16 hetes kezelést, és a kezelésre reagálókként kerültek besorolásra, ismét randomizálták egy 24 hetes, kettős-vak, leállításos időszakra, amelyben 8 hetenként 150 mg kanakinumabot (2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 40 kg) kaptak subcutan, vagy placebót.
- IV. rész: Minden, a vizsgálat III. részében kanakinumabbal kezelt beteg alkalmas volt arra, hogy belépjen egy 72 hetes, nyílt elrendezésű, kiterjesztéses kezelési időszakba.

Összesen 185, 28 napos és idősebb beteget vontak be, és összesen 181, 2 éves és idősebb beteget randomizáltak a vizsgálat II. részébe.

A randomizált kezelési időszak (II. rész) elsődleges hatásossági végpontja minden egyes kohorszban azoknak a kezelésre reagálóknak az aránya volt, akiknél a 15. napon megszűnt a betegség (index) megfigyelt fellángolása, és nem észleltek új fellángolást a fennmaradó 16 hetes kezelési időszakban (a definíció szerint teljes remisszió). A betegség index fellángolás megszűnésének meghatározása a következő volt: az orvosnak a betegség aktivitásáról adott átfogó értékelési pontszáma < 2 (Physician's Global Assessment – (PGA) of Disease Activity score) („minimális vagy nincs betegség"), és a CRP a normális tartományon belül van (≤ 10 mg/l), vagy a kezelés megkezdésétől ≥ 70%-ot csökkent. Egy új fellángolás a definíció szerint a PGA-pontszám ≥ 2 („enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos betegség") és a CRP ≥ 30 mg/l. A másodlagos végpontok közé, amelyek mindegyike a 16. heti eredményeken alapult (a II. rész vége), tartozott a < 2 PGA-pontszámot elérő betegek aránya, a szerológiai remisszióba került betegek aránya (a definíció szerint a CRP ≤ 10 mg/l), valamint a normalizálódott SAA-szintű betegek aránya (a definíció szerint az SAA ≤ 10 mg/l).

Az elsődleges hatásossági végpontban mindhárom betegség-kohorszban a kanakinumab jobb volt, mint a placebo. A kanakinumab a PGA < 2 és a CRP ≤ 10 mg/l másodlagos végpontokban is jobb hatásosságot mutatott mindhárom kohorszban, mint a placebo. A betegek nagyobb arányánál normalizálódott az SAA (≤ 10 mg/l) a 16. héten mindhárom kohorszban a kanakinumab-kezelés, mint a placebo mellett, és statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető a TRAPS-ban szenvedő betegeknél (a vizsgálat eredményeit lásd a 3. táblázatban, alább).

3. táblázat A III. fázisú, pivotális, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat kezelési időszaka (II. rész) hatásosságának táblázatos összefoglalása

A III. fázisú, pivotális, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat kezelési időszakának (II. rész) hatásossága			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-érték
Elsődleges végpont (a betegség fellángolása) - Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a 15. napon megszűnt a betegség index fellángolása, és nem észleltek új fellángolást a fennmaradó 16 hetes kezelési időszakban			
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*
Másodlagos végpontok (betegség- és gyulladásos markerek)			
Physician Global Assessment < 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-reaktív 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**
Szérum 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 = a kezelésre reagálók száma; N = az értékelhető betegek száma * 0,025-es szint mellett statisztikai szignifikanciát jelez (egyoldalas) a Fisher-féle egzakt próba alapján ** 0,025-es szint mellett statisztikai szignifikanciát jelez (egyoldalas) az egyes kohorszonkénti magyarázó változók, sorrendben a terápiás csoport és kiindulási PGA, CRP és SAA mellett végzett logisztikus regressziós model alapján			

A dózis növelése
A vizsgálat II. részében azok a kanakinumabbal kezelt betegek, akik betegségaktivitása perzisztált, egy további 150 mg-os (2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 40 kg) dózist kaptak az első hónap alatt. A kiegészítő dózist az első terápiás dózis után legkorábban 7 nappal lehetett beadni. Minden beteg, akinél emelték a dózist, tovább kapta a 4 hetenkénti emelt, 300 mg-os (4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 40 kg) adagot.

Az elsődleges végpont előzetes analízise során azt figyelték meg, hogy azoknál a betegeknél, akik nem megfelelő válaszreakciót adtak az első dózis után, a dózis egy hónapon belüli, 4 hetenkénti 300 mg-ra (vagy 4 mg/ttkg-ra) történő emelése tovább javította a fellángolások kezelhetőségét, csökkentette a betegségaktivitást, és normalizálta a CRP- és SAA-szinteket.

Gyermekgyógyászati betegek:
Két nem randomizált, HIDS/MKD-ben szenvedő, 28 napnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb beteg került be a vizsgálatba, és kapott kanakinumabot. Egy betegnél szűnt meg az index fellángolás az egyetlen 2 mg/ttkg-os kanakinumab adag beadása utáni 15. napra, de a kezelést az első adag után súlyos nemkívánatos események miatt (pancytopenia és májelégtelenség) abba kellett hagyni. A vizsgálatba történő belépéskor ennek a betegnek a kórelőzményében immun thrombocytopeniás purpura és egy kóros májfunkcióval járó aktív betegség szerepelt. A második beteg 2 mg/ttkg-os kezdő kanakinumab dózist , majd a 3. héten kiegészítésként adott 2 mg/ttkg-os dózist kapott, és az 5. héten a dózist a vizsgálat II. részének végéig 4 hetente adott 4 mg/ttkg-ra emelték. A betegség fellángolásának megszűnését az 5. hétre elérték, és a betegnél nem észlelték a betegség semmilyen új fellángolását a vizsgálat II. részének végén (16. hét)

Still-betegség (SJIA és AOSD)
SJIA
A kanakinumab aktív SJIA kezelése esetén mutatott hatásosságát két pivotális, III. fázisú vizsgálatban értékelték (G2305 és G2301). A bevont betegek életkora 2 - < 20 év volt (a vizsgálat megkezdésekor az átlag életkor 8,5 év, a betegség átlagos időtartama 3,5 év volt), és aktív betegségben szenvedtek, melynek definíciója ≥ 2 ízület aktív arthritise, láz és emelkedett CRP.

G2305 vizsgálat
A G2305 vizsgálat egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 4 hetes vizsgálat volt, ami a kanakinumab rövid távú hatásosságát értékelte 84 betegnél, akiket egyetlen, 4 mg/ttkg-os adag kanakinumabra (legfeljebb 300 mg) vagy placebóra randomizáltak. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik a 15 napon az American College of Rheumatology (ACR) módosított pediátriai-válaszkritériumai szerint, ami a láztalanságot is tartalmazta, minimum 30%-os javulást értek el. A kanakinumab-kezelés a placebóhoz képest az összes pediátriai ACR válasz pontszámot javította a 15. és a 29. napon (4. táblázat).

4. táblázat Pediátriai ACR válasz és a betegség státusza a 15. és a 29. napon

	15. nap		29. nap	
	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%
Inaktív betegség	33%	0%	30%	0%
A kezelések közti különbség az összes ACR-pontszám esetén szignifikáns volt (p ≤ 0,0001).				

Az adaptált pediátriai ACR egyes összetevőire vonatkozó eredmények, melyekbe beletartoztak a szisztémás és az ízületi komponensek is, az összesített ACR válasz eredményekhez hasonlóak voltak. A 15. napon az aktív arthritises ízületek számában és a korlátozott mozgásterjedelemben a kiindulási értékhez viszonyított medián változás sorrendben -67% és -73% volt a kanakinumab (n = 43) esetén, a placebo mellett észlelt 0%-os és 0%-os medián változáshoz képest (n = 41). A betegek fájdalom pontszámában (0-100 mm-es vizuális analóg skála) a 15. napon bekövetkezett átlagos változás -50,0 mm volt a kanakinumab (n = 43) esetén, a placebo mellett észlelt +4,5 mm-hez képest (n = 25). A kanakinumabbal kezelt betegek fájdalom pontszámában bekövetkezett átlagos változás a 29. napon is megtartott volt.

G2301 vizsgálat
A G2301 vizsgálat a betegség fellángolás kanakinumabbal történő megelőzésének randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, gyógyszer megvonási vizsgálata volt. A vizsgálat két részből állt, két, egymástól független elsődleges végponttal (a szteroid sikeres, fokozatos leépítése, és a betegség fellángolásáig eltelt idő). Az I. részben (nyílt elrendezés) 177 beteget válogattak be, akik 4 mg/ttkg kanakinumabot (maximum 300 mg-ot) kaptak minden 4. héten, legfeljebb 32 héten keresztül. A II. részben résztvevő betegek (kettős-vak) vagy 4 mg/ttkg kanakinumabot vagy placebót kaptak minden 4. héten, amíg 37 fellángolási esemény be nem következett.

A kortikoszteroid adag fokozatos leépítése:
Az I. részbe belépett, összesen 128, kortikoszteroidot szedő beteg közül 92 kísérelte meg a kortikoszteroid fokozatos leépítését. A fokozatos leépítést megkísérlő 92 beteg közül 57 (62%) volt képes sikeresen csökkenteni a kortikoszteroid adagját, és 42 (46%) abbahagyta a kortikoszteroid szedését.

A betegség fellángolásáig eltelt idő:
A II. részben kanakinumabot kapó betegeknél a placebo-csoporthoz képest 64%-kal csökkent a betegség fellángolásának kockázata (relatív hazárd 0,36; 95%-os CI: 0,17 - 0,75; p = 0,0032). A

II. részbe belépő 100 betegből 63-nál, akár placebót, akár kanakinumabot kapott, a megfigyelési időszak alatt (maximum 80 hét) nem észlelték a betegség fellángolását.

A G2305 és a G2301 vizsgálatnak az egészségi állapottal összefüggő és életminőséggel kapcsolatos eredményei
A kanakinumab-kezelés a betegek fizikális funkciójának és életminőségének klinikailag jelentős javulását eredményezte. A G2305 vizsgálatban a Childhood Health Assessment Questionnaire (a gyermekkori egészségi állapot felmérésére szolgáló kérdőív) legkisebb négyzetes becslés átlagaiban bekövetkezett, placebóhoz viszonyított javulás 0,69 volt a kanakinumab esetén, ami a minimális, klinikailag releváns, 0,19-es különbség 3,6-szerese (p = 0,0002). A vizsgálat megkezdésétől a G2301 vizsgálat I. részének végéig észlelt medián javulás pedig 0,88 volt (79%). A G2305 vizsgálatban a Child Health Questionnaire-PF50 pontszám placebóhoz viszonyított, statisztikailag szignifikáns javulásáról számoltak be a kanakinumab esetén (fizikai p = 0,0012; pszichoszociális jólét p = 0,0017).

Összesített hatásossági analízis
A hatásosság fennmaradásának értékelése érdekében összesítették a G2305 és G2301 vizsgálatban végzett kanakinumab-kezelés, valamint a kiterjesztett vizsgálatok első 12 hetének az adatait. Ezek az adatok az adaptált pediátriai ACR válaszreakciók és annak összetevői esetén is, a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig hasonló javulást mutattak, mint amit a placebo-kontrollos vizsgálatban (G2305) figyeltek meg. A 12. héten az adaptált pediátriai ACR30, 50, 70, 90 és 100 válaszreakciók sorrendben a következők voltak: 70%, 69%, 61%, 49% és 30%, valamint a betegek 28%-ának volt inaktív betegsége (n = 178).

Bár mennyiségük korlátozott, de a klinikai vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy azok a betegek, akik nem reagálnak tocilizumabra vagy anakinrára, reagálhatnak a kanakinumabra.

G2301E1 vizsgálat
A G2305 és G2301 vizsgálatokban megfigyelt hatásosság megmaradt a nyílt elrendezésű, hosszú távú G2301E1 kiterjesztéses vizsgálatban is. A vizsgálatban részt vett 270 SJIA beteg közül 147-en kaptak kanakinumab-kezelést a G2305 vagy a G2301 vizsgálatban (I. kohorsz), 123 beteg pedig még soha nem kapott kanakinumabot (II. kohorsz). Az I. kohorszba tartozó betegek kezelésének medián időtartama 3,2 év (legfeljebb 5,2 év), míg a II. kohorszba tartozó betegek kezelésének medián időtartama 1,8 év (legfeljebb 2,8 év) volt. A kiterjesztéses vizsgálatban minden beteg kanakinumabot kapott 4 mg/ttkg dózisban (legfeljebb 300 mg-ot) 4 hetenként. A jól kontrollált válaszadó (adaptált pediátriai ACR ≥90, utólagosan meghatározva) és együttesen alkalmazott kortikoszteroidot nem igénylő betegek mindkét kohorszban lecsökkenthették a kanakinumab-dózisukat 4 hetenként 2 mg/ttkg-ra (62/270; 23%).

G2306 vizsgálat
A G2306 vizsgálat egy nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amely a kezelésre adott válasz fennmaradását értékelte a kanakinumab dóziscsökkentése (4 hetente 2 mg/ttkg) vagy az adagolási intervallum meghosszabbítása (8 hetente 4 mg/ttkg) esetén olyan SJIA betegeknél, akik a kanakinumabot 4 hetente 4 mg/ttkg-os adagban kapták. Hetvenöt olyan 2-22 éves beteget randomizáltak kanakinumabot 4 hetente 2 mg/ttkg adagban (n = 38) vagy 8 hetente 4 mg/ttkg adagban (n = 37) kapó karokra, akiknél a betegség legalább 6, egymást követő hónapon keresztül inaktív maradt (klinikai remisszió) kanakinumab monoterápia mellett, beleértve azokat a betegeket is, akiknél az inaktív állapot akkor is fennmaradt, amennyiben az egyidejű kortikoszteroid és/vagy metotrexát alkalmazását legalább 4 héten át felfüggesztették. 24 hét után a csökkentett adagot (4 hetente 2 mg/ttkg) kapó betegek 71%-ánál (27/38), az adagolási intervallum meghosszabbítása (8 hetente 4 mg/ttkg) esetén pedig a betegek 84%-ánál (31/37) maradt a betegség inaktív 6 hónapon át. Azoknál a klinikai remisszióban lévő betegeknél, akiknél tovább csökkentették az adagot (4 hetente 1 mg/ttkg) vagy akiknél tovább növelték az adagolási intervallunot (12 hetente 4 mg/ttkg), a betegek 93%-ánál (26/28), illetve 91%-ánál (30/33) maradt a betegség inaktív 6 hónapon át. Azoknál a betegeknél, akik e mellett a legalacsonyabb adagolási rend mellett további 6 hónapon át remisszióban voltak, lehetőség volt a kanakinumab-kezelés megszakítására. Összességében a dóziscsökkentő vagy a dózisintervallum meghosszabbító karokra randomizált betegek 33%-a (25/75) volt képes abbahagyni a kanakinumab-kezelést, és maradt fent náluk 6 hónapig a betegség inaktív állapota. A nemkívánatos

események aránya mindkét kezelési karon hasonló volt a 4 hetente 4 mg/ttkg kanakinumabbal kezelt betegeknél megfigyelt arányhoz.

AOSD
Egy 36 (22–70 éves) beteg részvételével végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a 4 hetenként alkalmazott 4 mg/ttkg (legfeljebb 300 mg) kanakinumab hatásossága AOSD betegeknél összehasonlítható volt a SJIA betegeknél megfigyelttel. A GDE01T vizsgálatban a kanakinumab-csoport betegeinél nagyobb arányban (12/18, 66,7%) igazolták a süllyedést is figyelembe vevő, 28 ízületre vonatkozó betegségaktivitási pontszám (Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate: DAS28-ESR) > 1,2-es javulását a kiindulási értékhez képest a 12. héten, mint a placebocsoportban (7/17, 41,2%), ami nem érte el a statisztikai szignifikanciát (OR = odds ratio, azaz esélyhányados: 2,86, kezelési különbség [%]: 25,49 [95%-os CI: 9,43, 55,80]). A 4. hétre 18-ból 7 kanakinumabbal kezelt beteg (38,9%) már elérte a DAS28-ESR szerinti remissziót, míg ez 17 placebót kapó beteg közül 2-nek sikerült (11,8%). Ezek az adatok összhangban vannak 418 SJIA beteg összevont adatai hatásossági elemzésének eredményeivel, amelyek igazolták, hogy a kanakinumab hatásossága a 16 és < 20 év közötti SJIA betegek alcsoportjában (n = 34) összhangban volt a 16 évesnél fiatalabb betegeknél (n = 384) megfigyelt hatásossággal.

Arthritis urica
A kanakinumab akut köszvényes arthritises rohamok kezelésében mutatott hatásosságát két multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos vizsgálatban igazolták olyan betegeknél, akik gyakran szenvednek arthritis uricában (≥ 3 roham az előző 12 hónapban), és sem NSAID-okat, sem kolhicint nem tudnak alkalmazni (ellenjavallat, intolerancia vagy a hatásosság hiánya miatt). A vizsgálatok hossza 12 hét volt, amit egy 12 hetes kettős-vak kiterjesztés követett. Összesen 225 beteget kezeltek subcutan adott 150 mg kanakinumabbal, és 229 beteget kezeltek intramuscularisan adott 40 mg triamcinolon-acetoniddal (TA) a vizsgálat megkezdésekor, majd akkor, amikor ezt követően új rohamot észleltek. Az artritis urica rohamok számának átlaga az előző 12 hónapban 6,5 volt. A betegek több, mint 85%-ánál társbetegség állt fenn, köztük hypertonia (60%), diabetes mellitus (15%), ischaemiás szívbetegség (12%), és ≥ 3 stádiumú krónikus vesebetegség (25%). A beválogatott betegek kb. egyharmadánál (76 [33,8%] a kanakinumab csoportban és 84 [36,7%] a triamcinolon-acetonid csoportban) dokumentált alkalmatlanság (intolerancia, ellenjavallat vagy a terápiás válasz hiánya) állt fenn mind az NSAID-ok, mind a kolhicin alkalmazásával kapcsolatban. ULT-vel egyidejűleg alkalmazott kezelést a betegek 42%-ánál jelentettek a vizsgálatba való belépéskor.

Az elsődleges összetett végpontok a következők voltak: (i) arthritis urica okozta fájdalom intenzitás (vizuális analóg skála, VAS) az adag után 72 órával, valamint (ii) az első új köszvényes arthritises rohamig eltelt idő.

A teljes vizsgálati populációban, a 72. órában a fájdalom intenzitása statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a 150 mg kanakinumab, mint a triamcinolon-acetonid esetén. A kanakinumab szintén csökkentette az újabb rohamok kockázatát (lásd 5. táblázat).

Azon betegek alcsoportjában, akik nem voltak alkalmasak sem az NSAID-okkal, sem a kolhicinnel való kezelésre, és akik ULT-ben részesültek, nem reagáltak megfelelően az ULT-re vagy ellenjavallatuk volt az ULT-re (N = 101), a hatásossági eredmények konzisztensek voltak a teljes vizsgálati populációéval, statisztikailag szignifikáns különbséggel a triamcinolon-acetoniddal összehasonlításban a 72. órában mért fájdalom-intenzitásban (-10,2 mm; p = 0,0208) és az újabb rohamok kockázatának csökkenésében (relatív hazárd: 0,39; p = 0,0047 a 24. héten).

Egy aktuálisan ULT-t alkalmazó betegekre korlátozott szűkebb alcsoport (N = 62) hatásossági eredményeit az 5. táblázat ismerteti. A kanakinumab-kezelés csökkentette a fájdalmat és az újabb rohamok kockázatát azoknál az ULT-t használó betegeknél, akik nem voltak alkalmasak sem az NSAID-okkal, sem a kolhicinnel való kezelésre, bár a triamcinolon-acetoniddal összehasonlításban a megfigyelt kezelésbeli különbség kevésbé volt kifejezett, mint a teljes vizsgálati populációban.

5. táblázat Hatásosság a teljes vizsgálati populációban, valamint az aktuálisan ULT-t használó és mind NSAID-ok, mind kolhicin szedésére alkalmatlan betegek alcsoportjában

Hatásossági végpont	Teljes vizsgálati populáció; n = 454	Alkalmatlanság mind az NSAID-ok, mind a kolhicin szedésére; ULT-t alkalmazók n = 62
Arthritis urica kezelése a fájdalom-intenzitás mérése alapján (VAS) 72 óránál		
A triamcinolon-acetonidhoz képest becsült különbség legkisebb négyzetek átlaga	-10,7	-3,8
CI	(-15,4; -6,0)	(-16,7; 9,1)
p-érték, 1 oldalas	p < 0,0001*	p = 0,2798
Az újabb arthritis urica rohamok kockázatának csökkenése az első új fellángolásig eltelt időtartam mérése alapján (24 hét)		
Relatív hazárd a triamcinolon-acetonidhoz képest	0,44	0,71
CI	(0,32; 0,60)	(0,29; 1,77)
p-érték, 1 oldalas	p < 0,0001*	p = 0,2337
* Szignifikáns p-értéket jelent (p ≤ 0,025)		

A biztonságossági eredmények a kanakinumab esetében a nemkívánatos események magasabb incidenciáját mutatták a triamcinolon-acetonidhoz képest, ami a bármilyen nemkívánatos eseményt jelentő betegeknél 66% vs. 53%-ot, míg a fertőzéses nemkívánatos eseményt jelentő betegeknél 20% vs 10%-ot jelentett 24 hét alatt.

Idősek
Összességében a ≥ 65 éves idős betegeknél a kanakinumab hatásossági, biztonságossági és tolerabilitási profilja a < 65 éves betegekéhez hasonló volt.

Húgysavszintcsökkentő kezelést (ULT) kapó betegek
A klinikai vizsgálatokban a kanakinumabot biztonságosan alkalmazták a húgysavszintcsökkentő kezelés mellett. A teljes vizsgálati populációban az ULT-t kapó betegeknél kevésbé kifejezett kezelési különbség állt fenn mind a fájdalomcsökkenés, mind az újabb arthritis urica rohamok kockázatának tekintetében, mint az ULT-t nem kapó betegeknél.

Immunogenitás

Kanakinumab-ellenes antitesteket a kanakinumabbal CAPS miatt kezelt betegek megközelítőleg 1,5%-ánál, a SJIA miatt kezelt betegek megközelítőleg 3%-ánál, és az arthritis urica miatt kezelt betegek megközelítőleg 2%-ánál észleltek. Neutralizáló antitesteket nem mutattak ki. Nem figyeltek meg nyilvánvaló összefüggést az antitest-képződés és a klinikai válaszreakció vagy a nemkívánatos események között.

A 150 mg-os és 300 mg-os adagokkal végzett 16 hetes kezelés alatt a TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő betegeknél nem észleltek kanakinumab elleni antitesteket. AOSD esetén szintén nem észleltek kanakinumab elleni antitesteket.

Az immunválasz észlelése nagy mértékben függ az alkalmazott mérési módszerek érzékenységétől és specifikusságától, valamint a vizsgálatok körülményeitől. Ezen okok miatt a kanakinumab elleni antitestek és az egyéb készítmények elleni antitestek előfordulási gyakoriságának összehasonlítása félrevezető lehet.

Gyermekek és serdülők

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a kanakinumab négy gyermekgyógyászati vizsgálati tervét fejezte be (sorrendben a CAPS-ra, SJIA-ra, FMF – HIDS/MKD-ra és a TRAPS-ra vonatkozóan). Ez a kísérőirat azért frissült, hogy tartalmazza a kanakinumabbal a gyermekgyógyászati populációban végzett vizsgálatok eredményeit.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a kanakinumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől arthritis urica indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

CAPS

Felszívódás
A kanakinumab szérum csúcskoncentráció (C_{max}) CAPS-ban szenvedő felnőtt betegeknél az egyetlen 150 mg-os adag subcutan adását követően megközelítőleg 7 nappal alakult ki. Az átlagos terminális felezési idő 26 nap volt. Egy tipikus, CAPS-ban szenvedő betegnél (70 kg) egyetlen 150 mg-os subcutan adag után a C_{max} és a végtelenbe extrapolált görbe alatti terület (AUC_{inf}) átlagértékei 15,9 mikrogramm/ml és 708 mikrogramm*nap/ml voltak. A subcutan adott kanakinumab abszolút biohasznosulását 66%-ra becsülték. Az expozíciós paraméterek (mint például az AUC és a C_{max}) intravénás infúzió formájában adva a 0,30-10,0 mg/ttkg-os dózistartományban vagy subcutan injekció formájában adva a 150-600 mg-os dózistartományban a dózissal arányosan növekedtek. Az előre jelzett dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciós értékek ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{,ss,8w}$) a 8 hetente subcutan beadott 150 mg-os (vagy a 2 mg/ttkg-os) adag után kissé magasabbak voltak a 40-70 kg-os testtömeg kategóriában (6,6 mikrogramm/ml, 24,3 mikrogramm/ml, 767 mikrogramm*nap/ml), mint a < 40 kg-os (4,0 mikrogramm/ml, 19,9 mikrogramm/ml, 566 mikrogramm*nap/ml) és a > 70 kg-os (4,6 mikrogramm/ml, 17,8 mikrogramm/ml, 545 mikrogramm*nap/ml) testtömeg kategóriákban. A várható akkumulációs ráta 1,3-szeres volt a 8 hetente subcutan adott 150 mg kanakinumab 6 havi alkalmazását követően.

Eloszlás
A kanakinumab a szérumban az IL-1 bétához kötődik. A kanakinumab eloszlási térfogata (V_{ss}) a testtömegtől függően változik. Egy 70 kg-os, CAPS-ban szenvedő betegnél ezt 6,2 literre becsülték.

Elimináció
A kanakinumab látszólagos clearance-e (CL/F) a testtömeggel együtt nő. Ezt a 70 kg-os, CAPS-ban szenvedő betegeknél 0,17 l/napra, a 33 kg-os, SJIA-ban szenvedő betegeknél 0,11 l/napra becsülték. A testtömeg különbségeket leszámítva nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a CAPS-ban és a SJIA-ban szenvedő betegeknél a kanakinumab farmakokinetikai tulajdonságai között.

Ismételt adagolást követően nem utalt semmi a clearance fokozódására vagy a kanakinumab farmakokinetikai tulajdonságainak idő-függő megváltozására. A testtömegre történő korrekciót követően nem észleltek a nemmel vagy az életkorral összefüggő farmakokinetikai különbségeket.

TRAPS, HIDS/MKD és FMF

A TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő betegekre vonatkozó egyedi biohasznosulást nem határozták meg. Az 55 kg-os testtömegű TRAPS, HIDS/MKD és FMF populációban a látszólagos clearance (CL/F) (0,14 l/nap) hasonló volt, mint a 70 kg-os testtömegű CAPS populációban (0,17 l/nap). 55 kg-os testtömeg mellett a látszólagos eloszlási térfogat (V/F) 4,96 l volt.

150 mg kanakinumab 4 hetenkénti ismételt, subcutan alkalmazása után a 16. héten a minimális koncentráció (C_{min}) a becslések szerint 15,4 ± 6,6 μg/ml volt. A becsült, dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{tau} 636,7 ± 260,2 mikrogramm*nap/ml volt.

Still-betegség (SJIA és AOSD)

A SJIA-ban szenvedő betegekre vonatkozó, kizárólagos biohasznosulást nem határozták meg. A testtömeg-kilogrammonkénti látszólagos clearance (CL/F per kg) a SJIA és a CAPS populációban hasonló (0,004 l/nap/kg) volt. A kilogrammonkénti látszólagos eloszlási térfogat (V/F per kg) 0,14 l/kg volt. Az AOSD betegektől nyert szórványos farmakokinetikai (PK) adatok alapján a kanakinumab farmakokinetikája náluk is hasonló, mint a SJIA vagy egyéb betegpopulációkban.

Az ismétlődően, 4 hetente adott 4 mg/ttkg-os adag alkalmazását követően a kanakinumab akkumulációs rátája SJIA-ban szenvedő betegeknél 1,6-szeres volt. A dinamikus egyensúlyi állapot 110 nap múlva állt be. A $C_{min,ss}$, a $C_{max,ss}$ és az $AUC_{,ss4w}$ teljes előrejelzett átlagértéke (±SD) a megadott sorrendben 14,7±8,8 mikrogramm/ml, 36,5±14,9 mikrogramm/ml és 696,1±326,5 mikrogramm*nap/ml volt.

Az AUC_{ss} minden korcsoportban sorrendben 692, 615, 707 és 742 mikrogramm*nap/ml volt a 2-3, 4-5, 6-11 és a 12-19 éveseknél. Testtömeg szerint stratifikálva, kisebb (30-40%) $C_{min,ss}$ (11,4 vs. 19 mikrogramm/ml) és AUC_{ss} (594 vs. 880 mikrogramm*nap/ml) medián expozíciót figyeltek meg az alacsonyabb (≤ 40 kg), mint a magasabb (> 40 kg) testtömeg kategóriában.

A populációs farmakokinetikai modellezés analízise alapján a kanakinumab farmakokinetikája a 16-20 éves fiatal felnőtt SJIA betegeknél hasonló volt a 16 évesnél fiatalabb betegekéhez. A 20 évesnél idősebb betegek várható dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciója 4 mg/ttkg-os (maximum 300 mg) dózisszint mellett hasonló volt a 20 évesnél fiatalabb SJIA betegeknél észlelthez.

Arthritis uricás populáció

Az arthritis uricában szenvedő betegekre vonatkozó kizárólagos biohasznosulást nem határozták meg. A testtömeg-kilogrammonkénti látszólagos clearance (CL/F per kg) a köszvényes és a CAPS-ban szenvedő populációban hasonló volt (0,004 l/nap/kg). Egy tipikus, arthritis uricában szenvedő betegnél (93 kg) az egyetlen 150 mg-os subcutan adag utáni átlagos expozíció (C_{max}: 10,8 mikrogramm/ml és AUC_{inf}: 495 mikrogramm*nap/ml) alacsonyabb volt, mint egy tipikus, 70 kg-os, CAPS-ban szenvedő betegnél (15,9 mikrogramm/ml és 708 mikrogramm*nap/ml). Ez konzisztens a CL/F-ben a testtömeg növekedésével párhuzamosan bekövetkezett növekedéssel.

A várható akkumulációs ráta 1,1-szeres volt a 12 hetente subcutan adott 150 mg kanakinumab alkalmazását követően.

Gyermekek és serdülők

A kanakinumab csúcskoncentrációja (T_{max}) 4 éves és idősebb gyermek betegeknél az egyetlen 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os adag subcutan adását követően 2 és 7 nap között alakult ki. A terminális felezési idő a felnőtteknél megfigyelt farmakokinetikai tulajdonságokhoz hasonlóan 22,9–25,7 nap közé esett. A populációs farmakokinetikai modellezés analízise alapján a 2-<4 éves gyermekeknél a kanakinumab farmakokinetikája a 4 éves és idősebb betegeknél észlelthez hasonló volt. A becslések alapján a subcutan felszívódási ráta az életkorral csökken, és a legfiatalabb betegeknél tűnt a leggyorsabbnak. Ennek megfelelően a T_{max} az SJIA-ban szenvedő fiatalabb (2-3 éves) betegeknél rövidebb (3,6 nap) volt, mint az SJIA-ban szenvedő idősebb (12-19 éves) betegeknél (T_{max}: 6 nap). A biohasznosulást (AUC_{ss}) nem befolyásolta.

Egy további farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a kanakinumab farmakokinetikai tulajdonságai a CAPS-ban szenvedő, 6, 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegnél hasonlóak voltak a 2-4 éves gyermek betegeknél észlelt farmakokinetikai tulajdonságokhoz. A populációs farmakokinetikai modellezés analízise alapján egy 2 mg/ttkg adag után a várt expozíció hasonló volt a CAPS gyermekgyógyászati korcsoportokban, de megközelítőleg 40%-kal alacsonyabb volt a nagyon alacsony testtömegű (pl. 10 kg) gyermek betegeknél a felnőtt betegekhez (150 mg-os adag) képest. Ez

konzisztens a magasabb testtömegű CAPS-ban szenvedő betegeknél megfigyelt magasabb expozíciókkal.

TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben és FMF-ben az expozíciós paraméterek (völgykoncentrációk) a 4 hetenként 2 mg/ttkg kanakinumab subcutan adását követően a 2-től - < 20 évig terjedő korcsoportban hasonlóak voltak.

A farmakokinetikai tulajdonságok a CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben és a SJIA-ban szenvedő gyermekeknél hasonlóak.

Idősek

Nem észleltek a farmakokinetikai paraméterekben a clearance vagy az eloszlási térfogat alapján bekövetkezett változást az idős, valamint a 65 év alatti felnőtt betegek között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – keresztreaktivitási, ismételt adagolású dózistoxicitási, immuntoxicitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A kanakinumabbal szabályszerű karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E 421)
Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Poliszorbát 80 (E 433)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg

3 év

Mikrobiológiai okokból a készítményt a felbontást követően azonnal fel kell használni.

Előretöltött injekciós toll

3 év

A hűtőszekrényből kivett készítményt 14 napon belül, de legkésőbb a dobozon feltüntetett lejárati időig (Felhasználható) fel kell használni. Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Injekciós üveg

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Előretöltött injekciós toll

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
A hűtőszekrényből kivett készítményt 14 napon belül, de legkésőbb a dobozon feltüntetett lejárati időig (Felhasználható) fel kell használni. Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Injekciós üveg

Oldatos injekció, (laminált klorobutil gumi) dugóval és lepattintható (alumínium) kupakkal ellátott (I-es típusú üveg) injekciós üvegben.

A csomagolás 1 injekciós üveget tartalmaz.

Előretöltött injekciós toll

Az oldatos injekció előretöltött injekciós tollban egy egyszer használatos, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba, amely egy átlátszó ablakú, felcímkézett, háromszögletű formájú injekciós tollba van beszerelve. Az injekciós toll belsejében lévő előretöltött fecskendő egy 1 ml-es üveg fecskendő 27 G × 0,5 inch (13 mm) rögzített tűvel és sztirol-butadién gumiból készült, merev tűvédővel, valamint barrier filmréteggel laminált, szilikon bevonatú gumi dugattyúval.

A csomagolás 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Injekciós üveg

Az Ilaris 150 mg/ml oldatos injekció egy egyszer használatos injekciós üvegben kerül forgalomba.

Beadási utasítás
Az injekció beadása előtt hagyja az injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni. Az oldatnak gyakorlatilag látható részecskéktől mentesnek, és tisztának vagy opálosnak kell lennie. Az oldatnak színtelennek kell lennie, vagy enyhén barnás-sárgás árnyalata lehet. Egy 18 G vagy 21 G x 2 inch (50 mm) (vagy egy hasonló, forgalomban lévő) tűvel és egy 1 ml-es fecskendővel figyelmesen szívja ki a beadandó dózistól függő, szükséges mennyiséget. Amint a szükséges mennyiséget kiszívta, helyezze vissza a védőkupakot a felszívótűre, és vegye azt le a fecskendőről, és csatlakoztasson hozzá egy 27 G × 0,5 inch (13 mm) (vagy egy hasonló, forgalomban lévő) tűt, és azonnal fecskendezze be az oldatot subcutan. A betegtájékoztató az alkalmazást illetően részletes utasítást tartalmaz.

Megsemmisítés
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Előretöltött injekciós toll

Az Ilaris 150 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba.

Beadási utasítás
Vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből, majd hagyja, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre (legfeljebb 30 °C-ra) melegedjen 30 perc alatt.

Az alkalmazás előtt javasolt az előretöltött injekciós toll vizuális ellenőrzése. A folyadéknak tisztának vagy opálosnak kell lennie. A színe a színtelentől az enyhén barnássárgáig változhat. Egy kis légbuborékot is láthat, ami normális. Ne alkalmazza, ha a folyadék látható részecskéket tartalmaz, vagy egyértelműen barna. A betegtájékoztató az alkalmazást illetően részletes utasítást tartalmaz.

Megsemmisítés
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

Injekciós üveg

EU/1/09/564/004

Előretöltött injekciós toll

EU/1/09/564/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 23.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ilaris 150 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg kanakinumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

A feloldást követően az oldat milliliterenként 150 mg kanakinumabot tartalmaz.

A kanakinumab egy egér myeloma Sp2/0 sejtekben rekombináns DNS-technológiával előállított humán monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyag

Injekciós üvegenként 0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

A por fehér.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Periodikus láz szindrómák

Az Ilaris az alábbi autoinflammatorikus periodikus láz szindrómák kezelésére javallott felnőtteknél, serdülőknél és 2 éves és idősebb gyermekeknél.

Cryopyrin-asszociált periódikus szindrómák
Az Ilaris a cryopyrin-asszociált periódikus szindrómák (cryopyrin-associated periodic syndromes – CAPS) kezelésére javallott, beleértve a:

- Muckle–Wells-szindrómát (MWS),
- az újszülöttkori megjelenésű, több szervrendszert érintő gyulladásos kórképet (neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)) / a krónikus infantilis neurológiai, cutan, articularis szindrómát (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA)),
- a familiáris hideg autoinflammatorikus szindróma (familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) / familiáris hideg urticaria (familial cold urticaria – FCU) súlyos formáit, amelyek a hideg indukálta csalánkiütésekhez hasonló bőrkiütéseken kívül még egyéb jelekkel és tünetekkel is jelentkeznek.

Tumor necrosis faktor-receptor asszociált periodikus szindróma (TRAPS)
Az Ilaris a tumor necrosis faktor (TNF) -receptor asszociált periodikus szindróma (TRAPS) kezelésére javallott.

Hyperimmunoglobulinaemia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD)
Az Ilaris a hyperimmunoglobulinaemia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD) kezelésére javallott.

Familiáris mediterrán láz (FMF)
Az Ilaris a familiáris mediterrán láz (FMF) kezelésére javallott. Az Ilaris-t kolhicinnel kombinálva javasolt adni, amennyiben szükséges.

Az Ilaris még az alábbiak kezelésére is javallott:

Still-betegség

Az Ilaris az aktív Still-betegség, azon belül felnőttkori kezdetű Still-betegség (adult-onset Still's disease, AOSD) és szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (SJIA) kezelésére javallott olyan 2 éves és idősebb betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak a korábbi nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre (NSAID-ok) és a szisztémás kortikoszteroidokra. Az Ilaris adható monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva.

Arthritis urica

Az Ilaris olyan felnőttek tüneti kezelésére javallott, akiknek gyakran vannak köszvényes arthritises rohamai (legalább 3 roham az előző 12 hónapban), és akiknek a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok) és a kolhicin ellenjavalltak, azokat nem tolerálják, vagy nem biztosítanak megfelelő válaszreakciót, és akiknek az ismételt kortikoszteroid-kezelések nem megfelelőek (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CAPS, a TRAPS, a HIDS/MKD, az FMF és a Still-betegség esetében a kezelést az adott javallat tárgyát képező betegség diagnózisában és kezelésében jártas szakorvosnak kell kezdeményeznie és felügyelnie.

Arthritis urica esetében a kezelőorvosnak a biológiai terápiák alkalmazásában jártasnak kell lennie, és az Ilaris-t egészségügyi szakembernek kell beadnia.

Adagolás

CAPS: Felnőttek, serdülők és 2 éves és idősebb gyermekek
A kanakinumab javasolt kezdő dózisa CAPS-ban szenvedő betegeknél:
Felnőttek, serdülők és ≥ 4 éves gyermekek:
- 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege > 40 kg,
- 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 15 kg és ≤ 40 kg,
- 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 7,5 kg és < 15 kg.

Gyermekek 2 – < 4 éves kor között:
- 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege > 7,5 kg.

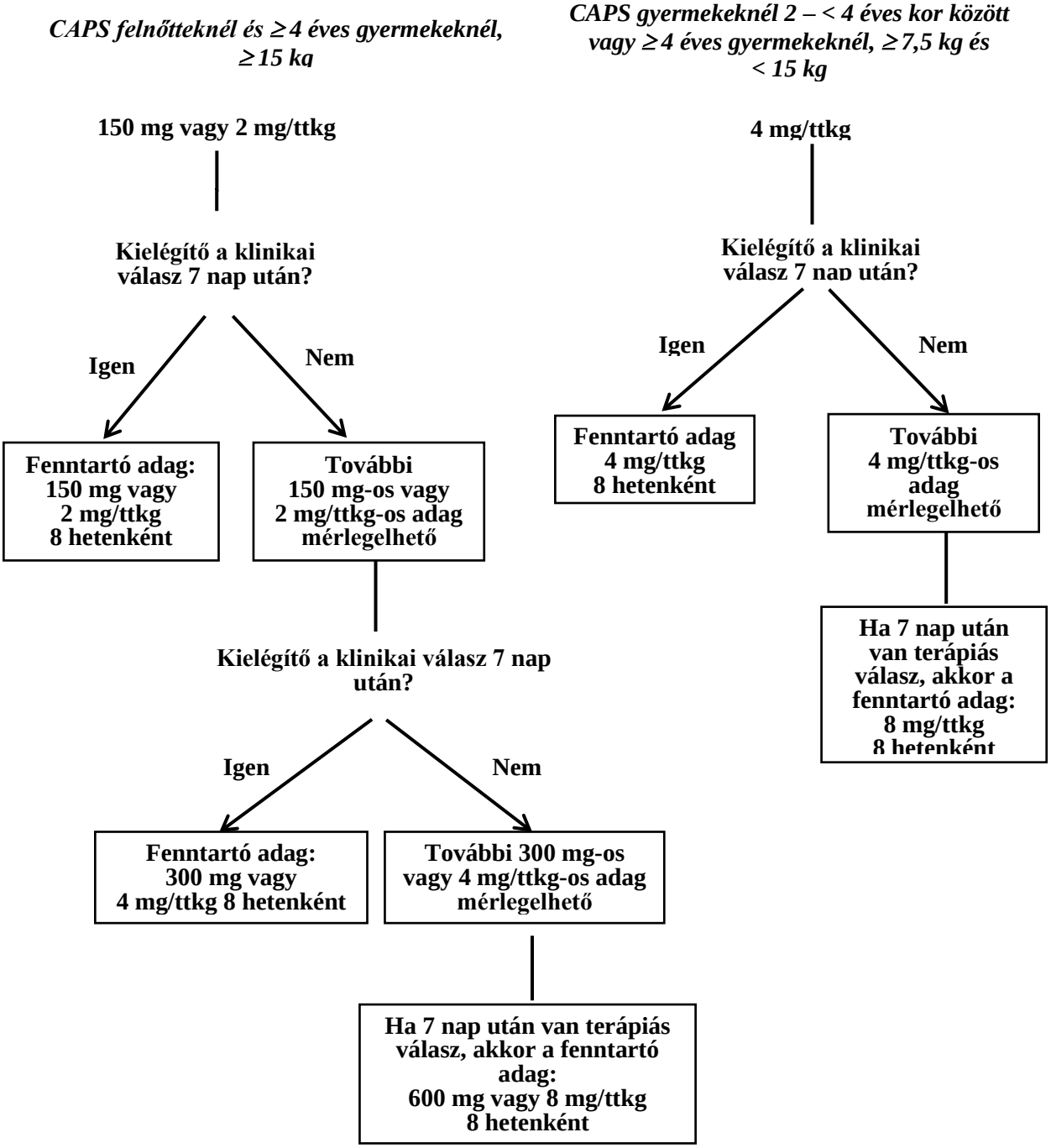
Ez minden nyolcadik héten, egyetlen adagban, subcutan injekció formájában kerül beadásra.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdő dózis 150 mg vagy 2 mg/ttkg, ha a kezelés megkezdése után 7 nappal nem sikerül kielégítő klinikai választ elérni (a kiütés és más, generalizált gyulladásos tünetek elmúlása), akkor egy második 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os kanakinumab dózis beadását lehet mérlegelni. Ha ezt követően teljes terápiás válasz következik be, akkor a 8 hetenkénti 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os emelt dózissal (intenzifikált adagolási rezsimet) kell folytatni. Ha ennek az emelt dózisnak az adása után 7 nappal nem sikerült a kielégítő klinikai választ elérni, akkor egy harmadik, 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os kanakinumab dózis adása mérlegelhető. Ha ezt követően teljes terápiás válasz alakul ki, akkor egyéni klinikai elbírálás alapján a 8 hetenkénti 600 mg-os vagy a 8 mg/ttkg-os, intenzifikált adagolási rend fenntartását kell mérlegelni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdő adag 4 mg/ttkg, és a kezelés elkezdése után 7 nappal nem sikerült a kielégítő klinikai válasz elérése, egy második 4 mg/ttkg-os kanakinumab dózis adása

mérlegelhető. Ha ezt követően teljes terápiás válasz alakul ki, akkor egyéni klinikai elbírálás alapján a 8 hetenkénti 8 mg/ttkg-os, intenzifikált adagolási rend fenntartását kell mérlegelni.

A 4 hétnél rövidebb adagolási intervallumokkal vagy a 600 mg vagy 8 mg/ttkg feletti dózisokkal csak korlátozott számú klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.



TRAPS, HIDS/MKD és FMF: Felnőttek, serdülők és 2 éves és idősebb gyermekek
A kanakinumab javasolt kezdő dózisa a TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő betegeknél:

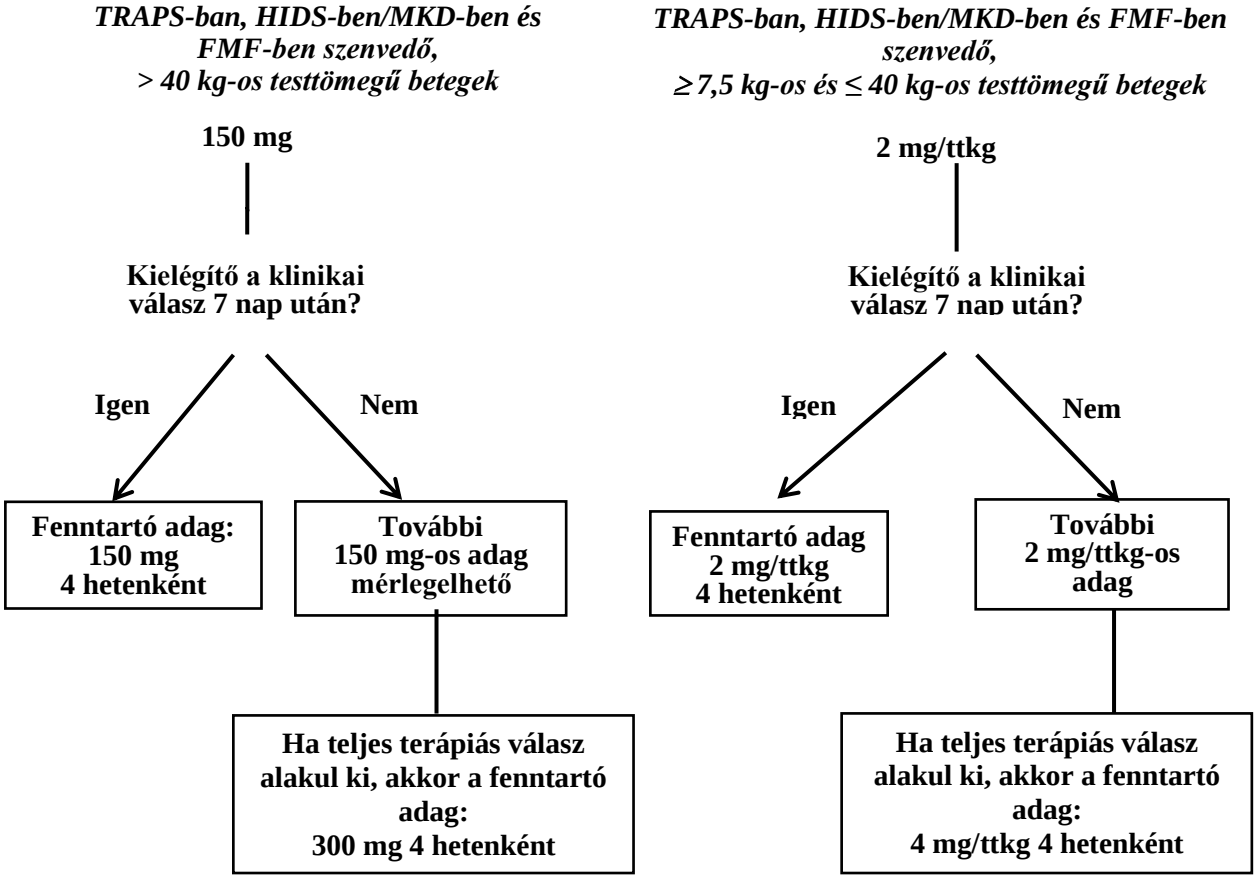
- 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege > 40 kg
- 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≥ 7,5 kg és ≤ 40 kg

Ez négyhetente kerül beadásra, egyetlen adagban, subcutan injekcióban.

Ha a kezelés elkezdése után 7 nappal nincs kielégítő klinikai válaszreakció, akkor egy második, 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os kanakinumab dózis adása mérlegelhető. Ha ezt követően kialakul a

teljes terápiás válasz, akkor a 4 hetenkénti 300 mg-os (vagy a ≤ 40 kg testtömegű betegeknél 4 mg/ttkg-os), intenzifikált adagolási rendet kell fenntartani.

A klinikai javulást nem mutató betegeknél javasolt, hogy a kezelőorvos vizsgálja felül a kanakinumab-kezelés folytatását.



Still-betegség (SJIA és AOSD)
A kanakinumab javasolt kezdő dózisa Still-betegségben szenvedő betegeknél, ≥ 7,5 kg testtömeg esetén 4 mg/ttkg (maximum 300 mg-ig), 4 hetente, subcutan injekció formájában adva. A klinikai javulást nem mutató betegeknél javasolt, hogy a kezelőorvos vizsgálja felül a kanakinumab-kezelés folytatását.

Arthritis urica
A hyperuricaemia-kezelését megfelelő húgysavszintcsökkentő kezeléssel (ULT) kell elkezdeni vagy azt optimalizálni kell. A kanakinumabot a köszvényes arthritises rohamok kezelésére szükség szerinti kezelésként kell alkalmazni.

A kanakinumab javasolt adagja arthritis uricában szenvedő betegeknél 150 mg, amit a roham alatt egyetlen subcutan injekcióban kell beadni. A maximális hatás érdekében javasolt a kanakinumabot a köszvényes arthritises roham megjelenése után a lehető leghamarabb beadni.

Azokat a betegeket, akik nem reagálnak az első kezelésre, nem javasolt újra kanakinumabbal kezelni. Azoknál a betegeknél, akik reagálnak a kezelésre és ismételt kezelésre van szükségük, egy legalább 12 hetes szünetet kell tartani, mielőtt a kanakinumab egy új adagja beadható (lásd 5.2 pont).

Kimaradt dózisok
Ha kimarad egy injekció CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenvedő betegeknél, a lehető leghamarabb pótolni kell a

beadását, nem szabad megvárni a következő esedékes dózist. Az ezt követő dózisokat a javasolt időközönként kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
CAPS, TRAPS, HIDS/MKD és FMF
A kanakinumab biztonságosságát és hatásosságát CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-bed és FMF-ben szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

SJIA
A kanakinumab biztonságosságát és hatásosságát SJIA-ban szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Arthritis urica
A kanakinumabnak gyermekek és serdülők esetén arthritis urica javallatban nincs releváns alkalmazása.

Idősek
A dózis módosítása nem szükséges.

Májkárosodás
A kanakinumabot károsodott májfunkciójú betegek esetében nem vizsgálták. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Vesekárosodás
Károsodott veseműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A klinikai tapasztalat azonban ezekkel a betegekkel korlátozott.

Betegkártya

Az Ilaris-t felíró orvosoknak ismerniük kell az Alkalmazási előírást, és tájékoztatniuk kell a betegeket/gondozókat a Betegkártyáról, amely elmagyarázza, hogy mit kell tenniük, ha fertőzés vagy macrophag aktivációs szindróma (MAS) bármely tünetét észlelik, illetve amennyiben a kezelést megelőzően védőoltást kapnak. A kezelőorvos minden betegnek/gondozónak átadja a Betegkártyát.

Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra.
Az alábbiak megfelelő helyek az injekció beadására: a comb felső része, a has, a felkar vagy a farpofák. Javasolt minden injekció beadásakor másik injekciós helyet választani a fájdalom elkerülése érdekében. A sérült és horzsolt vagy bőrkiütéssel borított területeket kerülni kell. Az injekció hegszövetbe történő beadását kerülni kell, mert ez elégtelen kanakinumab-expozíciót eredményezhet.

Minden egyes injekciós üveg egyetlen betegnél, egyszeri alkalmazásra, egyszeri adagra való.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF és Still-betegség (AOSD és SJIA)
A helyes injekciózási technika megfelelő betanítása után a beteg vagy gondozója szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett beadhatja a kanakinumabot, ha a kezelőorvos megállapította, hogy a beadási technika megfelelő (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fertőzések

A kanakinumab-kezelés a súlyos fertőzések gyakoribb előfordulásával jár. A kanakinumab-kezelés előtt és alatt a betegeknél gondosan kell ellenőrizni, hogy nem jelentkeznek-e fertőzés okozta jelek vagy tünetek (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosoknak elővigyázatosnak kell lenniük, ha a kanakinumabot olyan betegeknek adják, akiknek valamilyen fertőzésük van, akiknek az anamnézisében visszatérő fertőzések vagy olyan alapbetegség szerepel, amely fertőzésekre predisponálhatja őket.

A CAPS, a TRAPS, a HIDS/MKD, az FMF és a Still-betegség (SJIA és AOSD) kezelése
A kanakinumab-kezelést nem szabad olyan betegeknél elkezdeni vagy folytatni, akiknek orvosi beavatkozást igénylő, aktív fertőzésük van.

Az arthritis urica kezelése
A kanakinumabot nem szabad alkalmazni aktív fertőzés alatt.
A kanakinumab és a tumor nekrózis faktor (TNF) inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt, mert ez növelheti a súlyos fertőzések kockázatát (lásd 4.5 pont).

A kanakinumab-kezelés alatt szokatlan vagy opportunista fertőzések egyedülálló eseteiről (így aspergillosis, atípusos mycobacterialis fertőzések, herpes zoster) számoltak be. A kanakinumabnak az ezekkel az eseményekkel való oki összefüggése nem zárható ki.

Tuberculosis-szűrés

A klinikai vizsgálatok során a CAPS-ban szenvedő betegek mintegy 12%-ánál a PPD (tisztított fehérjekivonat - purified protein derivative) bőrteszt, a kanakinumab-kezelés ideje alatt végzett kontroll vizsgálatok alkalmával pozitív eredményt adott, miközben semmilyen klinikai bizonyíték sem volt látens vagy aktív tuberculosis fertőzésre.

Nem ismert, hogy az interleukin-1 (IL-1) inhibitorok, mint például a kanakinumab alkalmazása növeli-e a tuberculosis reaktiválódásának a kockázatát. A kezelés megkezdése előtt minden beteget ki kell vizsgálni, hogy nincs-e aktív vagy látens tuberculosis fertőzése. Javasolt, hogy ennek a kivizsgálásnak – főként felnőtt betegeknél – részét képezze a részletes anamnézis. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatokat javasolt végezni (pl. tuberculin bőrpróba, interferon-gamma release assay vagy mellkasröntgen) (a helyi ajánlások lehetnek érvényesek). A kanakinumab-kezelés alatt és utána a betegeket gondosan ellenőrizni kell, hogy nem jelentkeznek-e a tuberculosis okozta jelek és tünetek. Minden beteget arra kell utasítani, hogy kérjen orvosi tanácsot, ha a kanakinumab-kezelés alatt tuberculosisra utaló jelek vagy tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, hőemelkedés) jelentkeznek. Abban az esetben, ha a negatív PPD (tisztított fehérjekivonat) teszt pozitívvá válik, akkor különösen a nagy kockázatú betegeknél alternatív tuberculosis-szűrővizsgálat elvégzése is megfontolható.

Neutropenia és leukopenia

Az IL-1-et gátló gyógyszerek mellett, beleértve a kanakinumabot is, gyakran észleltek neutropeniát (abszolút neutrophilszám [ANC] < 1,5 x 10^9/l) és leukopeniát. Neutropeniás vagy leukopeniás

betegeknél nem szabad elkezdeni a kanakinumab-kezelést. Javasolt a fehérvérsejtszám, benne a neutrophil granulocyták számának meghatározása a kezelés megkezdése előtt, ismételten 1-2 hónappal a kezelés megkezdése után. Krónikus vagy ismételt kezelés esetén is javasolt a kezelés alatt a fehérvérsejtszám időszakos vizsgálata. Ha egy beteg neutropeniássá vagy leukopeniássá válik, akkor a fehérvérsejtszámot gondosan monitorozni kell, és mérlegelni kell a kezelés felfüggesztését.

Malignitások

A kanakinumabbal kezelt betegeknél rosszindulatú daganatos eseményekről számoltak be. Az anti-interleukin (IL)-1-kezelés esetén a malignitások kialakulásának kockázata nem ismert.

Túlérzékenységi reakciók

A kanakinumab-kezeléssel kapcsolatban túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Ezeknek az eseményeknek a többsége enyhe volt. A kanakinumab klinikai fejlesztésének ideje alatt több mint 2600 betegnél a kanakinumab-kezelésnek tulajdonítható anaphylactoid vagy anaphylaxiás reakciókról nem számoltak be. Mindazonáltal nem zárható ki a súlyos túlérzékenységi reakciók kockázata, ami az injekcióban beadható fehérjék esetén nem ritka (lásd 4.3 pont).

Májműködés

A klinikai vizsgálatok során a szérum transzaminázok vagy a bilirubin szintjének átmeneti és tünetmentes emelkedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Védőoltások

A kanakinumabot kapó betegek esetén az élő (attenuált) kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő másodlagos fertőzésátvitelre vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Emiatt nem szabad élő kórokozót tartalmazó vakcinákat a kanakinumabbal egyidejűleg adni, kivéve, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat (lásd 4.5 pont).

A kanakinumab-kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegek megkapjanak minden védőoltást, beleértve a pneumococcus vakcinát és az inaktivált influenza vakcinát is (lásd 4.5 pont).

NLRP3-gén mutáció CAPS-ban szenvedő betegeknél

Az igazolt NLRP3 génmutációt nem hordozó CAPS-ban szenvedő betegekkel szerzett klinikai tapasztalatok korlátozottak.

Macrophag aktivációs szindróma Still-betegségben szenvedő betegeknél (SJIA és AOSD)

A macrophag aktivációs szindróma (MAS) egy ismert, életveszélyes kórkép, ami a rheumás betegségekben, különösen a Still-betegségben szenvedő betegeknél alakulhat ki. Ha MAS jelentkezik, vagy az feltételezhető, a kivizsgálást és a kezelést a lehető legkorábban el kell kezdeni. Az orvosoknak figyelniük kell a fertőzéses tünetekre vagy a Still-betegség súlyosbodására, mivel ezek a MAS ismert triggerei. Klinikai vizsgálati tapasztalat alapján úgy tűnik, a kanakinumab nem növeli a Still-betegségben szenvedő betegeknél a MAS előfordulási gyakoriságát, de végleges következtetés nem vonható le.

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

Az Ilaris-szal kezelt betegeknél ritka előfordulással eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek, főként szisztémás juvenilis idiopathias arthritisben (SJIA) szenvedő betegek esetében. A DRESS kialakulásakor kórházi kezelésre lehet szükség, mivel az állapot végzetes lehet. Ha fennállnak a DRESS jelei és tünetei, és nem állapítható meg más etiológia, az Ilaris nem alkalmazható újra, és más kezelés alkalmazását kell mérlegelni.

Poliszorbát 80-tartalom

Ez a gyógyszer 0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Meg kell kérni a beteget/gondozót, hogy tájékoztassa a kezelőorvost, ha neki/gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A kanakinumab és más gyógyszerek között szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Más IL-1 blokkoló és TNF-inhibitor kombinációjának adása a súlyos fertőzések magasabb előfordulási gyakoriságával társult. A kanakinumab TNF-inhibitorokkal történő alkalmazása nem javasolt, mert ez növelheti a súlyos fertőzések kockázatát.

A krónikus gyulladást stimuláló cytokinek, mint például az interleukin-1 béta (IL-1 béta), gátolhatják a hepaticus CYP450 enzimek expresszióját. Ezért a potens cytokin-inhibitorokkal, például a kanakinumabbal végzett kezelés elkezdésekor a CYP450-expresszió megváltozhat. Ennek klinikai jelentősége a szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátok esetén van, ahol a dózist egyénileg állítják be. Az ilyen típusú gyógyszerekkel kezelt betegeknél a kanakinumab-kezelés elkezdésekor a hatás vagy a hatóanyag-koncentráció terápiás monitorozását javasolt végezni, és a gyógyszer egyéni adagját szükség szerint módosítani kell.

Kanakinumabot kapó betegek esetén sem az élő kórokozót tartalmazó vakcinák hatásait, sem a fertőzések élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal való szekunder transzmisszióját illetően nem áll rendelkezésre adat. Emiatt nem szabad élő kórokozót tartalmazó vakcinákat a kanakinumabbal egyidejűleg adni, kivéve, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat. Ha az élő kórokozókat tartalmazó oltóanyaggal végzett vakcinációt a kanakinumab-kezelés megkezdése után kell elkezdeni, akkor az utolsó kanakinumab injekció beadása után és a következő előtt legalább 3 hónapot javasolt várni (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges felnőtt alanyokkal végzett vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy egyetlen 300 mg-os kanakinumab adag nem befolyásolta az influenza vagy glikozilált protein alapú meningococcus oltóanyagokkal végzett vakcináció utáni antitest-válasz kialakulását és fennmaradását.

Egy 56 hetes, nyílt elrendezésű, CAPS-ban szenvedő, 4 éves vagy fiatalabb betegekkel végzett vizsgálat azt igazolta, hogy minden olyan betegnél, aki az ajánlott gyermekkori, nem élő oltóanyagot tartalmazó oltásokat megkapta, protektív antitestszint alakult ki.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / férfi és női fogamzásgátlás

A nőknek hatékony fogamzásgátlást javasolt alkalmazniuk a kanakinumab-kezelés alatt és 3 hónapig az utolsó adagot követően.

Terhesség

A kanakinumab terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A magzat/anya kockázata nem ismert. Emiatt a terhes vagy a teherbe esni szándékozó nőket az előny-kockázat alapos mérlegelését követően javasolt csak kezelni.

Állatkísérletek azt mutatják, hogy a kanakinumab átjut a placentán, és kimutatható a magzatban. Humán adatok nem állnak rendelkezésre, de mivel a kanakinumab egy, a G osztályba tartozó immunglobulin (IgG1), várható, hogy emberek esetén is átjut a placentán. Ennek a klinikai hatása nem ismert, azonban az *in utero* kanakinumab-expozícióban részesült újszülötteknél a szülést megelőző

utolsó anyai kanakinumab dózist követő 16 héten belül nem ajánlott az élő vakcinák alkalmazása. A terhesség során kanakinumab-kezelésben részesült nőket javasolt arra utasítani, hogy mindenképp tájékoztassák a csecsemőt ellátó egészségügyi szakembereket, mielőtt az újszülöttjük bármilyen vakcinációban részesülne.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kanakinumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ezért a kanakinumab-kezelés alatti szoptatásról való döntést ezért az előny-kockázat alapos mérlegelését követően javasolt csak meghozni.

Állatkísérletek azt igazolták, hogy a murin anti-murin IL-1 béta-antitest nem gyakorolt nemkívánatos hatást a szoptatott fiatal egér fejlődésére, és azt, hogy az antitest átjut a szervezetükbe (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A kanakinumab humán fertilitásra gyakorolt potenciális hatásaival kapcsolatos szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek. A kanakinumabnak selyemmajmok esetében (*C. jacchus*) nem volt hatása a hím fertilitási paraméterekre. A murin anti-murin IL-1 béta-antitest nem gyakorolt nemkívánatos hatást a hím vagy a nőstény egerek fertilitására (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ilaris kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Ilaris-kezelés szédülést/vertigót vagy astheniát okozhat (lásd 4.8 pont). Az Ilaris-kezelés alatt ilyen tüneteket észlelő betegeknek meg kell várniuk ennek elmúlását, mielőtt ítélőképességet vagy motorikus képességeket igénylő feladatokat hajtanának végre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás az infekció, túlnyomó részt a felső légutakat érintő fertőzés volt. A hosszabb időtartamú kezelésnek a mellékhatások típusára vagy gyakoriságára gyakorolt hatását nem észlelték.

A kanakinumabbal kezelt betegeknél túlérzékenységi reakciókat jelentettek (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A kanakinumabbal kezelt betegeknél opportunista fertőzések előfordulásáról számoltak be (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a MedDRA szervrendszerek szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozzák meg: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 - < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A mellékhatások táblázatos felsorolása

MedDRA szervrendszeri kategóriák	**Indikációk: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, köszvényes ízületi gyulladás**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	légúti fertőzések (köztük pneumonia, bronchitis, influenza, vírusfertőzés, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés) fülfertőzés cellulitis gastroenteritis húgyúti fertőzés
Gyakori	vulvovaginalis candidiasis
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	szédülés/vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	felhasi fájdalom [1]
Nem gyakori	gastro-oesophagealis reflux betegség [2]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	az injekció beadási helyén fellépő reakciók
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	arthralgia [1]
Gyakori	musculoskeletalis fájdalom [1] hátfájás [2]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	fáradtság/gyengeség [2]
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	csökkent renalis kreatinin-clearance [1,3] proteinuria [1,4] leukopenia [1,5]
Gyakori	neutropenia [5]
Nem gyakori	csökkent thrombocytaszám [5]

[1] SJIA-ban
[2] köszvényes ízületi gyulladásban
[3] A becsült kreatinin-clearance alapján a legtöbb átmeneti jellegű volt.
[4] A legtöbb nyomnyi vagy 1+ pozitív vizeletfehérjét jelent, tesztcsíkkal kimutatva.
[5] Lásd a további információkat, alább.

Still-betegség (SJIA és AOSD)

A SJIA összevont elemzése és az AOSD
Összesen 445, 2 és < 20 év közötti életkorú SJIA beteg kapott kanakinumabot klinikai vizsgálatokban; közülük 321 beteg 2 és < 12 év közötti, 88 beteg 12 és < 16 év közötti, 36 beteg pedig 16 és < 20 év közötti volt. Az összes SJIA beteg összevont biztonságossági elemzése igazolta, hogy a 16 és < 20 év közötti fiatal felnőtt SJIA betegek alcsoportjában a kanakinumab biztonságossági profilja konzisztens volt a 16 évesnél fiatalabb SJIA betegeknél megfigyeltekkel. Az AOSD betegeknél a kanakinumab biztonságossági profilja egy 36 felnőtt (22–70 éves) beteggel végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (GDE01T) hasonló volt a SJIA betegeknél megfigyelthez.

Kiemelt mellékhatások leírása

Hosszú távú adatok és laboratóriumi eltérések CAPS-ban szenvedő betegeknél
A kanakinumabbal CAPS-ban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok alatt a haemoglobin átlagértéke emelkedett, míg a fehérvérsejtszám, neutrophilok és thrombocyták száma csökkent.

A transzaminázok szintjének emelkedését ritkán észlelték a CAPS-ban szenvedő betegeknél.

A kanakinumabbal kezelt, CAPS-ban szenvedő betegek esetében a transzaminázok szintjének egyidejű emelkedése nélkül a szérum bilirubinszint tünetmentes és enyhe emelkedését észlelték.

A hosszú távú, nyílt, dózis-eszkalációs vizsgálatokban fertőzéssel (gastroenteritis, légúti fertőzés, felső légúti fertőzés), hányással és szédüléssel járó eseményekről gyakrabban számoltak be a 600 mg-os vagy 8 mg/ttkg-os dóziscsoportokban, mint más dóziscsoportokban.

Laboratóriumi eltérések a TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő betegeknél
Neutrophilek
Bár a neutrophilszám ≥ 2. fokozatú csökkenése a betegek 6,5%-ánál (gyakori), és 1. fokozatú csökkenése a betegek 9,5%-ánál fordult elő, a csökkenés rendszerint átmeneti jellegű, és neutropenia-asszociált fertőzést nem azonosítottak mellékhatásként.

Thrombocyták
Bár a thrombocytaszám (≥ 2. fokozatú) csökkenése a betegek 0,6%-ánál fordult elő, vérzést nem azonosítottak mellékhatásként. A vérlemezkeszám enyhe és átmeneti, 1. fokozatú csökkenése a betegek 15,9%-ánál fordult elő, és nem járt semmilyen nemkívánatos vérzéses eseménnyel.

Laboratóriumi eltérések SJIA-ban szenvedő betegeknél
Haematologia
A teljes SJIA programban a fehérvérsejtszám átmeneti (a normálérték alsó határának ≤ 0,8-szeresére történő) csökkenését 33 betegnél jelentették (16,5%).

A teljes SJIA programban az abszolút neutrophilszám 1×10^9/l alá történő átmeneti csökkenését 12 betegnél jelentették (6%).

A teljes SJIA programban a thrombocytaszám átmeneti (a normálérték alsó határa alá történő) csökkenését 19 betegnél jelentették (9,5%).

ALAT/ASAT (GPT/GOT)
A teljes SJIA programban emelkedett GPT [ALAT] és/vagy a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó GOT [ASAT]-szintet 19 betegnél jelentettek (9,5%).

Laboratóriumi eltérések arthritis uricában szenvedő betegeknél
Haematologia
A kanakinumabbal kezelt betegek 6,7%-ánál, míg a triamcinolon-acetoniddal kezelt betegek 1,4%-ánál számoltak be a fehérvérsejtszám, normálérték alsó határának 0,8-szorosára vagy az alá történő csökkenéséről. Az összehasonlító vizsgálatokban az abszolút neutrophilszám 1×10^9/l alá történő csökkenéséről számoltak be a betegek 2%-ánál. Egyedi esetekben az abszolút neutrophilszám $0,5 \times 10^9$/l alá történő csökkenését is megfigyelték (lásd 4.4 pont).

Az aktív-kontrollos klinikai vizsgálatokban az arthritis uricában szenvedő betegeknél a thrombocytaszám enyhe (< a normálérték alsó határa > 75×10^9/l) és átmeneti csökkenését nagyobb előfordulási gyakorisággal észlelték a kanakinumab mellett (12,7%), mint a komparátor esetén (7,7%).

Húgysav
Az arthritis uricában végzett összehasonlító vizsgálatokban a kanakinumab-kezelés után a húgysavszint emelkedését észlelték (0,7 mg/dl a 12. héten és 0,5 mg/dl a 24. héten). Egy másik vizsgálatban a húgysavszintcsökkentő kezelést elkezdő betegeknél nem észleltek húgysavszint emelkedést. A nem köszvényes arthritises populációkkal végzett klinikai vizsgálatokban nem észlelték a húgysavszint emelkedését (lásd 5.1 pont).

ALAT/ASAT (GPT/GOT)
A vizsgálat megkezdésétől annak befejezéséig a glutamát-piruvát-transzamináz, GPT [ALAT]-szintek 3,0 E/l-rel és 2,0 E/l-rel és a glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT [ASAT] szintek 2,7 E/l-rel és 2,0 E/l-rel történő kismértékű átlagos és medián emelkedését észlelték a kanakinumabbal kezelt csoportban, szemben a triamcinolon-acetoniddal kezelt csoport(ok)kal. Ugyanakkor a klinikailag

jelentős (a normálérték felső határánál legalább 3-szor nagyobb) változások előfordulási gyakorisága nagyobb volt a triamcinolon-acetoniddal kezelt betegeknél (2,5% mind a GOT [ASAT], mind a GPT [ALAT] esetén), mint a kanakinumabbal kezelt betegeknél (1,6% a GPT [ALAT] és 0,8% a GOT [ASAT] esetén).

Trigliceridek
Az aktív-kontrollos arthritis urica vizsgálatokban a trigliceridek szintje átlagosan 33,5 mg/dl-t emelkedett a kanakinumabbal kezelt betegeknél, szemben a triamcinolon-acetonid melletti mérsékelt, -3,1 mg/dl-es csökkenéssel. Azoknak a betegeknek az előfordulási gyakorisága, akiknél a trigliceridszint emelkedése meghaladta a normálérték felső határának 5-szörösét, 2,4% volt a kanakinumab és 0,7% volt a triamcinolon-acetonid esetén. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Obszervációs vizsgálatból származó, hosszú távú adatok

Összesen 243, CAPS-ban szenvedő beteget (85, ≥ 2 - ≤ 17 éves gyermekgyógyászati és 158, ≥ 18 éves felnőtt beteg) kezeltek kanakinumabbal rutinszerűen a klinikai gyakorlatban egy hosszú távú, regisztrációs vizsgálatban (átlagosan 3,8 éves kanakinumab-expozíció). A kanakinumab hosszú távú kezelést követően, ebben a környezetben észlelt biztonságossági profilja konzisztens volt azzal, amit a beavatkozással járó vizsgálatokban észleltek a CAPS-ban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A beavatkozással járó vizsgálatokban 80 gyermekgyógyászati, CAPS-ban szenvedő (2-17 éves korú) beteg kapott kanakinumabot. Összességében a kanakinumab biztonságossági és tolerabilitási profiljában nem volt klinikailag jelentős különbség a gyermekgyógyászati betegek és a teljes CAPS populáció között (felnőtt és gyermekgyógyászati betegeket is tartalmazott, N = 211), beleértve a fertőzéses epizódok általános gyakoriságát és súlyosságát is. A leggyakrabban jelentett fertőzéses események a felső légúti fertőzések voltak.

Ezenkívül egy kis, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban 6, 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati beteget értékeltek. A kanakinumab biztonságossági profilja hasonlónak tűnt a 2 éves és idősebb betegeknél észlelthez.

Százkét olyan, TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő beteg volt (2-17 éves), aki kanakinumabot kapott egy 16 hetes vizsgálatban. Összességében nem volt klinikailag jelentős különbség a kanakinumab biztonságossági és tolerabilitási profiljában a gyermekgyógyászati betegek és a teljes populáció között.

Idősek

A ≥ 65 éves betegeknél nem észlelték a biztonságossági profil jelentős eltérését.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolással kapcsolatban jelentett tapasztalatok korlátozottak. Az első klinikai vizsgálatokban a betegek és az egészséges önkéntesek maximum 10 mg/ttkg dózist kaptak intravénásan vagy subcutan alkalmazva, bizonyított akut toxicitás nélkül.

Túladagolás esetén a betegnél minden, a mellékhatások okozta panasz vagy tünet figyelése javasolt, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunoszuppresszánsok, interleukin inhibitorok, ATC kód: L04AC08

Hatásmechanizmus

A kanakinumab egy az IgG1/κ izotípusba tartozó, humán eredű, monoklonális humán interleukin-1 béta (IL-1 béta) fehérje ellenes antitest. A kanakinumab nagy affinitással, specifikusan kötődik a humán IL-1 béta nevű fehérjéhez, és azáltal, hogy blokkolja az IL-1-nek a receptorrokkal való kölcsönhatását, semlegesíti a humán IL-1 béta biológiai aktivitását, ezáltal megelőzi az IL-1 béta-indukálta génaktivációt, és a gyulladásos mediátorok képződését.

Farmakodinámiás hatások

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD és FMF
A klinikai vizsgálatokban azok a CAPS-ban, a TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD ben és FMF-ben szenvedő betegek, akiknél kontrollálatlan IL-1 béta túltermelődést észleltek, gyorsan és tartósan reagáltak a kanakinumab-kezelésre, azaz a laboratóriumi értékek, mint a magas C-reaktív protein- (CRP) és a szérum amiloidszint (SAA), a magas neutrophil- és vérlemezkeszám, valamint a leukocytosis gyorsan normalizálódott.

Still-betegség (SJIA és AOSD)
A felnőttkori kezdetű Still-betegség és a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis súlyos, autoinflammatorikus betegségek, amelyeket a természetes immunitás okoz a pro-inflammatorikus cytokineken keresztül; ezek közül az egyik legfontosabb az IL-1 béta.

A SJIA és az AOSD gyakori jellemzői közé tartozik a láz, a bőrkiütés, a hepatospenomegalia, a lymphadenopathia, a polyserositis és az arthritis. A kanakinumab-kezelés a SJIA mind az ízületi, mind a szisztémás tüneteinek gyors és tartós javulását eredményezte, a gyulladt ízületek számának jelentős csökkenésével, a láz azonnali megszűnésével, valamint a betegek többségénél az akut fázis reakciót előidéző markerek csökkenésével (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság).

Arthritis urica
A köszvényes arthritises rohamot az urátkristályok (mononátrium-urát-monohidrát) indítják be az ízületben és a környező szövetekben azáltal, hogy az „NLRP3 inflammaszóma” komplex útján aktiválják a helyben tartózkodó macrophagok IL-1 béta termelődését. Az aktívált macrophagok és az egyidejűleg túl nagy mennyiségben termelődő IL-1 béta egy akut, fájdalmas gyulladásos válaszreakciót eredményez. A veleszületett immunrendszer egyéb aktivátorai, mint például a „toll-like” receptorok endogén agonistái közreműködhetnek az IL-1 béta gén transzkripciós aktiválásában, ami köszvényes arthritises rohamot indít be. A kanakinumab-kezelést követően a CRP vagy SAA gyulladásos markerek és az érintett ízület akut gyulladásos tünetei (pl. fájdalom, duzzanat, bőrpír) gyorsan megszűnnek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

CAPS
A kanakinumab hatásosságát és biztonságosságát összesen 211, a különböző súlyossági fokú betegségekben szenvedő és különböző CAPS-fenotípusú (beleértve a FCAS/FCU-t, MWS-t és a NOMID/CINCA-t is) felnőtt és gyermekgyógyászati beteg esetében is igazolták. A kulcsponti vizsgálatba csak bizonyított NLRP3 mutációval rendelkező betegeket vontak be.

Az I/II. fázisú vizsgálatban a kanakinumab-kezelésnek gyorsan kialakuló hatása volt, a tünetek az adagolást követően egy napon belül elmúltak vagy klinikailag jelentős mértékben javultak. A laboratóriumi paraméterek, mint például a magas CRP és SAA, a magas neutrophil- és thrombocytaszám a kanakinumab injekció beadása után gyorsan, napokon belül normalizálódtak.

A pivotális vizsgálat egy 48-hetes, három részes multicentrikus vizsgálat volt, ami egy 8-hetes, nyílt időszakból (I. rész), egy 24-hetes randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos megvonási időszakból (II. rész), valamint egy ezt követő 16-hetes nyílt időszakból (III. rész) állt. A vizsgálat célja az volt, hogy a CAPS-ban szenvedő betegeknél felmérje a minden 8. héten adott 150 mg vagy 2 mg/ttkg kanakinumab hatásosságát, biztonságosságát és tolerabilitását.

– I. rész: A kanakinumabra adott teljes klinikai- és biomarker-választ észleltek a betegek 97 %- nál, ami a kezelés megkezdése után 7 napon belül megmutatkozott. (Ezt a következőképpen definiálták: az autoinflammatorikus gyulladás és a bőrbetegség a kezelőorvos által végzett globális értékelés szerint ≤ minimális és a CRP- vagy az SAA-érték < 10 mg/liter). A kezelőorvos által végzett klinikai értékelés szerint az autoinflammatorikus betegség jelentős javulása volt észlelhető: az értékelés a következők alapján történt: az autoinflammatorikus betegség aktivitásának globális értékelése, a bőrbetegség értékelése (urticariának megfelelő bőrkiütés), arthralgia, myalgia, fejfájás/migraine, conjunctivitis, fáradtság/rossz közérzet, egyéb kísérő tünetek értékelése, és a tünetek beteg által történő értékelése.

– II. rész: A pivotális vizsgálat megvonási szakaszában a meghatározás szerint az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik esetében a betegség relapszusba került/fellángolt: a kanakinumabra randomizált betegek közül senkinél (0%) nem lángolt fel a betegség, a placebóra randomizált betegek 81%-ánál viszont igen.

– III. rész: Azok, a vizsgálat II. részében placebóval kezelt betegek, akiknél a betegség fellángolt, a vizsgálat kanakinumabbal végzett nyílt, meghosszabbított szakaszába történt belépés után újból klinikai és szerológiai válaszreakciót értek el, ami fent is maradt.

2. táblázat A pivotális, III. fázisú vizsgálat hatásosságának összefoglaló táblázata, placebo-kontrollos, megvonásos periódusa (II. rész)

A pivotális, III. fázisú vizsgálat, placebo-kontrollos, megvonásos periódusa (II. rész)			
	Kanakinumab n = 15 n (%)	Placebo n = 16 n (%)	p-érték
Elsődleges végpont (fellángolás)			
Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a betegség a II. rész alatt fellángolt	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Gyulladásos markerek*			
C-reaktív protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Szérum amyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* A II. rész kezdetétől észlelt átlagos (medián) változás			

Két nyílt, nem kontrollos, hosszú távú, III. fázisú vizsgálatot végeztek. Az egyik a kanakinumab CAPS-ban szenvedő betegeknél történő biztonságossági, tolerabilitási és hatásossági vizsgálata volt. A teljes kezelési időtartam 6 hónap és 2 év közé esett. A másik egy, a kanakinumabbal végzett nyílt vizsgálat volt, amely japán, CAPS-ban szenvedő betegeknél 24 héten át értékelte a hatásosságot és a biztonságosságot, és amelynek volt egy legfeljebb 48 hétig tartó kiterjesztéses fázisa. Az elsődleges cél a 24. héten relapszusmentes betegek arányának felmérése volt, beleértve azokat a betegeket is, akiknek az adagját felemelték.

Ennek a két vizsgálatnak az összesített hatásossági analízisében a korábban kanakinumabbal nem kezelt betegek 65,6%-a ért el komplett remissziót a 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os dózisokkal, míg a betegek 85,2%-a ért el komplett remissziót valamilyen dózissal. A 600 mg-os vagy 8 mg/ttkg-os (vagy még magasabb) dózisokkal kezelt betegek 43,8%-a ért el komplett remissziót. Kevesebb 2 - < 4 éves életkorú beteg ért el komplett remissziót (57,1%), mint idősebb gyermekgyógyászati és felnőtt beteg. A teljes remissziót elérő betegek 89,3%-ánál relapszus nélkül fennmaradt a remisszió.

A 8 hetenkénti 600 mg-os (8 mg/ttkg-os) dózis-eszkaláció után komplett remissziót elért betegekkel nyert tapasztalat arra utal, hogy egy magasabb dózis hasznos lehet az olyan betegeknél, akik a javasolt dózisok mellett (150 mg vagy 2 mg/ttkg a ≥ 15 kg és ≤ 40 kg-os betegeknél) nem érnek el komplett remissziót, vagy a komplett remisszió nem marad fent. A 2 - < 4 éves és a NOMID/CINCA tünetekkel bíró betegeknek gyakrabban adtak emelt dózist, mint a FCAS vagy MWS betegeknek.

Egy 6 éves obszervációs, regisztrációs vizsgálatot végeztek, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban adatokat nyerjenek a CAPS-ban szenvedő, gyermekgyógyászati és felnőtt betegeknél a kanakinumab-kezelés hosszú távú biztonságosságáról és hatásosságáról. A vizsgálatban 243, CAPS-ban szenvedő beteg vett részt (köztük 85, 18 évesnél fiatalabb beteg is). A betegség aktivitását hiányzónak vagy enyhének/közepesen súlyosnak értékelték a vizsgálatban a betegek több mint 90%-ánál, minden, a vizsgálat megkezdése utáni időpontban, és a gyulladásos szerológiai markerek (CRP és SAA) mediánja normális volt (< 10 mg/liter) minden, a vizsgálat megkezdése utáni időpontban. Noha megközelítőleg a kanakinumabot kapó betegek 22%-ánál volt szükség a dózis módosítására, a betegek mindössze kis százaléka (1,2%) hagyta abba a kanakinumab-kezelést a terápiás hatás hiánya miatt.

Gyermekek és serdülők
A kanakinumabbal végzett beavatkozással járó CAPS-vizsgálatokba összesen 80, olyan gyermek beteget vontak be, akiknek az életkora 2 és 17 év között volt (megközelítőleg a betegek fele került a mg/ttkg alapján számított dózissal kezelésre). Összességében nem volt klinikailag jelentős különbség a kanakinumab hatásossági, biztonságossági és tolerabilitási profiljában a gyermekgyógyászati betegek és a teljes CAPS populáció között. A gyermekgyógyászati betegek többségénél elérték a klinikai tünetek és a gyulladás objektív markereinek (pl. szérum amiloid A és CRP) javulását.

Egy 56 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek a kanakinumab hatásosságának, biztonságosságának és tolerabilitásának értékelése céljából ≤ 4 éves, CAPS-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél. Tizenhét beteget értékeltek (köztük 6, 2 évesnél fiatalabb beteget), akiknél testtömegen alapuló, 2-8 mg/ttkg-os kezdő dózist alkalmaztak. A vizsgálat értékelte még a kanakinumabnak az ajánlott gyermekkori vakcinák elleni antitest-kialakulásra gyakorolt hatását. Nem észleltek a biztonságosságban vagy a hatásosságban mutatkozó különbséget a 2 évesnél fiatalabb, illetve a 2 évesnél idősebb gyermekeknél. Az összes olyan betegnél, aki az ajánlott gyermekkori, nem élő oltóanyagot tartalmazó oltásokat megkapta (n = 7), protektív antitestszint alakult ki.

TRAPS, HIDS/MKD és FMF

A TRAPS, HIDS/MKD és FMF kezelésére adott kanakinumab hatásosságát és biztonságosságát egy egyszeri, pivotális, 4 részes III. fázisú vizsgálatban (N2301) igazolták, ami három különálló betegség-kohorszból állt.

- I. rész: Mindegyik betegség-kohorsz 2 éves és idősebb betegei beléptek egy 12 hetes szűrési periódusba, amelyben a betegség fellángolásának megjelenését értékelték.
- II. rész: Azokat a betegeket, akiknél a betegség fellángolt, egy 16 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos kezelési időszakra randomizálták, amelyben 4 hetente vagy 150 mg kanakinumabot (2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 40 kg) kaptak subcutan (sc.), vagy placebót. A 28 napnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb betegek esetén megengedett volt, hogy mint nem randomizált betegek, közvetlenül a vizsgálat II. részének nyílt karjába lépjenek (és kizárásra kerültek az elsődleges hatásossági elemzésből).
- III. rész: Azokat a betegeket, akik befejezték a 16 hetes kezelést, és a kezelésre reagálókként kerültek besorolásra, ismét randomizálták egy 24 hetes, kettős-vak, leállításos időszakra, amelyben 8 hetenként 150 mg kanakinumabot (2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 40 kg) kaptak subcutan, vagy placebót.
- IV. rész: Minden, a vizsgálat III. részében kanakinumabbal kezelt beteg alkalmas volt arra, hogy belépjen egy 72 hetes, nyílt elrendezésű, kiterjesztéses kezelési időszakba.

Összesen 185, 28 napos és idősebb beteget vontak be, és összesen 181, 2 éves és idősebb beteget randomizáltak a vizsgálat II. részébe.

A randomizált kezelési időszak (II. rész) elsődleges hatásossági végpontja minden egyes kohorszban azoknak a kezelésre reagálóknak az aránya volt, akiknél a 15. napon megszűnt a betegség (index) megfigyelt fellángolása, és nem észleltek új fellángolást a fennmaradó 16 hetes kezelési időszakban (a definíció szerint teljes remisszió). A betegség index fellángolás megszűnésének meghatározása a következő volt: az orvosnak a betegség aktivitásáról adott átfogó értékelési pontszáma < 2 (Physician's Global Assessment – (PGA) of Disease Activity score) („minimális vagy nincs betegség"), és a CRP a normális tartományon belül van (≤ 10 mg/l), vagy a kezelés megkezdésétől ≥ 70%-ot csökkent. Egy új fellángolás a definíció szerint a PGA-pontszám ≥ 2 („enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos betegség") és a CRP ≥ 30 mg/l. A másodlagos végpontok közé, amelyek mindegyike a 16. heti eredményeken alapult (a II. rész vége), tartozott a < 2 PGA-pontszámot elérő betegek aránya, a szerológiai remisszióba került betegek aránya (a definíció szerint a CRP ≤ 10 mg/l), valamint a normalizálódott SAA-szintű betegek aránya (a definíció szerint az SAA ≤ 10 mg/l).

Az elsődleges hatásossági végpontban mindhárom betegség-kohorszban a kanakinumab jobb volt, mint a placebo. A kanakinumab a PGA < 2 és a CRP ≤ 10 mg/l másodlagos végpontokban is jobb hatásosságot mutatott mindhárom kohorszban, mint a placebo. A betegek nagyobb arányánál normalizálódott az SAA (≤ 10 mg/l) a 16. héten mindhárom kohorszban a kanakinumab-kezelés, mint a placebo mellett, és statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető a TRAPS-ban szenvedő betegeknél (a vizsgálat eredményeit lásd a 3. táblázatban, alább).

3. táblázat A III. fázisú, pivotális, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat kezelési időszaka (II. rész) hatásosságának táblázatos összefoglalása

A III. fázisú, pivotális, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat kezelési időszakának (II. rész) hatásossága			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-érték
Elsődleges végpont (a betegség fellángolása) - Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a 15. napon megszűnt a betegség index fellángolása, és nem észleltek új fellángolást a fennmaradó 16 hetes kezelési időszakban			
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*
Másodlagos végpontok (betegség- és gyulladásos markerek)			
Physician Global Assessment < 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-reaktív 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**
Szérum 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 = a kezelésre reagálók száma; N = az értékelhető betegek száma * 0,025-es szint mellett statisztikai szignifikanciát jelez (egyoldalas) a Fisher-féle egzakt próba alapján ** 0,025-es szint mellett statisztikai szignifikanciát jelez (egyoldalas) az egyes kohorszonkénti magyarázó változók, sorrendben a terápiás csoport és kiindulási PGA, CRP és SAA mellett végzett logisztikus regressziós model alapján			

A dózis növelése
A vizsgálat II. részében azok a kanakinumabbal kezelt betegek, akik betegségaktivitása perzisztált, egy további 150 mg-os (2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 40 kg) dózist kaptak az első hónap alatt. A kiegészítő dózist az első terápiás dózis után legkorábban 7 nappal lehetett beadni. Minden beteg, akinél emelték a dózist, tovább kapta a 4 hetenkénti emelt, 300 mg-os (4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 40 kg) adagot.

Az elsődleges végpont előzetes analízise során azt figyelték meg, hogy azoknál a betegeknél, akik nem megfelelő válaszreakciót adtak az első dózis után, a dózis egy hónapon belüli, 4 hetenkénti 300 mg-ra (vagy 4 mg/ttkg-ra) történő emelése tovább javította a fellángolások kezelhetőségét, csökkentette a betegségaktivitást, és normalizálta a CRP- és SAA-szinteket.

Gyermekgyógyászati betegek:
Két nem randomizált, HIDS/MKD-ben szenvedő, 28 napnál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb beteg került be a vizsgálatba, és kapott kanakinumabot. Egy betegnél szűnt meg az index fellángolás az egyetlen 2 mg/ttkg-os kanakinumab adag beadása utáni 15. napra, de a kezelést az első adag után súlyos nemkívánatos események miatt (pancytopenia és májelégtelenség) abba kellett hagyni. A vizsgálatba történő belépéskor ennek a betegnek a kórelőzményében immun thrombocytopeniás purpura és egy kóros májfunkcióval járó aktív betegség szerepelt. A második beteg 2 mg/ttkg-os kezdő kanakinumab dózist , majd a 3. héten kiegészítésként adott 2 mg/ttkg-os dózist kapott, és az 5. héten a dózist a vizsgálat II. részének végéig 4 hetente adott 4 mg/ttkg-ra emelték. A betegség fellángolásának megszűnését az 5. hétre elérték, és a betegnél nem észlelték a betegség semmilyen új fellángolását a vizsgálat II. részének végén (16. hét)

Still-betegség (SJIA és AOSD)
SJIA
A kanakinumab aktív SJIA kezelése esetén mutatott hatásosságát két pivotális, III. fázisú vizsgálatban értékelték (G2305 és G2301). A bevont betegek életkora 2 - < 20 év volt (a vizsgálat megkezdésekor az átlag életkor 8,5 év, a betegség átlagos időtartama 3,5 év volt), és aktív betegségben szenvedtek, melynek definíciója ≥ 2 ízület aktív arthritise, láz és emelkedett CRP.

G2305 vizsgálat
A G2305 vizsgálat egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 4 hetes vizsgálat volt, ami a kanakinumab rövid távú hatásosságát értékelte 84 betegnél, akiket egyetlen, 4 mg/ttkg-os adag kanakinumabra (legfeljebb 300 mg) vagy placebóra randomizáltak. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik a 15 napon az American College of Rheumatology (ACR) módosított pediátriai-válaszkritériumai szerint, ami a láztalanságot is tartalmazta, minimum 30%-os javulást értek el. A kanakinumab-kezelés a placebóhoz képest az összes pediátriai ACR válasz pontszámot javította a 15. és a 29. napon (4. táblázat).

4. táblázat Pediátriai ACR válasz és a betegség státusza a 15. és a 29. napon

	15. nap		29. nap	
	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%
Inaktív betegség	33%	0%	30%	0%
A kezelések közti különbség az összes ACR-pontszám esetén szignifikáns volt (p ≤ 0,0001).				

Az adaptált pediátriai ACR egyes összetevőire vonatkozó eredmények, melyekbe beletartoztak a szisztémás és az ízületi komponensek is, az összesített ACR válasz eredményekhez hasonlóak voltak. A 15. napon az aktív arthritises ízületek számában és a korlátozott mozgásterjedelemben a kiindulási értékhez viszonyított medián változás sorrendben -67% és -73% volt a kanakinumab (n = 43) esetén, a placebo mellett észlelt 0%-os és 0%-os medián változáshoz képest (n = 41). A betegek fájdalom pontszámában (0-100 mm-es vizuális analóg skála) a 15. napon bekövetkezett átlagos változás -50,0 mm volt a kanakinumab (n = 43) esetén, a placebo mellett észlelt +4,5 mm-hez képest (n = 25). A kanakinumabbal kezelt betegek fájdalom pontszámában bekövetkezett átlagos változás a 29. napon is megtartott volt.

G2301 vizsgálat
A G2301 vizsgálat a betegség fellángolás kanakinumabbal történő megelőzésének randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, gyógyszer megvonási vizsgálata volt. A vizsgálat két részből állt, két, egymástól független elsődleges végponttal (a szteroid sikeres, fokozatos leépítése, és a betegség fellángolásáig eltelt idő). Az I. részben (nyílt elrendezés) 177 beteget válogattak be, akik 4 mg/ttkg kanakinumabot (maximum 300 mg-ot) kaptak minden 4. héten, legfeljebb 32 héten keresztül. A II. részben résztvevő betegek (kettős-vak) vagy 4 mg/ttkg kanakinumabot vagy placebót kaptak minden 4. héten, amíg 37 fellángolási esemény be nem következett.

A kortikoszteroid adag fokozatos leépítése:
Az I. részbe belépett, összesen 128, kortikoszteroidot szedő beteg közül 92 kísérelte meg a kortikoszteroid fokozatos leépítését. A fokozatos leépítést megkísérlő 92 beteg közül 57 (62%) volt képes sikeresen csökkenteni a kortikoszteroid adagját, és 42 (46%) abbahagyta a kortikoszteroid szedését.

A betegség fellángolásáig eltelt idő:
A II. részben kanakinumabot kapó betegeknél a placebo-csoporthoz képest 64%-kal csökkent a betegség fellángolásának kockázata (relatív hazárd 0,36; 95%-os CI: 0,17 - 0,75; p = 0,0032). A

II. részbe belépő 100 betegből 63-nál, akár placebót, akár kanakinumabot kapott, a megfigyelési időszak alatt (maximum 80 hét) nem észlelték a betegség fellángolását.

A G2305 és a G2301 vizsgálatnak az egészségi állapottal összefüggő és életminőséggel kapcsolatos eredményei
A kanakinumab-kezelés a betegek fizikális funkciójának és életminőségének klinikailag jelentős javulását eredményezte. A G2305 vizsgálatban a Childhood Health Assessment Questionnaire (a gyermekkori egészségi állapot felmérésére szolgáló kérdőív) legkisebb négyzetes becslés átlagaiban bekövetkezett, placebóhoz viszonyított javulás 0,69 volt a kanakinumab esetén, ami a minimális, klinikailag releváns, 0,19-es különbség 3,6-szerese (p = 0,0002). A vizsgálat megkezdésétől a G2301 vizsgálat I. részének végéig észlelt medián javulás pedig 0,88 volt (79%). A G2305 vizsgálatban a Child Health Questionnaire-PF50 pontszám placebóhoz viszonyított, statisztikailag szignifikáns javulásáról számoltak be a kanakinumab esetén (fizikai p = 0,0012; pszichoszociális jólét p = 0,0017).

Összesített hatásossági analízis
A hatásosság fennmaradásának értékelése érdekében összesítették a G2305 és G2301 vizsgálatban végzett kanakinumab-kezelés, valamint a kiterjesztett vizsgálatok első 12 hetének az adatait. Ezek az adatok az adaptált pediátriai ACR válaszreakciók és annak összetevői esetén is, a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig hasonló javulást mutattak, mint amit a placebo-kontrollos vizsgálatban (G2305) figyeltek meg. A 12. héten az adaptált pediátriai ACR30, 50, 70, 90 és 100 válaszreakciók sorrendben a következők voltak: 70%, 69%, 61%, 49% és 30%, valamint a betegek 28%-ának volt inaktív betegsége (n = 178).

Bár mennyiségük korlátozott, de a klinikai vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy azok a betegek, akik nem reagálnak tocilizumabra vagy anakinrára, reagálhatnak a kanakinumabra.

G2301E1 vizsgálat
A G2305 és G2301 vizsgálatokban megfigyelt hatásosság megmaradt a nyílt elrendezésű, hosszú távú G2301E1 kiterjesztéses vizsgálatban is. A vizsgálatban részt vett 270 SJIA beteg közül 147-en kaptak kanakinumab-kezelést a G2305 vagy a G2301 vizsgálatban (I. kohorsz), 123 beteg pedig még soha nem kapott kanakinumabot (II. kohorsz). Az I. kohorszba tartozó betegek kezelésének medián időtartama 3,2 év (legfeljebb 5,2 év), míg a II. kohorszba tartozó betegek kezelésének medián időtartama 1,8 év (legfeljebb 2,8 év) volt. A kiterjesztéses vizsgálatban minden beteg kanakinumabot kapott 4 mg/ttkg dózisban (legfeljebb 300 mg-ot) 4 hetenként. A jól kontrollált válaszadó (adaptált pediátriai ACR ≥90, utólagosan meghatározva) és együttesen alkalmazott kortikoszteroidot nem igénylő betegek mindkét kohorszban lecsökkenthették a kanakinumab-dózisukat 4 hetenként 2 mg/ttkg-ra (62/270; 23%).

G2306 vizsgálat
A G2306 vizsgálat egy nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amely a kezelésre adott válasz fennmaradását értékelte a kanakinumab dóziscsökkentése (4 hetente 2 mg/ttkg) vagy az adagolási intervallum meghosszabbítása (8 hetente 4 mg/ttkg) esetén olyan SJIA betegeknél, akik a kanakinumabot 4 hetente 4 mg/ttkg-os adagban kapták. Hetvenöt olyan 2-22 éves beteget randomizáltak kanakinumabot 4 hetente 2 mg/ttkg adagban (n = 38) vagy 8 hetente 4 mg/ttkg adagban (n = 37) kapó karokra, akiknél a betegség legalább 6, egymást követő hónapon keresztül inaktív maradt (klinikai remisszió) kanakinumab monoterápia mellett, beleértve azokat a betegeket is, akiknél az inaktív állapot akkor is fennmaradt, amennyiben az egyidejű kortikoszteroid és/vagy metotrexát alkalmazását legalább 4 héten át felfüggesztették. 24 hét után a csökkentett adagot (4 hetente 2 mg/ttkg) kapó betegek 71%-ánál (27/38), az adagolási intervallum meghosszabbítása (8 hetente 4 mg/ttkg) esetén pedig a betegek 84%-ánál (31/37) maradt a betegség inaktív 6 hónapon át. Azoknál a klinikai remisszióban lévő betegeknél, akiknél tovább csökkentették az adagot (4 hetente 1 mg/ttkg) vagy akiknél tovább növelték az adagolási intervallunot (12 hetente 4 mg/ttkg), a betegek 93%-ánál (26/28), illetve 91%-ánál (30/33) maradt a betegség inaktív 6 hónapon át. Azoknál a betegeknél, akik e mellett a legalacsonyabb adagolási rend mellett további 6 hónapon át remisszióban voltak, lehetőség volt a kanakinumab-kezelés megszakítására. Összességében a dóziscsökkentő vagy a dózisintervallum meghosszabbító karokra randomizált betegek 33%-a (25/75) volt képes abbahagyni a kanakinumab-kezelést, és maradt fent náluk 6 hónapig a betegség inaktív állapota. A nemkívánatos

események aránya mindkét kezelési karon hasonló volt a 4 hetente 4 mg/ttkg kanakinumabbal kezelt betegeknél megfigyelt arányhoz.

AOSD
Egy 36 (22–70 éves) beteg részvételével végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a 4 hetenként alkalmazott 4 mg/ttkg (legfeljebb 300 mg) kanakinumab hatásossága AOSD betegeknél összehasonlítható volt a SJIA betegeknél megfigyelttel. A GDE01T vizsgálatban a kanakinumab-csoport betegeinél nagyobb arányban (12/18, 66,7%) igazolták a süllyedést is figyelembe vevő, 28 ízületre vonatkozó betegségaktivitási pontszám (Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate: DAS28-ESR) > 1,2-es javulását a kiindulási értékhez képest a 12. héten, mint a placebocsoportban (7/17, 41,2%), ami nem érte el a statisztikai szignifikanciát (OR = odds ratio, azaz esélyhányados: 2,86, kezelési különbség [%]: 25,49 [95%-os CI: 9,43, 55,80]). A 4. hétre 18-ból 7 kanakinumabbal kezelt beteg (38,9%) már elérte a DAS28-ESR szerinti remissziót, míg ez 17 placebót kapó beteg közül 2-nek sikerült (11,8%). Ezek az adatok összhangban vannak 418 SJIA beteg összevont adatai hatásossági elemzésének eredményeivel, amelyek igazolták, hogy a kanakinumab hatásossága a 16 és < 20 év közötti SJIA betegek alcsoportjában (n = 34) összhangban volt a 16 évesnél fiatalabb betegeknél (n = 384) megfigyelt hatásossággal.

Arthritis urica
A kanakinumab akut köszvényes arthritises rohamok kezelésében mutatott hatásosságát két multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos vizsgálatban igazolták olyan betegeknél, akik gyakran szenvednek arthritis uricában (≥ 3 roham az előző 12 hónapban), és sem NSAID-okat, sem kolhicint nem tudnak alkalmazni (ellenjavallat, intolerancia vagy a hatásosság hiánya miatt). A vizsgálatok hossza 12 hét volt, amit egy 12 hetes kettős-vak kiterjesztés követett. Összesen 225 beteget kezeltek subcutan adott 150 mg kanakinumabbal, és 229 beteget kezeltek intramuscularisan adott 40 mg triamcinolon-acetoniddal (TA) a vizsgálat megkezdésekor, majd akkor, amikor ezt követően új rohamot észleltek. Az artritis urica rohamok számának átlaga az előző 12 hónapban 6,5 volt. A betegek több, mint 85%-ánál társbetegség állt fenn, köztük hypertonia (60%), diabetes mellitus (15%), ischaemiás szívbetegség (12%), és ≥ 3 stádiumú krónikus vesebetegség (25%). A beválogatott betegek kb. egyharmadánál (76 [33,8%] a kanakinumab csoportban és 84 [36,7%] a triamcinolon-acetonid csoportban) dokumentált alkalmatlanság (intolerancia, ellenjavallat vagy a terápiás válasz hiánya) állt fenn mind az NSAID-ok, mind a kolhicin alkalmazásával kapcsolatban. ULT-vel egyidejűleg alkalmazott kezelést a betegek 42%-ánál jelentettek a vizsgálatba való belépéskor.

Az elsődleges összetett végpontok a következők voltak: (i) arthritis urica okozta fájdalom intenzitás (vizuális analóg skála, VAS) az adag után 72 órával, valamint (ii) az első új köszvényes arthritises rohamig eltelt idő.

A teljes vizsgálati populációban, a 72. órában a fájdalom intenzitása statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a 150 mg kanakinumab, mint a triamcinolon-acetonid esetén. A kanakinumab szintén csökkentette az újabb rohamok kockázatát (lásd 5. táblázat).

Azon betegek alcsoportjában, akik nem voltak alkalmasak sem az NSAID-okkal, sem a kolhicinnel való kezelésre, és akik ULT-ben részesültek, nem reagáltak megfelelően az ULT-re vagy ellenjavallatuk volt az ULT-re (N = 101), a hatásossági eredmények konzisztensek voltak a teljes vizsgálati populációéval, statisztikailag szignifikáns különbséggel a triamcinolon-acetoniddal összehasonlításban a 72. órában mért fájdalom-intenzitásban (-10,2 mm; p = 0,0208) és az újabb rohamok kockázatának csökkenésében (relatív hazárd: 0,39; p = 0,0047 a 24. héten).

Egy aktuálisan ULT-t alkalmazó betegekre korlátozott szűkebb alcsoport (N = 62) hatásossági eredményeit az 5. táblázat ismerteti. A kanakinumab-kezelés csökkentette a fájdalmat és az újabb rohamok kockázatát azoknál az ULT-t használó betegeknél, akik nem voltak alkalmasak sem az NSAID-okkal, sem a kolhicinnel való kezelésre, bár a triamcinolon-acetoniddal összehasonlításban a megfigyelt kezelésbeli különbség kevésbé volt kifejezett, mint a teljes vizsgálati populációban.

5. táblázat Hatásosság a teljes vizsgálati populációban, valamint az aktuálisan ULT-t használó és mind NSAID-ok, mind kolhicin szedésére alkalmatlan betegek alcsoportjában

Hatásossági végpont	Teljes vizsgálati populáció; n = 454	Alkalmatlanság mind az NSAID-ok, mind a kolhicin szedésére; ULT-t alkalmazók n = 62
Arthritis urica kezelése a fájdalom-intenzitás mérése alapján (VAS) 72 óránál		
A triamcinolon-acetonidhoz képest becsült különbség legkisebb négyzetek átlaga	-10,7	-3,8
CI	(-15,4; -6,0)	(-16,7; 9,1)
p-érték, 1 oldalas	p < 0,0001*	p = 0,2798
Az újabb arthritis urica rohamok kockázatának csökkenése az első új fellángolásig eltelt időtartam mérése alapján (24 hét)		
Relatív hazárd a triamcinolon-acetonidhoz képest	0,44	0,71
CI	(0,32; 0,60)	(0,29; 1,77)
p-érték, 1 oldalas	p < 0,0001*	p = 0,2337
* Szignifikáns p-értéket jelent (p ≦ 0,025)		

A biztonságossági eredmények a kanakinumab esetében a nemkívánatos események magasabb incidenciáját mutatták a triamcinolon-acetonidhoz képest, ami a bármilyen nemkívánatos eseményt jelentő betegeknél 66% vs. 53%-ot, míg a fertőzéses nemkívánatos eseményt jelentő betegeknél 20% vs 10%-ot jelentett 24 hét alatt.

Idősek
Összességében a ≥ 65 éves idős betegeknél a kanakinumab hatásossági, biztonságossági és tolerabilitási profilja a < 65 éves betegekéhez hasonló volt.

Húgysavszintcsökkentő kezelést (ULT) kapó betegek
A klinikai vizsgálatokban a kanakinumabot biztonságosan alkalmazták a húgysavszintcsökkentő kezelés mellett. A teljes vizsgálati populációban az ULT-t kapó betegeknél kevésbé kifejezett kezelési különbség állt fenn mind a fájdalomcsökkenés, mind az újabb arthritis urica rohamok kockázatának tekintetében, mint az ULT-t nem kapó betegeknél.

Immunogenitás

Kanakinumab-ellenes antitesteket a kanakinumabbal CAPS miatt kezelt betegek megközelítőleg 1,5%-ánál, a SJIA miatt kezelt betegek megközelítőleg 3%-ánál, és az arthritis urica miatt kezelt betegek megközelítőleg 2%-ánál észleltek. Neutralizáló antitesteket nem mutattak ki. Nem figyeltek meg nyilvánvaló összefüggést az antitest-képződés és a klinikai válaszreakció vagy a nemkívánatos események között.

A 150 mg-os és 300 mg-os adagokkal végzett 16 hetes kezelés alatt a TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő betegeknél nem észleltek kanakinumab elleni antitesteket. AOSD esetén szintén nem észleltek kanakinumab elleni antitesteket.

Az immunválasz észlelése nagy mértékben függ az alkalmazott mérési módszerek érzékenységétől és specifikusságától, valamint a vizsgálatok körülményeitől. Ezen okok miatt a kanakinumab elleni antitestek és az egyéb készítmények elleni antitestek előfordulási gyakoriságának összehasonlítása félrevezető lehet.

Gyermekek és serdülők

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a kanakinumab négy gyermekgyógyászati vizsgálati tervét fejezte be (sorrendben a CAPS-ra, SJIA-ra, FMF – HIDS/MKD-ra és a TRAPS-ra vonatkozóan). Ez a kísérőirat azért frissült, hogy tartalmazza a kanakinumabbal a gyermekgyógyászati populációban végzett vizsgálatok eredményeit.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a kanakinumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől arthritis urica indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

CAPS

Felszívódás
A kanakinumab szérum csúcskoncentráció (C_{max}) CAPS-ban szenvedő felnőtt betegeknél az egyetlen 150 mg-os adag subcutan adását követően megközelítőleg 7 nappal alakult ki. Az átlagos terminális felezési idő 26 nap volt. Egy tipikus, CAPS-ban szenvedő betegnél (70 kg) egyetlen 150 mg-os subcutan adag után a C_{max} és a végtelenbe extrapolált görbe alatti terület (AUC_{inf}) átlagértékei 15,9 mikrogramm/ml és 708 mikrogramm*nap/ml voltak. A subcutan adott kanakinumab abszolút biohasznosulását 66%-ra becsülték. Az expozíciós paraméterek (mint például az AUC és a C_{max}) intravénás infúzió formájában adva a 0,30-10,0 mg/ttkg-os dózistartományban vagy subcutan injekció formájában adva a 150-600 mg-os dózistartományban a dózissal arányosan növekedtek. Az előre jelzett dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciós értékek ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{,ss,8w}$) a 8 hetente subcutan beadott 150 mg-os (vagy a 2 mg/ttkg-os) adag után kissé magasabbak voltak a 40-70 kg-os testtömeg kategóriában (6,6 mikrogramm/ml, 24,3 mikrogramm/ml, 767 mikrogramm*nap/ml), mint a < 40 kg-os (4,0 mikrogramm/ml, 19,9 mikrogramm/ml, 566 mikrogramm*nap/ml) és a > 70 kg-os (4,6 mikrogramm/ml, 17,8 mikrogramm/ml, 545 mikrogramm*nap/ml) testtömeg kategóriákban. A várható akkumulációs ráta 1,3-szeres volt a 8 hetente subcutan adott 150 mg kanakinumab 6 havi alkalmazását követően.

Eloszlás
A kanakinumab a szérumban az IL-1 bétához kötődik. A kanakinumab eloszlási térfogata (V_{ss}) a testtömegtől függően változik. Egy 70 kg-os, CAPS-ban szenvedő betegnél ezt 6,2 literre becsülték.

Elimináció
A kanakinumab látszólagos clearance-e (CL/F) a testtömeggel együtt nő. Ezt a 70 kg-os, CAPS-ban szenvedő betegeknél 0,17 l/napra, a 33 kg-os, SJIA-ban szenvedő betegeknél 0,11 l/napra becsülték. A testtömeg különbségeket leszámítva nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a CAPS-ban és a SJIA-ban szenvedő betegeknél a kanakinumab farmakokinetikai tulajdonságai között.

Ismételt adagolást követően nem utalt semmi a clearance fokozódására vagy a kanakinumab farmakokinetikai tulajdonságainak idő-függő megváltozására. A testtömegre történő korrekciót követően nem észleltek a nemmel vagy az életkorral összefüggő farmakokinetikai különbségeket.

TRAPS, HIDS/MKD és FMF

A TRAPS-ban, HIDS-ben/MKD-ben és FMF-ben szenvedő betegekre vonatkozó egyedi biohasznosulást nem határozták meg. Az 55 kg-os testtömegű TRAPS, HIDS/MKD és FMF populációban a látszólagos clearance (CL/F) (0,14 l/nap) hasonló volt, mint a 70 kg-os testtömegű CAPS populációban (0,17 l/nap). 55 kg-os testtömeg mellett a látszólagos eloszlási térfogat (V/F) 4,96 l volt.

150 mg kanakinumab 4 hetenkénti ismételt, subcutan alkalmazása után a 16. héten a minimális koncentráció (C_{min}) a becslések szerint 15,4 ± 6,6 μg/ml volt. A becsült, dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{tau} 636,7 ± 260,2 mikrogramm*nap/ml volt.

Still-betegség (SJIA és AOSD)

A SJIA-ban szenvedő betegekre vonatkozó, kizárólagos biohasznosulást nem határozták meg. A testtömeg-kilogrammonkénti látszólagos clearance (CL/F per kg) a SJIA és a CAPS populációban hasonló (0,004 l/nap/kg) volt. A kilogrammonkénti látszólagos eloszlási térfogat (V/F per kg) 0,14 l/kg volt. Az AOSD betegektől nyert szórványos farmakokinetikai (PK) adatok alapján a kanakinumab farmakokinetikája náluk is hasonló, mint a SJIA vagy egyéb betegpopulációkban.

Az ismétlődően, 4 hetente adott 4 mg/ttkg-os adag alkalmazását követően a kanakinumab akkumulációs rátája SJIA-ban szenvedő betegeknél 1,6-szeres volt. A dinamikus egyensúlyi állapot 110 nap múlva állt be. A $C_{min,ss}$, a $C_{max,ss}$ és az $AUC_{,ss4w}$ teljes előrejelzett átlagértéke (±SD) a megadott sorrendben 14,7±8,8 mikrogramm/ml, 36,5±14,9 mikrogramm/ml és 696,1±326,5 mikrogramm*nap/ml volt.

Az AUC_{ss} minden korcsoportban sorrendben 692, 615, 707 és 742 mikrogramm*nap/ml volt a 2-3, 4-5, 6-11 és a 12-19 éveseknél. Testtömeg szerint stratifikálva, kisebb (30-40%) $C_{min,ss}$ (11,4 vs. 19 mikrogramm/ml) és AUC_{ss} (594 vs. 880 mikrogramm*nap/ml) medián expozíciót figyeltek meg az alacsonyabb (≤ 40 kg), mint a magasabb (> 40 kg) testtömeg kategóriában.

A populációs farmakokinetikai modellezés analízise alapján a kanakinumab farmakokinetikája a 16-20 éves fiatal felnőtt SJIA betegeknél hasonló volt a 16 évesnél fiatalabb betegekéhez. A 20 évesnél idősebb betegek várható dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciója 4 mg/ttkg-os (maximum 300 mg) dózisszint mellett hasonló volt a 20 évesnél fiatalabb SJIA betegeknél észlelthez.

Arthritis uricás populáció

Az arthritis uricában szenvedő betegekre vonatkozó kizárólagos biohasznosulást nem határozták meg. A testtömeg-kilogrammonkénti látszólagos clearance (CL/F per kg) a köszvényes és a CAPS-ban szenvedő populációban hasonló volt (0,004 l/nap/kg). Egy tipikus, arthritis uricában szenvedő betegnél (93 kg) az egyetlen 150 mg-os subcutan adag utáni átlagos expozíció (C_{max}: 10,8 mikrogramm/ml és AUC_{inf}: 495 mikrogramm*nap/ml) alacsonyabb volt, mint egy tipikus, 70 kg-os, CAPS-ban szenvedő betegnél (15,9 mikrogramm/ml és 708 mikrogramm*nap/ml). Ez konzisztens a CL/F-ben a testtömeg növekedésével párhuzamosan bekövetkezett növekedéssel.

A várható akkumulációs ráta 1,1-szeres volt a 12 hetente subcutan adott 150 mg kanakinumab alkalmazását követően.

Gyermekek és serdülők

A kanakinumab csúcskoncentrációja (T_{max}) 4 éves és idősebb gyermek betegeknél az egyetlen 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os adag subcutan adását követően 2 és 7 nap között alakult ki. A terminális felezési idő a felnőtteknél megfigyelt farmakokinetikai tulajdonságokhoz hasonlóan 22,9–25,7 nap közé esett. A populációs farmakokinetikai modellezés analízise alapján a 2-<4 éves gyermekeknél a kanakinumab farmakokinetikája a 4 éves és idősebb betegeknél észlelthez hasonló volt. A becslések alapján a subcutan felszívódási ráta az életkorral csökken, és a legfiatalabb betegeknél tűnt a leggyorsabbnak. Ennek megfelelően a T_{max} az SJIA-ban szenvedő fiatalabb (2-3 éves) betegeknél rövidebb (3,6 nap) volt, mint az SJIA-ban szenvedő idősebb (12-19 éves) betegeknél (T_{max}: 6 nap). A biohasznosulást (AUC_{ss}) nem befolyásolta.

Egy további farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a kanakinumab farmakokinetikai tulajdonságai a CAPS-ban szenvedő, 6, 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegnél hasonlóak voltak a 2-4 éves gyermek betegeknél észlelt farmakokinetikai tulajdonságokhoz. A populációs farmakokinetikai modellezés analízise alapján egy 2 mg/ttkg adag után a várt expozíció hasonló volt a CAPS gyermekgyógyászati korcsoportokban, de megközelítőleg 40%-kal alacsonyabb volt a nagyon alacsony testtömegű (pl. 10 kg) gyermek betegeknél a felnőtt betegekhez (150 mg-os adag) képest. Ez

konzisztens a magasabb testtömegű CAPS-ban szenvedő betegeknél megfigyelt magasabb expozíciókkal.

TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben és FMF-ben az expozíciós paraméterek (völgykoncentrációk) a 4 hetenként 2 mg/ttkg kanakinumab subcutan adását követően a 2-től - < 20 évig terjedő korcsoportban hasonlóak voltak.

A farmakokinetikai tulajdonságok a CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben és a SJIA-ban szenvedő gyermekeknél hasonlóak.

Idősek

Nem észleltek a farmakokinetikai paraméterekben a clearance vagy az eloszlási térfogat alapján bekövetkezett változást az idős, valamint a 65 év alatti felnőtt betegek között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – keresztreaktivitási, ismételt adagolású dózistoxicitási, immuntoxicitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A kanakinumabbal szabályszerű karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Poliszorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Mikrobiológiai okokból a készítményt a feloldást követően azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, akkor a felhasználható állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és az 2°C - 8°C közötti hőmérsékletű helyen sem lehet több mint 24 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por oldatos injekcióhoz, (bevont klorobutil gumi) dugóval és lepattintható (alumínium) kupakkal ellátott (I-es típusú üveg) injekciós üvegben.

A csomagolás 1 injekciós üveget vagy a gyűjtőcsomagolás 4 (4×1) injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Egyénenkénti alkalmazásra való Ilaris 150 mg por oldatos injekcióhoz egy egyszer használatos injekciós üvegben kerül forgalomba.

Feloldási utasítás

Minden injekciós üveg kanakinumabot aszeptikus technikával, szobahőmérsékleten (jellemzően 15°C-25°C között), egy 1 ml-es fecskendő és egy 18 G × 2 inch-es (50 mm-es) tű segítségével lassan befecskendezett, 1 ml desztillált vízzel kell feloldani. Az injekciós üveget kb. 45°-os szögben megdöntve, mintegy 1 percen keresztül kell lassan körbe-körbe mozgatni, majd kb. 5 percig állni kell hagyni. Ezután az injekciós üveget tízszer, óvatosan fel-le kell forgatni. Ha lehet, a gumidugó ujjal történő megérintését kerülni kell. Szobahőmérsékleten kb. 15 percig állni kell hagyni, hogy tiszta vagy opaleszkáló oldat keletkezzen. Nem szabad felrázni! Nem szabad felhasználni, ha az oldatban részecskék láthatók!

A dugón maradó összes folyadék eltávolítása érdekében az injekciós üveg oldalát gyengéden meg kell ütögetni. Az oldatnak látható részecskéktől mentesnek, és tisztának vagy opaleszkálónak kell lennnie. Az oldatnak színtelennek vagy enyhén barnássárga árnyalatúnak kell lennie. Ha az oldat egyértelműen barna elszíneződést mutat, nem használható fel. Ha a feloldást követően nem kerül azonnal felhasználásra, akkor az oldatot 2°C - 8°C között kell tárolni, és 24 órán belül fel kell használni.

Beadási utasítás

A beadandó dózistól függően a szükséges térfogatot (0,1 ml – 1 ml) körültekintően kell kiszívni, és egy 27 G × 0,5 inch-es (13 mm-es) tűvel subcutan kell befecskendezni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/09/564/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 23.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Por oldatos injekcióhoz
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

Oldatos injekció
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

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

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a készítmény forgalomba hozatalakor gondoskodnia kell arról, hogy elláson minden olyan orvost, aki várhatóan felírja/alkalmazza az Ilaris-t, egy, az orvosoknak szóló információs csomaggal, amely a következőket tartalmazza:
- Alkalmazási előírás
- Betegkártya

Betegkártya

A kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések kulcsfontosságú üzenetei:
A betegeknek átadott betegkártya felhívja a figyelmüket a kanakinumab alkalmazásával járó kockázatokra, például a fertőzések kockázatára.

Betegeknek szóló oktatóanyagok
Az Ilaris biztonságos és hatékony alkalmazásához szükséges ismeretek bővítése érdekében az orvosnak át kell adnia a betegnek vagy gondozójának egy betegkártyát, amely felhívja a figyelmet a következőkre:
Tartalom: Betegkártya
Fertőzés
- Kanakinumabbal kezelt betegeknél magasabb a fertőzések, köztük a súlyos fertőzések kockázata.
- Értesíteni kell az egészségügyi személyzetet és azonnal orvoshoz kell fordulni, ha a betegnél 3 napnál huzamosabb ideig fennálló láz lép fel, vagy egyéb, potenciálisan fertőzéses eredetű tünete alakul ki, mint például: (A) elhúzódó láz, köhögés vagy fejfájás; (B) a bőr lokalizált kipirulása, melegségérzete vagy duzzanata; vagy (C) perzisztáló köhögés, fogyás és hőemelkedés.
- Periodikus láz szindrómák és Still-betegség esetén: nem javasolt kanakinumab-kezelést alkalmazni, ha a betegnél orvosi beavatkozást igénylő, aktív fertőzés áll fenn.
- Arthritis urica esetén: nem javasolt kanakinumab-kezelést alkalmazni, ha a betegnél aktív fertőzés áll fenn.

Oltások
- A kanakinumab-kezelés megkezdése előtt a betegnek tájékoztatnia kell kezelőorvosát az esetlegesen szükséges védőoltásokról.

Terhesség
- Amennyiben a beteg terhessége során kanakinumabot kapott, fontos, hogy tájékoztassa kisbabája kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mielőtt gyermeke bármilyen oltást kapna. Azt követően, hogy a beteg még a szülés előtt megkapta az utolsó adag kanakinumabot, kisbabájának legalább 16 héten keresztül nem szabad élő kórokozót tartalmazó oltást adni.

Makrofág aktivációs szindróma (csak Still-betegségben)
- A Still-betegségben szenvedő betegeknél egy makrofág (a fehérvérsejtek egyik típusa) aktivációs szindrómának (MAS) nevezett betegség alakulhat ki, ami életveszélyes lehet. A kezelőorvos ellenőrzi betegénél a MAS-t esetlegesen kiváltó tényezőket, köztük a fertőzéseket és a Still-betegség súlyosbodását.

Továbbá a betegkártya szabadon hagyott helyet is tartalmaz, ahol az egészségügyi szakember feltüntetheti a betegek és a kanakinumab-kezelés adatait (dózis, az első kanakinumab-dózis beadásának időpontja stb.), valamint ahol a gyógyszert rendelő orvos adatai is megadhatók.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGYADAGOS CSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ilaris 150 mg/ml oldatos injekció
kanakinumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

150 mg kanakinumabot tartalmaz 1 ml oldatban injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: mannit, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felbontást követően azonnal felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/09/564/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ilaris 150 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Ilaris 150 mg/ml injekció
kanakinumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGYADAGOS CSOMAGOLÁS DOBOZA – előretöltött injekciós toll

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ilaris 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
kanakinumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

150 mg kanakinumabot tartalmaz 1 ml oldatban előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: mannit, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db SensoReady előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A hűtőszekrényből való kivétel dátuma: …/…/…
A hűtőszekrényből kivett készítményt 14 napon belül, de legkésőbb a dobozon feltüntetett lejárati időig (Felhasználható) fel kell használni. Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/09/564/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ilaris 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Ilaris 150 mg injekció
kanakinumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

SensoReady injekciós toll

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGYADAGOS CSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ilaris 150 mg por oldatos injekcióhoz
kanakinumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

150 mg kanakinumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: szacharóz, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az elkészített oldatot ideális esetben azonnal fel kell használni, de legfeljebb 24 órán keresztül még használható, ha hűtőszekrényben tárolják.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/09/564/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ilaris 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (A BLUE BOX-OT IS BELEÉRVE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ilaris 150 mg por oldatos injekcióhoz
kanakinumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

150 mg kanakinumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: szacharóz, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

Gyűjtőcsomagolás: 4 (4 × 1) injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az elkészített oldatot ideális esetben azonnal fel kell használni, de legfeljebb 24 órán keresztül még használható, ha hűtőszekrényben tárolják.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/09/564/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ilaris 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ilaris 150 mg por oldatos injekcióhoz
kanakinumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

150 mg kanakinumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: szacharóz, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

1 injekciós üveg. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az elkészített oldatot ideális esetben azonnal fel kell használni, de legfeljebb 24 órán keresztül még használható, ha hűtőszekrényben tárolják.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/09/564/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ilaris 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Ilaris 150 mg por oldatos injekcióhoz
kanakinumab
Feloldást követően sc. beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

150 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ilaris 150 mg/ml oldatos injekció
kanakinumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató mellett egy betegkártyát is kap; a betegkártya fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz, amelyekre szüksége lesz az Ilaris-kezelés előtt és alatt.

A betegtájékoztató tartalma:
1. Milyen típusú gyógyszer az Ilaris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ilaris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ilaris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ilaris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ilaris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Ilaris?
Az Ilaris-ban lévő hatóanyag a kanakinumab, egy monoklonális ellenanyag (antitest), ami az interleukin inhibitoroknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez gátolja a szervezetben az interleukin-1 bétának (IL-1 béta) nevezett vegyület hatását, ami a gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Ilaris?
Az Ilaris-t az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák:
- Visszatérő lázzal járó tünetegyüttesek (periodikus láz szindrómák):
  - Kriopirinnel összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (CAPS)
  - Tumor nekrózis faktor receptorral összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (TRAPS)
  - Hiperimmunoglobulinémia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD)
  - Familiáris mediterrán láz (FMF)
- Still-betegség, ezen belül a felnőttkori kezdetű Still-betegség (AOSD) és a szisztémás juvenilis idiopátiás artrítisz (SJIA)
- Köszvényes ízületi gyulladás

Ezekről a betegségekről további információ az alábbiakban található.

<u>Visszatérő lázzal járó tünetegyüttesek</u>
Az Ilaris-t felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél az alábbi megbetegedések kezelésére alkalmazzák:
- Kriopirinnel összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (CAPS) – ez az autoinflammatorikus betegségek egy csoportja, amelybe beletartozik:
  - Muckle-Wells-szindróma (MWS),

- Újszülötteken megjelenő, több szervrendszert érintő gyulladásos megbetegedés (NOMID), amit krónikus, infantilis, neurológiai, kután, artikuláris szindrómának (CINCA) is neveznek,
- Az örökletes hideg auto-inflammatorikus szindróma (FCAS) / örökletes hideg urtikária (FCU) súlyos formái, amelyek a hideg kiváltotta csalánkiütéshez hasonló kiütéseken kívül egyéb jelekkel és tünetekkel is járnak.

- A tumor nekrózis faktor-receptorral összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (TRAPS),
- A hiperimmunoglobulinémia D szindróma (HIDS), ami mevalonát-kináz-hiány (MKD) néven is ismert,
- A familiáris mediterrán láz (FMF): Az Ilaris-t az FMF kezelésére alkalmazzák. Az Ilaris a kolhicinnel együtt alkalmazható, amennyiben szükséges.

A periodikus láz szindrómákban (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD és FMF) szenvedő betegeknél a szervezet túl nagy mennyiségben termel IL-1 bétát. Ez okozhat lázat, fejfájást, fáradtságot, bőrkiütést, ízületi- és izomfájdalmat. Az IL-1 béta hatásának gátlásával az Ilaris javíthatja ezeket a tüneteket.

Still-betegség
Az Ilaris-t gyermekeknél, fiatal felnőtteknél és felnőtteknél az aktív Still-betegség, ezen belül a felnőttkori kezdetű Still-betegség (AOSD) kezelésére alkalmazzák, és a szisztémás juvenilis idiopátiás artrítisz kezelésére 2 éves és idősebb betegeknél, ha más kezelések nem voltak elég hatékonyak. Az Ilaris alkalmazható önmagában vagy metotrexáttal kombinálva.

A Still-betegség, ezen belül a SJIA és az AOSD is egy gyulladásos betegség, ami egy vagy több ízület fájdalmát, duzzanatát és gyulladását, valamint bőrkiütést és lázat tud okozni. Az IL-1 bétának nevezett pro-inflammatorikus fehérje fontos szerepet játszik a Still-betegség gyulladásos folyamataiban. Az Ilaris gátolja a IL-1 béta aktivitását, ami javíthatja a Still-betegség okozta jeleket és tüneteket.

Köszvényes ízületi gyulladás
Az Ilaris-t felnőtteknél a gyakori, köszvényes ízületi gyulladásos rohamok tüneteinek kezelésére alkalmazzák, ha más kezelések nem voltak eléggé hatékonyak.

A köszvényes ízületi gyulladást az urátkristály képződése okozza. Ezek a kristályok az IL-1 béta túl nagy mennyiségben történő termelődését okozzák, ami viszont egy, az ízület hirtelen kialakuló, erős fájdalmához, kipirulásához, kimelegedéséhez és duzzanatához vezethet (ez köszvényes roham néven ismert). Az IL-1 béta aktivitásának gátlásával az Ilaris ezen tüneteknek javulásához vezethet.

2. Tudnivalók az Ilaris alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ilaris-t
- ha allergiás a kanakinumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos és aktív fertőzése van, vagy ennek gyanúja felmerül.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Ilaris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyike fennáll Önnél:
- ha éppen valamilyen fertőzése van, vagy ismétlődő fertőzései voltak, vagy olyan betegsége van, mint például a fehérvérsejtek ismerten alacsony száma, ami miatt nagyobb valószínűséggel kap el fertőzéseket.
- ha tüdőbaja (tuberkulózisa) van vagy valaha volt, vagy közvetlen érintkezésben van vagy volt egy olyan személlyel, aki aktív tuberkulózisban szenved. Kezelőorvosa egy specifikus vizsgálattal ellenőrizheti, hogy van-e Önnek tuberkulózisa.
- ha májbetegségre utaló tünetei vannak, mint például a sárga bőr és szemek, hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet és világos színű széklet.
- ha bármilyen védőoltásra van szüksége. Az Ilaris-kezelés ideje alatt nem javasolt, hogy élő kórokozókat tartalmazó védőoltásnak nevezett védőoltás fajtát kapjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és az Ilaris”).

- Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként az oldatos injekcióban. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát:
- Ha Önnél bármikor nem jellegzetes, kiterjedt bőrkiütés vagy bőrhámlás alakult ki az Ilaris alkalmazása után.
  Ritka előfordulással úgynevezett „eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció”-nak (rövidítve DRESS-nek) nevezett, súlyos bőrreakcióról számoltak be az Ilaris kezeléssel összefüggésben, főként szisztémás fiatalkori idiopátiás artritiszben (SJIA) szenvedő betegek esetében. Azonnal forduljon orvoshoz, ha nem jellegzetes, kiterjedt bőrkiütést tapasztal, amelyet magas testhőmérséklet és a nyirokcsomó-megnagyobbodás is kísérhet.

Still-betegség
- A Still-betegségben szenvedő betegeknél egy makrofág aktivációs szindróma (MAS) néven nevezett betegség alakulhat ki, ami életveszélyes lehet. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a MAS-t esetlegesen kiváltó tényezőket, köztük a fertőzéseket és az alapbetegségként meglévő Still-betegség ismételt aktiválódását (a betegség fellángolását).

Nyomonkövethetőség
Fontos, hogy minden alkalommal, amikor Ön vagy gyermeke újabb csomag Ilaris-t kap, írja fel a gyógyszer nevét és a beadás időpontját, valamint a gyártási tétel számát, és ezeket az információkat biztonságos helyen őrizze meg.

Gyermekek és serdülők
- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF és SJIA:** Az Ilaris 2 éves és idősebb gyermekeknél alkalmazható.
- **Köszvényes ízületi gyulladás:** Az Ilaris 18 éves kor alatti gyermekek vagy serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Ilaris
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- Élő kórokozókat tartalmazó védőoltások: Az Ilaris-kezelés ideje alatt nem javasolt, hogy élő kórokozókat tartalmazó védőoltásnak nevezett védőoltás fajtát kapjon. Lehet, hogy kezelőorvosa ellenőrizni akarja, hogy milyen védőoltásokat kapott korábban, és az Ilaris-kezelés megkezdése előtt be akar Önnek adni minden olyan védőoltást, amit nem kapott meg. Ha élő kórokozókat tartalmazó védőoltást kell kapnia az Ilaris-kezelés megkezdése után, akkor ezt beszélje meg kezelőorvosával. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltás normális esetben 3 hónappal az Ön utolsó Ilaris injekciója után, és 3 hónappal a következő előtt beadható.
- Úgynevezett tumor nekrózis faktor (TNF) gátló gyógyszerek, például az etanercept, adalimumab vagy infliximab. Ezeket elsősorban reumás és autoimmun betegségekben alkalmazzák. Ezeket nem szabad az Ilaris-szal együtt alkalmazni, mivel ez növelheti a fertőzések kockázatát.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- Az Ilaris-t terhes nők esetén nem vizsgálták. Az Ilaris alkalmazása alatt és az Ilaris-kezelés után legalább 3 hónapig tanácsos, hogy ne essen teherbe, ezért megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az Ilaris terhesség alatti alkalmazásának lehetséges veszélyeit.
- Amennyiben Ön terhessége során kanakinumabot kapott, fontos, hogy tájékoztassa kisbabája kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mielőtt gyermeke bármilyen

oltást kapna. Kisbabájának azt követően, hogy Ön még a szülés előtt megkapta az utolsó adag kanakinumabot, legalább 16 héten keresztül nem szabad élő kórokozót tartalmazó oltást adni.
- Nem ismert, hogy az Ilaris átjut-e az emberi anyatejbe. Kezelőorvosa a szoptatás előtt meg fogja beszélni Önnel az Ilaris szoptatás alatti alkalmazásának lehetséges veszélyeit.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Ilaris-kezeléstől forgó jellegű szédülése lehet (szédülés vagy vertigó), vagy erős fáradtságot (aszténia) érezhet. Ezt szem előtt kell tartani akkor, amikor felméri, képes-e végrehajtani ítélőképességet vagy motorikus képességeket igénylő feladatokat. Ha forgó jellegű szédülést vagy fáradságot észlel, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet, amíg nem érzi ismét jól magát.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ilaris-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Folyamatosan tájékoztassa kezelőorvosát a betegségéről és minden tünetéről, mielőtt alkalmazza az Ilaris-t vagy azt beadnák Önnek (lásd 2. pont). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy elhalasztja vagy leállítja a kezelést, de csak akkor, ha az szükséges.

Az Ilaris bőr alá történő (szubkután) beadásra való. Ez azt jelenti, hogy egy rövid tűvel közvetlenül a bőr alatt lévő zsírszövetbe kerül beadásra.

Ha köszvényes ízületi gyulladása van, kezelését egy speciálisan képzett orvos fogja felügyelni. Az Ilaris injekciót csak egészségügyi szakembernek szabad beadnia.

Ha Ön CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenved, megfelelő oktatás után befecskendezheti magának az Ilaris-t, vagy egy gondozó is beadhatja Önnek az injekciót.

Mennyi Ilaris-t kell alkalmazni?
<u>Kriopirinnel összefüggő visszatérő tünetegyüttes (CAPS)</u>
Az Ilaris javasolt kezdő dózisa a testtömegtől függ:
- *Felnőttek, serdülők és gyermekek 4 éves kortól*
  - 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege több mint 40 kg,
  - 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 15 kg vagy több, legfeljebb 40 kg-ig,
  - 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 7,5 kg vagy több, de kevesebb mint 15 kg.
- *2 vagy 3 éves gyermekek*
  - 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 7,5 kg vagy több.

Az Ilaris-t 8 hetenként, egyetlen adagban adják be, injekció formájában.

- Ha Ön 7 nap után sem reagált elég jól a kezelésre, kezelőorvosa még egy 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os adagot adhat Önnek.
- Ha Ön elég jól reagál a második adagra, akkor a kezelését 8 hetenként adott 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os adaggal fogják folytatni.
- Ha Ön nem reagál elég jól a második adagra, akkor egy harmadik 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os adagot adhatnak Önnek.
- Ha elég jól reagál a harmadik adagra, akkor a kezelése a 8 hetenként adott 600 mg-os vagy 8 mg/ttkg-os adaggal fog folytatódni.

Azoknak a gyermekeknek, akik a 4 mg/ttkg-os kezdő adagra 7 nap után nem reagálnak elég jól, az orvos egy második, 4 mg/ttkg-os adagot adhat. Ha a gyermek elég jól reagál erre, akkor a kezelést 8 hetenként 8 mg/ttkg-os adaggal lehet folytatni.

Tumor nekrózis faktor-receptorral összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (TRAPS), hiperimmunoglobulinémia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD) és familiáris mediterrán láz (FMF)
Az Ilaris javasolt kezdő dózisa a testtömegtől függ:
- *Felnőttek és gyermekek 2 éves kortól*
  - 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege több mint 40 kg,
  - 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 7,5 kg-nál több, és 40 kg-nál kevesebb.

Az Ilaris-t 4 hetenként, egyetlen adagban adják be, injekció formájában.

- Ha Ön 7 nap után nem reagált elég jól a kezelésre, kezelőorvosa még egy 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os adagot adhat Önnek.
- Ha Ön elég jól reagál erre, akkor a kezelése 4 hetenként 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os adaggal fog folytatódni.

Still-betegség (SJIA és AOSD)
Az Ilaris javasolt adagja a 7,5 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű, Still-betegségben szenvedő betegeknél 4 mg/ttkg (maximum 300 mg-ig). Az Ilaris-t injekció formájában, 4 hetente egyetlen adagban adják be.

Köszvényes ízületi gyulladás
Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy a vérében lévő húgysav szintjének csökkentése érdekében szükség van-e egy húgysavszintcsökkentő kezelés elkezdésére vagy annak módosítására.

A felnőtt köszvényes betegeknél az Ilaris javasolt adagja a köszvényes ízületi gyulladásos roham ideje alatt egyetlen adagban adott 150 mg.

Ha egy újabb Ilaris-kezelésre van szüksége, és az utolsó adag enyhítette a panaszait, akkor a következő adag előtt legalább 12 hetet kell várnia.

Az Ilaris injekció beadása saját magának vagy egy betegnek
Ha Ön CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenved, vagy Ön egy olyan beteg gondozója, aki ezeknek a betegségeknek valamelyikében szenved, megfelelő oktatás után, helyes injekciós technikával beadhatja az Ilaris injekciót.
- A beteg vagy a gondozó és az orvos együtt kell, hogy eldöntse, ki fogja beadni az Ilaris injekciót.
- Az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni, hogyan kell beadni az Ilaris injekciót.
- Ne próbálja meg beadni az injekciót saját magának, ha nem kapott erre vonatkozóan megfelelő képzést, vagy ha nem biztos abban, hogy hogyan kell azt csinálni.
- Az egyénenkénti alkalmazásra való Ilaris 150 mg/ml oldatos injekció egy egyszer használatos injekciós üvegben kerül forgalomba.
- Soha ne használja fel újra a megmaradt oldatot.

Kérjük, az Ilaris injekció beadására vonatkozó utasításokat olvassa el a betegtájékoztató végén található „Alkalmazási utasítás” részben. Ha bármilyen kérdése van, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mennyi ideig kell az Ilaris-t alkalmazni?

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vagy Still-betegség (AOSD vagy SJIA)**: Az Ilaris-t mindaddig folyamatosan alkalmaznia kell, amíg az orvos azt mondja.
- **Köszvényes ízületi gyulladás**: Ha Önnek ízületi gyulladásos rohama van, egyetlen adag Ilaris-t fognak beadni Önnek. Ha újabb rohamot észlel, kezelőorvosa mérlegelheti, hogy egy újabb Ilaris adagot adjon be Önnek, de ezt legkorábban az előző adag után 12 héttel lehet megtenni.

Ha az előírtnál több Ilaris-t alkalmazott

Ha véletlenül több Ilaris-t adott be, mint a javasolt adag, az valószínűleg nem okoz komoly bajt, de amint lehet, tájékoztatnia kell róla kezelőorvosát, a gyógyszerészt vagy a szakszemélyzetet.

Ha elfelejtette alkalmazni az Ilaris-t

Ha Ön CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenved, és elfelejtett beadni egy Ilaris adagot, adja be a következő adagot, amint eszébe jut. Ezután forduljon orvoshoz, hogy megbeszélje vele, mikor kell beadnia a következő adagot. Ezt követően ismét a javasolt idő elteltével kell majd beadnia az injekciókat, mint azelőtt.

Ha idő előtt abbahagyja az Ilaris alkalmazását

Az Ilaris-kezelés abbahagyása súlyosbíthatja a betegségét. Ne hagyja abba az Ilaris alkalmazását, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondta Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- 3 napnál hosszabb ideig tartó láz vagy bármilyen más, olyan tünet, ami esetleg egy súlyos fertőzésre utalhat. Ezek közé tartozik a borzongás, hidegrázás, a rossz közérzet, az étvágytalanság, a testszerte jelentkező fájdalom, jellemző módon egy hirtelen kialakuló betegséggel összefüggésben, torokfájás, szájüregi fekélyek, a köhögés, a köpetürítés, a mellkasi fájdalom, a nehézlégzés, a fülfájdalom, tartós fejfájás vagy helyi bőrpír, melegség vagy duzzanat, vagy a kötőszövet gyulladása (cellulitisz). Ezek a tünetek lehetnek súlyos fertőzés vagy szokatlan fertőzés (opportunista fertőzés) következményei, vagy az alacsony fehérvérsejtszámmal (amelyet leukopéniának vagy neutropéniának neveznek) függhetnek össze. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön vérképét, ha szükségesnek tartja.
- bőrkiütéssel és viszketéssel járó allergiás reakciók, és esetleg még csalánkiütés is, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés, a szívverés szokatlan megérzése (szívdobogásérzés) vagy alacsony vérnyomás.

Az Ilaris további mellékhatásai közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- Bármilyen fertőzés. Ezek közé tartozhatnak:
  - légzőszervi fertőzések, mint például a mellkasi fertőzések, influenza, torokfájás, orrfolyás, orrdugulás, tüsszögés, valamint az arc vagy a homlok területén, lázzal vagy anélkül jelentkező nyomásérzés vagy fájdalom (tüdőgyulladás, hörghurut, influenza, orrmelléküreg-gyulladás, orrnyálkahártya-gyulladás, torokgyulladás, mandulagyulladás, orr-garatgyulladás, felső légúti fertőzés).
  - egyéb fertőzések, mint például a fülfertőzés, bőrfertőzés (cellulítisz), hasi fájdalom és hányinger (gyomor-bélhurut) és fájdalmas és gyakori vizeletürítés lázzal vagy anélkül (húgyúti fertőzés).
- felső hasi fájdalom.

- ízületi fájdalom (artralgia).
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia).
- kóros veseműködésre utaló vizsgálati eredmények (a vese csökkent kreatinin tisztítási hányadosa / klírensz / fehérjevizelés).
- az injekció beadása helyén kialakuló reakciók (például a bőrpír, duzzanat, melegség és viszketés).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- kandida - élesztőgombák okozta hüvelyi fertőzés (vulvovaginális kandidiázis).
- szédülés, forgó jellegű érzés (vertigó).
- a hát vagy hátizmok fájdalma.
- gyengeség vagy nagyfokú fáradtság (fáradtság, gyengeség).
- a fertőzések megelőzését segítő fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia).
- kóros trigliceridszint a vérében (zsíranyagcsere zavar).
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a transzaminázok emelkedett szintje), vagy a bőr és a szemek besárgulásával járó vagy anélküli magas bilirubinszint a vérben (hiperbilirubinémia).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- gyomorégés (gasztro-özofágeális reflux betegség).
- a vérzések megelőzését segítő vérsejtek (vérlemezkék) számának csökkenése.

Haladéktalanul tájékoztassa saját vagy gyermeke kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ilaris-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP/Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

- Az oldatot az injekciós üveg dugójának az injekció elkészítéséhez történő első átszúrása után azonnal fel kell használni!

- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy az oldat nem tiszta vagy opálfényű, vagy szemcséket tartalmaz.

- Az adag befecskendezése után minden fel nem használt gyógyszert ki kell dobni.

- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ilaris?
- A készítmény hatóanyaga a kanakinumab. 150 mg kanakinumabot tartalmaz 1 ml oldatban injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: mannit, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (lásd 2. pont), injekcióhoz való víz.

Milyen az Ilaris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
- Az Ilaris 2 ml-es injekciós üvegben, oldatos injekció formájában kerül forgalomba.
- Az oldat tiszta vagy opálos folyadék. Az oldat színtelen vagy enyhén barnássárga. Ne alkalmazza, ha a folyadék minden kétséget kizáróan látható részecskéket tartalmaz, zavaros vagy egyértelműen barna.
- Az Ilaris egy injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.

Alkalmazási utasítás az Ilaris oldatos injekcióhoz

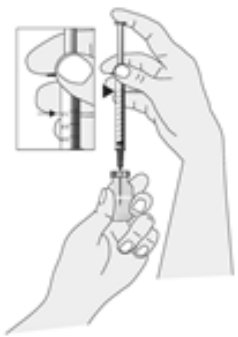
Az injekció beadása előtt olvassa el elejétől a végéig ezeket az utasításokat.
- Fontos, hogy ne próbálkozzon meg az injekció beadásával addig, amíg nem tanította be erre Önt egészségügyi szakember.
- Lásd még 3. pontban, „Az Ilaris injekció beadása saját magának vagy egy betegnek”.

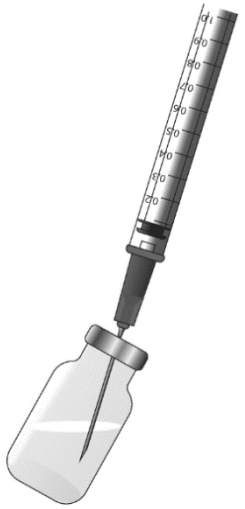
A legfontosabb előkészületek
- Keressen egy tiszta helyet, ahol elkészítheti, majd beadhatja magának az injekciót.
- Szappannal és vízzel mosson kezet, majd törölje szárazra egy tiszta törülközővel.
- Miután kivette a hűtőszekrényből az injekciós üveget, ellenőrizze le a lejárati időt az injekciós üvegen. A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza az Ilaris-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hagyja a bontatlan injekciós üveget 10 percig állni, hogy szobahőmérsékletűre melegendjen. Ne próbálja melegíteni az injekciós üveget. Hagyja azt magától felmelegedni.
- Mindig új, bontatlan tűket és fecskendőt használjon! Ne érjen hozzá a tűkhöz és az injekciós üveg tetejéhez!

Készítse össze a szükséges eszközöket
A csomagolásban található
- Egy injekciós üveg Ilaris oldatos injekcióhoz (hűtve tárolandó).

Nincs benne a csomagolásban
- Egy darab 1,0 ml-es fecskendő.
- Egy darab tű (például 18 G vagy 21 G × 2 inch (50 mm), vagy egy hasonló, forgalomban lévő méretű), az oldat injekciós üvegből történő felszívásához („a felszívótű”).
- Egy darab 27 G × 0,5 inch (13 mm) (vagy egy hasonló, forgalomban lévő) tű, a beadáshoz („injekciós tű”).
- Alkoholos törlők.
- Tiszta, száraz vattatörlők.
- Öntapadó sebtapasz.
- Megfelelő tartály a használt tűk, a fecskendő és az injekciós üvegek eldobásához (éles eszközök kidobására szolgáló tartály).

Az injekció előkészítése

	1. Vegye le a védőkupakot az Ilaris injekciós üvegről. Ne érjen hozzá az injekciós üveg gumidugójához. Egy alkoholos törlővel törölje le az injekciós üveg gumidugóját. Nyissa ki a fecskendőt és a felszívótűt tartalmazó csomagolásokat. - Helyezze a felszívótűt a fecskendőre. - Vegye le a felszívótű kupakját. - A gumidugó közepén keresztül nyomja bele a felszívótűt az Ilaris oldatot tartalmazó injekciós üvegbe.

	2. Annak biztosítása érdekében, hogy a kívánt mennyiségű oldatot fel lehessen szívni a fecskendőbe, billentse meg az injekciós üveget. MEGJEGYZÉS: A kívánt mennyiség a beadandó dózistól függ. Az egészségügyi szakember majd megmondja Önnek, mekkora adagot kell alkalmaznia. 3. Lassan húzza ki a fecskendő dugattyúját a kívánt jelzésig (a egészségügyi szakember által meghatározott beadandó adag szerint), és töltse meg a fecskendőt Ilaris oldattal. Ha levegőbuborékot lát a fecskendőben, távolítsa azt el, úgy, ahogy arra az egészségügyi szakember megtanította. Győződjön meg róla, hogy a megfelelő mennyiségű oldat van a fecskendőben. 4. Távolítsa el a fecskendőt és a felszívótűt az injekciós üvegből. (Előfordulhat, hogy az injekciós üvegben még marad oldat.) Tegye vissza a felszívótűre a védőkupakot, ahogy arra az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította. Vegye le a felszívótűt a fecskendőről és helyezze az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba. 5. Nyissa ki az injekciós tű csomagolását, és csatlakoztassa a tűt a fecskendőre. Azonnal folytassa az injekció beadásával.

Az injekció beadása

	6. Válassza ki a comb felső részén, a hasfalon, a felkaron, vagy a farpofákon az injekció beadási helyét. Ne válasszon olyan területet, ahol bőrkiütés vagy bőrsérülés, véraláfutás vagy csomó van. Ne adja az injekciót hegszövetbe, mert ez azt okozhatja, hogy nem jut a szervezetébe az összes gyógyszer. Kerülje a vénába történő beadást. 7. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét egy új alkoholos törlővel. Hagyja, hogy a terület megszáradjon. Vegye le az injekciós tűről a védőkupakot. 8. Óvatosan emelje redőbe a bőrt az injekció beadása helyén. Tartsa a fecskendőt 90 fokos szögben, és egyetlen, folyamatos mozdulattal szúrja be teljesen a tűt a bőrbe.
	9. Mindaddig tartsa a tűt a bőrben, amíg a fecskendő hengerének teljes kiürüléséig lassan benyomja a fecskendő dugattyúját (8. ábra). Engedje el a ráncba emelt bőrt, és egyenesen húzza ki a tűt. Dobja el a tűt és a fecskendőt az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba, úgy, hogy nem teszi vissza a tűre a védőkupakot, és nem távolítja el a fecskendőről a tűt.

Az injekció után

	10. Ne dörzsölje az injekció beadási területét. Ha vérzés kezdődik, helyezzen egy tiszta, száraz vattatörlőt a területre, és nyomja 1-2 percig óvatosan, vagy amíg el nem áll a vérzés. Ezután ragassza le sebtapasszal.
	11. Biztonságos módon dobja ki a tűket és a fecskendőt az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba, vagy úgy, ahogy azt az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította. Soha ne használja újra a fecskendőt vagy a tűket. 12. Az Ilaris oldatot (ha maradt egyáltalán) tartalmazó injekciós üveget megfelelő módon dobja ki, ahogy azt az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani. Soha ne használja fel újra a maradék oldatot. Az éles eszközök eldobására szolgáló tartály gyermekektől elzárva tartandó! Úgy dobja ki, ahogy azt az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ilaris 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
kanakinumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató mellett egy betegkártyát is kap; a betegkártya fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz, amelyekre szüksége lesz az Ilaris-kezelés előtt és alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ilaris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ilaris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ilaris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ilaris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ilaris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Ilaris?
Az Ilaris-ban lévő hatóanyag a kanakinumab, egy monoklonális ellenanyag (antitest), ami az interleukin inhibitoroknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez gátolja a szervezetben az interleukin-1 bétának (IL-1 béta) nevezett vegyület hatását, ami a gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Ilaris?
Az Ilaris-t az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák:
- Visszatérő lázzal járó tünetegyüttesek (periodikus láz szindrómák):
  - Kriopirinnel összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (CAPS)
  - Tumor nekrózis faktor receptorral összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (TRAPS)
  - Hiperimmunoglobulinémia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD)
  - Familiáris mediterrán láz (FMF)
- Still-betegség, ezen belül a felnőttkori kezdetű Still-betegség (AOSD) és a szisztémás juvenilis idiopátiás artrítisz (SJIA)
- Köszvényes ízületi gyulladás

Ezekről a betegségekről további információ az alábbiakban található.

<u>Visszatérő lázzal járó tünetegyüttesek</u>
Az Ilaris-t felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél az alábbi megbetegedések kezelésére alkalmazzák:
- Kriopirinnel összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (CAPS) – ez az autoinflammatorikus betegségek egy csoportja, amelybe beletartozik:
  - Muckle-Wells-szindróma (MWS),

- Újszülötteken megjelenő, több szervrendszert érintő gyulladásos megbetegedés (NOMID), amit krónikus, infantilis, neurológiai, kután, artikuláris szindrómának (CINCA) is neveznek,
- Az örökletes hideg auto-inflammatorikus szindróma (FCAS) / örökletes hideg urtikária (FCU) súlyos formái, amelyek a hideg kiváltotta csalánkiütéshez hasonló kiütéseken kívül egyéb jelekkel és tünetekkel is járnak.

- A tumor nekrózis faktor-receptorral összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (TRAPS),
- A hiperimmunoglobulinémia D szindróma (HIDS), ami mevalonát-kináz-hiány (MKD) néven is ismert,
- A familiáris mediterrán láz (FMF): Az Ilaris-t az FMF kezelésére alkalmazzák. Az Ilaris a kolhicinnel együtt alkalmazható, amennyiben szükséges.

A periodikus láz szindrómákban (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD és FMF) szenvedő betegeknél a szervezet túl nagy mennyiségben termel IL-1 bétát. Ez okozhat lázat, fejfájást, fáradtságot, bőrkiütést, ízületi- és izomfájdalmat. Az IL-1 béta hatásának gátlásával az Ilaris javíthatja ezeket a tüneteket.

Still-betegség
Az Ilaris-t gyermekeknél, fiatal felnőtteknél és felnőtteknél az aktív Still-betegség, ezen belül a felnőttkori kezdetű Still-betegség (AOSD) kezelésére alkalmazzák, és a szisztémás juvenilis idiopátiás artrítisz kezelésére 2 éves és idősebb betegeknél, ha más kezelések nem voltak elég hatékonyak. Az Ilaris alkalmazható önmagában vagy metotrexáttal kombinálva.

A Still-betegség, ezen belül a SJIA és az AOSD is egy gyulladásos betegség, ami egy vagy több ízület fájdalmát, duzzanatát és gyulladását, valamint bőrkiütést és lázat tud okozni. Az IL-1 bétának nevezett pro-inflammatorikus fehérje fontos szerepet játszik a Still-betegség gyulladásos folyamataiban. Az Ilaris gátolja a IL-1 béta aktivitását, ami javíthatja a Still-betegség okozta jeleket és tüneteket.

Köszvényes ízületi gyulladás
Az Ilaris-t felnőtteknél a gyakori, köszvényes ízületi gyulladásos rohamok tüneteinek kezelésére alkalmazzák, ha más kezelések nem voltak eléggé hatékonyak.

A köszvényes ízületi gyulladást az urátkristály képződése okozza. Ezek a kristályok az IL-1 béta túl nagy mennyiségben történő termelődését okozzák, ami viszont egy, az ízület hirtelen kialakuló, erős fájdalmához, kipirulásához, kimelegedéséhez és duzzanatához vezethet (ez köszvényes roham néven ismert). Az IL-1 béta aktivitásának gátlásával az Ilaris ezen tüneteknek javulásához vezethet.

2. Tudnivalók az Ilaris alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ilaris-t
- ha allergiás a kanakinumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos és aktív fertőzése van, vagy ennek gyanúja felmerül.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Ilaris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyike fennáll Önnél:
- ha éppen valamilyen fertőzése van, vagy ismétlődő fertőzései voltak, vagy olyan betegsége van, mint például a fehérvérsejtek ismerten alacsony száma, ami miatt nagyobb valószínűséggel kap el fertőzéseket.
- ha tüdőbaja (tuberkulózisa) van vagy valaha volt, vagy közvetlen érintkezésben van vagy volt egy olyan személlyel, aki aktív tuberkulózisban szenved. Kezelőorvosa egy specifikus vizsgálattal ellenőrizheti, hogy van-e Önnek tuberkulózisa.
- ha májbetegségre utaló tünetei vannak, mint például a sárga bőr és szemek, hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet és világos színű széklet.
- ha bármilyen védőoltásra van szüksége. Az Ilaris-kezelés ideje alatt nem javasolt, hogy élő kórokozókat tartalmazó védőoltásnak nevezett védőoltás fajtát kapjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és az Ilaris”).

- Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként az oldatos injekcióban. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát:
- Ha Önnél bármikor nem jellegzetes, kiterjedt bőrkiütés vagy bőrhámlás alakult ki az Ilaris alkalmazása után.
  Ritka előfordulással úgynevezett „eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció”-nak (rövidítve DRESS-nek) nevezett, súlyos bőrreakcióról számoltak be az Ilaris kezeléssel összefüggésben, főként szisztémás fiatalkori idiopátiás artritiszben (SJIA) szenvedő betegek esetében. Azonnal forduljon orvoshoz, ha nem jellegzetes, kiterjedt bőrkiütést tapasztal, amelyet magas testhőmérséklet és a nyirokcsomó-megnagyobbodás is kísérhet.

<u>Still-betegség</u>
- A Still-betegségben szenvedő betegeknél egy makrofág aktivációs szindróma (MAS) néven nevezett betegség alakulhat ki, ami életveszélyes lehet. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a MAS-t esetlegesen kiváltó tényezőket, köztük a fertőzéseket és az alapbetegségként meglévő Still-betegség ismételt aktiválódását (a betegség fellángolását).

Nyomonkövethetőség
Fontos, hogy minden alkalommal, amikor Ön vagy gyermeke újabb csomag Ilaris-t kap, írja fel a gyógyszer nevét és a beadás időpontját, valamint a gyártási tétel számát, és ezeket az információkat biztonságos helyen őrizze meg.

Gyermekek és serdülők
- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF és SJIA:** Az Ilaris 2 éves és idősebb gyermekeknél alkalmazható.
- **Köszvényes ízületi gyulladás:** Az Ilaris 18 éves kor alatti gyermekek vagy serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Ilaris
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- Élő kórokozókat tartalmazó védőoltások: Az Ilaris-kezelés ideje alatt nem javasolt, hogy élő kórokozókat tartalmazó védőoltásnak nevezett védőoltás fajtát kapjon. Lehet, hogy kezelőorvosa ellenőrizni akarja, hogy milyen védőoltásokat kapott korábban, és az Ilaris-kezelés megkezdése előtt be akar Önnek adni minden olyan védőoltást, amit nem kapott meg. Ha élő kórokozókat tartalmazó védőoltást kell kapnia az Ilaris-kezelés megkezdése után, akkor ezt beszélje meg kezelőorvosával. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltás normális esetben 3 hónappal az Ön utolsó Ilaris injekciója után, és 3 hónappal a következő előtt beadható.
- Úgynevezett tumor nekrózis faktor (TNF) gátló gyógyszerek, például az etanercept, adalimumab vagy infliximab. Ezeket elsősorban reumás és autoimmun betegségekben alkalmazzák. Ezeket nem szabad az Ilaris-szal együtt alkalmazni, mivel ez növelheti a fertőzések kockázatát.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- Az Ilaris-t terhes nők esetén nem vizsgálták. Az Ilaris alkalmazása alatt és az Ilaris-kezelés után legalább 3 hónapig tanácsos, hogy ne essen teherbe, ezért megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az Ilaris terhesség alatti alkalmazásának lehetséges veszélyeit.
- Amennyiben Ön terhessége során kanakinumabot kapott, fontos, hogy tájékoztassa kisbabája kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mielőtt gyermeke bármilyen

oltást kapna. Kisbabájának azt követően, hogy Ön még a szülés előtt megkapta az utolsó adag kanakinumabot, legalább 16 héten keresztül nem szabad élő kórokozót tartalmazó oltást adni.
- Nem ismert, hogy az Ilaris átjut-e az emberi anyatejbe. Kezelőorvosa a szoptatás előtt meg fogja beszélni Önnel az Ilaris szoptatás alatti alkalmazásának lehetséges veszélyeit.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Ilaris-kezeléstől forgó jellegű szédülése lehet (szédülés vagy vertigó), vagy erős fáradtságot (aszténia) érezhet. Ezt szem előtt kell tartani akkor, amikor felméri, képes-e végrehajtani ítélőképességet vagy motorikus képességeket igénylő feladatokat. Ha forgó jellegű szédülést vagy fáradságot észlel, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet, amíg nem érzi ismét jól magát.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ilaris-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Folyamatosan tájékoztassa kezelőorvosát a betegségéről és minden tünetéről, mielőtt alkalmazza az Ilaris-t vagy azt beadnák Önnek (lásd 2. pont). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy elhalasztja vagy leállítja a kezelést, de csak akkor, ha az szükséges.

Az Ilaris bőr alá történő (szubkután) beadásra való. Ez azt jelenti, hogy egy rövid tűvel közvetlenül a bőr alatt lévő zsírszövetbe kerül beadásra.

Ha köszvényes ízületi gyulladása van, kezelését egy speciálisan képzett orvos fogja felügyelni. Az Ilaris injekciót csak egészségügyi szakembernek szabad beadnia.

Ha Ön CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenved, valamint betöltötte a 12 éves kort és a testtömege meghaladja a 40 kg-ot, megfelelő oktatás után befecskendezheti magának az Ilaris-t, vagy egy gondozó is beadhatja Önnek az injekciót.

Mennyi Ilaris-t kell alkalmazni?
<u>Kriopirinnel összefüggő visszatérő tünetegyüttes (CAPS)</u>
Az Ilaris javasolt kezdő dózisa:
- *Felnőttek, serdülők és gyermekek 4 éves kortól*
  - 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege több mint 40 kg,
  - 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 15 kg vagy több, legfeljebb 40 kg-ig,
  - 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 7,5 kg vagy több, de kevesebb mint 15 kg.
- *2 vagy 3 éves gyermekek*
  - 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 7,5 kg vagy több.

Az Ilaris-t 8 hetenként, egyetlen adagban adják be, injekció formájában.

- Ha Ön 7 nap után sem reagált elég jól a kezelésre, kezelőorvosa még egy 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os adagot adhat Önnek.
- Ha Ön elég jól reagál a második adagra, akkor a kezelését 8 hetenként adott 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os adaggal fogják folytatni.
- Ha Ön nem reagál elég jól a második adagra, akkor egy harmadik 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os adagot adhatnak Önnek.
- Ha elég jól reagál a harmadik adagra, akkor a kezelése a 8 hetenként adott 600 mg-os vagy 8 mg/ttkg-os adaggal fog folytatódni.

Azoknak a gyermekeknek, akik a 4 mg/ttkg-os kezdő adagra 7 nap után nem reagálnak elég jól, az orvos egy második, 4 mg/ttkg-os adagot adhat. Ha a gyermek elég jól reagál erre, akkor a kezelést 8 hetenként 8 mg/ttkg-os adaggal lehet folytatni.

Tumor nekrózis faktor-receptorral összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (TRAPS), hiperimmunoglobulinémia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD) és familiáris mediterrán láz (FMF)
Az Ilaris javasolt kezdő dózisa:
- *Felnőttek és gyermekek 2 éves kortól*
  - 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege több mint 40 kg,
  - 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 7,5 kg-nál több, és 40 kg-nál kevesebb.

Az Ilaris-t 4 hetenként, egyetlen adagban adják be, injekció formájában.

- Ha Ön 7 nap után nem reagált elég jól a kezelésre, kezelőorvosa még egy 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os adagot adhat Önnek.
- Ha Ön elég jól reagál erre, akkor a kezelése 4 hetenként 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os adaggal fog folytatódni.

Still-betegség (SJIA és AOSD)
Az Ilaris javasolt adagja a 7,5 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű, Still-betegségben szenvedő betegeknél 4 mg/ttkg (maximum 300 mg-ig). Az Ilaris-t injekció formájában, 4 hetente egyetlen adagban adják be.

Köszvényes ízületi gyulladás
Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy a vérében lévő húgysav szintjének csökkentése érdekében szükség van-e egy húgysavszintcsökkentő kezelés elkezdésére vagy annak módosítására.

A felnőtt köszvényes betegeknél az Ilaris javasolt adagja a köszvényes ízületi gyulladásos roham ideje alatt egyetlen adagban adott 150 mg.

Ha egy újabb Ilaris-kezelésre van szüksége, és az utolsó adag enyhítette a panaszait, akkor a következő adag előtt legalább 12 hetet kell várnia.

Az Ilaris injekció beadása saját magának vagy egy betegnek
Ha Ön CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenved, betöltötte a 12 éves kort és a testtömege meghaladja a 40 kg-ot, vagy Ön egy olyan beteg gondozója, aki ezeknek a betegségeknek valamelyikében szenved, megfelelő oktatás után, helyes injekciós technikával beadhatja az Ilaris injekciót. A serdülőkorú betegeknek szükségük lehet felnőtt gondozó felügyeletére az injekció beadásakor.
- A beteg vagy a gondozó és az orvos együtt kell, hogy eldöntse, ki fogja beadni az Ilaris injekciót.
- Az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni, hogyan kell beadni az Ilaris injekciót.
- Ne próbálja meg beadni az injekciót saját magának, ha nem kapott erre vonatkozóan megfelelő képzést, vagy ha nem biztos abban, hogy hogyan kell azt csinálni.
- Az egyénenkénti alkalmazásra való Ilaris 150 mg oldatos injekció egy egyszer használatos előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba.

Kérjük, az Ilaris injekció beadására vonatkozó utasításokat olvassa el a betegtájékoztató végén található „Alkalmazási utasítás az Ilaris 150 mg SensoReady injekciós tollhoz” részben. Ha bármilyen kérdése van, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mennyi ideig kell az Ilaris-t alkalmazni?

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vagy Still-betegség (AOSD vagy SJIA)**: Az Ilaris-t mindaddig folyamatosan alkalmaznia kell, amíg az orvos azt mondja.
- **Köszvényes ízületi gyulladás**: Ha Önnek ízületi gyulladásos rohama van, egyetlen adag Ilaris-t fognak beadni Önnek. Ha újabb rohamot észlel, kezelőorvosa mérlegelheti, hogy egy újabb Ilaris adagot adjon be Önnek, de ezt legkorábban az előző adag után 12 héttel lehet megtenni.

Ha az előírtnál több Ilaris-t alkalmazott

Ha véletlenül több Ilaris-t adott be, mint a javasolt adag, az valószínűleg nem okoz komoly bajt, de amint lehet, tájékoztatnia kell róla kezelőorvosát, a gyógyszerészt vagy a szakszemélyzetet.

Ha elfelejtette alkalmazni az Ilaris-t

Ha Ön CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenved, és elfelejtett beadni egy Ilaris adagot, adja be a következő adagot, amint eszébe jut. Ezután forduljon orvoshoz, hogy megbeszélje vele, mikor kell beadnia a következő adagot. Ezt követően ismét a javasolt idő elteltével kell majd beadnia az injekciókat, mint azelőtt.

Ha idő előtt abbahagyja az Ilaris alkalmazását

Az Ilaris-kezelés abbahagyása súlyosbíthatja a betegségét. Ne hagyja abba az Ilaris alkalmazását, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondta Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- 3 napnál hosszabb ideig tartó láz vagy bármilyen más, olyan tünet, ami esetleg egy súlyos fertőzésre utalhat. Ezek közé tartozik a borzongás, hidegrázás, a rossz közérzet, az étvágytalanság, a testszerte jelentkező fájdalom, jellemző módon egy hirtelen kialakuló betegséggel összefüggésben, torokfájás, szájüregi fekélyek, a köhögés, a köpetürítés, a mellkasi fájdalom, a nehézlégzés, a fülfájdalom, tartós fejfájás vagy helyi bőrpír, melegség vagy duzzanat, vagy a kötőszövet gyulladása (cellulitisz). Ezek a tünetek lehetnek súlyos fertőzés vagy szokatlan fertőzés (opportunista fertőzés) következményei, vagy az alacsony fehérvérsejtszámmal (amelyet leukopéniának vagy neutropéniának neveznek) függhetnek össze. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön vérképét, ha szükségesnek tartja.
- bőrkiütéssel és viszketéssel járó allergiás reakciók, és esetleg még csalánkiütés is, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés, a szívverés szokatlan megérzése (szívdobogásérzés) vagy alacsony vérnyomás.

Az Ilaris további mellékhatásai közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- Bármilyen fertőzés. Ezek közé tartozhatnak:
  - légzőszervi fertőzések, mint például a mellkasi fertőzések, influenza, torokfájás, orrfolyás, orrdugulás, tüsszögés, valamint az arc vagy a homlok területén, lázzal vagy anélkül jelentkező nyomásérzés vagy fájdalom (tüdőgyulladás, hörghurut, influenza, orrmelléküreg-gyulladás, orrnyálkahártya-gyulladás, torokgyulladás, mandulagyulladás, orr-garatgyulladás, felső légúti fertőzés).
  - egyéb fertőzések, mint például a fülfertőzés, bőrfertőzés (cellulítisz), hasi fájdalom és hányinger (gyomor-bélhurut) és fájdalmas és gyakori vizeletürítés lázzal vagy anélkül (húgyúti fertőzés).
- felső hasi fájdalom.

- ízületi fájdalom (artralgia).
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia).
- kóros veseműködésre utaló vizsgálati eredmények (a vese csökkent kreatinin tisztítási hányadosa / klírensz / fehérjevizelés).
- az injekció beadása helyén kialakuló reakciók (például a bőrpír, duzzanat, melegség és viszketés).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- kandida - élesztőgombák okozta hüvelyi fertőzés (vulvovaginális kandidiázis).
- szédülés, forgó jellegű érzés (vertigó).
- a hát vagy hátizmok fájdalma.
- gyengeség vagy nagyfokú fáradtság (fáradtság, gyengeség).
- a fertőzések megelőzését segítő fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia).
- kóros trigliceridszint a vérében (zsíranyagcsere zavar).
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a transzaminázok emelkedett szintje), vagy a bőr és a szemek besárgulásával járó vagy anélküli magas bilirubinszint a vérben (hiperbilirubinémia).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- gyomorégés (gasztro-özofágeális reflux betegség).
- a vérzések megelőzését segítő vérsejtek (vérlemezkék) számának csökkenése.

Haladéktalanul tájékoztassa saját vagy gyermeke kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ilaris-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert:
- ha a folyadék látható részecskéket tartalmaz, vagy egyértelműen barna.
- a dobozon, illetve az injekciós toll címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP/Felhasználható) után. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
  - ha a készítmény több mint 14 napig a hűtőszekrényen kívül (30 °C alatti hőmérsékleten) volt tárolva.
- ha a biztonsági zár sérült.
- ha az injekciós toll láthatóan megsérült.
- ha az injekciós toll leesett a tűvédő kupak eltávolítása után.

A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós tollat az eredeti dobozában mindaddig, amíg készen nem áll a felhasználására.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! Ne rázza fel!

Szükség esetén a dobozában tartott Ilaris injekciós toll 30 °C alatti hőmérsékleten is tárolható, legfeljebb 14 napig.

Ez a gyógyszer csak egyszeri alkalommal használható fel!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ilaris?
- A készítmény hatóanyaga a kanakinumab. 150 mg kanakinumabot tartalmaz 1 ml oldatban előretöltött injekciós tollanként.
- Egyéb összetevők: mannit, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (lásd 2. pont), injekcióhoz való víz.

Milyen az Ilaris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
- Az Ilaris előretöltött injekciós tollban, oldatos injekció formájában kerül forgalomba.
- Az oldat tiszta vagy opálos folyadék. Az oldat színtelen vagy enyhén barnássárga. Ne alkalmazza, ha a folyadék látható részecskéket tartalmaz vagy egyértelműen barna.
- Az Ilaris egy előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.

Alkalmazási utasítás az Ilaris 150 mg SensoReady injekciós tollhoz

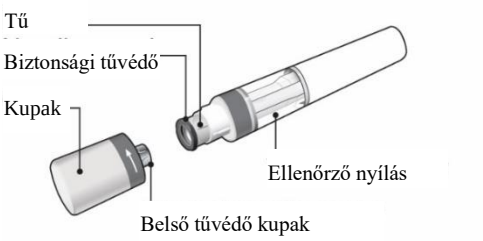
kanakinumab

Az injekció beadás előtt olvassa el elejétől a végéig ezeket az utasításokat.

Ezek az utasítások segítik Önt, hogy az Ilaris 150 mg SensoReady injekciós tollat helyesen alkalmazva adja be az injekciót.

Fontos, hogy ne próbálja meg saját magának beadni az injekciót, amíg nem tanította meg arra a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész.

Az Ilaris 150 mg SensoReady injekciós toll:



A képen az Ilaris 150 mg SensoReady injekciós toll levett kupakkal látható. **Ne** vegye le a kupakot, amíg fel nem készült az injekció beadására!

Tartsa a dobozban lévő injekciós tollat hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C között, gyermekektől elzárva.

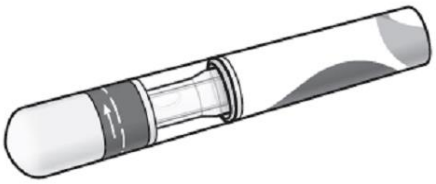
A hűtőszekrényből kivett Ilaris injekciós tollat 14 napon belül, de legkésőbb a dobozon feltüntetett lejárati időig fel kell használni, és nem szabad 30 °C feletti hőmérsékleten tárolni. Írja fel a dobozon található dátummezőbe, mikor vette ki a hűtőszekrényből a dobozban lévő Ilaris injekciós tollat.

- **Ne használja fel** az injekciós tollat, ha a készítmény több mint 14 napig a hűtőszekrényen kívül (30 °C alatti hőmérsékleten) volt tárolva.
- **Ne használja fel** az injekciós tollat, ha a készítmény 30 °C feletti hőmérsékleten volt tárolva.
- Az injekciós toll **nem fagyasztható**!
- A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós tollat az eredeti dobozában mindaddig, amíg készen nem áll a felhasználására.
- **Ne rázza** az injekciós tollat!
- **Ne alkalmazza** az injekciós tollat, ha az a kupak levétele után leesett!
- **Ne használja fel** az injekciós tollat, ha Ön latexre érzékeny.

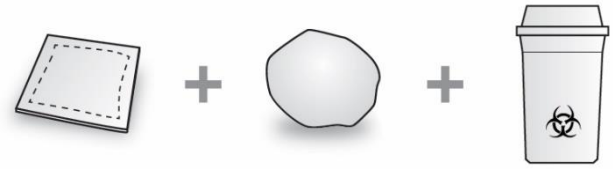
Vegye ki az injekciós tollat tartalmazó dobozt a hűtőszekrényből, és hagyja felbontatlanul 30 percig, hogy az (30 °C alatti) szobahőmérsékletűre melegedhessen.

Mire van szüksége az injekció beadásához?

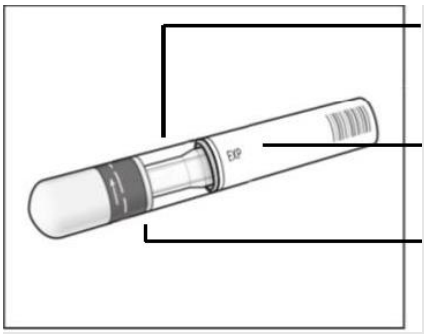
Megtalálható a dobozban:
- Egy új és még nem használt Ilaris 150 mg SensoReady előretöltött injekciós toll



Nincs a dobozban:
- Alkoholos törlő.
- Vattacsomó vagy géz.
- Éles eszközök eldobására szolgáló tartály.

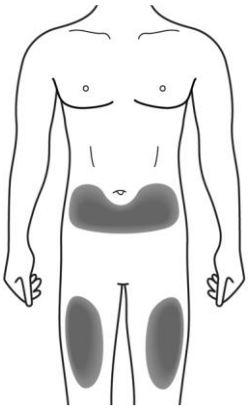


Az injekció beadása előtt:

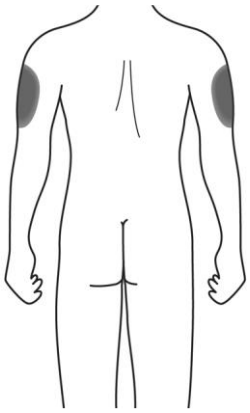


1. Ellenőrizendő fontos biztonsági szempontok az injekció beadása előtt:
- A folyadéknak tisztának vagy opálosnak kell lennie. A színe a színtelentől az enyhén barnássárgáig változhat.
- **Ne alkalmazza** az injekciós tollat, ha a folyadék látható részecskéket tartalmaz, vagy egyértelműen barna. Egy kis légbuborékot is láthat, ami normális.
- **Ne alkalmazza** az injekciós tollat, ha a lejárati idő elmúlt.
- **Ne használja** az injekciós tollat, ha több mint 14 napig a hűtőszekrényen kívül volt tárolva.
- **Ne alkalmazza** az injekciós tollat, ha a biztonsági zár sérült.
- **Ne alkalmazza** az injekciós tollat, ha láthatóan megsérült.

Keresse fel gyógyszerészét, ha a fenti ellenőrzés során az injekciós toll bármilyen eltérést mutat.

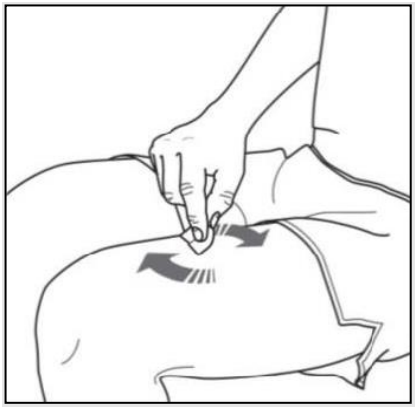


2a. Válassza ki az injekció beadási helyét:
- A javasolt hely a combok elülső felszíne. Használhatja erre az alhas területét is, a köldök körüli 5 cm-es terület **kivételével**.
- Minden alkalommal, amikor bead egy injekciót saját magának, válasszon egy másik helyet.
- **Ne adja be** az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, vörös, hámlik vagy kemény. Kerülje azokat a területeket, ahol hegek vagy terhességi csíkok vannak.



2b. Kizárólag gondozóknak és egészségügyi szakembereknek:

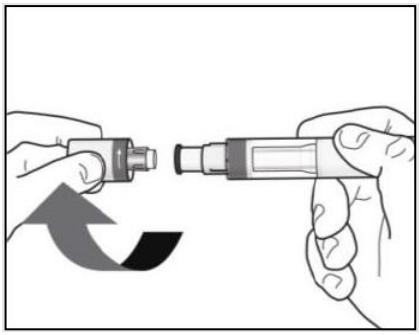
- Ha egy gondozó vagy egy egészségügyi szakember adja be Önnek az injekcióját, ők beadhatják azt a felkarja külső oldalába is.



3. Az injekció beadási helyének megtisztítása:

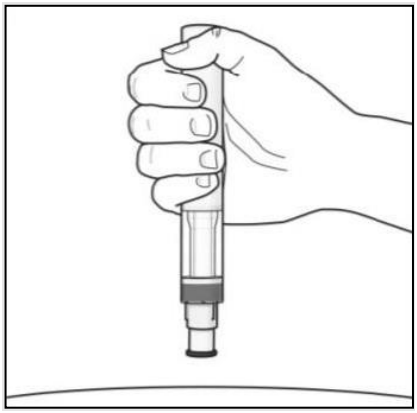
- Szappannal és meleg vízzel mosson kezet.
- Körkörös mozdulatokkal egy alkoholos törlővel tisztítsa meg az injekció beadási helyét. Az injekció beadása előtt hagyja, hogy megszáradjon.
- Az injekció beadása előtt **ne** fújjon rá a megtisztított területre és **ne** is érintse meg újra.

Az injekciója:



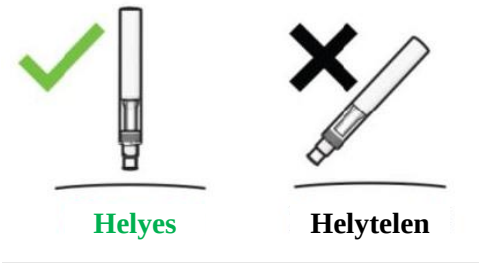
4. A kupak levétele:

- Csak akkor vegye le a kupakot, ha felkészült az injekciós toll alkalmazására.
- A nyilak irányába csavarja le a kupakot.
- Ha levette, dobja el a kupakot. **Ne próbálja meg** visszarakni a kupakot!
- A kupak levétele után 5 percen belül használja fel az injekciós tollat.
- Lehetséges, hogy néhány csepp oldat kiszivárog a tűből. Ez normális jelenség.



5. Fogja meg az injekciós tollát:

- Tartsa az injekciós tollat 90 fokos szögben az injekció megtisztított beadási helyéhez.

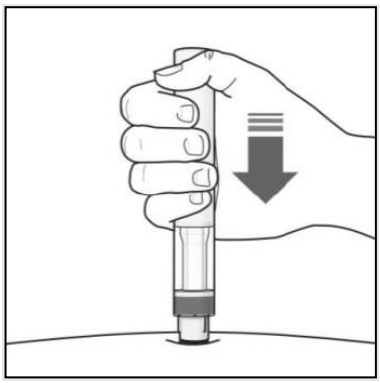


AZ INJEKCIÓ BEADÁSA ELŐTT EZT EL KELL OLVASSA!

Az injekció beadása alatt 2 hangos kattanást fog hallani.

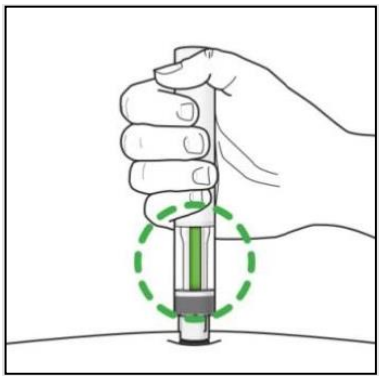
Az első kattanás azt jelzi, hogy az injekció beadása elkezdődött. Néhány másodperccel később a második kattanás azt jelzi majd, hogy az injekció beadása majdnem befejeződött.

Erősen a bőréhez nyomva kell tartsa az injekciós tollat, amíg azt nem látja, hogy egy zöld jelzés kitölti az ellenőrző ablakot, és abbahagyja a mozgást.



6. Az injekció beadásának elkezdése:

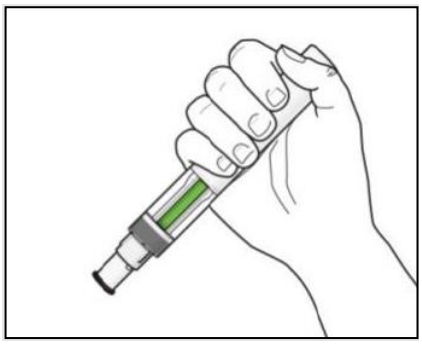
- Az injekció beadásának elkezdéséhez nyomja erősen a bőréhez az injekciós tollat.
- Az **első kattanás** azt jelzi, hogy az injekció beadása elkezdődött.
- **Tartsa** erősen a bőréhez nyomva az injekciós tollat.
- A **zöld jelzés** azt mutatja, hogy az injekció beadása folyamatban van.



7. Az injekció beadásának befejezése:

- Hallgassa a **második kattanást**. Ez azt jelzi, hogy az injekció beadása **majdnem** befejeződött.
- Ellenőrizze le, hogy a **zöld jelzés** kitölti az ellenőrző ablakot, és abbahagyta a mozgást.
- Az injekciós toll most elvehető a bőrről.

Az injekció beadása után:



8. Ellenőrizze, hogy a zöld jelzés kitölti az ellenőrző nyílást:

- Ez azt jelenti, hogy beadta a gyógyszert. Forduljon kezelőorvosához, ha a zöld jelzés nem látható!
- Lehet egy kis mennyiségű vér az injekció beadási helyén. Rányomhat egy vattagombócot vagy gézt az injekció beadási helyére, és tartsa ott 10 másodpercig. **Ne** dörzsölje az injekció beadási helyét. Szükség esetén lefedheti az injekció beadási helyét egy öntapadó ragtapasszal.

9. Az Ilaris 150 mg SensoReady injekciós toll megsemmisítése:

- A használt injekciós tollat dobja egy éles eszközök tárolására szolgáló tartályba (azaz egy nem átszúrható falú, zárható tartályba, vagy valami hasonlóba).
- Soha ne próbálja meg újra használni az injekciós tollát!

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ilaris 150 mg por oldatos injekcióhoz
kanakinumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató mellett egy betegkártyát is kap; a betegkártya fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz, amelyekre szüksége lesz az Ilaris-kezelés előtt és alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ilaris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ilaris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ilaris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ilaris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ilaris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Ilaris?
Az Ilaris-ban lévő hatóanyag a kanakinumab, egy monoklonális ellenanyag (antitest), ami az interleukin inhibitoroknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez gátolja a szervezetben az interleukin-1 bétának (IL-1 béta) nevezett vegyület hatását, ami a gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Ilaris?
Az Ilaris-t az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák:
- Visszatérő lázzal járó tünetegyüttesek (periodikus láz szindrómák):
  - Kriopirinnel összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (CAPS)
  - Tumor nekrózis faktor receptorral összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (TRAPS)
  - Hiperimmunoglobulinémia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD)
  - Familiáris mediterrán láz (FMF)
- Still-betegség, ezen belül a felnőttkori kezdetű Still-betegség (AOSD) és a szisztémás juvenilis idiopátiás artrítisz (SJIA)
- Köszvényes ízületi gyulladás

Ezekről a betegségekről további információ az alábbiakban található.

<u>Visszatérő lázzal járó tünetegyüttesek</u>
Az Ilaris-t felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél az alábbi megbetegedések kezelésére alkalmazzák:
- Kriopirinnel összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (CAPS) – ez az autoinflammatorikus betegségek egy csoportja, amelybe beletartozik:
  - Muckle-Wells-szindróma (MWS),

- Újszülötteken megjelenő, több szervrendszert érintő gyulladásos megbetegedés (NOMID), amit krónikus, infantilis, neurológiai, kután, artikuláris szindrómának (CINCA) is neveznek,
- Az örökletes hideg auto-inflammatorikus szindróma (FCAS) / örökletes hideg urtikária (FCU) súlyos formái, amelyek a hideg kiváltotta csalánkiütéshez hasonló kiütéseken kívül egyéb jelekkel és tünetekkel is járnak.

- A tumor nekrózis faktor-receptorral összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (TRAPS),
- A hiperimmunoglobulinémia D szindróma (HIDS), ami mevalonát-kináz-hiány (MKD) néven is ismert,
- A familiáris mediterrán láz (FMF): Az Ilaris-t az FMF kezelésére alkalmazzák. Az Ilaris a kolhicinnel együtt alkalmazható, amennyiben szükséges.

A periodikus láz szindrómákban (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD és FMF) szenvedő betegeknél a szervezet túl nagy mennyiségben termel IL-1 bétát. Ez okozhat lázat, fejfájást, fáradtságot, bőrkiütést, ízületi- és izomfájdalmat. Az IL-1 béta hatásának gátlásával az Ilaris javíthatja ezeket a tüneteket.

Still-betegség
Az Ilaris-t gyermekeknél, fiatal felnőtteknél és felnőtteknél az aktív Still-betegség, ezen belül a felnőttkori kezdetű Still-betegség (AOSD) kezelésére alkalmazzák, és a szisztémás juvenilis idiopátiás artrítisz kezelésére 2 éves és idősebb betegeknél, ha más kezelések nem voltak elég hatékonyak. Az Ilaris alkalmazható önmagában vagy metotrexáttal kombinálva.

A Still-betegség, ezen belül a SJIA és az AOSD is egy gyulladásos betegség, ami egy vagy több ízület fájdalmát, duzzanatát és gyulladását, valamint bőrkiütést és lázat tud okozni. Az IL-1 bétának nevezett pro-inflammatorikus fehérje fontos szerepet játszik a Still-betegség gyulladásos folyamataiban. Az Ilaris gátolja a IL-1 béta aktivitását, ami javíthatja a Still-betegség okozta jeleket és tüneteket.

Köszvényes ízületi gyulladás
Az Ilaris-t felnőtteknél a gyakori, köszvényes ízületi gyulladásos rohamok tüneteinek kezelésére alkalmazzák, ha más kezelések nem voltak eléggé hatékonyak.

A köszvényes ízületi gyulladást az urátkristály képződése okozza. Ezek a kristályok az IL-1 béta túl nagy mennyiségben történő termelődését okozzák, ami viszont egy, az ízület hirtelen kialakuló, erős fájdalmához, kipirulásához, kimelegedéséhez és duzzanatához vezethet (ez köszvényes roham néven ismert). Az IL-1 béta aktivitásának gátlásával az Ilaris ezen tüneteknek javulásához vezethet.

2. Tudnivalók az Ilaris alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ilaris-t
- ha allergiás a kanakinumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos és aktív fertőzése van, vagy ennek gyanúja felmerül.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Ilaris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyike fennáll Önnél:
- ha éppen valamilyen fertőzése van, vagy ismétlődő fertőzései voltak, vagy olyan betegsége van, mint például a fehérvérsejtek ismerten alacsony száma, ami miatt nagyobb valószínűséggel kap el fertőzéseket.
- ha tüdőbaja (tuberkulózisa) van vagy valaha volt, vagy közvetlen érintkezésben van vagy volt egy olyan személlyel, aki aktív tuberkulózisban szenved. Kezelőorvosa egy specifikus vizsgálattal ellenőrizheti, hogy van-e Önnek tuberkulózisa.
- ha májbetegségre utaló tünetei vannak, mint például a sárga bőr és szemek, hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet és világos színű széklet.
- ha bármilyen védőoltásra van szüksége. Az Ilaris-kezelés ideje alatt nem javasolt, hogy élő kórokozókat tartalmazó védőoltásnak nevezett védőoltás fajtát kapjon (lásd még „Egyéb gyógyszerek és az Ilaris”).

- Ez a gyógyszer 0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát:
- Ha Önnél bármikor nem jellegzetes, kiterjedt bőrkiütés vagy bőrhámlás alakult ki az Ilaris alkalmazása után.
  Ritka előfordulással úgynevezett „eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció”-nak (rövidítve DRESS-nek) nevezett, súlyos bőrreakcióról számoltak be az Ilaris kezeléssel összefüggésben, főként szisztémás fiatalkori idiopátiás artritiszben (SJIA) szenvedő betegek esetében. Azonnal forduljon orvoshoz, ha nem jellegzetes, kiterjedt bőrkiütést tapasztal, amelyet magas testhőmérséklet és a nyirokcsomó-megnagyobbodás is kísérhet.

<u>Still-betegség</u>
- A Still-betegségben szenvedő betegeknél egy makrofág aktivációs szindróma (MAS) néven nevezett betegség alakulhat ki, ami életveszélyes lehet. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a MAS-t esetlegesen kiváltó tényezőket, köztük a fertőzéseket és az alapbetegségként meglévő Still-betegség ismételt aktiválódását (a betegség fellángolását).

Nyomonkövethetőség
Fontos, hogy minden alkalommal, amikor Ön vagy gyermeke újabb csomag Ilaris-t kap, írja fel a gyógyszer nevét és a beadás időpontját, valamint a gyártási tétel számát, és ezeket az információkat biztonságos helyen őrizze meg.

Gyermekek és serdülők
- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF és SJIA:** Az Ilaris 2 éves és idősebb gyermekeknél alkalmazható.
- **Köszvényes ízületi gyulladás:** Az Ilaris 18 éves kor alatti gyermekek vagy serdülők számára nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Ilaris
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- Élő kórokozókat tartalmazó védőoltások: Az Ilaris-kezelés ideje alatt nem javasolt, hogy élő kórokozókat tartalmazó védőoltásnak nevezett védőoltás fajtát kapjon. Lehet, hogy kezelőorvosa ellenőrizni akarja, hogy milyen védőoltásokat kapott korábban, és az Ilaris-kezelés megkezdése előtt be akar Önnek adni minden olyan védőoltást, amit nem kapott meg. Ha élő kórokozókat tartalmazó védőoltást kell kapnia az Ilaris-kezelés megkezdése után, akkor ezt beszélje meg kezelőorvosával. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltás normális esetben 3 hónappal az Ön utolsó Ilaris injekciója után, és 3 hónappal a következő előtt beadható.
- Úgynevezett tumor nekrózis faktor (TNF) gátló gyógyszerek, például az etanercept, adalimumab vagy infliximab. Ezeket elsősorban reumás és autoimmun betegségekben alkalmazzák. Ezeket nem szabad az Ilaris-szal együtt alkalmazni, mivel ez növelheti a fertőzések kockázatát.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- Az Ilaris-t terhes nők esetén nem vizsgálták. Az Ilaris alkalmazása alatt és az Ilaris-kezelés után legalább 3 hónapig tanácsos, hogy ne essen teherbe, ezért megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az Ilaris terhesség alatti alkalmazásának lehetséges veszélyeit.
- Amennyiben Ön terhessége során kanakinumabot kapott, fontos, hogy tájékoztassa kisbabája kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mielőtt gyermeke bármilyen

oltást kapna. Kisbabájának azt követően, hogy Ön még a szülés előtt megkapta az utolsó adag kanakinumabot, legalább 16 héten keresztül nem szabad élő kórokozót tartalmazó oltást adni.
- Nem ismert, hogy az Ilaris átjut-e az emberi anyatejbe. Kezelőorvosa a szoptatás előtt meg fogja beszélni Önnel az Ilaris szoptatás alatti alkalmazásának lehetséges veszélyeit.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Ilaris-kezeléstől forgó jellegű szédülése lehet (szédülés vagy vertigó), vagy erős fáradtságot (aszténia) érezhet. Ezt szem előtt kell tartani akkor, amikor felméri, képes-e végrehajtani ítélőképességet vagy motorikus képességeket igénylő feladatokat. Ha forgó jellegű szédülést vagy fáradságot észlel, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet, amíg nem érzi ismét jól magát.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ilaris-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Folyamatosan tájékoztassa kezelőorvosát a betegségéről és minden tünetéről, mielőtt alkalmazza az Ilaris-t vagy azt beadnák Önnek (lásd 2. pont). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy elhalasztja vagy leállítja a kezelést, de csak akkor, ha az szükséges.

Az Ilaris bőr alá történő (szubkután) beadásra való. Ez azt jelenti, hogy egy rövid tűvel közvetlenül a bőr alatt lévő zsírszövetbe kerül beadásra.

Ha köszvényes ízületi gyulladása van, kezelését egy speciálisan képzett orvos fogja felügyelni. Az Ilaris injekciót csak egészségügyi szakembernek szabad beadnia.

Ha Ön CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenved, megfelelő oktatás után befecskendezheti magának az Ilaris-t, vagy egy gondozó is beadhatja Önnek az injekciót.

Mennyi Ilaris-t kell alkalmazni?
<u>Kriopirinnel összefüggő visszatérő tünetegyüttes (CAPS)</u>
Az Ilaris javasolt kezdő dózisa:
- *Felnőttek, serdülők és gyermekek 4 éves kortól*
  - 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege több mint 40 kg,
  - 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 15 kg vagy több, legfeljebb 40 kg-ig,
  - 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 7,5 kg vagy több, de kevesebb mint 15 kg.
- *2 vagy 3 éves gyermekek*
  - 4 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 7,5 kg vagy több.

Az Ilaris-t 8 hetenként, egyetlen adagban adják be, injekció formájában.

- Ha Ön 7 nap után sem reagált elég jól a kezelésre, kezelőorvosa még egy 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os adagot adhat Önnek.
- Ha Ön elég jól reagál a második adagra, akkor a kezelését 8 hetenként adott 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os adaggal fogják folytatni.
- Ha Ön nem reagál elég jól a második adagra, akkor egy harmadik 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os adagot adhatnak Önnek.
- Ha elég jól reagál a harmadik adagra, akkor a kezelése a 8 hetenként adott 600 mg-os vagy 8 mg/ttkg-os adaggal fog folytatódni.

Azoknak a gyermekeknek, akik a 4 mg/ttkg-os kezdő adagra 7 nap után nem reagálnak elég jól, az orvos egy második, 4 mg/ttkg-os adagot adhat. Ha a gyermek elég jól reagál erre, akkor a kezelést 8 hetenként 8 mg/ttkg-os adaggal lehet folytatni.

Tumor nekrózis faktor-receptorral összefüggő, visszatérő tünetegyüttes (TRAPS), hiperimmunoglobulinémia D szindróma (HIDS)/mevalonát-kináz-hiány (MKD) és familiáris mediterrán láz (FMF)
Az Ilaris javasolt kezdő dózisa:
- *Felnőttek és gyermekek 2 éves kortól*
  - 150 mg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege több mint 40 kg,
  - 2 mg/ttkg az olyan betegeknél, akiknek a testtömege 7,5 kg-nál több, és 40 kg-nál kevesebb.

Az Ilaris-t 4 hetenként, egyetlen adagban adják be, injekció formájában.

- Ha Ön 7 nap után nem reagált elég jól a kezelésre, kezelőorvosa még egy 150 mg-os vagy 2 mg/ttkg-os adagot adhat Önnek.
- Ha Ön elég jól reagál erre, akkor a kezelése 4 hetenként 300 mg-os vagy 4 mg/ttkg-os adaggal fog folytatódni.

Still-betegség (SJIA és AOSD)
Az Ilaris javasolt adagja a 7,5 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű, Still-betegségben szenvedő betegeknél 4 mg/ttkg (maximum 300 mg-ig). Az Ilaris-t injekció formájában, 4 hetente egyetlen adagban adják be.

Köszvényes ízületi gyulladás
Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy a vérében lévő húgysav szintjének csökkentése érdekében szükség van-e egy húgysavszintcsökkentő kezelés elkezdésére vagy annak módosítására.

A felnőtt köszvényes betegeknél az Ilaris javasolt adagja a köszvényes ízületi gyulladásos roham ideje alatt egyetlen adagban adott 150 mg.

Ha egy újabb Ilaris-kezelésre van szüksége, és az utolsó adag enyhítette a panaszait, akkor a következő adag előtt legalább 12 hetet kell várnia.

Az Ilaris injekció beadása saját magának vagy egy betegnek
Ha Ön CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenved, vagy Ön egy olyan beteg gondozója, aki ezeknek a betegségeknek valamelyikében szenved, megfelelő oktatás után, helyes injekciós technikával beadhatja az Ilaris injekciót.
- A beteg vagy a gondozó és az orvos együtt kell, hogy eldöntse, ki fogja beadni az Ilaris injekciót.
- Az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni, hogyan kell beadni az Ilaris injekciót.
- Ne próbálja meg beadni az injekciót saját magának, ha nem kapott erre vonatkozóan megfelelő képzést, vagy ha nem biztos abban, hogy hogyan kell azt csinálni.
- Az egyénenkénti alkalmazásra való Ilaris 150 mg por oldatos injekcióhoz egy egyszerhasználatos injekciós üvegben kerül forgalomba.
- Soha ne használja fel újra a megmaradt oldatot.

Kérjük, az Ilaris injekció beadására vonatkozó utasításokat olvassa el a betegtájékoztató végén található „Alkalmazási utasítás” részben. Ha bármilyen kérdése van, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mennyi ideig kell az Ilaris-t alkalmazni?

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vagy Still-betegség (AOSD vagy SJIA):** Az Ilaris-t mindaddig folyamatosan alkalmaznia kell, amíg az orvos azt mondja.
- **Köszvényes ízületi gyulladás:** Ha Önnek ízületi gyulladásos rohama van, egyetlen adag Ilaris-t fognak beadni Önnek. Ha újabb rohamot észlel, kezelőorvosa mérlegelheti, hogy egy újabb Ilaris adagot adjon be Önnek, de ezt legkorábban az előző adag után 12 héttel lehet megtenni.

Ha az előírtnál több Ilaris-t alkalmazott

Ha véletlenül több Ilaris-t adott be, mint a javasolt adag, az valószínűleg nem okoz komoly bajt, de amint lehet, tájékoztatnia kell róla kezelőorvosát, a gyógyszerészt vagy a szakszemélyzetet.

Ha elfelejtette alkalmazni az Ilaris-t

Ha Ön CAPS-ban, TRAPS-ban, HIDS/MKD-ben, FMF-ben vagy Still-betegségben (AOSD vagy SJIA) szenved, és elfelejtett beadni egy Ilaris adagot, adja be a következő adagot, amint eszébe jut. Ezután forduljon orvoshoz, hogy megbeszélje vele, mikor kell beadnia a következő adagot. Ezt követően ismét a javasolt idő elteltével kell majd beadnia az injekciókat, mint azelőtt.

Ha idő előtt abbahagyja az Ilaris alkalmazását

Az Ilaris-kezelés abbahagyása súlyosbíthatja a betegségét. Ne hagyja abba az Ilaris alkalmazását, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondta Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- 3 napnál hosszabb ideig tartó láz vagy bármilyen más, olyan tünet, ami esetleg egy súlyos fertőzésre utalhat. Ezek közé tartozik a borzongás, hidegrázás, a rossz közérzet, az étvágytalanság, a testszerte jelentkező fájdalom, jellemző módon egy hirtelen kialakuló betegséggel összefüggésben, torokfájás, szájüregi fekélyek, a köhögés, a köpetürítés, a mellkasi fájdalom, a nehézlégzés, a fülfájdalom, tartós fejfájás vagy helyi bőrpír, melegség vagy duzzanat, vagy a kötőszövet gyulladása (cellulitisz). Ezek a tünetek lehetnek súlyos fertőzés vagy szokatlan fertőzés (opportunista fertőzés) következményei, vagy az alacsony fehérvérsejtszámmal (amelyet leukopéniának vagy neutropéniának neveznek) függhetnek össze. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön vérképét, ha szükségesnek tartja.
- bőrkiütéssel és viszketéssel járó allergiás reakciók, és esetleg még csalánkiütés is, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés, a szívverés szokatlan megérzése (szívdobogásérzés) vagy alacsony vérnyomás.

Az Ilaris további mellékhatásai közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- Bármilyen fertőzés. Ezek közé tartozhatnak:
  - légzőszervi fertőzések, mint például a mellkasi fertőzések, influenza, torokfájás, orrfolyás, orrdugulás, tüsszögés, valamint az arc vagy a homlok területén, lázzal vagy anélkül jelentkező nyomásérzés vagy fájdalom (tüdőgyulladás, hörghurut, influenza, orrmelléküreg-gyulladás, orrnyálkahártya-gyulladás, torokgyulladás, mandulagyulladás, orr-garatgyulladás, felső légúti fertőzés).
  - egyéb fertőzések, mint például a fülfertőzés, bőrfertőzés (cellulítisz), hasi fájdalom és hányinger (gyomor-bélhurut) és fájdalmas és gyakori vizeletürítés lázzal vagy anélkül (húgyúti fertőzés).
- felső hasi fájdalom.

- ízületi fájdalom (artralgia).
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia).
- kóros veseműködésre utaló vizsgálati eredmények (a vese csökkent kreatinin tisztítási hányadosa / klírensz / fehérjevizelés).
- az injekció beadása helyén kialakuló reakciók (például a bőrpír, duzzanat, melegség és viszketés).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- kandida - élesztőgombák okozta hüvelyi fertőzés (vulvovaginális kandidiázis).
- szédülés, forgó jellegű érzés (vertigó).
- a hát vagy hátizmok fájdalma.
- gyengeség vagy nagyfokú fáradtság (fáradtság, gyengeség).
- a fertőzések megelőzését segítő fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia).
- kóros trigliceridszint a vérében (zsíranyagcsere zavar).
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a transzaminázok emelkedett szintje), vagy a bőr és a szemek besárgulásával járó vagy anélküli magas bilirubinszint a vérben (hiperbilirubinémia).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- gyomorégés (gasztro-özofágeális reflux betegség).
- a vérzések megelőzését segítő vérsejtek (vérlemezkék) számának csökkenése.

Haladéktalanul tájékoztassa saját vagy gyermeke kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ilaris-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP/Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

- Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

- Az összekeverés (feloldás) után a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az oldatot hűtőszekrényben (2°C - 8°C) kell tárolni, és 24 órán belül fel kell használni.

- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy az oldat nem tiszta vagy opálfényű, vagy szemcséket tartalmaz.

- Az adag befecskendezése után minden fel nem használt gyógyszert ki kell dobni.

- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ilaris?
- A készítmény hatóanyaga a kanakinumab. 150 mg kanakinumabot tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat milliliterenként 150 mg kanakinumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (lásd 2. pont).

Milyen az Ilaris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
- Az Ilaris (150 mg egy 6 ml-es injekciós üvegben) oldatos injekcióhoz való por formájában kerül forgalomba.
- A por fehér színű.
- Az Ilaris kétféle kiszerelésben készül. Az egyik egy injekciós üveget tartalmaz önálló csomagolásban, a másik négy közvetlen csomagolású injekciós üveget tartalmazó gyűjtőcsomagolás. Előfordulhat, hogy az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

Gyártó
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.

Alkalmazási utasítás az Ilaris por oldatos injekcióhoz

Kérjük, vegye figyelembe, hogy az injekció elkészítése szobahőmérsékleten kb. 30 percig tart.
Lásd még 3. pontban, „Az Ilaris injekció beadása saját magának vagy egy betegnek”.

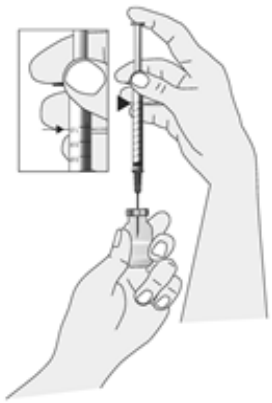
Mielőtt elkezdené az alkalmazást, elejétől a végéig olvassa el ezeket az utasításokat!

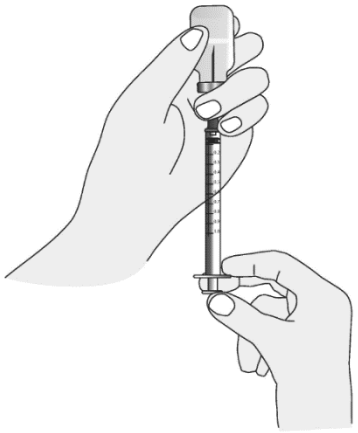
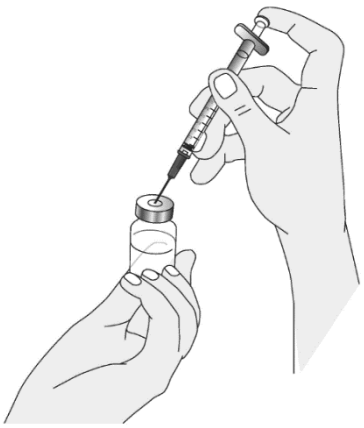
A legfontosabb előkészületek
- Keressen egy tiszta helyet, ahol elkészítheti, majd beadhatja az injekciót.
- Szappannal és vízzel mosson kezet.
- Az injekciós üvegen és a fecskendőn ellenőrizze le a lejárati időt. A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza az Ilaris-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Mindig új, bontatlan tűket és fecskendőt használjon! Vigyázzon, hogy ne érjen hozzá a tűkhöz és az injekciós üvegek tetejéhez!

Készítse össze a szükséges eszközöket
A csomagolásban található
- Egy injekciós üveg Ilaris por oldatos injekcióhoz (hűtve tárolandó).

Nincs benne a csomagolásban
- Egy injekciós üveg (vagy ampulla) steril, injekcióhoz való víz („víz”) (szobahőmérsékleten).
- Egy darab 1,0 ml-es fecskendő.
- Egy darab 18 G × 2 inch (50 mm) tű, a por feloldásához („a felszíváshoz használandó tű”).
- Egy darab 27 G × 0,5 inch (13 mm) tű, a beadáshoz („injekciós tű”).
- Alkoholos törlők.
- Tiszta, száraz vattatörlők.
- Öntapadó sebtapasz.
- Megfelelő tartály a használt tűk, a fecskendő és az injekciós üvegek eldobásához (éles eszközök kidobására szolgáló tartály).

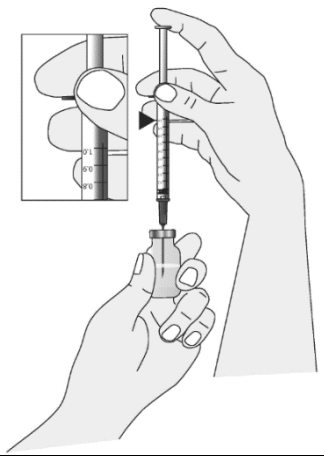
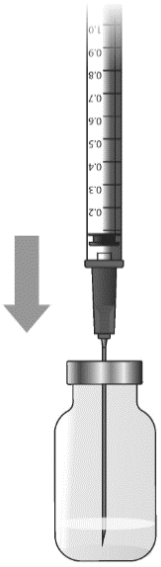
Az Ilaris összekeverése

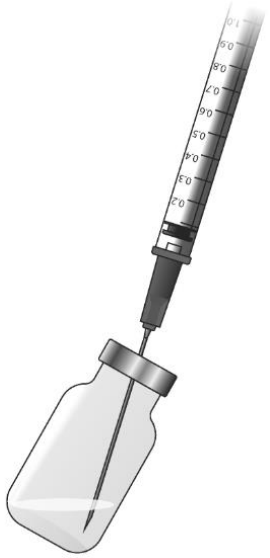
	1. Vegye le az Ilaris-t és a vizet tartalmazó injekciós üvegekről a kupakot. Ne érjen hozzá az injekciós üvegek gumidugójához. Alkoholos törlővel törölje le a gumidugókat. 2. Nyissa ki a fecskendőt és a felszívótűt (az 50 mm-es tű) tartalmazó csomagolásokat, és csatlakoztassa a tűt a fecskendőhöz. 3. Óvatosan vegye le a felszívótűről a védőkupakot, és tegye a kupakot félre. Húzza ki a dugattyút egészen az 1,0 ml-es jelzésig, és szívja tele a fecskendőt levegővel. A gumidugó közepén keresztül szúrja bele a tűt a vizet tartalmazó injekciós üvegbe. 4. Óvatosan, teljesen nyomja be a dugattyút, amíg a levegőt be nem jut az injekciós üvegbe.

	5. Fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget és fecskendőt, és emelje szemmagasságba. 6. Győződjön meg arról, hogy a felszívótű hegye a víz alatt van, és az 1,0 ml-es jelzésnél kissé jobban húzza ki lassan a fecskendő dugattyúját. Ha levegőbuborékot lát a fecskendőben, távolítsa azt el, úgy, ahogy arra az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította. 7. Győződjön meg arról, hogy 1,0 ml víz van a fecskendőben, majd húzza ki a tűt az injekciós üvegből. (Az injekciós üvegben marad majd még víz.)
	8. Az Ilaris port tartalmazó injekciós üveg dugójának közepén keresztül szúrja be a felszívótűt, de vigyázzon, hogy ne érjen hozzá se a tűhöz, se a dugóhoz. Lassan fecskendezze be a vizet az Ilaris port tartalmazó injekciós üvegbe. 9. A felszívótűt óvatosan húzza ki az injekciós üvegből, és tegye vissza a tűre a védőkupakot, ahogy arra az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította.
	10. Anélkül, hogy hozzáérne a gumidugóhoz, körülbelül 1 percen keresztül lassan mozgassa az injekciós üveget egy kb. 45 fokos köríven (ne rázza!). Hagyja állni 5 percen keresztül!

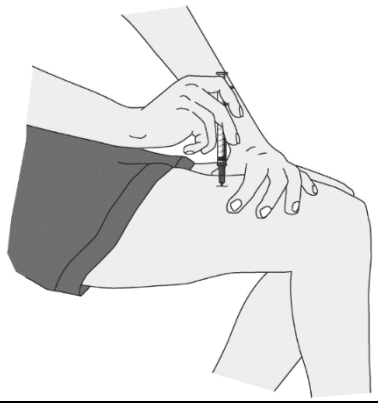
	11. Most tízszer óvatosan fordítsa fejjel lefelé és vissza az injekciós üveget, és ismételten vigyázzon arra, hogy ne érjen hozzá a gumidugóhoz. 12. Hagyja szobahőmérsékleten 15 percig állni, hogy tiszta vagy opálfényű oldatot kapjon. Ne rázza fel! Ne használja fel, ha az oldatban szemcsék vannak. 13. Győződjön meg róla, hogy az összes folyadék az injekciós üveg alján van. Ha a dugón cseppek maradtak, óvatosan ütögesse meg az injekciós üveg oldalát, hogy eltávolítsa azokat. Az oldatnak tisztának vagy opálfényűnek, és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Az oldatnak színtelennek kell lennie, vagy enyhén barnás-sárgás árnyalata lehet. - Ha az összekeverést követően nem kerül azonnal felhasználásra, akkor az oldatot hűtőszekrényben kell tárolni (2°C-8°C között), és 24 órán belül fel kell használni.

Az injekció előkészítése

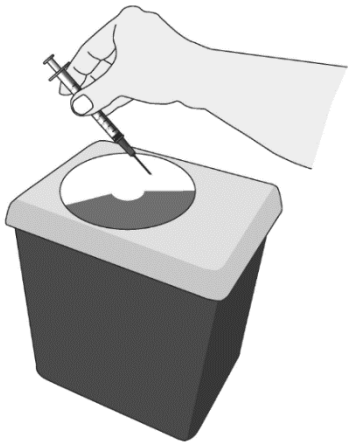
	14. Egy új alkoholos törlővel törölje le az Ilaris oldatot tartalmazó injekciós üveg gumidugóját. 15. Ismét vegye le a felszívótűről a védőkupakot. Húzza ki a fecskendő dugattyúját egészen az 1,0 ml-es jelzésig, és szívja tele a fecskendőt levegővel. A gumidugó közepén keresztül szúrja bele a tűs fecskendőt az Ilaris oldatot tartalmazó injekciós üvegbe. A tű ekkor nem lehet a folyadékban! Óvatosan, teljesen nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegőt be nem fecskendezi az injekciós üvegbe. Ne fecskendezzen levegőt a folyadékba!
	16. **Ne** fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget és a fecskendőt, az injekciós üvegnek függőlegesen kell állnia. Teljesen tolja be a tűt az injekciós üvegbe, amíg az alját el nem éri.

	17. Annak biztosítása érdekében, hogy a kívánt mennyiségű oldatot fel lehessen szívni a fecskendőbe, billentse meg az injekciós üveget. 18. MEGJEGYZÉS: A kívánt mennyiség a beadandó dózistól függ. Az egészségügyi szakember majd megmondja Önnek, mekkora adagot kell alkalmaznia. 19. Lassan húzza ki a fecskendő dugattyúját a kívánt jelzésig (a beadandó mennyiségig), és töltse meg a fecskendőt Ilaris oldattal. Ha levegőbuborékot lát a fecskendőben, távolítsa azt el, úgy, ahogy arra az egészségügyi szakember megtanította. Győződjön meg róla, hogy a megfelelő mennyiségű oldat van a fecskendőben. 20. Távolítsa el a fecskendőt és a tűt az injekciós üvegből. (Előfordulhat, hogy az injekciós üvegben még marad oldat.) Tegye vissza a felszívótűre a védőkupakot, ahogy arra az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította. Vegye le a felszívótűt a fecskendőről. Tegye a felszívótűt az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba. 21. Nyissa ki az injekciós tű csomagolását, és csatlakoztassa a tűt a fecskendőre. Tegye félre a fecskendőt.

Az injekció beadása

	22. Válassza ki a comb felső részén, a hasfalon, a felkaron, vagy a farpofákon az injekció beadási helyét. Ne válasszon olyan területet, ahol bőrkiütés vagy bőrsérülés, véraláfutás vagy csomó van. Ne adja az injekciót hegszövetbe, mert ez azt okozhatja, hogy nem jut a szervezetébe az összes gyógyszer. Kerülje a vénába történő beadást. 23. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét egy új alkoholos törlővel. Hagyja, hogy a terület megszáradjon. Vegye le az injekciós tűről a védőkupakot. 24. Óvatosan emelje redőbe a bőrt az injekció beadása helyén. Tartsa a fecskendőt 90 fokos szögben, és egyetlen, folyamatos mozdulattal szúrja be teljesen a tűt a bőrbe.
	25. Mindaddig tartsa a tűt a bőrben, amíg a fecskendő hengerének teljes kiürüléséig lassan benyomja a fecskendő dugattyúját. Engedje el a ráncba emelt bőrt, és egyenesen húzza ki a tűt. Dobja el a tűt és a fecskendőt az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba, úgy, hogy nem teszi vissza a tűre a védőkupakot, és nem távolítja el a fecskendőről a tűt.

Az injekció után

	26. Ne dörzsölje az injekció beadási területét. Ha vérzés kezdődik, helyezzen egy tiszta, száraz vattatörlőt a területre, és nyomja 1-2 percig óvatosan, vagy amíg el nem áll a vérzés. Ezután ragassza le sebtapasszal.
	27. Biztonságos módon dobja ki a tűket és a fecskendőt az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba, vagy úgy, ahogy azt az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította. Soha ne használja újra a fecskendőt vagy a tűket. 28. A megmaradt vizet és Ilaris oldatot (ha maradt egyáltalán) tartalmazó injekciós üvegeket megfelelő módon dobja ki, ahogy azt az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani. Az éles eszközök eldobására szolgáló tartály gyermekektől elzárva tartandó! Úgy dobja ki, ahogy azt az egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megtanította.