

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Ilaris 150 mg stungulyfsstofn, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 150 mg af canakinumabi\*.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 150 mg af canakinumabi.

\* mannlegt einstofna mótefni framleitt í mergæxlis Sp2/0 frumum úr músum, með raðbrigða DNA erfðatækni

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.

Stungulyfsstofninn er hvítur.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Lotubundin hitaheilkenni (periodic fever syndromes)

Ilaris er ætlað til meðferðar við eftirfarandi lotubundnum hitaheilkennum með sjálfsbólgu (autoinflammatory periodic fever syndromes) hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 2 ára og eldri:

#### CAPS heilkenni (cryopyrin-associated periodic syndromes)

Ilaris er ætlað til meðferðar við CAPS heilkennum (cryopyrin-associated periodic syndromes) þ. á m.:

- Muckle-Wells heilkenni (Muckle-Wells syndrome (MWS)),
- Nýbura fjölkerfa bólgusjúkdómur (neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)) / langvinnt ungbarna taugakerfis, húðar og liða heilkenni (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA)),
- Alvarlegum gerðum af ættlægu kulda sjálfsbólgu heilkenni (familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)) / ættlægum kulda ofsakláða (familial cold urticaria (FCU)) sem birtast með einkennum umfram útbrot og ofsakláða af völdum kulda.

#### TRAPS heilkenni (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome)

Ilaris er ætlað til meðferðar við TRAPS heilkenni (tumour necrosis factor (TNF) receptor associated periodic syndrome).

#### HIDS heilkenni (hyperimmunoglobulin D syndrome)/MKD (mevalonate kinase deficiency)

Ilaris er ætlað til meðferðar við HIDS heilkenni (hyperimmunoglobulin D syndrome)/MKD (mevalonate kinase deficiency).

#### Arfgeng Miðjarðarhafssótt (familial Mediterranean fever - FMF)

Ilaris er ætlað til meðferðar við arfgengri Miðjarðarhafssótt (FMF). Ilaris á að gefa ásamt colchicini, ef við á.

Ilaris er einnig ætlað til meðferðar við:

### Stillssjúkdómi

Ilaris er ætlað til meðferðar við virkum Stillssjúkdómi þar með talið Stillssjúkdómi hjá fullorðnum (adult-onset Still's disease [AOSD]) og sjálfvakinni, fjölkerfa barnaliðagigt hjá sjúklingum 2 ára og eldri sem ekki hafa svarað á fullnægjandi hátt fyrri meðferð með bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID) og altækum barksterum. Gefa má Ilaris eitt sér eða ásamt metotrexati.

### Þvagsýrugigt (gouty arthritis)

Ilaris er ætlað til einkennabundinnar meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með tíð þvagsýrugigtarköst (að minnsta kosti 3 köst á síðustu 12 mánuðum) þegar frábending er fyrir notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og colchicins, þau þolast ekki eða veita ekki nægjanlega svörun, og þegar endurteknar meðferðarlotur með sterum eiga ekki við (sjá kafla 5.1).

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Hjá þeim sem eru með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stillssjúkdóm skal meðferð hafin af lækni með sérþekkingu og reynslu af greiningu og meðferð viðkomandi ábendingar og skal hann einnig hafa eftirlit með henni.

Hjá þeim sem eru með þvagsýrugigt skal læknirinn vera með reynslu af notkun líftæknilyfja og Ilaris skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

### Skammtar

#### CAPS: Fullorðnir, unglíngar og börn 2 ára og eldri

Ráðlagður upphafsskammtur af canakinumabi fyrir sjúklinga með CAPS er:

*Fullorðnir, unglíngar og börn  $\geq 4$  ára:*

- 150 mg fyrir sjúklinga sem eru  $> 40$  kg
- 2 mg/kg fyrir sjúklinga sem eru  $\geq 15$  kg og  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg fyrir sjúklinga sem eru  $\geq 7,5$  kg og  $< 15$  kg

*Börn 2 til  $< 4$  ára:*

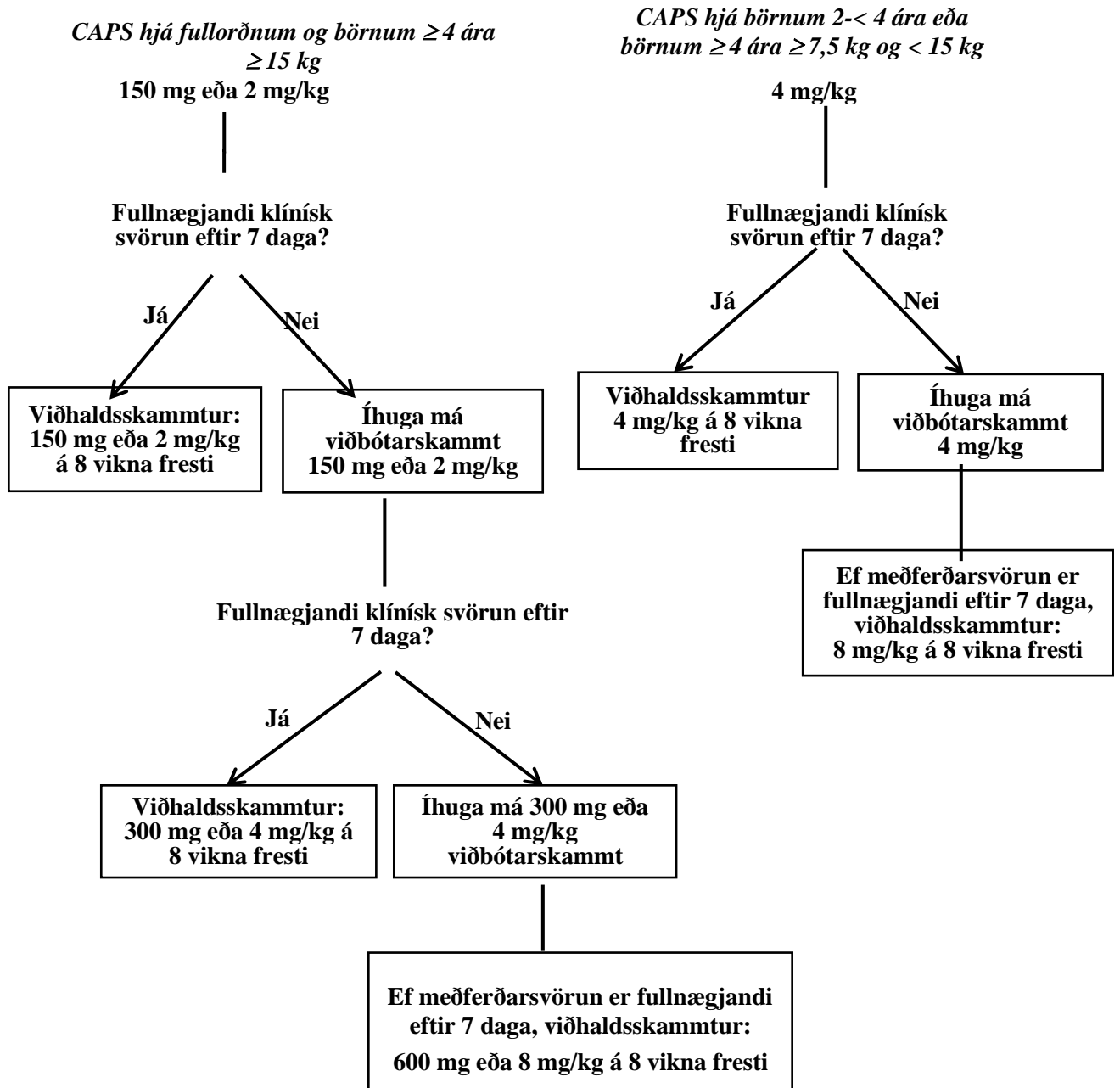
- 4 mg/kg fyrir sjúklinga sem eru  $\geq 7,5$  kg

Þessi skammtur er gefinn á átta vikna fresti í einu lagi með inndælingu undir húð.

Ef fullnægjandi klínísk svörun (útbrot og önnur almenn bólgueinkenni eru horfin) hefur ekki náðst 7 dögum eftir upphaf meðferðar hjá sjúklingum sem fengu upphafsskammt sem var 150 mg eða 2 mg/kg, má íhuga að gefa annan skammt af canakinumabi, 150 mg eða 2 mg/kg. Náist fullnægjandi meðferðarsvörun eftir það skal gefa stærri skammtana, 300 mg eða 4 mg/kg á 8 vikna fresti. Ef fullnægjandi klínísk svörun hefur ekki náðst 7 dögum eftir skammtastækkun má íhuga að gefa þriðja skammtinn af canakinumabi, 300 mg eða 4 mg/kg. Ef fullnægjandi meðferðarsvörun næst eftir það skal íhuga að halda meðferð áfram með hærri meðferðaráætluninni 600 mg eða 8 mg/kg á 8 vikna fresti, samkvæmt klínísku mati hjá hverjum og einum sjúklingi.

Hjá sjúklingum sem fá upphafsskammt sem er 4 mg/kg og fullnægjandi klínísk svörun hefur ekki náðst 7 dögum eftir að meðferð hefst, má íhuga að gefa annan 4 mg/kg skammt af canakinumabi. Ef fullnægjandi meðferðarsvörun næst eftir það, skal íhuga að halda meðferð áfram með hærri meðferðaráætluninni, 8 mg/kg á 8 vikna fresti, samkvæmt klínísku mati hjá hverjum og einum sjúklingi.

Klínísk reynsla af tíðari skömmtum en á 4 vikna fresti eða af skömmtum sem eru stærri en 600 mg eða 8 mg/kg er takmörkuð.



TRAPS, HIDS/MKD og FMF: Fullorðnir, unglingar og börn 2 ára og eldri

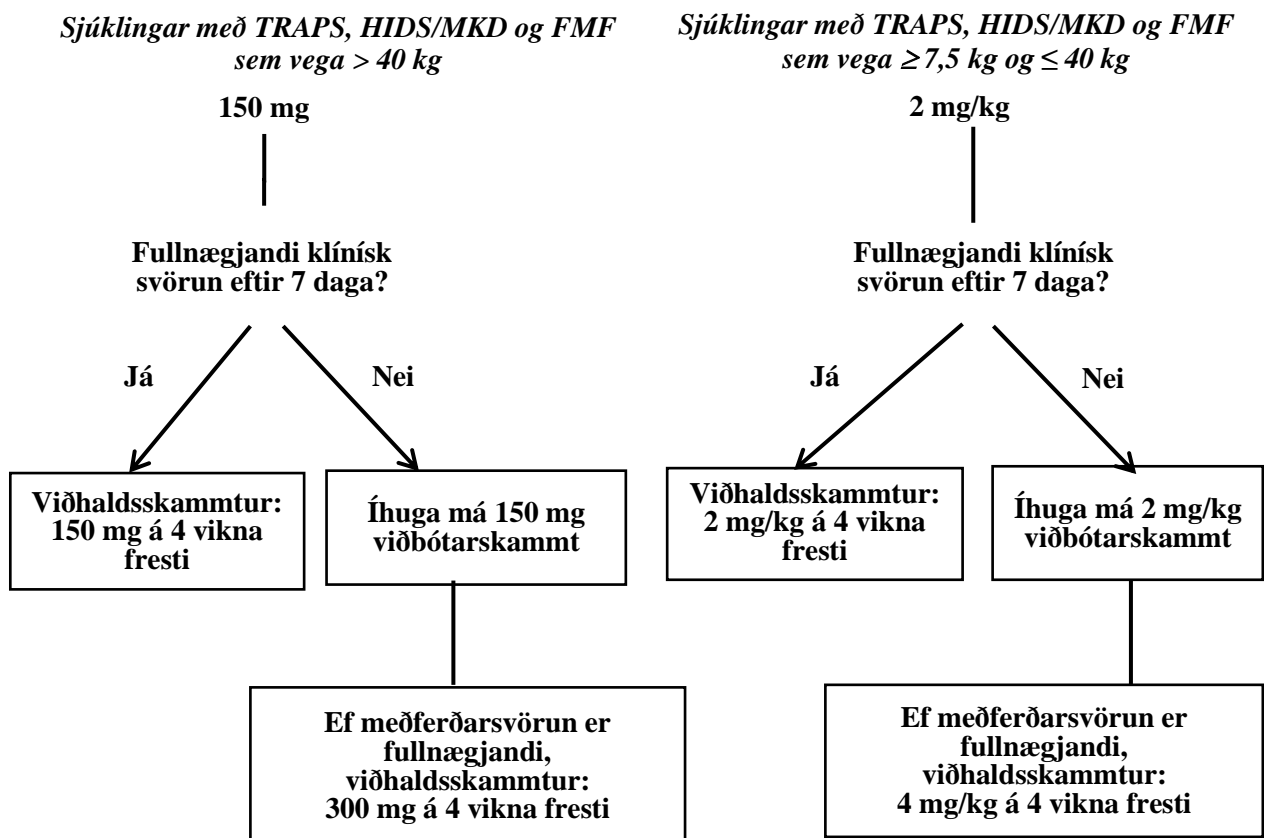
Ráðlagður upphafsskammtur canakinumabs hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF:

- 150 mg hjá sjúklingum sem vega > 40 kg
- 2 mg/kg hjá sjúklingum sem vega  $\geq 7,5$  kg og  $\leq 40$  kg

Þetta er gefið á 4 vikna fresti sem stakur skammtur með inndælingu undir húð.

Ef fullnægjandi klínískri svörun hefur ekki verið náð 7 dögum eftir að meðferð hófst má íhuga annan 150 mg eða 2 mg/kg skammt af canakinumabi. Ef full meðferðarsvörun næst eftir það skal gefa stærri skammtinn 300 mg (eða 4 mg/kg hjá sjúklingum sem vega  $\leq 40$  kg) á 4 vikna fresti.

Ef klínískur bati kemur ekki fram á lækningunni sem sér um meðferðina að endurmeta áframhaldandi meðferð með canakinumabi.



Stillssjúkdómur (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

Ráðlagður skammtur af canakinumabi fyrir sjúklinga með Stillssjúkdóm sem eru  $\geq 7,5$  kg, er 4 mg/kg (allt að hámarki 300 mg), gefinn á fjögurra vikna fresti með inndælingu undir húð.

Meðferðarlæknirinn skal endurskoða áframhaldandi meðferð með canakinumabi hjá sjúklingum sem ekki sýna klínísk batamerki.

Þvagsýrugigt

Hefja skal meðferð við þvagsýrudreyra (hyperuricaemia) með viðeigandi þvagsýrulækkandi meðferð eða aðlaga meðferð þannig að sem bestur árangur náist. Nota skal canakinumab sem meðferð eftir þörfum við þvagsýrugigtarköstum.

Ráðlagður skammtur af canakinumabi handa fullorðnum sjúklingum með þvagsýrugigt er 150 mg, gefinn undir húð, sem stakur skammtur meðan á kasti stendur. Til að ná hámarksverkun skal gefa canakinumab eins fljótt og hægt er eftir að þvagsýrugigtarkast hefst.

Sjúklinga, sem ekki svara upphafsmeðferð, á ekki að meðhöndla aftur með canakinumabi. Hjá sjúklingum sem svara meðferð og þurfa á endurtekinni meðferð að halda, eiga að líða að minnsta kosti 12 vikur þangað til gefa má annan skammt af canakinumabi (sjá kafla 5.2).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Börn

*CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun canakinumabs hjá sjúklingum yngri en 2 ára með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### *Sjálfvakin fjölkerfa barnaliðagigt*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun canakinumabs hjá sjúklingum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### *Þvagsýrugigt*

Notkun canakinumabs á ekki við hjá börnum við ábendingunni þvagsýrugigt.

#### Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta.

#### Skert lifrarstarfsemi

Canakinumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

#### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er klínísk reynsla hjá slíkum sjúklingum takmörkuð.

### Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Heppilegir stungustaðir eru: Efri hluti læris, kviður, upphandleggur eða rasskinnar. Ráðlagt er að velja mismunandi stungustað við hverja inndælingu til að forðast eymsli. Forðast á skaddaða húð og svæði sem eru marín eða þakin útbrotum. Forðast skal inndælingu í örvef þar sem það getur valdið ófullnægjandi útsetningu fyrir canakinumabi.

Hvert hettuglas er einnota fyrir einn og sama sjúkling og inniheldur stakan skammt.

Eftir viðeigandi þjálfun í notkun réttar inndælingartækni, geta sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra gefið canakinumab inndælingu, ef lækurinn telur það viðeigandi og hefur eftirlit með sjúklingnum eftir því sem þörf er á (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Virkar, alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

##### Sýkingar

Canakinumab tengist aukinni tíðni alvarlegra sýkinga. Því á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um sýkingu á meðan meðferð með canakinumabi stendur yfir og eftir að henni lýkur. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir gefa sjúklingum með sýkingar, sögu um endurteknar sýkingar eða undirliggjandi sjúkdóma sem geta útsett þá fyrir sýkingum, canakinumab.

*Meðferð við CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stillssjúkdómi (sjálfvakinn fjölklerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)*

Hvorki má hefja meðferð með canakinumabi né halda henni áfram hjá sjúklingum með virka sýkingu sem þarfnast læknismeðferðar.

*Meðferð við þvagsýrugigt*

Ekki má gefa canakinumab meðan virk sýking er til staðar.

Ekki er mælt með samhliða notkun canakinumabs og TNF-hemla, þar sem hún gæti aukið hættu á alvarlegum sýkingum (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum óvenjulegra sýkinga eða tækifærissýkinga (þ.m.t. ýrumyglu (aspergillosis), ódæmigerðri mýkóbakteríusýkingu, ristli) meðan á meðferð með canakinumabi stóð. Ekki er hægt að útiloka að um orsakasambandi við canakinumab sé að ræða.

##### Skimun fyrir berklum

Hjá u.þ.b. 12% CAPS sjúklinga sem prófaðir voru með PPD (purified protein derivative) húðprófi í klínískum rannsóknum, var niðurstaðan jákvæð í endurteknum prófum, þegar þeir voru á meðferð með canakinumabi, án klínískra einkenna um dulda eða virka berklasýkingu.

Ekki er þekkt hvort notkun interleukín-1 (IL-1) hemla svo sem canakinumabs auki hættuna á endurvirkjun berkla. Áður en meðferð hefst á að rannsaka alla sjúklinga, bæði með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Hjá fullorðnum sjúklingum sérstaklega, á þetta mat að fela í sér nákvæma sjúkrasögu. Viðeigandi skimunarrannsóknir (t.d. tuberculin húðpróf, interferon gamma próf (interferon gamma release assay) og röntgenmynd af lungum) skal gera hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Fylgjast á náið með einkennum berkla meðan á meðferð með canakinumabi stendur og eftir að henni lýkur. Ráðleggja skal öllum sjúklingum að leita til læknis ef einkenni sem benda til berkla (t.d. viðvarandi hósti, þyngdartap, lítillaga hækkaður líkamshiti) gera vart við sig meðan á meðferð með canakinumabi stendur. Ef PPD próf verður jákvætt eftir að hafa verið neikvætt, sérstaklega hjá sjúklingum í áhættuhópi, skal íhuga notkun annarra aðferða til skimunar fyrir berklasýkingu.

##### Daufkyrningafæð og hvítkornafæð

Daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga (absolute neutrophil count) [ANC] < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l) og hvítkornafæð hafa komið fram við notkun lyfja sem hamla IL-1, þ. á m. canakinumab. Ekki á að hefja meðferð með canakinumabi hjá sjúklingum með daufkyrningafæð eða hvítkornafæð. Mælt er með því að fjöldi hvítra blóðkorna, þar með talið daufkyrninga, sé metinn áður en meðferð er hafin og aftur eftir 1 til 2 mánuði. Við langvinna eða endurteknar meðferð er einnig ráðlagt að meta fjölda hvítra blóðkorna reglulega meðan á meðferðinni stendur. Fáí sjúklingur daufkyrningafæð eða hvítkornafæð á að fylgjast náið með fjölda hvítra blóðkorna og íhuga að hætta meðferðinni.

## Illkynja sjúkdómar

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með canakinumabi. Hættan á tilkomu illkynja sjúkdóma í tengslum við meðferð með mótefni gegn interleukíni (IL)-1 er óþekkt.

## Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum af völdum canakinumabmeðferðar. Meirihluti þessara tilvika var ekki alvarlegur. Meðan á klínískum rannsóknum á canakinumabi stóð, hjá yfir 2.600 sjúklingum, komu hvorki bráðaofnæmislík viðbrögð né bráðaofnæmisviðbrögð fram sem rekja mátti til meðferðar með canakinumabi. Þó er ekki hægt að útiloka hættuna á alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þar sem þau eru ekki óalgeng af próteinum til inndælingar (sjá kafla 4.3).

## Lifrarstarfsemi

Tímabundin tilvik hækkunar transamínasa eða bilirubíns, án einkenna, hafa komið fram hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

## Bólusetningar

Engin gögn liggja fyrir um hættuna á smiti af völdum lifandi (veiklaðs) bóluefnis hjá sjúklingum sem fá canakinumab. Því má ekki gefa lifandi bóluefni samhliða meðferð með canakinumabi nema ávinningur sé greinilega meiri en áhættan (sjá kafla 4.5).

Áður en meðferð með canakinumabi er hafin er ráðlagt að jafnt fullorðnir sem börn fái allar bólusetningar eins og við á, þar á meðal pneumókokka bóluefni og inflúensubóluefni (sjá kafla 4.5).

## Stökkbreyting á NLRP3 erfðavísinum hjá sjúklingum með CAPS

Klínísk reynsla hjá sjúklingum með CAPS, sem ekki hafa staðfesta stökkbreytingu á NLRP3 erfðavísinum, er takmörkuð.

## Stórátfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome) hjá sjúklingum með Stillssjúkdóm (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

Stórátfrumuvirkjunarheilkenni er þekktur lífshættulegur sjúkdómur sem getur komið fram hjá sjúklingum með gigtarsjúkdóma, einkum Stillssjúkdóm. Ef fram kemur stórátfrumuvirkjunarheilkenni, eða ef grunur er um slíkt, skal hefja mat og meðferð eins fljótt og hægt er. Læknar skulu vera vakandi fyrir einkennum sýkingar eða versnun Stillssjúkdóms, því þekkt er að slíkt getur stuðlað að stórátfrumuvirkjunarheilkenni. Samkvæmt reynslu úr klínískum rannsóknum virðist canakinumab ekki auka tíðni stórátfrumuvirkjunarheilkennis hjá sjúklingum með Stillssjúkdóm, en ekki er hægt að draga endanlega ályktun.

## Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) hjá sjúklingum á meðferð með Ilaris, einkum hjá sjúklingum með fjölkerfa barnaliðagigt (sJIA). Sjúklinga sem fá lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum gæti þurft að leggja inn á sjúkrahús því ástandið getur verið banvænt. Ef teikn og einkenni um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum eru til staðar og önnur möguleg orsök kemur ekki til greina á ekki að gefa Ilaris á ný og íhuga aðra meðferð.



## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli canakinumabs og annarra lyfja hafa ekki verið rannsakaðar með formlegum rannsóknum.

Aukin tíðni alvarlegra sýkinga hefur verið sett í samband við gjöf annars IL-1 hemils í samsettri meðferð með TNF hemlum. Ekki er mælt með notkun canakinumabs ásamt TNF hemlum þar sem slík notkun getur aukið líkur á alvarlegum sýkingum.

Tjáning CYP450 lifrarensíma getur verið bæld af cýtókínunum sem örva langvinna bólgu, svo sem interleukín-1 beta (IL-1 beta). Því getur tjáning CYP450 aukist þegar meðferð með öflugum cýtókínhemlum, svo sem canakinumabi, er hafin. Þetta hefur klíníska þýðingu fyrir CYP450 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul þar sem aðlaga þarf skammta einstaklingsbundið. Við upphaf meðferðar með canakinumabi hjá sjúklingum sem eru á meðferð með þessari tegund lyfja þarf að fylgjast með meðferðarsvörum eða styrk virka efnisins og aðlaga skammta lyfsins einstaklingsbundið eins og þörf krefur.

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lifandi bólusetningar á sjúklinga sem eru á meðferð með canakinumabi eða hvort lifandi bóluefni valdi því að þeir smiti aðra. Því má ekki gefa lifandi bóluefni samhliða canakinumabi nema ávinningur sé greinilega meiri en áhættan. Sé þörf á bólusetningu með lifandi bóluefni eftir að meðferð með canakinumabi er hafin er mælt með því að láta líða að minnsta kosti 3 mánuði frá síðustu canakinumab sprautu og að þeirri næstu (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður rannsókna hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sýndi að stakur 300 mg skammtur af canakinumabi hafði ekki áhrif á innleiðslu mótefnasvörunar og hversu lengi hún varði eftir bólusetningu með influensubóluefni eða bóluefni gegn meningókokkum sem byggist á sykurtengdu próteini.

Niðurstöður 56-vikna, opinnar rannsókna hjá sjúklingum 4 ára og yngri með CAPS sýndi að allir sjúklingar sem fengu hefðbundnar barnabólusetningar með dauðum bóluefnum mynduðu verndandi mótefnamagn.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með canakinumabi stendur og í allt að 3 mánuði eftir síðasta skammt.

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun canakinumabs hjá þunguðum konum. Dýrarrannsóknir benda ekki til neinna beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa m.t.t. eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3). Áhættan fyrir fósttrið/móðurina er óþekkt. Konur sem eru þungaðar eða hafa í hyggju að verða þungaðar eiga því einungis að fá meðferð eftir ítarlegt ávinnings/áhættumat.

Dýrarrannsóknir benda til þess að canakinumab fari yfir fylgju og sé greinanlegt í fóstroinu. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum en þar sem canakinumab er ónæmisglóbúlín af flokki G (IgG1) er búist við að það fari yfir fylgju hjá mönnum. Klínísk áhrif þessa eru ekki þekkt. Hinsvegar er notkun lifandi bóluefna hjá nýburum sem hafa verið útsettir fyrir canakinumabi á meðgöngu ekki ráðlögð í 16 vikur eftir síðasta skammt af canakinumabi sem móðirin fékk fyrir barnsfæðingu. Konum sem fá meðferð með canakinumabi á meðgöngu skal bent á að upplýsa viðkomandi heilbrigðisstarfsfólk áður en nýburinn fær bólusetningu af einhverju tagi.

## Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort canakinumab útskilst í brjóstamjólk. Ákvörðun um hvort hafa eigi barn á brjósti meðan á canakinumabmeðferð stendur á því aðeins að taka eftir ítarlegt ávinnings/áhættumat.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að nagdýramótefni gegn IL-1 beta hjá nagdýrum barst til músarunga á spena og hafði engin óæskileg áhrif á þroska þeirra (sjá kafla 5.3).

## Frjósemi

Formlegar rannsóknir á mögulegum áhrifum canakinumabs á frjósemi manna hafa ekki verið gerðar. Canakinumab hafði engin áhrif á frjósemisþætti karlkyns marmoset apa (*C. jacchus*). Nagdýramótefni gegn IL-1 beta hjá nagdýrum hafði engin óæskileg áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns músum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Ilaris hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðferð með Ilaris getur valdið sundli/svima eða máttleysi (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem finna fyrir slíkum einkennum meðan á meðferð með Ilaris stendur eiga að bíða þar til þau hverfa alveg áður en þeir aka eða nota vélar.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á þáttum er varða öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar voru sýkingar, einkum í efri hluta öndunarvegjar. Engin áhrif á tegund eða tíðni aukaverkana komu fram við meðferð til lengri tíma.

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum á meðferð með canakinumabi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum hjá sjúklingum á meðferð með canakinumabi (sjá kafla 4.4).

#### Aukaverkanir teknar saman í töflu

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraakerfa- og tíðniflokkun. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi máta: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Listi yfir aukaverkanir**

<b>MedDRA Lífæraflokkun</b>	<b>Ábendingar: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt, þvagsýrugigt</b>
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. lungnabólga, berkjubólga, influensa, veirusýking, skútabólga, nefslímubólga, kokbólga, hálskirtlabólga, nefkoksabólga, sýking í efri öndunarvegi) Eyrnabólga Húðbeðsbólga Maga- og garnabólga Þvagsýrugigt
Algengar	Hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl/svimi
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Verkur ofarlega í kvið <sup>1</sup>
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæðissjúkdómur <sup>2</sup>
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Mjög algengar	Liðverkir <sup>1</sup>
Algengar	Verkir í stoðkerfi <sup>1</sup> Bakverkur <sup>2</sup>
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Preyta/þróttleysi <sup>2</sup>
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar	Minnkuð úthreinsun kreatíníns um nýru <sup>1,3</sup> Próteinmiga <sup>1,4</sup> Hvítfrumnafæð <sup>1,5</sup>
Algengar	Daufkyrningafæð <sup>5</sup>
Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð <sup>5</sup>
<sup>1</sup> Hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt <sup>2</sup> Hjá sjúklingum með þvagsýrugigt <sup>3</sup> Byggt á áætlaðri kreatínínúthreinsun, flestar voru tímabundnar <sup>4</sup> Flest tilvikin gáfu til kynna skammvinnt snefilmagn að 1+ á prófstrimli fyrir próteini í þvagi <sup>5</sup> Sjá frekari upplýsingar hér á eftir	

Stillssjúkdómur (sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

Heildargreining (pooled analysis) á sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómi hjá fullorðnum

Alls fengu 445 sjúklingar með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt á aldrinum 2 til < 20 ára canakinumab í klínískum rannsóknum, þar á meðal 321 sjúklingur á aldrinum 2 til < 12 ára, 88 sjúklingar á aldrinum 12 til < 16 ára og 36 sjúklingar á aldrinum 16 til < 20 ára. Heildargreining á öryggi hjá öllum sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt sýndi að hjá undirhóp ungmenna á aldrinum 16 til < 20 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt var öryggi canakinumabs í samræmi við það sem kom fram hjá sjúklingum yngri en 16 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Upplýsingar um öryggi canakinumabs hjá sjúklingum með Stillssjúkdóm hjá fullorðnum í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (GDE01T) hjá 36 fullorðnum sjúklingum (á aldrinum 22 til 70 ára) voru svipaðar og hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Langtímaupplýsingar og óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum með CAPS

Meðan á klínískum rannsóknum með canakinumabi, hjá sjúklingum með CAPS, stóð reyndust meðalgildi hækka fyrir blóðrauða og lækka fyrir hvít blóðkorn, daufkyrninga og blóðflögur.

Hækkunir á transamínösum hafa mjög sjaldan átt sér stað hjá sjúklingum með CAPS.

Væg, einkennalaus hækkun á bilirubíni í sermi hefur átt sér stað hjá sjúklingum með CAPS, sem voru á meðferð með canakinumab, án samhliða hækkunar á transamínösum.

Í opnum langtímarannsóknum þar sem skammtar voru stækkaðir, var oftast greint frá sýkingum (maga- og þarmabólgu, öndunarfærasýkingu og sýkingu í efri hluta öndunarvegjar), uppköstum og sundli, hjá hópnum sem fékk 600 mg eða 8 mg/kg, en hópnum sem fengu aðra skammta.

### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF

#### Daufkyrningar

Þótt  $\geq 2$ . stigs fækkun daufkyrninga hafi komið fram hjá 6,5% sjúklinga (algengt) og 1. stigs fækkun hafi komið fram hjá 9,5% sjúklinga var hún yfirleitt tímabundin og daufkyrningatengd sýking hefur ekki verið tilgreind sem aukaverkun.

#### Blóðflögur

Þótt fækkun blóðflagna ( $\geq 2$ . stigs) hafi komið fram hjá 0,6% sjúklinga hefur blæðing ekki verið tilgreind sem aukaverkun. Væg og tímabundin 1. stigs fækkun blóðflagna kom fram hjá 15,9% sjúklinga án blæðingategndra aukaverkana.

### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt

#### Blóðmeinafræði

Í heildarrannsóknarferlinu varðandi sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt var greint frá tímabundinni fækkun hvítra blóðkorna niður í  $\leq 0,8$  x lægstu eðlileg mörk (LLN) hjá 33 sjúklingum (16,5%).

Í heildarrannsóknarferlinu varðandi sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt var greint frá tímabundinni minnkun heildarfjölda daufkyrninga niður í færri en  $1 \times 10^9/l$  hjá 12 sjúklingum (6,0%).

Í heildarrannsóknarferlinu varðandi sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt kom fram tímabundin fækkun blóðflagna ( $<$  lægstu eðlileg mörk) hjá 19 sjúklingum (9,5%).

#### ALAT/ASAT

Í heildarrannsóknarferlinu varðandi sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt var greint frá háum gildum ALAT og/eða ASAT  $> 3$  x hæstu eðlileg mörk (ULN) hjá 19 sjúklingum (9,5%).

### Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður hjá sjúklingum með þvagsýrugigt

#### Blóðmeinafræði

Greint var frá fækkun hvítra blóðkorna niður í  $\leq 0,8$  x lægstu eðlileg mörk (LLN) hjá 6,7% sjúklinga sem fengu meðferð með canakinumabi samanborið við 1,4% þeirra sem fengu meðferð með triamcinolon acetóníði. Greint var frá fækkun heildarfjölda daufkyrninga (ANC) niður í innan við  $1 \times 10^9/l$  hjá 2% sjúklinga í samanburðarrannsóknunum. Einnig komu fram einstök tilvik þar sem heildarfjöldi daufkyrninga var  $< 0,5 \times 10^9/l$  (sjá kafla 4.4).

Væg ( $<$  lægstu eðlileg mörk (LLN) og  $> 75 \times 10^9/l$ ) og tímabundin fækkun blóðflagna kom oftast fram (12,7%) hjá sjúklingum með þvagsýrugigt sem fengu canakinumab í klínískum samanburðarrannsóknum með samanburði við virkt lyf en hjá þeim sem fengu samanburðarlyfið (7,7%).

### *Þvagsýra*

Aukning á magni þvagsýru (0,7 mg/dl eftir 12 vikur og 0,5 mg/dl eftir 24 vikur) kom fram eftir meðferð með canakinumabi í samanburðarrannsóknum á þvagsýrugigt. Í annarri rannsókn, hjá sjúklingum sem voru að byrja á þvagsýrulækkandi meðferð, kom ekki fram aukning á þvagsýru. Aukning þvagsýru kom ekki fram í klínískum rannsóknnum hjá sjúklingum sem voru með liðbólgu af öðrum toga en þvagsýrugigt (sjá kafla 5.1).

### *ALAT/ASAT*

Hækkun meðaltals og miðgildis alanín transamínasa (ALAT) um 3,0 ein./l og 2,0 ein./l, tilgreint í sömu röð, og meðaltals og miðgildis aspartat transamínasa (ASAT) um 2,7 ein./l og 2,0 ein./l, tilgreint í sömu röð, frá upphafi rannsóknarinnar og þar til henni lauk, kom fram hjá hópnum sem fengu meðferð með canakinumabi samanborið við hópinn (hópana) sem fengu meðferð með triamcinolon acetóníði, hins vegar var tíðni klínískt marktækra breytinga ( $\geq 3$  x hæstu eðlileg mörk) meiri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með triamcinolon acetóníði (2,5% fyrir bæði ASAT og ALAT) en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með canakinumabi (1,6% fyrir ALAT og 0,8% fyrir ASAT).

### *Þríglýseríðar*

Í klínískum rannsóknnum á þvagsýrugigt, með samanburði við virkt lyf, var aukning þríglýseríða að meðaltali 33,5 mg/dl hjá sjúklingum sem fengu meðferð með canakinumabi samanborið við lítilla minnkun um -3,1 mg/dl hjá þeim sem fengu triamcinolon acetóníð. Aukning þríglýseríða,  $> 5$  x hæstu eðlileg mörk (ULN), kom fram hjá 2,4% sjúklinga sem fengu canakinumab og 0,7% þeirra sem fengu triamcinolon acetóníð. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

### Langtímaupplýsingar úr áhorfsrannsókn

Samtals 243 sjúklingar með CAPS (85 börn á aldrinum  $\geq 2$  til  $\leq 17$  ára og 158 fullorðnir sjúklingar  $\geq 18$  ára) fengu meðferð með canakinumabi við reglubundna klíníska notkun í langtímaskráningarrannsókn (meðallengd útsetningar fyrir canakinumabi var 3,8 ár). Upplýsingar um öryggi canakinumabs sem komu fram í kjölfar langtímameðferðar við þessar aðstæður voru í samræmi við það sem komið hefur fram í íhlutandi rannsóknnum hjá sjúklingum með CAPS.

### Börn

Alls voru 80 börn með CAPS (2-17 ára) sem fengu canakinumab í íhlutandi rannsóknunum. Á heildina litið var enginn klínískt mikilvægur munur á öryggi og þoli fyrir canakinumabi hjá börnum samanborið við CAPS hópinn í heild (sem í voru bæði fullorðnir sjúklingar og börn, N=211), þ.m.t. heildartíðni og alvarleiki sýkinga. Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar voru algengasta skráða aukaverkunin.

Að auki var lagt mat á 6 börn yngri en 2 ára í lítilli, opinni klínískri rannsókn. Öryggi canakinumabs virtist svipað og hjá sjúklingum 2 ára og eldri.

Í 16 vikna rannsókn fengu 102 sjúklingar (2-17 ára) með TRAPS, HIDS/MKD og FMF canakinumab. Á heildina litið var enginn klínískt þýðingarmikill munur á öryggi og þoli canakinumabs hjá börnum og öðru þýði.

### Aldraðir

Enginn marktækur munur á öryggi hefur komið fram hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Reynsla af ofskömmun sem greint hefur verið frá er takmörkuð. Í fyrstu klínískum rannsóknum fengu sjúklingar og heilbrigðir sjálfboðaliðar skammta sem voru allt að 10 mg/kg, í bláæð eða undir húð, án vísbendinga um bráða eitrun.

Eigi ofskömmun sér stað er mælt með því að fylgjast með sjúklingi með tilliti til einkenna aukaverkana og viðeigandi meðferð við einkennum hafin tafarlaust.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukín hemlar, ATC-flokkur: L04AC08

#### Verkunarháttur

Canakinumab er fullkomlega mannlegt einstofna mótefni gegn manna interleukíni-1 beta (IL-1 beta) af IgG1/ $\kappa$  ísógerð. Canakinumab binst sértækt, með mikilli sækni, við manna IL- beta og kemur í veg fyrir líffræðilega verkun manna IL-1 beta með því að blokka tengingu þess við IL-1 viðtaka og koma þannig í veg fyrir IL-1 beta örvaða virkjun erfðavísa og myndun bólgumiðla.

#### Lyfhrif

##### CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Í klínískum rannsóknum sýna sjúklingar með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF sem hafa offramleiðslu IL- beta sem ekki hefur náðst stjórn á, skjóta og viðvarandi svörun við meðferð með canakinumabi, þ.e. há gildi rannsóknarniðurstaðna viðmiðunarþátta eins og CRP og SAA (amylóíð A í sermi), mikill fjöldi daufkyrninga og blóðflagna, og fjöldi hvítra blóðkorna varð fljótt aftur eðlilegur.

##### Stillssjúkdómur (sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

Stillssjúkdómur hjá fullorðnum og sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt eru alvarlegir sjálfsofnæmisbólgujúkdómar (autoinflammatory diseases), sem kvikna vegna meðfædds ónæmis fyrir tilstilli bólguhvetjandi (pro-inflammatory) cýtókína, fyrst og fremst IL-beta.

Algeng einkenni sjálfvakinnar fjölkerfa barnaliðagigtar og Stillssjúkdóms hjá fullorðnum eru hiti, útbrot, lifrar- og miltisstækkun, eitlastækkunir, fjölmálubólga (polyserositis) og liðbólga. Meðferð með canakinumabi leiddi til hraðrar og viðvarandi breytingar til batnaðar á bæði einkennum frá liðum og altækum einkennum sjálfvakinnar fjölkerfa barnaliðagigtar ásamt marktækri fækkun bólginnar liða, skjótri hitalækkun og fækkun bráðastigspróteina (acute phase reactants) hjá meirihluta sjúklinga (sjá kaflann „Verkun og öryggi“).

##### Þvagsýrugigt

Þvagsýrugigtarkast orsakast af úrat (monosodium urate monohydrate) kristöllum í liðum og vefjum umhverfis þá, sem valda því að stórátfrumurnar fara að mynda IL-1 beta fyrir tilstilli „NALP3 bólgufloka (inflammasome)“ fléttunnar. Virkjun stórátfrumna og samfarandi offramleiðsla á IL-1 beta veldur bráðri, sársaukafullri bólgusvörun. Aðrir þættir sem virkja náttúrulega ónæmiskerfið, svo sem innrænir örvar (endogenous agonists) toll-líkra viðtaka, geta átt þátt í virkjun umritunar á IL-1 beta geninu, sem veldur þvagsýrugigtarkasti. Eftir meðferð með canakinumabi dregur fljótt úr bólguvísunum CRP eða SAA og einkennum bráðrar bólgu (t.d. verkjum, þrota, roða) í viðkomandi lið.

## Verkun og öryggi

### CAPS

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun canakinumabs hjá samtals 211 sjúklingum, fullorðnum og börnum, með CAPS á mismunandi alvarlegu stigi og með mismunandi svipgerðir (þ.m.t. FCAS/FCU, MWS, og NOMID/CINCA). Aðeins sjúklingar með staðfesta NLRP3 stökkbreytingu voru teknir inn í lykilrannsóknina.

Í I/II. stigs rannsókninni, hafði canakinumab skjóta verkun, en einkenni hurfu eða voru klínískt marktækt í rénun innan sólarhrings frá gjöf lyfsins. Rannsóknaniðurstöður s.s. há CRP og SAA gildi, aukinn fjöldi daufkyrninga og blóðflagna náðu hratt eðlilegum gildum, innan nokkurra daga frá inndælingu canakinumabs.

Lykilrannsóknin samanstóð af 48-vikna fjölsetra rannsókn í þremur hlutum, þ.e. 8-vikna, opnu tímabili (I. hluti), 24-vikna lyfjalaus tímabili slembiraðaðrar, tvíblindrar samanburðarrannsóknar með lyfleysu (II. hluti) og 16-vikna opnu tímabili (III. hluti). Markmið meðferðarinnar var að meta verkun, öryggi og þol fyrir canakinumabi (150 mg eða 2 mg/kg á 8 vikna fresti) hjá sjúklingum með CAPS.

- I. hluti: Hjá 97% sjúklinga náðist fullkomin svörun við canakinumabi, bæði klínískt og samkvæmt líffræðilegum mæligildum (skilgreind sem annars vegar heildarmat læknis á að sjálfsofnæmisbólgu og húðsjúkdómur  $\leq$  í lágmarki og hins vegar að CRP eða SAA gildi  $< 10$  mg/l), innan 7 daga frá upphafi meðferðar. Marktækur bati átti sér stað skv. klínísku mati læknis á virkni sjálfsofnæmisbólgujúkdóms: heildarmati á virkni sjálfsofnæmisbólgujúkdóms, mati á húðsjúkdómi (ofsakláða), liðverkjum, vöðvaverkjum, höfuðverk/mígreni, augnslímhúðarbólgu, þreytu/lasleika, mati á öðrum tengdum einkennum og mati sjúklings á einkennum.
- II. hluti: Á lyfjalausa tímabilinu í lykilrannsókninni var aðalendapunkturinn skilgreindur sem sá hluti sjúklinga sem fengu bakslag/versnun: versnun átti sér ekki stað hjá neinum sjúklinganna (0%) sem fengu canakinumab skv. slembiröðun, samanborið við 81% sjúklinganna sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun.
- III. hluti: Sjúklingar sem fengu lyfleysu í II. hluta og versnuðu náðu aftur og viðhéldu klínískri svörun og ónæmisfræðilegri svörun eftir að þeir fengu canakinumab í opinni framhalds rannsókn.

**Tafla 2 Samantekt á virkni í III. stigs rannsókn, lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu á lyfjalaus tímabili (II. hluti)**

III. stigs rannsókn, lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu á lyfjalaus tímabili (II. hluti)			
	Canakinumab N=15 n(%)	Lyfleysa N=16 n(%)	p-gildi
<b>Aðalendapunktur (einkenni versna)</b>			
Hlutfall sjúklinga með versnun einkenna í II. hluta	0 (0%)	13 (81%)	$< 0,001$
<b>Bólguvísar*</b>			
CRP (C-reactive protein) mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$< 0,001$
SAA (Serum amyloid A) mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002

\* meðalbreyting (miðgildi) frá upphafi II. hluta

Gerðar voru tvær opnar, III. stigs langtímarannsóknir án samanburðar. Önnur rannsóknin var gerð á öryggi, þoli og verkun canakinumabs hjá sjúklingum með CAPS. Heildartímalengd meðferðar var á bilinu 6 mánuðir til 2 ár. Hin rannsóknin var opin rannsókn á canakinumabi sem gerð var til að meta verkun og öryggi hjá japönskum CAPS sjúklingum í 24 vikur, með framlengingarfasa í allt að 48 vikur. Meginmarkmiðið var að greina hve stórt hlutfall sjúklinga var án bakslags eftir 24 vikur, að meðtöldum þeim sjúklingum sem skammtar voru stækkaðir hjá.

Í samanlagðri greiningu á verkun í þessum tveimur rannsóknum náðu 65,6% sjúklinga, sem ekki höfðu fengið meðferð með canakinumabi áður, fullnægjandi svörun af 150 mg eða 2 mg/kg og 85,2% sjúklinga náðu fullnægjandi svörun af einhverjum skammti. Af sjúklingunum sem fengu 600 mg eða 8 mg/kg (eða jafnvel meira), náðu 43,8% fullnægjandi svörun. Færri sjúklingar á aldrinum 2 til < 4 ára náðu fullnægjandi svörun (57,1%) en eldri börn og fullorðnir sjúklingar. Af sjúklingunum sem náðu fullnægjandi svörun, var svörunin viðvarandi, án bakslags hjá 89,3%.

Reynsla m.t.t. einstakra sjúklinga sem náðu fullnægjandi svörun eftir að skammtar voru stækkaðir í 600 mg (8 mg/kg) á 8 vikna fresti bendir til þess að stærri skammtur geti gagnast sjúklingum sem ná ekki fullnægjandi svörun eða viðvarandi svörun af ráðlögðum skömmtum (150 mg eða 2 mg/kg fyrir sjúklinga  $\geq 15$  kg og  $\leq 40$  kg). Stærri skammtar voru oftast gefnir sjúklingum á aldrinum 2 til < 4 ára og sjúklingum með NOMID/CINCA einkenni samanborið við FCAS eða MWS.

Gerð var 6 ára áhorfsrannsókn til að gefa upplýsingar um langtímaöryggi og –verkun canakinumabmeðferðar hjá börnum og fullorðnum með CAPS við reglubundna klíníska notkun. Rannsóknin tók til 243 sjúklinga með CAPS (þar með talið 85 sjúklinga yngri en 18 ára). Sjúkdómsvirkni var flokkuð sem ekki til staðar eða væg/miðlungsmikil hjá meira en 90% sjúklinga á öllum tímapiptum rannsóknarinnar eftir upphafsgildi, og miðgildi sermisfræðilegra merkja um bólgu (CRP og SAA) voru eðlileg (< 10 mg/líttra) á öllum tímapiptum eftir upphafsgildi. Þrátt fyrir að breyta þyrfti skammti hjá um það bil 22% sjúklinga sem fengu canakinumab var aðeins lítið hlutfall sjúklinga (1,2%) sem hætti meðferð með canakinumabi vegna skorts á meðferðaráhrifum.

### *Börn*

Íhlutandi CAPS rannsóknirnar á canakinumabi tóku í heild til 80 barna á aldursbilinu 2 til 17 ára (u.þ.b. helmingur þeirra fékk meðferð skv.mg/kg). Í heild var enginn klínískt mikilvægur munur á virkni, öryggi og þoli fyrir canakinumabi hjá börnum samanborið við CAPS heildarhópin. Hjá meirihluta barna dró úr klínískum einkennum og gildi bólguvísa (t.d. SAA og CRP) lækkuðu.

Gerð var 56- vikna opin rannsókn til að meta verkun, öryggi og hversu vel canakinumab þoldist hjá börnum með CAPS  $\leq 4$  ára. Lagt var mat á sautján sjúklinga (þar með talið 6 sjúklinga yngri en 2 ára) með því að nota upphafsskammta á bilinu 2-8 mg/kg eftir þyngd sjúklingsins. Með rannsókninni var einnig lagt mat á áhrif canakinumabs á myndun mótefna gegn hefðbundnum barnabóluefnum. Enginn munur á öryggi og verkun kom fram hjá sjúklingum yngri en 2 ára samanborið við sjúklinga 2 ára og eldri. Allir sjúklingar sem fengu hefðbundnar barnabólusetningar með dauðum bóluefnum (N=7) mynduðu verndandi mótefnamagn.



### TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Sýnt var fram á verkun og öryggi canakinumabs við meðferð á TRAPS, HIDS/MKD og FMF í stakri III. stigs lykilrannsókn, í fjórum hlutum (N2301) sem samanstóð af þremur hópum með mismunandi sjúkdóma.

- I. hluti: Sjúklingar í hverjum sjúkdómahóp 2 ára og eldri tóku þátt í 12 vikna skimunartímabili þar sem þeir voru metnir með tilliti til tíma þar til sjúkdómur blossar upp.
- II. hluti: Sjúklingar með sjúkdóm sem hafði blossað upp var slembiraðað í 16 vikna tvíblint samanburðarmeðferðartímabil með lyfleysu og fengu annaðhvort 150 mg canakinumab (2 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega  $\leq$  40 kg) undir húð eða lyfleysu á 4 vikna fresti. Sjúklingar  $>$  28 daga og  $<$  2 ára fengu að fara beint í opinn hóp í II. hluta rannsóknarinnar án slembivala (og voru útilokaðir frá aðalverkunargreiningu).
- III. hluti: Sjúklingum sem luku 16 vikna meðferð og voru taldir hafa svarað meðferð var slembiraðað á ný í 24 vikna, tvíblint tímabil (withdrawal period) þar sem þeir fengu annaðhvort canakinumab 150 mg (2 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega  $\leq$  40 kg) undir húð eða lyfleysu á 8 vikna fresti.
- IV. hluti: Allir sjúklingar í III. hluta sem fengu canakinumab voru taldir hæfir til að taka þátt í 72 vikna opnu framlengdu meðferðartímabili.

Alls tóku 185 sjúklingar 28 daga og eldri þátt og alls 181 sjúklingi 2 ára og eldri var slembiraðað í II. hluta rannsóknarinnar.

Aðalendapunktur verkunar slembaða meðferðartímabilsins (II. hluti) var hlutfall þeirra sem svöruðu innan hvers hóps og hjöðnun varð á köstum samkvæmt kvarða (index disease flare) dag 15 og sjúkdómur blossaði ekki upp að nýju það sem eftir var 16 vikna meðferðartímabilsins (skilgreint sem full svörun). Hjöðnun á köstum samkvæmt kvarða var skilgreint sem PGA (Physician's Global Assessment) á sjúkdómsvirkniskor  $<$  2 (lítilsháttar eða enginn sjúkdómur) og CRP innan eðlilegra marka ( $\leq$  10 mg/l) eða minnkun  $\geq$  70% miðað við upphafsgildi. Nýtt kast var skilgreint sem PGA skor  $\geq$  2 (vægur, meðalmikill eða verulegur sjúkdómur) og CRP  $\geq$  30 mg/l. Aðrir endapunktur sem allir byggjast á niðurstöðum eftir 16 vikur (lok II. hluta) tóku til hlutfalls sjúklinga sem náðu PGA skori  $<$  2, hlutfalls sjúklinga með ónæmisfræðilegt sjúkdómshlé (skilgreint sem CRP  $\leq$  10 mg/l) og hlutfalls sjúklinga þar sem SAA gildi hafði færst í eðlilegt horf (skilgreint sem SAA  $\leq$  10 mg/l).

Varðandi aðalendapunktur verkunar sýndi canakinumab yfirburði miðað við lyfleysu í öllum þremur sjúkdómahópunum. Canakinumab hafði einnig yfirburði varðandi verkun miðað við lyfleysu fyrir aðra endapunkta PGA  $<$  2 og CRP  $\leq$  10 mg/l hjá öllum þremur hópunum. Hjá herra hlutfalli sjúklinga hafði SAA færst í eðlilegt horf ( $\leq$  10 mg/l) í viku 16 með canakinumabmeðferð miðað við lyfleysu hjá öllum þremur hópunum, með tölfræðilega marktækum mun hjá sjúklingum með TRAPS (sjá töflu 3 með rannsóknaniðurstöðum hér á eftir).

**Tafla 3 Samantekt á verkun í III. stigs slembaðri lykilrannsókn, meðferðartímabil með samanburði við lyfleysu (II. hluti)**

<b>III. stigs slembuð lykilrannsókn, meðferðartímabil með samanburði við lyfleysu (II. hluti)</b>			
	Canakinumab n/N (%)	Lyfleysa n/N (%)	p-gildi
<b>Aðalendapunktur (sjúkdómskast) – Hlutfall sjúklinga þar sem hjöðnun varð á köstum samkvæmt kvarða (index disease flare) dag 15 og sjúkdómur blossaði ekki upp að nýju það sem eftir var 16 vikna meðferðartímabilsins</b>			
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*
<b>Aukaendapunktur (merki um sjúkdóm og bólgu)</b>			
PGA (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**
CRP (C-reactive 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**
SAA (amylóíð A í sermi) ≤ 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=fjöldi sjúklinga sem svara; N=fjöldi sjúklinga sem hægt er að meta			
* vísar til tölfræðilegs marktækis (einhliða) við 0,025 gildi byggt á Fisher exact prófi			
** vísar til tölfræðilegs marktækis (einhliða) við 0,025 gildi byggt á líkani með aðfallsgreiningu hlutfalla fyrir meðferðarhóp og upphafsgildi PGA, CRP eða SAA, sem skýribreytur fyrir hvern hóp			

#### Skammtaaukning

Í II. hluta rannsóknarinnar fengu sjúklingar á meðferð með canakinumabi sem voru með þráláta sjúkdómsvirkni 150 mg (eða 2 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega ≤ 40 kg) til viðbótar fyrsta mánuðinn. Þennan viðbótarskammt mátti gefa strax 7 dögum eftir fyrsta meðferðarskammt. Allir sjúklingar sem fengu skammtaaukningu héldu áfram á auknum 300 mg skammti (eða 4 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega ≤ 40 kg) á 4 vikna fresti.

Hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun eftir fyrsta skammt kom fram í könnunargreiningu á aðalendapunkti að skammtaaukning fyrsta mánuðinn í 300 mg (eða 4 mg/kg) á 4 vikna fresti bætti enn frekar stjórn á köstum, dró úr sjúkdómsvirkni og CRP og SAA gildi færðust í eðlileg horf.

#### Börn:

Tveir sjúklingar, > 28 daga en < 2 ára, með HIDS/MKD sem ekki var slembiraðað tóku þátt í rannsókninni og fengu canakinumab. Hjá öðrum sjúklingnum var hjöðnun á köstum samkvæmt kvarða (index flare) dag 15 eftir að hafa fengið einn stakan skammt af canakinumabi 2 mg/kg en meðferð var hætt eftir þennan fyrsta skammt vegna alvarlegra aukaverkana (blóðfrumnafæð og lifrabilun). Við upphaf rannsóknarinnar var þessi sjúklingur með sögu um sjálfvakta blóðflagnafæð (immune thrombocytopenic purpura) og virkan sjúkdóm afbrigðilegrar lifrarstarfsemi. Hinn sjúklingurinn fékk 2 mg/kg upphafsskammt af canakinumabi og 2 mg/kg í viku 3 til viðbótar og skammtur var aukinn í viku 5 og fékk sjúklingur 4 mg/kg á 4 vikna fresti til loka II. hluta rannsóknarinnar. Hjöðnun sjúkdómskasta var náð í viku 5 og engin ný köst komu fram til loka II. hluta rannsóknarinnar (vika 16).

### Stillssjúkdómur (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

#### Sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt

Lagt var mat á verkun canakinumabs til meðferðar við virkri sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt í tveimur III. stigs lykilrannsóknnum (G2305 og G2301). Sjúklingarnir sem teknir voru inn í rannsóknina voru á aldrinum 2 til < 20 ára (meðalaldur 8,5 ár og meðaltími sem sjúklingarnir höfðu verið með sjúkdóminn var 3,5 ár við upphaf) og voru með virkan sjúkdóm, skilgreint sem  $\geq 2$  liðir með virkri liðbólgu, hiti og hækkað CRP.

#### *Rannsókn G2305*

Rannsókn G2305 var slembuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 4 vikur þar sem lagt var mat á skammtímaverkun canakinumabs hjá 84 sjúklingum sem var slembiraðað þannig að þeir fengu stakan 4 mg/kg (allt að 300 mg) skammt af canakinumabi eða lyfleysu. Meginmarkmið var að meta hlutfall sjúklinga á 15. degi sem náði að minnsta kosti 30% bætingu samkvæmt svörunarviðmiðum varðandi börn sem félag bandarískra gigtarlækna hefur sett fram (American College of Rheumatology (ACR)) sem voru aðlöguð þannig að ekki var tekið tillit til hita. Meðferð með canakinumabi hafði bætt svörun samkvæmt öllum ACR fyrir börn á 15. og 29. degi, samanborið við lyfleysu (tafla 4).

**Tafla 4 Svörun samkvæmt ACR fyrir börn og staða sjúkdóms á 15. og 29. degi**

	Dagur 15		Dagur 29	
	Canakinumab N=43	Lyfleysa N=41	Canakinumab N=43	Lyfleysa 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%
Óvirkur sjúkdómur	33%	0%	30%	0%
Meðferðarmunur fyrir öll ACR skor var marktækur ( $p \leq 0,0001$ )				

Niðurstöður fyrir þætti aðlagaðs ACR fyrir börn sem fól í sér altæka þætti og liðbólguþætti, voru í samræmi við heildarniðurstöður ACR svörunar. Á 15. degi var miðgildi breytinga frá grunnildri varðandi fjölda liða með virka liðbólgu -67% og takmarkaða hreyfingu -73% fyrir canakinumab (N=43), samanborið við miðgildi breytingar sem var 0% og 0% fyrir lyfleysu, talið í sömu röð, (N=41). Meðalbreyting á verkjaskori sjúklings (0-100 mm sjónrænn mælikvarði (visual analogue scale) á 15. degi var -50,0 mm fyrir canakinumab (N=43) samanborið við +4,5 mm fyrir lyfleysu (N=25). Hjá sjúklingum á meðferð með canakinumabi var meðalbreyting á verkjaskori í samræmi (consistent) á 29. degi.

#### *Rannsókn G2301*

Rannsókn G2301 var slembuð, tvíblind, fráhrarfsrannsókn með samanburði við lyfleysu á forvörn með canakinumabi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn blossi upp. Rannsóknin samanstóð af tveimur hlutum með tveimur óháðum aðalendapunktum (árangursríkri niðurtröppun stera og tíma fram að því að sjúkdómurinn blossar upp). Í I. hluta (opinn) voru 177 sjúklingar skráðir til þátttöku og fengu 4 mg/kg (allt að 300 mg) af canakinumabi sem var gefið á 4 vikna fresti í allt að 32 vikur. Sjúklingar í II. hluta (tvíblindur) fengu annaðhvort canakinumab 4 mg/kg eða lyfleysu á 4 vikna fresti þar til komið höfðu fram 37 tilvik þess að sjúkdómurinn blossaði upp.

#### *Minnkun barksteraskammta:*

Af þeim samtals 128 sjúklingum sem voru á meðferð með barksterum, þegar þeir hófu þátttöku í I. hluta, reyndu 92 að minnka skammta barkstera. Fimmtíu og sjö (62%) af þeim 92 sjúklingum sem reyndu að minnka skammtanna tókst að minnka barksteraskammtinn og 42 (46%) hættu á meðferð með barksterum.

*Tími fram að því að sjúkdómurinn blossar upp:*

Sjúklingar á meðferð með canakinumabi í II. hluta voru í 64% minni hættu á að sjúkdómurinn blossaði upp samanborið við þá sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall 0,36; 95% CI: 0,17 til 0,75;  $p=0,0032$ ). Á eftirlitstímanum (í allt að 80 vikur) blossaði sjúkdómurinn ekki upp hjá 63 af þeim 100 sjúklingum sem hófu þátttöku í II. hluta, hvort sem þeir fengu lyfleysu eða canakinumab.

*Heilsutengdar niðurstöður og niðurstöður varðandi lífsgæði í rannsóknum G2305 og G2301*

Meðferð með canakinumabi leiddi til klínískt marktækrar bætingar á líkamlegri færni og lífsgæðum. Í rannsókn G2305 var bæting samkvæmt CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) með aðferð minnstu kvaðrata 0,69 fyrir canakinumab samanborið við lyfleysu sem þýðir 3,6 faldur lágmarksmunur af klínísku mikilvægi sem er 0,19 ( $p=0,0002$ ). Miðgildi bætingar frá grunnildi til loka I. hluta í rannsókn G2301 var 0,88 (79%). Greint var frá tölfræðilega marktækri bætingu samkvæmt skori „Child Health Questionnaire-PF50“ fyrir canakinumab samanborið við lyfleysu í rannsókn G2305 (líkamleg  $P=0,0012$ ; sálfélagsleg vellíðan  $p=0,0017$ ).

*Heildargreining (pooled analysis) á verkun*

Niðurstöður varðandi fyrstu 12 vikur meðferðar með canakinumabi úr rannsóknum G2305, G2301 og framhaldsrannsókninni voru teknar saman til að meta varanleika verkunar. Þessar niðurstöður sýndu álíka bætingu frá grunnildi fram að 12. viku á svörun samkvæmt aðlöguðu ACR fyrir börn og hlutum þess og kom fram í samanburðarrannsókninni með lyfleysu (G2305). Á 12. viku voru aðlöguðu barna ACR30, 50, 70, 90 og 100: 70%, 69%, 49% og 30%, talið í sömu röð, og 28% sjúklinganna voru með óvirkan sjúkdóm ( $N=178$ ).

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum, þrátt fyrir að þær séu takmarkaðar, benda til þess að sjúklingar sem ekki svara meðferð með tocilizumabi eða anakinra geti svarað meðferð með canakinumabi.

*Rannsókn G2301E1*

Verkunin sem kom fram í rannsóknum G2305 og G2301 var viðvarandi í opinni langtímaframhaldsrannsókn G2301E1. Af þeim 270 sjúklingum í rannsókninni sem voru með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt, höfðu 147 sjúklingar áður fengið meðferð með canakinumabi í rannsókn G2305 eða G2301 (hópur I) og 123 sjúklingar höfðu ekki fengið canakinumab áður (hópur II). Hjá sjúklingum í hópi I var miðgildi meðferðartíma 3,2 ár (allt að 5,2 ár) og hjá sjúklingum í hópi II var miðgildi meðferðartíma 1,8 ár (allt að 2,8 ár). Í framhaldsrannsókninni fengu allir sjúklingar canakinumab 4 mg/kg (allt að hámarki 300 mg) á 4 vikna fresti. Í báðum hópum fengu sjúklingar sem svöruðu meðferðinni og voru stöðugir (skilgreint afturvirkir sem  $ACR \geq 90$  aðlagð fyrir börn) og þurftu ekki samhliða barksterameðferð að minnka skammt canakinumabs í 2 mg/kg á 4 vikna fresti (62/270; 23%).

*Rannsókn G2306*

Rannsókn G2306 var opin rannsókn til að meta hversu lengi meðferðarsvörun varði þegar skammtar canakinumabs voru minnkaðir (2 mg/kg á 4 vikna fresti) eða tíminn milli skammtanna lengdur (4 mg/kg á 8 vikna fresti) hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt sem fengu meðferð með canakinumabi 4 mg/kg á 4 vikna fresti. Sjötíu og fimm sjúklingum á aldrinum 2 til 22 ára þar sem sjúkdómurinn hélst óvirkur í að minnsta kosti 6 mánuði í röð (klínískt sjúkdómshlé) á meðferð með canakinumabi einu sér, þar með talið sjúklingar þar sem sjúkdómurinn náðist að haldast óvirkur þegar samhliða barksterameðferð og/eða meðferð með metotrexati var hætt í að minnsta kosti 4 vikur, var slembiraðað þannig að þeir fengu canakinumab 2 mg/kg á 4 vikna fresti ( $N=38$ ) eða canakinumab 4 mg/kg á 8 vikna fresti ( $N=37$ ). Eftir 24 vikur náðist hjá 71% (27/38) sjúklinga sem fengu minni skammtinn (2 mg/kg á 4 vikna fresti) og 84% (31/37) sjúklinga sem fengu skammtinn með lengra millibili (4 mg/kg á 8 vikna fresti) að halda sjúkdómnum óvirkum í 6 mánuði. Hjá sjúklingunum sem voru í klínísku sjúkdómshléi og héldu áfram að minnka skammtinn (1 mg/kg á 4 vikna fresti) eða lengja tímann á milli skammta enn frekar (4 mg/kg á 12 vikna fresti) náðist hjá 93% (26/28) og 91% (30/33) sjúklinganna, tilgreint í sömu röð, að halda sjúkdómnum óvirkum í 6 mánuði. Sjúklingum sem náðist að halda sjúkdómnum óvirkum hjá í 6 mánuði til viðbótar á þessum minnstu skömmtum var leyft að hætta á meðferð með canakinumabi. Í heild gátu 33% (25/75) sjúklinganna, sem var slembiraðað þannig að þeir fengu minni skammta eða lengri tími leið á milli skammta, hætt á meðferð með canakinumabi og viðhaldið sjúkdómnum óvirkum í 6 mánuði. Tíðni aukaverkana hjá báðum

meðferðarhópunum var svipuð og tíðnin hjá sjúklingum á meðferð með canakinumabi 4 mg/kg á 4 vikna fresti.

#### *Stillssjúkdómur hjá fullorðnum*

Verkun canakinumab 4 mg/kg (allt að hámarki 300 mg) sem gefið var sjúklingum með Stillssjúkdóm hjá fullorðnum á 4 vikna fresti í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 36 sjúklingum (22 til 70 ára), var sambærileg við það sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Í rannsókn GDE01T var herra hlutfall sjúklinga (12/18, 66,7%) í canakinumab hópnum sem sýndi > 1,2 bætingu frá grunnildi í DAS28-ESR (Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate) eftir 12 vikur en í lyfleysuhópnum (7/17; 41,2%), sem ekki náði því að vera tölfræðilega marktækt (líkindahlutfall 2,86; meðferðarmunur [%] 25,49 [95% CI: 9,43; 55,80]). Eftir 4 vikur, höfðu 7 af 18 sjúklingum (38,9%) á meðferð með canakinumabi þegar náð sjúkdómshléi skv. DAS28-ESR samanborið við 2 af 17 sjúklingum (11,8%) á lyfleysu. Þessar upplýsingar eru í samræmi við niðurstöður heildargreiningar á verkun hjá 418 sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt sem sýndu að verkun canakinumabs hjá undirhópi sjúklinga með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt á aldrinum 16 til < 20 ára (n=34) var í samræmi við verkun sem kom fram hjá sjúklingum yngri en 16 ára (n=384).

#### *Þvagsýrugigt*

Sýnt var fram á verkun canakinumabs í meðferð við bráðum þvagsýrugigtarköstum í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við virkt lyf, hjá sjúklingum með tíð þvagsýrugigtarköst ( $\geq 3$  köst á síðustu 12 mánuðum), sem ekki gátu notað bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eða colchicin (vegna frábendinga, óþols eða verkunarbrests). Rannsóknirnar stóðu í 12 vikur og var fylgt eftir með 12 vikna tvíblindri framhaldsrannsókn. Samtals fengu 225 sjúklingar meðferð með canakinumabi 150 mg undir húð og 229 sjúklingar fengu meðferð með triamcinolon acetóníði 40 mg í vöðva við upphaf rannsóknarinnar og eftir það þegar þeir fengu nýtt kast. Meðalfjöldi þvagsýrugigtarkasta á undangengnum 12 mánuðum var 6,5. Yfir 85% sjúklinganna voru með samhliða sjúkdóm, þar með talið háþrýsting (60%), sykursýki (15%), blóðþurrðarhjartasjúkdóm (12%) og  $\geq 3$ . stigs langvinnan nýrnasjúkdóm (25%). Hjá u.þ.b. einum þriðja sjúklinganna (76 [33,8%]) í hópnum sem fékk canakinumab og 84 [36,7%]) í hópnum sem fékk triamcinolon acetóníð var skráð að þeir gætu hvorki notað (óþol, frábending eða skortur á svörun) bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) né colchicin. Greint var frá samhliða þvagsýrulækkandi meðferð hjá 42% sjúklinga við upphaf rannsóknar.

Samsettu aðalendapunktarnir voru: (i) styrkleikastig þvagsýrugigtarverkja (sjónrænn mælikvarði (VAS (visual analogue scale))) 72 klst. eftir skammt og (ii) tími fram að fyrsta nýja þvagsýrugigtarkasti.

Hjá heildarrannsóknarþýðinu var styrkleikastig verkja tölfræðilega marktækt lægra eftir 72 klst. hjá þeim sem fengu canakinumab 150 mg samanborið þá sem fengu triamcinolon acetóníð. Canakinumab dró einnig úr hættu á síðari köstum (sjá töflu 5).

Niðurstöður varðandi verkun hjá undirhópi sjúklinga, sem gátu hvorki notað bólgueyðandi gigtarlyf né colchicin og voru á þvagsýrulækkandi meðferð, sem ekki höfðu haft gagn af þvagsýrulækkandi meðferð eða máttu ekki fá þvagsýrulækkandi meðferð vegna frábendingar (N=101), voru í samræmi við niðurstöður varðandi heildarrannsóknarþýðið og munur var tölfræðilega marktækur, samanborið við triamcinolon acetóníð, á styrkleikastigi verkja eftir 72 klst. (-10,2 mm, p=0,0208) og minnkun hættu á síðari köstum (áhættuhlutfall 0,39, p=0,0047 eftir 24 vikur).

Niðurstöður varðandi verkun hjá þrengri undirhópi sem takmarkaðist við þá sem voru á þvagsýrulækkandi meðferð (N=62), eru sýndar í töflu 5. Meðferð með canakinumabi dró úr verkum og hættu á síðari köstum hjá sjúklingum á þvagsýrulækkandi meðferð, sem hvorki gátu notað bólgueyðandi gigtarlyf né colchicin, þó að munurinn sem fram kom á meðferðinni, samanborið við meðferð með triamcinolon acetóníði, væri ekki eins áberandi og hjá heildarrannsóknarþýðinu.

**Tafla 5 Verkun hjá heildarrannsóknarþýðinu og hjá undirhópi sjúklinga á þvagsýrulækkandi meðferð, sem hvorki gátu notað bólgueyðandi gigtarlyf né colchicin**

Endapunktur verkunar	Heildarrannsóknarþýði; N=454	Peir sem hvorki gátu notað bólgueyðandi gigtarlyf né colchicin; á þvagsýrulækkandi meðferð N=62
<b>Meðferð við þvagsýrugigtarköstum, metin eftir styrkleikastigi verkja (sjónrænum mælikvarða á verki (visual analogue scale (VAS))) eftir 72 klst.</b>		
Áætlaður munur samanborið við triamcinolon acetóníð, samkvæmt meðaltali minnstu kvaðrata Öryggisbil p-gildi, 1-hliða	-10,7 (-15,4; -6,0) p < 0,0001*	-3,8 (-16,7; 9,1) p=0,2798
<b>Minnkun hættu á síðari þvagsýrugigtarköstum metin eftir tímalengd fram að fyrsta nýja kasti (24 vikur)</b>		
Áhættuhlutfall miðað við triamcinolon acetóníð Öryggisbil p-gildi, 1-hliða	0,44 (0,32; 0,60) p < 0,0001*	0,71 (0,29; 1,77) p=0,2337
* Sýnir marktækt p-gildi ≤ 0,025		

Niðurstöður varðandi öryggi sýndu aukna tíðni aukaverkana canakinumabs samanborið við triamcinolon acetóníð, þar sem 66% samanborið við 53% sjúklinga greindu frá einhverri aukaverkun og 20% samanborið við 10% sjúklinga greindu frá sýkingu sem aukaverkun á 24 vikum.

#### *Aldraðir*

Á heildina litið var verkun, öryggi og þol canakinumabs hjá öldruðum sjúklingum ≥ 65 ára sambærilegt og hjá sjúklingum < 65 ára.

#### *Sjúklingar á þvagsýrulækkandi meðferð*

Í klínískum rannsóknum hefur canakinumab verið gefið á öruggan máta ásamt þvagsýrulækkandi meðferð. Hjá heildarrannsóknarþýðinu var meðferðarmunur ekki eins áberandi hjá sjúklingum á þvagsýrulækkandi meðferð, bæði með tilliti til minnkunar verkja og minnkunar hættu á síðari þvagsýrugigtarköstum, samanborið við sjúklinga sem ekki voru á þvagsýrulækkandi meðferð.

#### Ónæmissvörun

Mótefni gegn canakinumabi komu fram hjá um það bil 1,5% sjúklinga sem fengu meðferð með canakinumabi við CAPS, um það bil 3% sjúklinga sem fengu meðferð með canakinumabi við sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt og um það bil 2% sjúklinga sem fengu meðferð með canakinumabi við þvagsýrugigt. Engin hlutleysandi mótefni greindust. Ekkert augljóst samband kom fram milli myndunar mótefna og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Engin mótefni gegn canakinumabi komu fram hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF sem fengu 150 mg og 300 mg skammta í 16 vikna meðferð.

#### Börn

Markaðsleyfishafi hefur lokið fjórum rannsóknaráætlunum hjá börnum (Paediatric Investigation Plans) fyrir canakinumab (vegna CAPS, sjálfvakinnar fjölkerfa barnaliðagigtar, FMF – HIDS/MKD og TRAPS). Þessar lyfjaupplýsingar hafa verið uppfærðar til þess að ná yfir niðurstöður rannsókna með canakinumabi hjá börnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á canakinumab hjá öllum undirhópum barna við þvagsýrugigt (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### CAPS

#### Frásög

Hámarksþéttni canakinumabs í sermi ( $C_{max}$ ) náðist u.þ.b. 7 dögum eftir gjöf eins 150 mg skammts undir húð, hjá fullorðnum CAPS sjúklingum. Endanlegur helmingunartími var að meðaltali 26 dagar. Meðalgildi  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$ , eftir stakan 150 mg skammt undir húð, hjá dæmigerðum fullorðnum sjúklingi með CAPS (70 kg) voru 15,9 µg/ml og 708 µg\*sólarhring/ml. Heildaraðgengi canakinumabs sem gefið var undir húð var áætlað 66%. Mæligildi útsetningar fyrir lyfinu (svo sem  $AUC$  og  $C_{max}$ ) jukust hlutfallslega miðað við skammt á skammtabilinu 0,30 mg til 10,0 mg/kg þegar lyfið var gefið með innrennsli í bláæð og á bilinu 150 mg til 600 mg þegar lyfið var gefið með inndælingu undir húð. Áætluð gildi fyrir útsetningu við jafnvægi ( $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{ss,8w}$ ) eftir gjöf 150 mg undir húð (eða 2 mg/kg, tilgreint í sömu röð) á 8 vikna fresti voru lítillaga hærrí í þyngdarflokknum 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg\*sólarhring/ml) en í þyngdarflokkunum < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg\*sólarhring/ml) og > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg\*sólarhring/ml). Áætlað uppsöfnunarhlutfall var 1,3-falt eftir 6 mánaða gjöf 150 mg af canakinumabi undir húð á 8 vikna fresti.

#### Dreifing

Canakinumab binst IL-1 beta í sermi. Dreifingarrúmmál canakinumabs var mismunandi eftir líkamsþyngd. Áætlað var að það væri 6,2 lítrar hjá CAPS sjúklingi sem er 70 kg að þyngd.

#### Brotthvarf

Úthreinsun (apparent clearance) (CL/F) canakinumabs eykst eftir því sem líkamsþyngd er meiri. Hún var áætluð 0,17 l/dag hjá CAPS sjúklingi sem er 70 kg að þyngd og 0,11 l/dag hjá sjúklingi með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt sem er 33 kg. Eftir að tekið hafði verið tillit til mismunandi líkamsþyngdar, kom ekki fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum canakinumabs milli sjúklinga með CAPS og sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt.

Ekkert benti til hraðari úthreinsunar eða tímaháðrar breytingar á lyfjahvörfum canakinumabs eftir gjöf endurtekna skammta. Enginn munur kom fram á lyfjahvörfum m.t.t. kyns eða aldurs, eftir að leiðrétt var fyrir líkamsþyngd.

### TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Aðgengi hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF hefur ekki verið ákvarðað á óháðan hátt. Greinileg úthreinsun (CL/F) hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF sem vega 55 kg (0,14 l/dag) var sambærileg og hjá sjúklingum með CAPS sem vega 70 kg (0,17 l/dag). Greinilegt dreifingarrúmmál (V/F) var 4,96 l við 55 kg líkamsþyngd.

Eftir endurtekna gjöf canakinumabs 150 mg á 4 vikna fresti undir húð var áætluð lágmarksþéttni canakinumabs í viku 16 ( $C_{min}$ )  $15,4 \pm 6,6$  µg/ml. Áætlað  $AUC_{tau}$  við jafnvægi var  $636,7 \pm 260,2$  µg\*dag/ml.

### Stíllssjúkdómur (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stíllssjúkdómur hjá fullorðnum)

Aðgengi hefur ekki verið ákvarðað eitt og sér hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Úthreinsun á hvert kg líkamsþyngdar (CL/F á hvert kg) var sambærileg milli sjúklinga með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt og CAPS (0,004 l/dag á hvert kg). Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) á hvert kg (V/F á hvert kg) var 0,14 l/kg. Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum með Stíllssjúkdóm hjá fullorðnum benda til svipaðra lyfjahvarfa canakinumabs og hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt og öðrum sjúklingahópum.

Eftir endurtekna gjöf 4 mg/kg á 4 vikna fresti var uppsöfnunarhlutfall canakinumabs 1,6-falt hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Jafnvægi náðist eftir 110 daga. Heildar áætlað meðaltal ( $\pm$ staðalfrávik) fyrir  $C_{\min,ss}$  var  $14,7 \pm 8,8$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $36,5 \pm 14,9$   $\mu\text{g/ml}$  fyrir  $C_{\max,ss}$  og  $696,1 \pm 326,5$   $\mu\text{g} \cdot \text{sólarhring/ml}$  fyrir  $AUC_{ss,4w}$ .

$AUC_{ss,4w}$  var  $692$   $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$  í aldurshópnum 2-3 ára,  $615$   $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$  í aldurshópnum 4-5 ára,  $707$   $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$  í aldurshópnum 6-11 ára og  $742$   $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$  í aldurshópnum 12-19 ára. Þegar lagskipt var eftir þyngd kom fram lægra (30-40%) miðgildi útsetningar fyrir  $C_{\min,ss}$  (11,4 samanborið við  $19$   $\mu\text{g/ml}$ ) og  $AUC_{ss}$  (594 samanborið við  $880$   $\mu\text{g} \cdot \text{sólarhring/ml}$ ) hjá lægri þyngdarflokkinum ( $\leq 40$  kg) samanborið við hærri þyngdarflokkin ( $> 40$  kg).

Á grundvelli þýðisgreiningar skv. lyfjahvarfalíkani voru lyfjahvörf canakinumabs hjá ungmennum á aldrinum 16 til 20 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt svipuð og hjá sjúklingum yngri en 16 ára. Áætluð útsetning fyrir canakinumabi við jafnvægi við skammtinn 4 mg/kg (hámark 300 mg) hjá sjúklingum eldri en 20 ára var sambærileg og hjá sjúklingum yngri en 20 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt.

### Sjúklingar með þvagsýrugigt

Aðgengi hefur ekki verið ákvarðað eitt og sér hjá sjúklingum með þvagsýrugigt. Úthreinsun á hvert kg líkamsþyngdar (CL/F á hvert kg) var sambærileg milli sjúklinga með þvagsýrugigt og CAPS (0,004 l/sólarhring/kg). Meðalútsetning hjá dæmigerðum sjúklingi með þvagsýrugigt (93 kg), eftir stakan 150 mg skammt undir húð ( $C_{\max}$ :  $10,8$   $\mu\text{g/ml}$  og  $AUC_{\text{inf}}$ :  $495$   $\mu\text{g} \cdot \text{sólarhring/ml}$ ), var minni en hjá dæmigerðum 70 kg sjúklingi með CAPS ( $15,9$   $\mu\text{g/ml}$  og  $708$   $\mu\text{g} \cdot \text{sólarhring/ml}$ ). Þetta er í samræmi við það sem komið hefur fram varðandi aukningu á CL/F eftir því sem líkamsþyngd er meiri.

Áætlað uppsöfnunarhlutfall var 1,1-falt eftir gjöf 150 mg af canakinumabi undir húð á 12 vikna fresti.

### Börn

Hjá börnum 4 ára og eldri náðist hámarksþéttni canakinumabs 2 til 7 dögum ( $T_{\max}$ ) eftir gjöf eins skammts af 150 mg eða 2 mg/kg af canakinumabi, undir húð. Endanlegur helmingunartími var á bilinu 22,9 til 25,7 dagar, sem er sambærilegt við þá lyfjahvarfafræðilegu eiginleika sem fram koma hjá fullorðnum. Á grundvelli þýðisgreiningar skv. lyfjahvarfalíkani voru lyfjahvörf canakinumabs hjá börnum á aldrinum 2 til  $< 4$  ára svipuð og hjá sjúklingum 4 ára og eldri. Frásogshraði eftir gjöf undir húð var talinn minnka með aldri og virtist vera mestur hjá yngstu sjúklingunum. Í samræmi við það var  $T_{\max}$  styttri (3,6 dagar) hjá yngri sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt (2-3 ára) samanborið við eldri sjúklinga með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt (12-19 ára;  $T_{\max}$  6 dagar). Aðgengi ( $AUC_{ss}$ ) breyttist ekki.

Viðbótarlyfjahvarfagreining sýndi að lyfjahvörf canakinumabs hjá 6 börnum yngri en 2 ára með CAPS voru svipuð og lyfjahvörf hjá börnum á aldrinum 2-4 ára. Á grundvelli þýðisgreiningar skv. lyfjahvarfalíkani var áætluð útsetning eftir 2 mg/kg skammt sambærileg í öllum aldurshópum barna með CAPS, en var um það bil 40% minni hjá mjög léttum börnum (t.d. 10 kg) en hjá fullorðnum sjúklingum (150 mg skammtur). Þetta er í samræmi við meiri útsetningu sem fram kom hjá þyngri sjúklingum með CAPS.

Við TRAPS, HIDS/MKD og FMF voru útsetningarbreytur (lágþéttni) sambærilegar hjá öllum aldurshópum 2 til  $< 20$  ára eftir gjöf canakinumabs 2 mg/kg á 4 vikna fresti undir húð.

Lyfjahvörf eru svipuð hjá börnum með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt.

### Aldraðir

Byggt á úthreinsun og dreifingarrúmmáli, var enginn munur á lyfjahvörfum hjá öldruðum sjúklingum og fullorðnum sjúklingum  $< 65$  ára.



### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á kross-viðbrögðum, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á ónæmiskerfið, eiturverkunum á æxlun og þroska.

Formlegar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum canakinumabs hafa ekki farið fram.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Súkrósi  
Histidín  
Histidín hýdróklóríð einhýdrat  
Pólýsorbit 80

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir blöndun skal út frá örverufræðilegu sjónarmiði nota lyfið án tafar. Ef það er ekki notað tafarlaust er geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2°C - 8°C.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Stungulyfsstofn í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (húðað klóróbútýlgúmmí) og hettu sem smellt er af (ál).

Pakkningar innihalda 1 hettuglas, fjölpakkningar innihalda 4 (4x1) hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ilaris 150 mg stungulyfsstofn, lausn er í einnota hettuglösum til stakrar notkunar.

### Leiðbeiningar fyrir blöndun

Að viðhafðri smitgát er hvert hettuglas af canakinumabi blandað við stofuhita (að jafnaði 15°C til 25°C) með því að dæla 1 ml af vatni fyrir stungulyf með 1 ml sprautu og 18 G x 2 tommu (50 mm) nál. Hvirflið hettuglasinu rólega í 45° halla í u.þ.b. 1 mínútu og látið standa í u.þ.b. 5 mínútur. Hvolfið því næst hettuglasinu tíu sinnum. Forðist að snerta gúmmítappann með fingrunum ef mögulegt er. Látið standa í u.þ.b. 15 mínútur við stofuhita til þess að ná tærri eða örlítið skýjaðri lausn. Hristið ekki. Ekki má nota lyfið ef agnir eru til staðar í lausninni.

Sláið laust á hlið hettuglassins til þess að fjarlægja allan vökva af tappanum. Lausnin ætti að vera laus við sýnilegar agnir og tær eða örlítið skýjuð. Lausnin á að vera litlaus eða hugsanlega með örlitlum brún-gulum blæ. Ef lausnin er greinilega brún á ekki að nota hana. Ef lausnin er ekki notuð strax að lokinni blöndun skal geyma hana við 2°C til 8°C og nota innan 24 klukkustunda.

### Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Dragið gætilega upp það rúmmál sem nota skal samkvæmt þeim skammti sem á að gefa (0,1 ml til 1 ml) og gefið með inndælingu undir húð með 27 G x 0,5 tommu (13 mm) nál.

### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/564/001-002

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. október 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. júní 2019

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## 1. HEITI LYFS

Ilaris 150 mg/ml stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 150 mg af canakinumabi\*.

Hver ml af lausn inniheldur 150 mg af canakinumabi.

\* mannlegt einstofna mótefni framleitt í mergæxlis Sp2/0 frumum úr músum, með raðbrigða DNA erfðatækni

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær til ópallýsandi og litlaus eða örlítið brúngul.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Lotubundin hitaheilkenni (periodic fever syndromes)

Ilaris er ætlað til meðferðar við eftirfarandi lotubundnum hitaheilkennum með sjálfsbólgu (autoinflammatory periodic fever syndromes) hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 2 ára og eldri:

#### CAPS heilkenni (cryopyrin-associated periodic syndromes)

Ilaris er ætlað til meðferðar við CAPS heilkennum (cryopyrin-associated periodic syndromes) þ. á m.:

- Muckle-Wells heilkenni (Muckle-Wells syndrome (MWS)),
- Nýbura fjölkerfa bólgusjúkdómur (neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)) / langvinnt ungbarna taugakerfis, húðar og liða heilkenni (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA)),
- Alvarlegum gerðum af ættlægu kulda sjálfsbólgu heilkenni (familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)) / ættlægum kulda ofsakláða (familial cold urticaria (FCU)) sem birtast með einkennum umfram útbrot og ofsakláða af völdum kulda.

#### TRAPS heilkenni (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome)

Ilaris er ætlað til meðferðar við TRAPS heilkenni (tumour necrosis factor (TNF) receptor associated periodic syndrome).

#### HIDS heilkenni (hyperimmunoglobulin D syndrome)/MKD (mevalonate kinase deficiency)

Ilaris er ætlað til meðferðar við HIDS heilkenni (hyperimmunoglobulin D syndrome)/MKD (mevalonate kinase deficiency).

#### Arfgeng Miðjarðarhafssótt (familial Mediterranean fever - FMF)

Ilaris er ætlað til meðferðar við arfgengri Miðjarðarhafssótt (FMF). Ilaris á að gefa ásamt colchicini, ef við á.

Ilaris er einnig ætlað til meðferðar við:

### Stillssjúkdómi

Ilaris er ætlað til meðferðar við virkum Stillssjúkdómi þar með talið Stillssjúkdómi hjá fullorðnum (adult-onset Still's disease [AOSD]) og sjálfvakinni, fjölkerfa barnaliðagigt hjá sjúklingum 2 ára og eldri sem ekki hafa svarað á fullnægjandi hátt fyrri meðferð með bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID) og altækum barksterum. Gefa má Ilaris eitt sér eða ásamt metotrexati.

### Þvagsýrugigt (gouty arthritis)

Ilaris er ætlað til einkennabundinnar meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með tíð þvagsýrugigtarköst (að minnsta kosti 3 köst á síðustu 12 mánuðum) þegar frábending er fyrir notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og colchicins, þau þolast ekki eða veita ekki nægjanlega svörun, og þegar endurteknar meðferðarlotur með sterum eiga ekki við (sjá kafla 5.1).

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Hjá þeim sem eru með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stillssjúkdóm skal meðferð hafin af lækni með sérþekkingu og reynslu af greiningu og meðferð viðkomandi ábendingar og skal hann einnig hafa eftirlit með henni.

Hjá þeim sem eru með þvagsýrugigt skal læknirinn vera með reynslu af notkun líftæknilyfja og Ilaris skal gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

### Skammtar

#### CAPS: Fullorðnir, unglíngar og börn 2 ára og eldri

Ráðlagður upphafsskammtur af canakinumabi fyrir sjúklinga með CAPS er:

*Fullorðnir, unglíngar og börn  $\geq 4$  ára:*

- 150 mg fyrir sjúklinga sem eru  $> 40$  kg
- 2 mg/kg fyrir sjúklinga sem eru  $\geq 15$  kg og  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg fyrir sjúklinga sem eru  $\geq 7,5$  kg og  $< 15$  kg

*Börn 2 til  $< 4$  ára:*

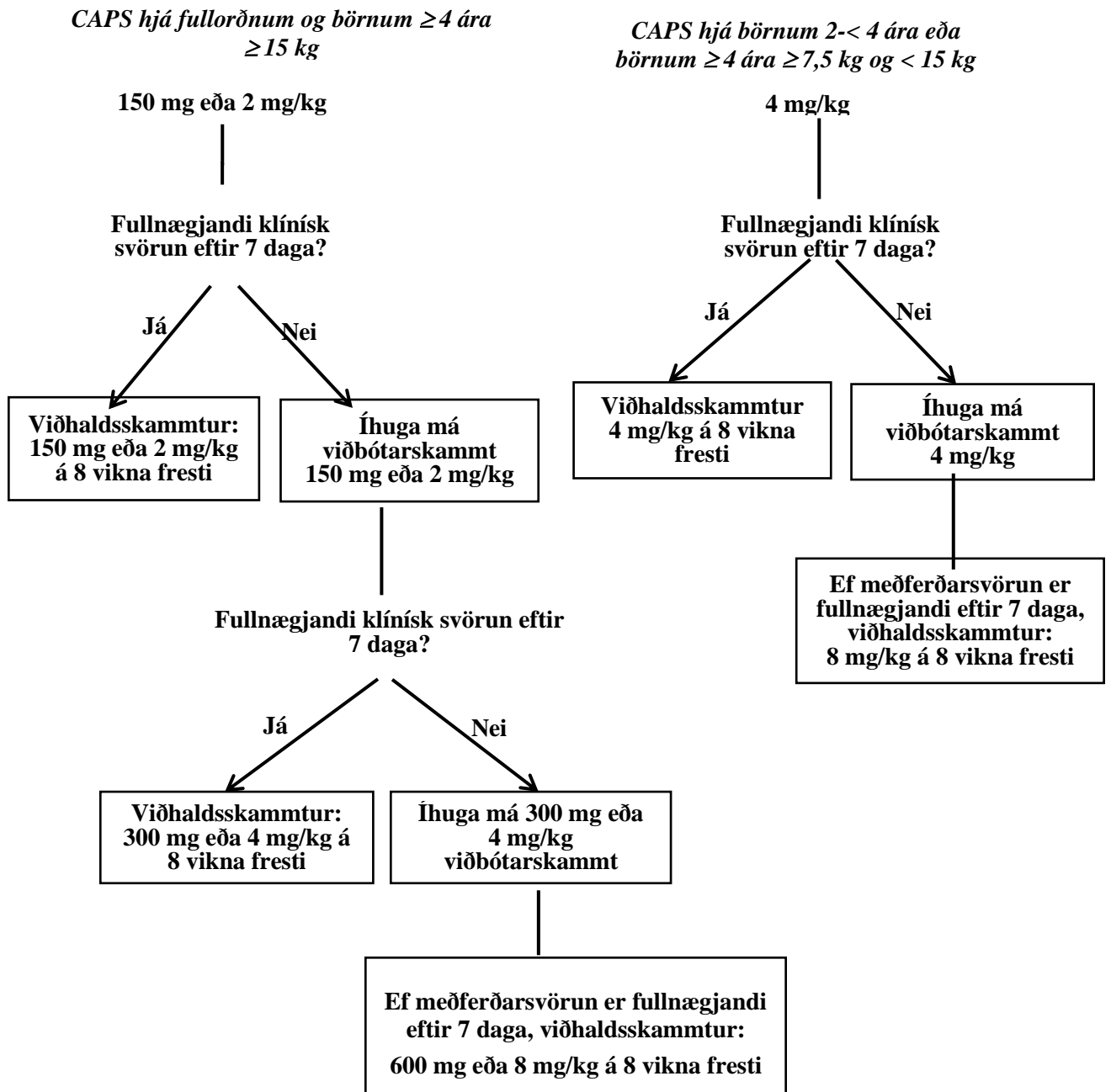
- 4 mg/kg fyrir sjúklinga sem eru  $\geq 7,5$  kg

Þessi skammtur er gefinn á átta vikna fresti í einu lagi með inndælingu undir húð.

Ef fullnægjandi klínísk svörun (útbrot og önnur almenn bólgueinkenni eru horfin) hefur ekki náðst 7 dögum eftir upphaf meðferðar hjá sjúklingum sem fengu upphafsskammt sem var 150 mg eða 2 mg/kg, má íhuga að gefa annan skammt af canakinumabi, 150 mg eða 2 mg/kg. Náist fullnægjandi meðferðarsvörun eftir það skal gefa stærri skammtana, 300 mg eða 4 mg/kg á 8 vikna fresti. Ef fullnægjandi klínísk svörun hefur ekki náðst 7 dögum eftir skammtastækkun má íhuga að gefa þriðja skammtinn af canakinumabi, 300 mg eða 4 mg/kg. Ef fullnægjandi meðferðarsvörun næst eftir það skal íhuga að halda meðferð áfram með hærri meðferðaráætluninni 600 mg eða 8 mg/kg á 8 vikna fresti, samkvæmt klínísku mati hjá hverjum og einum sjúklingi.

Hjá sjúklingum sem fá upphafsskammt sem er 4 mg/kg og fullnægjandi klínísk svörun hefur ekki náðst 7 dögum eftir að meðferð hefst, má íhuga að gefa annan 4 mg/kg skammt af canakinumabi. Ef fullnægjandi meðferðarsvörun næst eftir það, skal íhuga að halda meðferð áfram með hærri meðferðaráætluninni, 8 mg/kg á 8 vikna fresti, samkvæmt klínísku mati hjá hverjum og einum sjúklingi.

Klínísk reynsla af tíðari skömmtum en á 4 vikna fresti eða af skömmtum sem eru stærri en 600 mg eða 8 mg/kg er takmörkuð.



TRAPS, HIDS/MKD og FMF: Fullorðnir, unglíngar og börn 2 ára og eldri

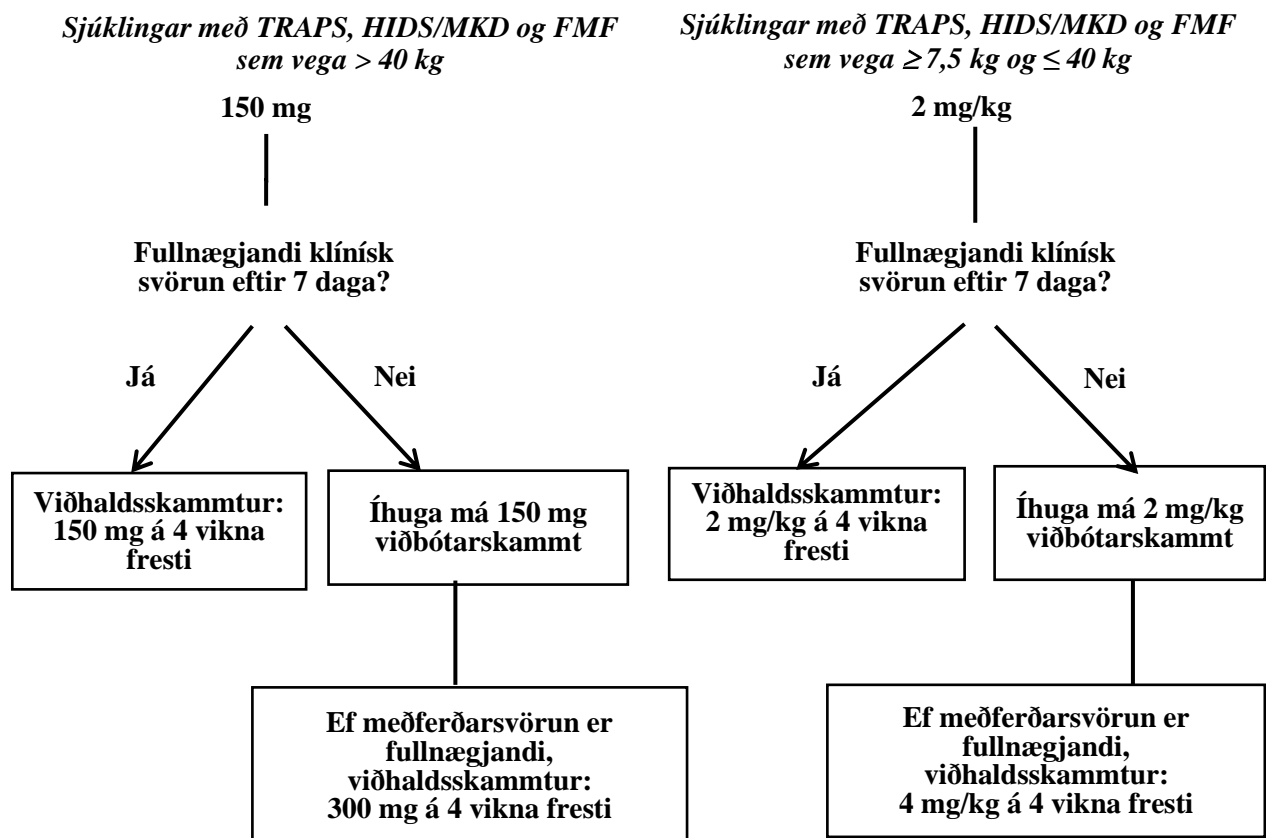
Ráðlagður upphafsskammtur canakinumabs hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF:

- 150 mg hjá sjúklingum sem vega > 40 kg
- 2 mg/kg hjá sjúklingum sem vega  $\geq 7,5$  kg og  $\leq 40$  kg

Þetta er gefið á 4 vikna fresti sem stakur skammtur með inndælingu undir húð.

Ef fullnægjandi klínískri svörun hefur ekki verið náð 7 dögum eftir að meðferð hófst má íhuga annan 150 mg eða 2 mg/kg skammt af canakinumabi. Ef full meðferðarsvörun næst eftir það skal gefa stærri skammtinn 300 mg (eða 4 mg/kg hjá sjúklingum sem vega  $\leq 40$  kg) á 4 vikna fresti.

Ef klínískur bati kemur ekki fram á lækningunni sem sér um meðferðina að endurmeta áframhaldandi meðferð með canakinumabi.



### Stillssjúkdómur (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

Ráðlagður skammtur af canakinumabi fyrir sjúklinga með Stillssjúkdóm sem eru  $\geq 7,5$  kg, er 4 mg/kg (allt að hámarki 300 mg), gefinn á fjögurra vikna fresti með inndælingu undir húð. Meðferðarlæknirinn skal endurskoða áframhaldandi meðferð með canakinumabi hjá sjúklingum sem ekki sýna klínísk batamerki.

### Þvagsýrugigt

Hefja skal meðferð við þvagsýrudreyra (hyperuricaemia) með viðeigandi þvagsýrulækkandi meðferð eða aðlaga meðferð þannig að sem bestur árangur náist. Nota skal canakinumab sem meðferð eftir þörfum við þvagsýrugigtarköstum.

Ráðlagður skammtur af canakinumabi handa fullorðnum sjúklingum með þvagsýrugigt er 150 mg, gefinn undir húð, sem stakur skammtur meðan á kasti stendur. Til að ná hámarksverkun skal gefa canakinumab eins fljótt og hægt er eftir að þvagsýrugigtarkast hefst.

Sjúklinga, sem ekki svara upphafsmeðferð, á ekki að meðhöndla aftur með canakinumabi. Hjá sjúklingum sem svara meðferð og þurfa á endurtekinni meðferð að halda, eiga að líða að minnsta kosti 12 vikur þangað til gefa má annan skammt af canakinumabi (sjá kafla 5.2).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Börn

##### *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun canakinumabs hjá sjúklingum yngri en 2 ára með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

##### *Sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun canakinumabs hjá sjúklingum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Engar upplýsingar liggja fyrir.

##### *Þvagsýrugigt*

Notkun canakinumabs á ekki við hjá börnum við ábendingunni þvagsýrugigt.

#### Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta.

#### Skert lifrarstarfsemi

Canakinumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

#### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er klínísk reynsla hjá slíkum sjúklingum takmörkuð.

### Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Heppilegir stungustaðir eru: Efri hluti læris, kviður, upphandleggur eða rasskinnar. Ráðlagt er að velja mismunandi stungustað við hverja inndælingu til að forðast eymsli. Forðast á skaddaða húð og svæði sem eru marín eða þakin útbrotum. Forðast skal inndælingu í örvef þar sem það getur valdið ófullnægjandi útsetningu fyrir canakinumabi.

Hvert hettuglas er einnota fyrir einn og sama sjúkling og inniheldur stakan skammt.

Eftir viðeigandi þjálfun í notkun rétrar inndælingartækni, geta sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra gefið canakinumab inndælingu, ef læknirinn telur það viðeigandi og hefur eftirlit með sjúklingnum eftir því sem þörf er á (sjá kafla 6.6).

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Virkar, alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Sýkingar

Canakinumab tengist aukinni tíðni alvarlegra sýkinga. Því á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um sýkingu á meðan meðferð með canakinumabi stendur yfir og eftir að henni lýkur. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir gefa sjúklingum með sýkingar, sögu um endurteknar sýkingar eða undirliggjandi sjúkdóma sem geta útsett þá fyrir sýkingum, canakinumab.

*Meðferð við CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stillssjúkdómi (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)*

Hvorki má hefja meðferð með canakinumabi né halda henni áfram hjá sjúklingum með virka sýkingu sem þarfnast lækni meðferðar.

*Meðferð við þvagsýrugigt*

Ekki má gefa canakinumab meðan virk sýking er til staðar.

Ekki er mælt með samhliða notkun canakinumabs og TNF-hemla, þar sem hún gæti aukið hættu á alvarlegum sýkingum (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum óvenjulegra sýkinga eða tækifærissýkinga (þ.m.t. ýrumyglu (aspergillosis), ódæmigerðri mýkóbakteríusýkingu, ristli) meðan á meðferð með canakinumabi stóð. Ekki er hægt að útiloka að um orsakasamhengi við canakinumab sé að ræða.

#### Skimun fyrir berklum

Hjá u.þ.b. 12% CAPS sjúklinga sem prófaðir voru með PPD (purified protein derivative) húðprófi í klínískum rannsóknum, var niðurstaðan jákvæð í endurteknum prófum, þegar þeir voru á meðferð með canakinumabi, án klínískra einkenna um dulda eða virka berklasýkingu.

Ekki er þekkt hvort notkun interleukín-1 (IL-1) hemla svo sem canakinumabs auki hættuna á endurvirkjun berkla. Áður en meðferð hefst á að rannsaka alla sjúklinga, bæði með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Hjá fullorðnum sjúklingum sérstaklega, á þetta mat að fela í sér nákvæma sjúkrasögu. Viðeigandi skimunarrannsóknir (t.d. tuberculin húðpróf, interferon gamma próf (interferon gamma release assay) og röntgenmynd af lungum) skal gera hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Fylgjast á náið með einkennum berkla meðan á meðferð með canakinumabi stendur og eftir að henni lýkur. Ráðleggja skal öllum sjúklingum að leita til læknis ef einkenni sem benda til berkla (t.d. viðvarandi hósti, þyngdartap, lítillaga hækkaður líkamshiti) gera vart við sig meðan á meðferð með canakinumabi stendur. Ef PPD próf verður jákvætt eftir að hafa verið neikvætt, sérstaklega hjá sjúklingum í áhættuhópi, skal íhuga notkun annarra aðferða til skimunar fyrir berklasýkingu.



## Daufkyrningafæð og hvítornafæð

Daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga (absolute neutrophil count) [ANC] < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l) og hvítornafæð hafa komið fram við notkun lyfja sem hamla IL-1, þ. á m. canakinumab. Ekki á að hefja meðferð með canakinumabi hjá sjúklingum með daufkyrningafæð eða hvítornafæð. Mælt er með því að fjöldi hvítra blóðkorna, þar með talið daufkyrninga, sé metinn áður en meðferð er hafin og aftur eftir 1 til 2 mánuði. Við langvinna eða endurtekna meðferð er einnig ráðlagt að meta fjölda hvítra blóðkorna reglulega meðan á meðferðinni stendur. Fáí sjúklingur daufkyrningafæð eða hvítornafæð á að fylgjast náið með fjölda hvítra blóðkorna og íhuga að hætta meðferðinni.

## Illkynja sjúkdómar

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með canakinumabi. Hættan á tilkomu illkynja sjúkdóma í tengslum við meðferð með mótefni gegn interleukíni (IL)-1 er óþekkt.

## Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum af völdum canakinumabmeðferðar. Meirihluti þessara tilvika var ekki alvarlegur. Meðan á klínískum rannsóknum á canakinumabi stóð, hjá yfir 2.600 sjúklingum, komu hvorki bráðaofnæmislík viðbrögð né bráðaofnæmisviðbrögð fram sem rekja mátti til meðferðar með canakinumabi. Þó er ekki hægt að útiloka hættuna á alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þar sem þau eru ekki óalgeng af próteinum til inndælingar (sjá kafla 4.3).

## Lifrarstarfsemi

Tímabundin tilvik hækkunar transamínasa eða bilirubíns, án einkenna, hafa komið fram hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

## Bólusetningar

Engin gögn liggja fyrir um hættuna á smiti af völdum lifandi (veiklaðs) bóluefnis hjá sjúklingum sem fá canakinumab. Því má ekki gefa lifandi bóluefni samhliða meðferð með canakinumabi nema ávinningur sé greinilega meiri en áhættan (sjá kafla 4.5).

Áður en meðferð með canakinumabi er hafin er ráðlagt að jafnt fullorðnir sem börn fái allar bólusetningar eins og við á, þar á meðal pneumókokka bóluefni og inflúensubóluefni (sjá kafla 4.5).

## Stökkbreyting á NLRP3 erfðavísinum hjá sjúklingum með CAPS

Klínísk reynsla hjá sjúklingum með CAPS, sem ekki hafa staðfesta stökkbreytingu á NLRP3 erfðavísinum, er takmörkuð.

## Stórátfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome) hjá sjúklingum með Stillssjúkdóm (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

Stórátfrumuvirkjunarheilkenni er þekktur lífshættulegur sjúkdómur sem getur komið fram hjá sjúklingum með gigtarsjúkdóma, einkum Stillssjúkdóm. Ef fram kemur stórátfrumuvirkjunarheilkenni, eða ef grunur er um slíkt, skal hefja mat og meðferð eins fljótt og hægt er. Læknar skulu vera vakandi fyrir einkennum sýkingar eða versnun Stillssjúkdóms, því þekkt er að slíkt getur stuðlað að stórátfrumuvirkjunarheilkenni. Samkvæmt reynslu úr klínískum rannsóknum virðist canakinumab ekki auka tíðni stórátfrumuvirkjunarheilkennis hjá sjúklingum með Stillssjúkdóm, en ekki er hægt að draga endanlega ályktun.

## Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) hjá sjúklingum á meðferð með Ilaris, einkum hjá sjúklingum með fjölkerfa barnaliðagigt (sJIA). Sjúklinga sem fá lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum gæti þurft að leggja inn á sjúkrahús því ástandið getur verið banvænt. Ef teikn og einkenni um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum eru til staðar og önnur möguleg orsök kemur ekki til greina á ekki að gefa Ilaris á ný og íhuga aðra meðferð.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Milliverkanir milli canakinumabs og annarra lyfja hafa ekki verið rannsakaðar með formlegum rannsóknum.

Aukin tíðni alvarlegra sýkinga hefur verið sett í samband við gjöf annars IL-1 hemils í samsettri meðferð með TNF hemlum. Ekki er mælt með notkun canakinumabs ásamt TNF hemlum þar sem slík notkun getur aukið líkur á alvarlegum sýkingum.

Tjáning CYP450 lifrarensíma getur verið bæld af cýtókínunum sem örva langvinna bólgu, svo sem interleukín-1 beta (IL-1 beta). Því getur tjáning CYP450 aukist þegar meðferð með öflugum cýtókínhemlum, svo sem canakinumabi, er hafin. Þetta hefur klíníska þýðingu fyrir CYP450 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul þar sem aðlaga þarf skammta einstaklingsbundið. Við upphaf meðferðar með canakinumabi hjá sjúklingum sem eru á meðferð með þessari tegund lyfja þarf að fylgjast með meðferðarsvörum eða styrk virka efnisins og aðlaga skammta lyfsins einstaklingsbundið eins og þörf krefur.

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lifandi bólusetningar á sjúklinga sem eru á meðferð með canakinumabi eða hvort lifandi bóluefni valdi því að þeir smiti aðra. Því má ekki gefa lifandi bóluefni samhliða canakinumabi nema ávinningur sé greinilega meiri en áhættan. Sé þörf á bólusetningu með lifandi bóluefni eftir að meðferð með canakinumabi er hafin er mælt með því að láta líða að minnsta kosti 3 mánuði frá síðustu canakinumab sprautu og að þeirri næstu (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður rannsókna hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sýndi að stakur 300 mg skammtur af canakinumabi hafði ekki áhrif á innleiðslu mótefnasvörunar og hversu lengi hún varði eftir bólusetningu með influensubóluefni eða bóluefni gegn meningókokkum sem byggist á sykurtengdu próteini.

Niðurstöður 56-vikna, opinnar rannsókna hjá sjúklingum 4 ára og yngri með CAPS sýndi að allir sjúklingar sem fengu hefðbundnar barnabólusetningar með dauðum bóluefnum mynduðu verndandi mótefnamagn.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með canakinumabi stendur og í allt að 3 mánuði eftir síðasta skammt.

#### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun canakinumabs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda ekki til neinna beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa m.t.t. eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3). Áhættan fyrir fósttrið/móðurina er óþekkt. Konur sem eru þunguðar eða hafa í hyggju að verða þunguðar eiga því einungis að fá meðferð eftir ítarlegt ávinnings/áhættumat.

Dýrarannsóknir benda til þess að canakinumab fari yfir fylgju og sé greinanlegt í fóstroinu. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum en þar sem canakinumab er ónæmisglóbúlín af flokki G (IgG1) er búist við að það fari yfir fylgju hjá mönnum. Klínísk áhrif þessa eru ekki þekkt. Hinsvegar er notkun lifandi bóluefna hjá nýburum sem hafa verið útsettir fyrir canakinumabi á meðgöngu ekki ráðlögð í 16 vikur eftir síðasta skammt af canakinumabi sem móðirin fékk fyrir barnsfæðingu. Konum sem fá meðferð með canakinumabi á meðgöngu skal bent á að upplýsa viðkomandi heilbrigðisstarfsfólk áður en nýburinn fær bólusetningu af einhverju tagi.

### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort canakinumab útskilst í brjóstamjólk. Ákvörðun um hvort hafa eigi barn á brjósti meðan á canakinumabmeðferð stendur á því aðeins að taka eftir ítarlegt ávinnings/áhættumat.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að nagdýramótefni gegn IL-1 beta hjá nagdýrum barst til músarunga á spena og hafði engin óæskileg áhrif á þroska þeirra (sjá kafla 5.3).

### Frjósemi

Formlegar rannsóknir á mögulegum áhrifum canakinumabs á frjósemi manna hafa ekki verið gerðar. Canakinumab hafði engin áhrif á frjósemispætti karlkyns marmoset apa (*C. jacchus*). Nagdýramótefni gegn IL-1 beta hjá nagdýrum hafði engin óæskileg áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns músum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Ilaris hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðferð með Ilaris getur valdið sundli/svima eða máttleysi (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem finna fyrir slíkum einkennum meðan á meðferð með Ilaris stendur eiga að bíða þar til þau hverfa alveg áður en þeir aka eða nota vélar.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á þáttum er varða öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar voru sýkingar, einkum í efri hluta öndunarvegjar. Engin áhrif á tegund eða tíðni aukaverkana komu fram við meðferð til lengri tíma.

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum á meðferð með canakinumabi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum hjá sjúklingum á meðferð með canakinumabi (sjá kafla 4.4).

### Aukaverkanir teknar saman í töflu

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraakerfa- og tíðniflokkun. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi máta: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Listi yfir aukaverkanir**

<b>MedDRA Lífæraflokkun</b>	<b>Ábendingar: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, sjálfvakin fjölkerfa barnaliðagigt, þvagsýrugigt</b>
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. lungnabólga, berkjubólga, influensa, veirusýking, skútabólga, nefslímubólga, kokbólga, hálskirtlabólga, nefkoksbólga, sýking í efri öndunarvegi) Eyrnabólga Húðbeðsbólga Maga- og garnabólga Þvagfærasýking
Algengar	Hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl/svimi
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Verkur ofarlega í kvið <sup>1</sup>
Sjaldgæfar	Maga-vélindabakflæðissjúkdómur <sup>2</sup>
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Mjög algengar	Liðverkir <sup>1</sup>
Algengar	Verkir í stoðkerfi <sup>1</sup> Bakverkur <sup>2</sup>
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Preyta/þróttleysi <sup>2</sup>
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Mjög algengar	Minnkuð úthreinsun kreatíníns um nýru <sup>1,3</sup> Próteinmiga <sup>1,4</sup> Hvítfrumnafæð <sup>1,5</sup>
Algengar	Daufkyrningafæð <sup>5</sup>
Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð <sup>5</sup>
<sup>1</sup> Hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt <sup>2</sup> Hjá sjúklingum með þvagsýrugigt <sup>3</sup> Byggt á áætlaðri kreatínínúthreinsun, flestar voru tímabundnar <sup>4</sup> Flest tilvikin gáfu til kynna skammvinnt snefilmagn að 1+ á prófstrimli fyrir próteini í þvagi <sup>5</sup> Sjá frekari upplýsingar hér á eftir	

**Stillssjúkdómur (sjálfvakin fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)**

***Heildargreining (pooled analysis) á sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómi hjá fullorðnum***

Alls fengu 445 sjúklingar með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt á aldrinum 2 til < 20 ára canakinumab í klínískum rannsóknum, þar á meðal 321 sjúklingur á aldrinum 2 til < 12 ára, 88 sjúklingar á aldrinum 12 til < 16 ára og 36 sjúklingar á aldrinum 16 til < 20 ára. Heildargreining á öryggi hjá öllum sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt sýndi að hjá undirhóp ungmenna á aldrinum 16 til < 20 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt var öryggi canakinumabs í samræmi við það sem kom fram hjá sjúklingum yngri en 16 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Upplýsingar um öryggi canakinumabs hjá sjúklingum með Stillssjúkdóm hjá fullorðnum í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (GDE01T) hjá 36 fullorðnum sjúklingum (á aldrinum 22 til 70 ára) voru svipaðar og hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Langtímaupplýsingar og óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum með CAPS

Meðan á klínískum rannsóknum með canakinumabi, hjá sjúklingum með CAPS, stóð reyndust meðalgildi hækka fyrir blóðrauða og lækka fyrir hvít blóðkorn, daufkyrninga og blóðflögur.

Hækkunar á transamínösum hafa mjög sjaldan átt sér stað hjá sjúklingum með CAPS.

Væg, einkennalaus hækkun á bilirubíni í sermi hefur átt sér stað hjá sjúklingum með CAPS, sem voru á meðferð með canakinumab, án samhliða hækkunar á transamínösum.

Í opnum langtímarannsóknum þar sem skammtar voru stækkaðir, var oftast greint frá sýkingum (maga- og þarmabólgu, öndunarferasýkingu og sýkingu í efri hluta öndunarvegjar), uppköstum og sundli, hjá hópnum sem fékk 600 mg eða 8 mg/kg, en hópnum sem fengu aðra skammta.

### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF

#### Daufkyrningar

Þótt  $\geq 2$ . stigs fækkun daufkyrninga hafi komið fram hjá 6,5% sjúklinga (algengt) og 1. stigs fækkun hafi komið fram hjá 9,5% sjúklinga var hún yfirleitt tímabundin og daufkyrningatengd sýking hefur ekki verið tilgreind sem aukaverkun.

#### Blóðflögur

Þótt fækkun blóðflagna ( $\geq 2$ . stigs) hafi komið fram hjá 0,6% sjúklinga hefur blæðing ekki verið tilgreind sem aukaverkun. Væg og tímabundin 1. stigs fækkun blóðflagna kom fram hjá 15,9% sjúklinga án blæðingatengdra aukaverkana.

### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt

#### Blóðmeinafræði

Í heildarrannsóknarferlinu varðandi sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt var greint frá tímabundinni fækkun hvítra blóðkorna niður í  $\leq 0,8$  x lægstu eðlileg mörk (LLN) hjá 33 sjúklingum (16,5%).

Í heildarrannsóknarferlinu varðandi sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt var greint frá tímabundinni minnkun heildarfjölda daufkyrninga niður í færri en  $1 \times 10^9/l$  hjá 12 sjúklingum (6,0%).

Í heildarrannsóknarferlinu varðandi sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt kom fram tímabundin fækkun blóðflagna ( $<$  lægstu eðlileg mörk) hjá 19 sjúklingum (9,5%).

#### ALAT/ASAT

Í heildarrannsóknarferlinu varðandi sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt var greint frá háum gildum ALAT og/eða ASAT  $> 3$  x hæstu eðlileg mörk (ULN) hjá 19 sjúklingum (9,5%).

### Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður hjá sjúklingum með þvagsýrugigt

#### Blóðmeinafræði

Greint var frá fækkun hvítra blóðkorna niður í  $\leq 0,8$  x lægstu eðlileg mörk (LLN) hjá 6,7% sjúklinga sem fengu meðferð með canakinumabi samanborið við 1,4% þeirra sem fengu meðferð með triamcinolon acetóníði. Greint var frá fækkun heildarfjölda daufkyrninga (ANC) niður í innan við  $1 \times 10^9/l$  hjá 2% sjúklinga í samanburðarrannsóknunum. Einnig komu fram einstök tilvik þar sem heildarfjöldi daufkyrninga var  $< 0,5 \times 10^9/l$  (sjá kafla 4.4).

Væg ( $<$  lægstu eðlileg mörk (LLN) og  $> 75 \times 10^9/l$ ) og tímabundin fækkun blóðflagna kom oftast fram (12,7%) hjá sjúklingum með þvagsýrugigt sem fengu canakinumab í klínískum samanburðarrannsóknum með samanburði við virkt lyf en hjá þeim sem fengu samanburðarlyfið (7,7%).

### *Þvagsýra*

Aukning á magni þvagsýru (0,7 mg/dl eftir 12 vikur og 0,5 mg/dl eftir 24 vikur) kom fram eftir meðferð með canakinumabi í samanburðarrannsóknum á þvagsýrugigt. Í annarri rannsókn, hjá sjúklingum sem voru að byrja á þvagsýrulækkandi meðferð, kom ekki fram aukning á þvagsýru. Aukning þvagsýru kom ekki fram í klínískum rannsóknnum hjá sjúklingum sem voru með liðbólgu af öðrum toga en þvagsýrugigt (sjá kafla 5.1).

### *ALAT/ASAT*

Hækkun meðaltals og miðgildis alanín transamínasa (ALAT) um 3,0 ein./l og 2,0 ein./l, tilgreint í sömu röð, og meðaltals og miðgildis aspartat transamínasa (ASAT) um 2,7 ein./l og 2,0 ein./l, tilgreint í sömu röð, frá upphafi rannsóknarinnar og þar til henni lauk, kom fram hjá hópnum sem fengu meðferð með canakinumabi samanborið við hópinn (hópana) sem fengu meðferð með triamcinolon acetóníði, hins vegar var tíðni klínískt marktækra breytinga ( $\geq 3$  x hæstu eðlileg mörk) meiri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með triamcinolon acetóníði (2,5% fyrir bæði ASAT og ALAT) en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með canakinumabi (1,6% fyrir ALAT og 0,8% fyrir ASAT).

### *Þríglýseríðar*

Í klínískum rannsóknnum á þvagsýrugigt, með samanburði við virkt lyf, var aukning þríglýseríða að meðaltali 33,5 mg/dl hjá sjúklingum sem fengu meðferð með canakinumabi samanborið við lítilla minnkun um -3,1 mg/dl hjá þeim sem fengu triamcinolon acetóníð. Aukning þríglýseríða,  $> 5$  x hæstu eðlileg mörk (ULN), kom fram hjá 2,4% sjúklinga sem fengu canakinumab og 0,7% þeirra sem fengu triamcinolon acetóníð. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

### Langtímaupplýsingar úr áhorfsrannsókn

Samtals 243 sjúklingar með CAPS (85 börn á aldrinum  $\geq 2$  til  $\leq 17$  ára og 158 fullorðnir sjúklingar  $\geq 18$  ára) fengu meðferð með canakinumabi við reglubundna klíníska notkun í langtímaskráningarrannsókn (meðallengd útsetningar fyrir canakinumabi var 3,8 ár). Upplýsingar um öryggi canakinumabs sem komu fram í kjölfar langtímameðferðar við þessar aðstæður voru í samræmi við það sem komið hefur fram í íhlotandi rannsóknnum hjá sjúklingum með CAPS.

### Börn

Alls voru 80 börn með CAPS (2-17 ára) sem fengu canakinumab í íhlotandi rannsóknnum. Á heildina litið var enginn klínískt mikilvægur munur á öryggi og þoli fyrir canakinumabi hjá börnum samanborið við CAPS hópinn í heild (sem í voru bæði fullorðnir sjúklingar og börn, N=211), þ.m.t. heildartíðni og alvarleiki sýkinga. Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar voru algengasta skráða aukaverkunin.

Að auki var lagt mat á 6 börn yngri en 2 ára í lítilli, opinni klínískri rannsókn. Öryggi canakinumabs virtist svipað og hjá sjúklingum 2 ára og eldri.

Í 16 vikna rannsókn fengu 102 sjúklingar (2-17 ára) með TRAPS, HIDS/MKD og FMF canakinumab. Á heildina litið var enginn klínískt þýðingarmikill munur á öryggi og þoli canakinumabs hjá börnum og öðru þýði.

### Aldraðir

Enginn marktækur munur á öryggi hefur komið fram hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Reynsla af ofskömmun sem greint hefur verið frá er takmörkuð. Í fyrstu klínískum rannsóknum fengu sjúklingar og heilbrigðir sjálfboðaliðar skammta sem voru allt að 10 mg/kg, í bláæð eða undir húð, án vísbendinga um bráða eitrun.

Eigi ofskömmun sér stað er mælt með því að fylgjast með sjúklingi með tilliti til einkenna aukaverkana og viðeigandi meðferð við einkennum hafin tafarlaust.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukín hemlar, ATC-flokkur: L04AC08

#### Verkunarháttur

Canakinumab er fullkomlega mannlegt einstofna mótefni gegn manna interleukíni-1 beta (IL-1 beta) af IgG1/κ ísógerð. Canakinumab binst sértækt, með mikilli sækni, við manna IL- beta og kemur í veg fyrir líffræðilega verkun manna IL-1 beta með því að blokka tengingu þess við IL-1 viðtaka og koma þannig í veg fyrir IL-1 beta örvaða virkjun erfðavísa og myndun bólgumiðla.

#### Lyfhrif

##### CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Í klínískum rannsóknum sýna sjúklingar með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF sem hafa offramleiðslu IL- beta sem ekki hefur náðst stjórn á, skjóta og viðvarandi svörun við meðferð með canakinumabi, þ.e. há gildi rannsóknarniðurstaðna viðmiðunarþátta eins og CRP og SAA (amylóíð A í sermi), mikill fjöldi daufkyrninga og blóðflagna, og fjöldi hvítra blóðkorna varð fljótt aftur eðlilegur.

##### Stillssjúkdómur (sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

Stillssjúkdómur hjá fullorðnum og sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt eru alvarlegir sjálfsofnæmisbólgujúkdómar (autoinflammatory diseases), sem kvikna vegna meðfædds ónæmis fyrir tilstilli bólguhvetjandi (pro-inflammatory) cýtókína, fyrst og fremst IL-beta.

Algeng einkenni sjálfvakinnar fjölkerfa barnaliðagigtar og Stillssjúkdóms hjá fullorðnum eru hiti, útbrot, lifrar- og miltisstækkun, eitlastækkunir, fjölmálubólga (polyserositis) og liðbólga. Meðferð með canakinumabi leiddi til hraðrar og viðvarandi breytingar til batnaðar á bæði einkennum frá liðum og altækum einkennum sjálfvakinnar fjölkerfa barnaliðagigtar ásamt marktækri fækkun bólginnar liða, skjótri hitalækkun og fækkun bráðastigspróteina (acute phase reactants) hjá meirihluta sjúklinga (sjá kaflann „Verkun og öryggi“).

##### Þvagsýrugigt

Þvagsýrugigtarkast orsakast af úrat (monosodium urate monohydrate) kristöllum í liðum og vefjum umhverfis þá, sem valda því að stórátfrumurnar fara að mynda IL-1 beta fyrir tilstilli „NALP3 bólgufloka (inflammasome)“ fléttunnar. Virkjun stórátfrumna og samfarandi offramleiðsla á IL-1 beta veldur bráðri, sársaukafullri bólgusvörun. Aðrir þættir sem virkja náttúrulega ónæmiskerfið, svo sem innrænir örvar (endogenous agonists) toll-líkra viðtaka, geta átt þátt í virkjun umritunar á IL-1 beta geninu, sem veldur þvagsýrugigtarkasti. Eftir meðferð með canakinumabi dregur fljótt úr bólguvísunum CRP eða SAA og einkennum bráðrar bólgu (t.d. verkjum, þrota, roða) í viðkomandi lið.

## Verkun og öryggi

### CAPS

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun canakinumabs hjá samtals 211 sjúklingum, fullorðnum og börnum, með CAPS á mismunandi alvarlegu stigi og með mismunandi svipgerðir (þ.m.t. FCAS/FCU, MWS, og NOMID/CINCA). Aðeins sjúklingar með staðfesta NLRP3 stökkbreytingu voru teknir inn í lykilrannsóknina.

Í I/II. stigs rannsókninni, hafði canakinumab skjóta verkun, en einkenni hurfu eða voru klínískt marktækt í rénun innan sólarhrings frá gjöf lyfsins. Rannsóknaniðurstöður s.s. há CRP og SAA gildi, aukinn fjöldi daufkyrninga og blóðflagna náðu hratt eðlilegum gildum, innan nokkurra daga frá inndælingu canakinumabs.

Lykilrannsóknin samanstóð af 48-vikna fjölsetra rannsókn í þremur hlutum, þ.e. 8-vikna, opnu tímabili (I. hluti), 24-vikna lyfjalaus tímabili slembiraðaðrar, tvíblindrar samanburðarrannsóknar með lyfleysu (II. hluti) og 16-vikna opnu tímabili (III. hluti). Markmið meðferðarinnar var að meta verkun, öryggi og þol fyrir canakinumabi (150 mg eða 2 mg/kg á 8 vikna fresti) hjá sjúklingum með CAPS.

- I. hluti: Hjá 97% sjúklinga náðist fullkomin svörun við canakinumabi, bæði klínískt og samkvæmt líffræðilegum mæligildum (skilgreind sem annars vegar heildarmat læknis á að sjálfsöfnæmisbólgu og húðsjúkdómur  $\leq$  í lágmarki og hins vegar að CRP eða SAA gildi  $< 10$  mg/l), innan 7 daga frá upphafi meðferðar. Marktækur bati átti sér stað skv. klínísku mati læknis á virkni sjálfsöfnæmisbólgujúkdóms: heildarmati á virkni sjálfsöfnæmisbólgujúkdóms, mati á húðsjúkdómi (ofsakláða), liðverkjum, vöðvaverkjum, höfuðverk/mígreni, augnslímhúðarbólgu, þreytu/lasleika, mati á öðrum tengdum einkennum og mati sjúklings á einkennum.
- II. hluti: Á lyfjalaus tímabilinu í lykilrannsókninni var aðalendapunkturinn skilgreindur sem sá hluti sjúklinga sem fengu bakslag/versnun: versnun átti sér ekki stað hjá neinum sjúklinganna (0%) sem fengu canakinumab skv. slembiröðun, samanborið við 81% sjúklinganna sem fengu lyfleysu skv. slembiröðun.
- III. hluti: Sjúklingar sem fengu lyfleysu í II. hluta og versnuðu náðu aftur og viðhéldu klínískri svörun og ónæmisfræðilegri svörun eftir að þeir fengu canakinumab í opinni framhalds rannsókn.

**Tafla 2 Samantekt á virkni í III. stigs rannsókn, lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu á lyfjalaus tímabili (II. hluti)**

III. stigs rannsókn, lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu á lyfjalaus tímabili (II. hluti)			
	Canakinumab N=15 n(%)	Lyfleysa N=16 n(%)	p-gildi
<b>Aðalendapunktur (einkenni versna)</b>			
Hlutfall sjúklinga með versnun einkenna í II. hluta	0 (0%)	13 (81%)	$< 0,001$
<b>Bólguvísar*</b>			
CRP (C-reactive protein) mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$< 0,001$
SAA (Serum amyloid A) mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002

\* meðalbreyting (miðgildi) frá upphafi II. hluta



Gerðar voru tvær opnar, III. stigs langtímarannsóknir án samanburðar. Önnur rannsóknin var gerð á öryggi, þoli og verkun canakinumabs hjá sjúklingum með CAPS. Heildartímalengd meðferðar var á bilinu 6 mánuðir til 2 ár. Hin rannsóknin var opin rannsókn á canakinumabi sem gerð var til að meta verkun og öryggi hjá japönskum CAPS sjúklingum í 24 vikur, með framlengingarfasa í allt að 48 vikur. Meginmarkmiðið var að greina hve stórt hlutfall sjúklinga var án bakslags eftir 24 vikur, að meðtöldum þeim sjúklingum sem skammtar voru stækkaðir hjá.

Í samanlagðri greiningu á verkun í þessum tveimur rannsóknum náðu 65,6% sjúklinga, sem ekki höfðu fengið meðferð með canakinumabi áður, fullnægjandi svörun af 150 mg eða 2 mg/kg og 85,2% sjúklinga náðu fullnægjandi svörun af einhverjum skammti. Af sjúklingunum sem fengu 600 mg eða 8 mg/kg (eða jafnvel meira), náðu 43,8% fullnægjandi svörun. Færri sjúklingar á aldrinum 2 til < 4 ára náðu fullnægjandi svörun (57,1%) en eldri börn og fullorðnir sjúklingar. Af sjúklingunum sem náðu fullnægjandi svörun, var svörunin viðvarandi, án bakslags hjá 89,3%.

Reynsla m.t.t. einstakra sjúklinga sem náðu fullnægjandi svörun eftir að skammtar voru stækkaðir í 600 mg (8 mg/kg) á 8 vikna fresti bendir til þess að stærri skammtur geti gagnast sjúklingum sem ná ekki fullnægjandi svörun eða viðvarandi svörun af ráðlögðum skömmtum (150 mg eða 2 mg/kg fyrir sjúklinga  $\geq 15$  kg og  $\leq 40$  kg). Stærri skammtar voru oftast gefnir sjúklingum á aldrinum 2 til < 4 ára og sjúklingum með NOMID/CINCA einkenni samanborið við FCAS eða MWS.

Gerð var 6 ára áhorfsrannsókn til að gefa upplýsingar um langtímaöryggi og –verkun canakinumabmeðferðar hjá börnum og fullorðnum með CAPS við reglubundna klíníska notkun. Rannsóknin tók til 243 sjúklinga með CAPS (þar með talið 85 sjúklinga yngri en 18 ára). Sjúkdómsvirkni var flokkuð sem ekki til staðar eða væg/miðlungsmikil hjá meira en 90% sjúklinga á öllum tímápunktum rannsóknarinnar eftir upphafsgildi, og miðgildi sermisfræðilegra merkja um bólgu (CRP og SAA) voru eðlileg (< 10 mg/lítur) á öllum tímápunktum eftir upphafsgildi. Þrátt fyrir að breyta þyrfti skammti hjá um það bil 22% sjúklinga sem fengu canakinumab var aðeins lítið hlutfall sjúklinga (1,2%) sem hætti meðferð með canakinumabi vegna skorts á meðferðaráhrifum.

### *Börn*

Íhlutandi CAPS rannsóknirnar á canakinumabi tóku í heild til 80 barna á aldursbilinu 2 til 17 ára (u.þ.b. helmingur þeirra fékk meðferð skv.mg/kg). Í heild var enginn klínískt mikilvægur munur á virkni, öryggi og þoli fyrir canakinumabi hjá börnum samanborið við CAPS heildarhópinn. Hjá meirihluta barna dró úr klínískum einkennum og gildi bólguvísa (t.d. SAA og CRP) lækkuðu.

Gerð var 56- vikna opin rannsókn til að meta verkun, öryggi og hversu vel canakinumab þoldist hjá börnum með CAPS  $\leq 4$  ára. Lagt var mat á sautján sjúklinga (þar með talið 6 sjúklinga yngri en 2 ára) með því að nota upphafsskammta á bilinu 2-8 mg/kg eftir þyngd sjúklingsins. Með rannsókninni var einnig lagt mat á áhrif canakinumabs á myndun mótefna gegn hefðbundnum barnabóluefnum. Enginn munur á öryggi og verkun kom fram hjá sjúklingum yngri en 2 ára samanborið við sjúklinga 2 ára og eldri. Allir sjúklingar sem fengu hefðbundnar barnabólusetningar með dauðum bóluefnum (N=7) mynduðu verndandi mótefnamagn.

### TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Sýnt var fram á verkun og öryggi canakinumabs við meðferð á TRAPS, HIDS/MKD og FMF í stakri III. stigs lykilrannsókn, í fjórum hlutum (N2301) sem samanstóð af þremur hópum með mismunandi sjúkdóma.

- I. hluti: Sjúklingar í hverjum sjúkdómahóp 2 ára og eldri tóku þátt í 12 vikna skimunartímabili þar sem þeir voru metnir með tilliti til tíma þar til sjúkdómur blossar upp.
- II. hluti: Sjúklingar með sjúkdóm sem hafði blossað upp var slembiraðað í 16 vikna tvíblint samanburðarmeðferðartímabil með lyfleysu og fengu annaðhvort 150 mg canakinumab (2 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega  $\leq$  40 kg) undir húð eða lyfleysu á 4 vikna fresti. Sjúklingar  $>$  28 daga og  $<$  2 ára fengu að fara beint í opinn hóp í II. hluta rannsóknarinnar án slembivala (og voru útilokaðir frá aðalverkunargreiningu).
- III. hluti: Sjúklingum sem luku 16 vikna meðferð og voru taldir hafa svarað meðferð var slembiraðað á ný í 24 vikna, tvíblint tímabil (withdrawal period) þar sem þeir fengu annaðhvort canakinumab 150 mg (2 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega  $\leq$  40 kg) undir húð eða lyfleysu á 8 vikna fresti.
- IV. hluti: Allir sjúklingar í III. hluta sem fengu canakinumab voru taldir hæfir til að taka þátt í 72 vikna opnu framlengdu meðferðartímabili.

Alls tóku 185 sjúklingar 28 daga og eldri þátt og alls 181 sjúklingi 2 ára og eldri var slembiraðað í II. hluta rannsóknarinnar.

Aðalendapunktur verkunar slembaða meðferðartímabilsins (II. hluti) var hlutfall þeirra sem svöruðu innan hvers hóps og hjöðnun varð á köstum samkvæmt kvarða (index disease flare) dag 15 og sjúkdómur blossaði ekki upp að nýju það sem eftir var 16 vikna meðferðartímabilsins (skilgreint sem full svörun). Hjöðnun á köstum samkvæmt kvarða var skilgreint sem PGA (Physician's Global Assessment) á sjúkdómsvirkniskor  $<$  2 (lítillsháttar eða enginn sjúkdómur) og CRP innan eðlilegra marka ( $\leq$  10 mg/l) eða minnkun  $\geq$  70% miðað við upphafsgildi. Nýtt kast var skilgreint sem PGA skor  $\geq$  2 (vægur, meðalmikill eða verulegur sjúkdómur) og CRP  $\geq$  30 mg/l. Aðrir endapunktur sem allir byggjast á niðurstöðum eftir 16 vikur (lok II. hluta) tóku til hlutfalls sjúklinga sem náðu PGA skori  $<$  2, hlutfalls sjúklinga með ónæmisfræðilegt sjúkdómshlé (skilgreint sem CRP  $\leq$  10 mg/l) og hlutfalls sjúklinga þar sem SAA gildi hafði færst í eðlilegt horf (skilgreint sem SAA  $\leq$  10 mg/l).

Varðandi aðalendapunkt verkunar sýndi canakinumab yfirburði miðað við lyfleysu í öllum þremur sjúkdómahópunum. Canakinumab hafði einnig yfirburði varðandi verkun miðað við lyfleysu fyrir aðra endapunkta PGA  $<$  2 og CRP  $\leq$  10 mg/l hjá öllum þremur hópunum. Hjá herra hlutfalli sjúklinga hafði SAA færst í eðlilegt horf ( $\leq$  10 mg/l) í viku 16 með canakinumabmeðferð miðað við lyfleysu hjá öllum þremur hópunum, með tölfræðilega marktækum mun hjá sjúklingum með TRAPS (sjá töflu 3 með rannsóknaniðurstöðum hér á eftir).

**Tafla 3 Samantekt á verkun í III. stigs slembaðri lykilrannsókn, meðferðartímabil með samanburði við lyfleysu (II. hluti)**

<b>III. stigs slembuð lykilrannsókn, meðferðartímabil með samanburði við lyfleysu (II. hluti)</b>			
	Canakinumab n/N (%)	Lyfleysa n/N (%)	p-gildi
<b>Aðalendapunktur (sjúkdómskast) – Hlutfall sjúklinga þar sem hjöðnun varð á köstum samkvæmt kvarða (index disease flare) dag 15 og sjúkdómur blossaði ekki upp að nýju það sem eftir var 16 vikna meðferðartímabilsins</b>			
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*
<b>Aukaendapunktur (merki um sjúkdóm og bólgu)</b>			
PGA (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**
CRP (C-reactive 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**
SAA (amylóíð A í sermi) ≤ 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=fjöldi sjúklinga sem svara; N=fjöldi sjúklinga sem hægt er að meta			
* vísar til tölfræðilegs marktækis (einhliða) við 0,025 gildi byggt á Fisher exact prófi			
** vísar til tölfræðilegs marktækis (einhliða) við 0,025 gildi byggt á líkani með aðfallsgreiningu hlutfalla fyrir meðferðarhóp og upphafsgildi PGA, CRP eða SAA, sem skýribreytur fyrir hvern hóp			

#### Skammtaaukning

Í II. hluta rannsóknarinnar fengu sjúklingar á meðferð með canakinumabi sem voru með þráláta sjúkdómsvirkni 150 mg (eða 2 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega ≤ 40 kg) til viðbótar fyrsta mánuðinn. Þennan viðbótarskammt mátti gefa strax 7 dögum eftir fyrsta meðferðarskammt. Allir sjúklingar sem fengu skammtaaukningu héldu áfram á auknum 300 mg skammti (eða 4 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega ≤ 40 kg) á 4 vikna fresti.

Hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun eftir fyrsta skammt kom fram í könnunargreiningu á aðalendapunkti að skammtaaukning fyrsta mánuðinn í 300 mg (eða 4 mg/kg) á 4 vikna fresti bætti enn frekar stjórn á köstum, dró úr sjúkdómsvirkni og CRP og SAA gildi færðust í eðlileg horf.

#### Börn:

Tveir sjúklingar, > 28 daga en < 2 ára, með HIDS/MKD sem ekki var slembiraðað tóku þátt í rannsókninni og fengu canakinumab. Hjá öðrum sjúklingnum var hjöðnun á köstum samkvæmt kvarða (index flare) dag 15 eftir að hafa fengið einn stakan skammt af canakinumabi 2 mg/kg en meðferð var hætt eftir þennan fyrsta skammt vegna alvarlegra aukaverkana (blóðfrumnafæð og lifrabilun). Við upphaf rannsóknarinnar var þessi sjúklingur með sögu um sjálfvakta blóðflagnafæð (immune thrombocytopenic purpura) og virkan sjúkdóm afbrigðilegrar lifrarstarfsemi. Hinn sjúklingurinn fékk 2 mg/kg upphafsskammt af canakinumabi og 2 mg/kg í viku 3 til viðbótar og skammtur var aukinn í viku 5 og fékk sjúklingur 4 mg/kg á 4 vikna fresti til loka II. hluta rannsóknarinnar. Hjöðnun sjúkdómskasta var náð í viku 5 og engin ný köst komu fram til loka II. hluta rannsóknarinnar (vika 16).

### Stillssjúkdómur (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

#### Sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt

Lagt var mat á verkun canakinumabs til meðferðar við virkri sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt í tveimur III. stigs lykilrannsóknnum (G2305 og G2301). Sjúklingarnir sem teknir voru inn í rannsóknina voru á aldrinum 2 til < 20 ára (meðalaldur 8,5 ár og meðaltími sem sjúklingarnir höfðu verið með sjúkdóminn var 3,5 ár við upphaf) og voru með virkan sjúkdóm, skilgreint sem  $\geq 2$  liðir með virkri liðbólgu, hiti og hækkad CRP.

#### *Rannsókn G2305*

Rannsókn G2305 var slembuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 4 vikur þar sem lagt var mat á skammtímaverkun canakinumabs hjá 84 sjúklingum sem var slembiraðað þannig að þeir fengu stakan 4 mg/kg (allt að 300 mg) skammt af canakinumabi eða lyfleysu. Meginmarkmið var að meta hlutfall sjúklunga á 15. degi sem náði að minnsta kosti 30% bætingu samkvæmt svörunarviðmiðum varðandi börn sem félag bandarískra gigtarlækna hefur sett fram (American College of Rheumatology (ACR)) sem voru aðlöguð þannig að ekki var tekið tillit til hita. Meðferð með canakinumabi hafði bætt svörun samkvæmt öllum ACR fyrir börn á 15. og 29. degi, samanborið við lyfleysu (tafla 4).

**Tafla 4 Svörun samkvæmt ACR fyrir börn og staða sjúkdóms á 15. og 29. degi**

	Dagur 15		Dagur 29	
	Canakinumab N=43	Lyfleysa N=41	Canakinumab N=43	Lyfleysa 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%
Óvirkur sjúkdómur	33%	0%	30%	0%
Meðferðarmunur fyrir öll ACR skor var marktækur ( $p \leq 0,0001$ )				

Niðurstöður fyrir þætti aðlagaðs ACR fyrir börn sem fól í sér altæka þætti og liðbólguþætti, voru í samræmi við heildarniðurstöður ACR svörunar. Á 15. degi var miðgildi breytinga frá grunnildri varðandi fjölda liða með virka liðbólgu -67% og takmarkaða hreyfingu -73% fyrir canakinumab (N=43), samanborið við miðgildi breytingar sem var 0% og 0% fyrir lyfleysu, talið í sömu röð, (N=41). Meðalbreyting á verkjaskori sjúklungs (0-100 mm sjónrænn mælikvarði (visual analogue scale) á 15. degi var -50,0 mm fyrir canakinumab (N=43) samanborið við +4,5 mm fyrir lyfleysu (N=25). Hjá sjúklingum á meðferð með canakinumabi var meðalbreyting á verkjaskori í samræmi (consistent) á 29. degi.

#### *Rannsókn G2301*

Rannsókn G2301 var slembuð, tvíblind, fráhrvarfsrannsókn með samanburði við lyfleysu á forvörn með canakinumabi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn blossi upp. Rannsóknin samanstóð af tveimur hlutum með tveimur óháðum aðalendapunktum (árangursríkri niðurtröppun stera og tíma fram að því að sjúkdómurinn blossar upp). Í I. hluta (opinn) voru 177 sjúklingar skráðir til þátttöku og fengu 4 mg/kg (allt að 300 mg) af canakinumabi sem var gefið á 4 vikna fresti í allt að 32 vikur. Sjúklingar í II. hluta (tvíblindur) fengu annaðhvort canakinumab 4 mg/kg eða lyfleysu á 4 vikna fresti þar til komið höfðu fram 37 tilvik þess að sjúkdómurinn blossaði upp.

#### *Minnkun barksteraskammta:*

Af þeim samtals 128 sjúklingum sem voru á meðferð með barksterum. þegar þeir hófu þátttöku í I. hluta, reyndu 92 að minnka skammta barkstera. Fimmtíu og sjö (62%) af þeim 92 sjúklingum sem reyndu að minnka skammtanna tókst að minnka barksteraskammtinn og 42 (46%) hættu á meðferð með barksterum.

### *Tími fram að því að sjúkdómurinn blossar upp:*

Sjúklingar á meðferð með canakinumabi í II. hluta voru í 64% minni hættu á að sjúkdómurinn blossaði upp samanborið við þá sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall 0,36; 95% CI: 0,17 til 0,75;  $p=0,0032$ ). Á eftirlitstímanum (í allt að 80 vikur) blossaði sjúkdómurinn ekki upp hjá 63 af þeim 100 sjúklingum sem hófu þátttöku í II. hluta, hvort sem þeir fengu lyfleysu eða canakinumab.

### *Heilsutengdar niðurstöður og niðurstöður varðandi lífsgæði í rannsóknum G2305 og G2301*

Meðferð með canakinumabi leiddi til klínískt marktækrar bætingar á líkamlegri færni og lífsgæðum. Í rannsókn G2305 var bæting samkvæmt CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) með aðferð minnstu kvaðrata 0,69 fyrir canakinumab samanborið við lyfleysu sem þýðir 3,6 faldur lágmarksmunur af klínísku mikilvægi sem er 0,19 ( $p=0,0002$ ). Miðgildi bætingar frá grunnildi til loka I. hluta í rannsókn G2301 var 0,88 (79%). Greint var frá tölfræðilega marktækri bætingu samkvæmt skori „Child Health Questionnaire-PF50“ fyrir canakinumab samanborið við lyfleysu í rannsókn G2305 (líkamleg  $P=0,0012$ ; sálfélagsleg vellíðan  $p=0,0017$ ).

### *Heildargreining (pooled analysis) á verkun*

Niðurstöður varðandi fyrstu 12 vikur meðferðar með canakinumabi úr rannsóknum G2305, G2301 og framhaldsrannsókninni voru teknar saman til að meta varanleika verkunar. Þessar niðurstöður sýndu álíka bætingu frá grunnildi fram að 12. viku á svörun samkvæmt aðlöguðu ACR fyrir börn og hlutum þess og kom fram í samanburðarrannsókninni með lyfleysu (G2305). Á 12. viku voru aðlöguðu barna ACR30, 50, 70, 90 og 100: 70%, 69%, 49% og 30%, talið í sömu röð, og 28% sjúklinganna voru með óvirkan sjúkdóm ( $N=178$ ).

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum, þrátt fyrir að þær séu takmarkaðar, benda til þess að sjúklingar sem ekki svara meðferð með tocilizumabi eða anakinra geti svarað meðferð með canakinumabi.

### *Rannsókn G2301E1*

Verkunin sem kom fram í rannsóknum G2305 og G2301 var viðvarandi í opinni langtímaframhaldsrannsókn G2301E1. Af þeim 270 sjúklingum í rannsókninni sem voru með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt, höfðu 147 sjúklingar áður fengið meðferð með canakinumabi í rannsókn G2305 eða G2301 (hópur I) og 123 sjúklingar höfðu ekki fengið canakinumab áður (hópur II). Hjá sjúklingum í hópi I var miðgildi meðferðartíma 3,2 ár (allt að 5,2 ár) og hjá sjúklingum í hópi II var miðgildi meðferðartíma 1,8 ár (allt að 2,8 ár). Í framhaldsrannsókninni fengu allir sjúklingar canakinumab 4 mg/kg (allt að hámarki 300 mg) á 4 vikna fresti. Í báðum hópum fengu sjúklingar sem svöruðu meðferðinni og voru stöðugir (skilgreint afturvirkir sem  $ACR \geq 90$  aðlagð fyrir börn) og þurftu ekki samhliða barksterameðferð að minnka skammt canakinumabs í 2 mg/kg á 4 vikna fresti (62/270; 23%).

### *Rannsókn G2306*

Rannsókn G2306 var opin rannsókn til að meta hversu lengi meðferðarsvörun varði þegar skammtar canakinumabs voru minnkaðir (2 mg/kg á 4 vikna fresti) eða tíminn milli skammtanna lengdur (4 mg/kg á 8 vikna fresti) hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt sem fengu meðferð með canakinumabi 4 mg/kg á 4 vikna fresti. Sjötíu og fimm sjúklingum á aldrinum 2 til 22 ára þar sem sjúkdómurinn hélst óvirkur í að minnsta kosti 6 mánuði í röð (klínískt sjúkdómshlé) á meðferð með canakinumabi einu sér, þar með talið sjúklingar þar sem sjúkdómurinn náðist að haldast óvirkur þegar samhliða barksterameðferð og/eða meðferð með metotrexati var hætt í að minnsta kosti 4 vikur, var slembiraðað þannig að þeir fengu canakinumab 2 mg/kg á 4 vikna fresti ( $N=38$ ) eða canakinumab 4 mg/kg á 8 vikna fresti ( $N=37$ ). Eftir 24 vikur náðist hjá 71% (27/38) sjúklinga sem fengu minni skammtinn (2 mg/kg á 4 vikna fresti) og 84% (31/37) sjúklinga sem fengu skammtinn með lengra millibili (4 mg/kg á 8 vikna fresti) að halda sjúkdómnum óvirkum í 6 mánuði. Hjá sjúklingunum sem voru í klínísku sjúkdómshléi og héldu áfram að minnka skammtinn (1 mg/kg á 4 vikna fresti) eða lengja tímann á milli skammta enn frekar (4 mg/kg á 12 vikna fresti) náðist hjá 93% (26/28) og 91% (30/33) sjúklinganna, tilgreint í sömu röð, að halda sjúkdómnum óvirkum í 6 mánuði. Sjúklingum sem náðist að halda sjúkdómnum óvirkum hjá í 6 mánuði til viðbótar á þessum minnstu skömmtum var leyft að hætta á meðferð með canakinumabi. Í heild gátu 33% (25/75) sjúklinganna, sem var slembiraðað þannig að þeir fengu minni skammta eða lengri tími leið á milli skammta, hætt á meðferð með canakinumabi og viðhaldið sjúkdómnum óvirkum í 6 mánuði. Tíðni aukaverkana hjá báðum

meðferðarhópunum var svipuð og tíðnin hjá sjúklingum á meðferð með canakinumabi 4 mg/kg á 4 vikna fresti.

#### *Stillssjúkdómur hjá fullorðnum*

Verkun canakinumab 4 mg/kg (allt að hámarki 300 mg) sem gefið var sjúklingum með Stillssjúkdóm hjá fullorðnum á 4 vikna fresti í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 36 sjúklingum (22 til 70 ára), var sambærileg við það sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Í rannsókn GDE01T var herra hlutfall sjúklinga (12/18, 66,7%) í canakinumab hópnum sem sýndi > 1,2 bætingu frá grunnildi í DAS28-ESR (Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate) eftir 12 vikur en í lyfleysuhópnum (7/17; 41,2%), sem ekki náði því að vera tölfræðilega marktækt (líkindahlutfall 2,86; meðferðarmunur [%] 25,49 [95% CI: 9,43; 55,80]). Eftir 4 vikur, höfðu 7 af 18 sjúklingum (38,9%) á meðferð með canakinumabi þegar náð sjúkdómshléi skv. DAS28-ESR samanborið við 2 af 17 sjúklingum (11,8%) á lyfleysu. Þessar upplýsingar eru í samræmi við niðurstöður heildargreiningar á verkun hjá 418 sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt sem sýndu að verkun canakinumabs hjá undirhópi sjúklinga með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt á aldrinum 16 til < 20 ára (n=34) var í samræmi við verkun sem kom fram hjá sjúklingum yngri en 16 ára (n=384).

#### *Þvagsýrugigt*

Sýnt var fram á verkun canakinumabs í meðferð við bráðum þvagsýrugigtarköstum í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við virkt lyf, hjá sjúklingum með tíð þvagsýrugigtarköst ( $\geq 3$  köst á síðustu 12 mánuðum), sem ekki gátu notað bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eða colchicin (vegna frábendinga, óþols eða verkunarbrests). Rannsóknirnar stóðu í 12 vikur og var fylgt eftir með 12 vikna tvíblindri framhaldsrannsókn. Samtals fengu 225 sjúklingar meðferð með canakinumabi 150 mg undir húð og 229 sjúklingar fengu meðferð með triamcinolon acetóníði 40 mg í vöðva við upphaf rannsóknarinnar og eftir það þegar þeir fengu nýtt kast. Meðalfjöldi þvagsýrugigtarkasta á undangengnum 12 mánuðum var 6,5. Yfir 85% sjúklinganna voru með samhliða sjúkdóm, þar með talið háþrýsting (60%), sykursýki (15%), blóðþurrðarhjartasjúkdóm (12%) og  $\geq 3$ . stigs langvinnan nýrnasjúkdóm (25%). Hjá u.þ.b. einum þriðja sjúklinganna (76 [33,8%]) í hópnum sem fékk canakinumab og 84 [36,7%] í hópnum sem fékk triamcinolon acetóníð var skráð að þeir gætu hvorki notað (óþol, frábending eða skortur á svörun) bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) né colchicin. Greint var frá samhliða þvagsýrulækkandi meðferð hjá 42% sjúklinga við upphaf rannsóknar.

Samsettu aðalendapunktarnir voru: (i) styrkleikastig þvagsýrugigtarverkja (sjónrænn mælikvarði (VAS (visual analogue scale))) 72 klst. eftir skammt og (ii) tími fram að fyrsta nýja þvagsýrugigtarkasti.

Hjá heildarrannsóknarþýðinu var styrkleikastig verkja tölfræðilega marktækt lægra eftir 72 klst. hjá þeim sem fengu canakinumab 150 mg samanborið þá sem fengu triamcinolon acetóníð. Canakinumab dró einnig úr hættu á síðari köstum (sjá töflu 5).

Niðurstöður varðandi verkun hjá undirhópi sjúklinga, sem gátu hvorki notað bólgueyðandi gigtarlyf né colchicin og voru á þvagsýrulækkandi meðferð, sem ekki höfðu haft gagn af þvagsýrulækkandi meðferð eða máttu ekki fá þvagsýrulækkandi meðferð vegna frábendingar (N=101), voru í samræmi við niðurstöður varðandi heildarrannsóknarþýðið og munur var tölfræðilega marktækur, samanborið við triamcinolon acetóníð, á styrkleikastigi verkja eftir 72 klst. (-10,2 mm, p=0,0208) og minnkun hættu á síðari köstum (áhættuhlutfall 0,39, p=0,0047 eftir 24 vikur).

Niðurstöður varðandi verkun hjá þrengri undirhópi sem takmarkaðist við þá sem voru á þvagsýrulækkandi meðferð (N=62), eru sýndar í töflu 5. Meðferð með canakinumabi dró úr verkum og hættu á síðari köstum hjá sjúklingum á þvagsýrulækkandi meðferð, sem hvorki gátu notað bólgueyðandi gigtarlyf né colchicin, þó að munurinn sem fram kom á meðferðinni, samanborið við meðferð með triamcinolon acetóníði, væri ekki eins áberandi og hjá heildarrannsóknarþýðinu.

**Tafla 5** Verkun hjá heildarrannsóknarþýðinu og hjá undirhópi sjúklinga á þvagsýrulækkandi meðferð, sem hvorki gátu notað bólgueyðandi gigtarlyf né colchicin

Endapunktur verkunar	Heildarrannsóknarþýði; N=454	Peir sem hvorki gátu notað bólgueyðandi gigtarlyf né colchicin; á þvagsýrulækkandi meðferð N=62
<b>Meðferð við þvagsýrugigtarköstum, metin eftir styrkleikastigi verkja (sjónrænum mælikvarða á verki (visual analogue scale (VAS))) eftir 72 klst.</b>		
Áætlaður munur samanborið við triamcinolon acetóníð, samkvæmt meðaltali minnstu kvaðrata Öryggisbil	-10,7	-3,8
p-gildi, 1-hliða	(-15,4; -6,0) p < 0,0001*	(-16,7; 9,1) p=0,2798
<b>Minnkun hættu á síðari þvagsýrugigtarköstum metin eftir tímalengd fram að fyrsta nýja kasti (24 vikur)</b>		
Áhættuhlutfall miðað við triamcinolon acetóníð	0,44	0,71
Öryggisbil	(0,32; 0,60) p < 0,0001*	(0,29; 1,77) p=0,2337
p-gildi, 1-hliða		
* Sýnir marktækt p-gildi ≤ 0,025		

Niðurstöður varðandi öryggi sýndu aukna tíðni aukaverkana canakinumabs samanborið við triamcinolon acetóníð, þar sem 66% samanborið við 53% sjúklinga greindu frá einhverri aukaverkun og 20% samanborið við 10% sjúklinga greindu frá sýkingu sem aukaverkun á 24 vikum.

#### *Aldraðir*

Á heildina litið var verkun, öryggi og þol canakinumabs hjá öldruðum sjúklingum ≥ 65 ára sambærilegt og hjá sjúklingum < 65 ára.

#### *Sjúklingar á þvagsýrulækkandi meðferð*

Í klínískum rannsóknum hefur canakinumab verið gefið á öruggan máta ásamt þvagsýrulækkandi meðferð. Hjá heildarrannsóknarþýðinu var meðferðarmunur ekki eins áberandi hjá sjúklingum á þvagsýrulækkandi meðferð, bæði með tilliti til minnkunar verkja og minnkunar hættu á síðari þvagsýrugigtarköstum, samanborið við sjúklinga sem ekki voru á þvagsýrulækkandi meðferð.

#### Ónæmissvörun

Mótefni gegn canakinumabi komu fram hjá um það bil 1,5% sjúklinga sem fengu meðferð með canakinumabi við CAPS, um það bil 3% sjúklinga sem fengu meðferð með canakinumabi við sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt og um það bil 2% sjúklinga sem fengu meðferð með canakinumabi við þvagsýrugigt. Engin hlutleysandi mótefni greindust. Ekkert augljóst samband kom fram milli myndunar mótefna og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Engin mótefni gegn canakinumabi komu fram hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF sem fengu 150 mg og 300 mg skammta í 16 vikna meðferð.

#### Börn

Markaðsleyfishafi hefur lokið fjórum rannsóknaráætlunum hjá börnum (Paediatric Investigation Plans) fyrir canakinumab (vegna CAPS, sjálfvakinnar fjölkerfa barnaliðagigtar, FMF – HIDS/MKD og TRAPS). Þessar lyfjaupplýsingar hafa verið uppfærðar til þess að ná yfir niðurstöður rannsókna með canakinumabi hjá börnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á canakinumab hjá öllum undirhópum barna við þvagsýrugigt (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### CAPS

#### Frásög

Hámarksþéttni canakinumabs í sermi ( $C_{max}$ ) náðist u.þ.b. 7 dögum eftir gjöf eins 150 mg skammts undir húð, hjá fullorðnum CAPS sjúklingum. Endanlegur helmingunartími var að meðaltali 26 dagar. Meðalgildi  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$ , eftir stakan 150 mg skammt undir húð, hjá dæmigerðum fullorðnum sjúklingi með CAPS (70 kg) voru 15,9  $\mu\text{g/ml}$  og 708  $\mu\text{g}^*\text{sólarhring/ml}$ . Heildaraðgengi canakinumabs sem gefið var undir húð var áætlað 66%. Mæligildi útsetningar fyrir lyfinu (svo sem  $AUC$  og  $C_{max}$ ) jukust hlutfallslega miðað við skammt á skammtabilinu 0,30 mg til 10,0 mg/kg þegar lyfið var gefið með innrennsli í bláæð og á bilinu 150 mg til 600 mg þegar lyfið var gefið með inndælingu undir húð. Áætluð gildi fyrir útsetningu við jafnvægi ( $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{ss,8w}$ ) eftir gjöf 150 mg undir húð (eða 2 mg/kg, tilgreint í sömu röð) á 8 vikna fresti voru lítillaga hærrí í þyngdarflokknum 40-70 kg (6,6  $\mu\text{g/ml}$ , 24,3  $\mu\text{g/ml}$ , 767  $\mu\text{g}^*\text{sólarhring/ml}$ ) en í þyngdarflokkunum < 40 kg (4,0  $\mu\text{g/ml}$ , 19,9  $\mu\text{g/ml}$ , 566  $\mu\text{g}^*\text{sólarhring/ml}$ ) og > 70 kg (4,6  $\mu\text{g/ml}$ , 17,8  $\mu\text{g/ml}$ , 545  $\mu\text{g}^*\text{sólarhring/ml}$ ). Áætlað uppsöfnunarhlutfall var 1,3-falt eftir 6 mánaða gjöf 150 mg af canakinumabi undir húð á 8 vikna fresti.

#### Dreifing

Canakinumab binst IL-1 beta í sermi. Dreifingarrúmmál canakinumabs var mismunandi eftir líkamsþyngd. Áætlað var að það væri 6,2 lítrar hjá CAPS sjúklingi sem er 70 kg að þyngd.

#### Brotthvarf

Úthreinsun (apparent clearance) (CL/F) canakinumabs eykst eftir því sem líkamsþyngd er meiri. Hún var áætluð 0,17 l/dag hjá CAPS sjúklingi sem er 70 kg að þyngd og 0,11 l/dag hjá sjúklingi með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt sem er 33 kg. Eftir að tekið hafði verið tillit til mismunandi líkamsþyngdar, kom ekki fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum canakinumabs milli sjúklinga með CAPS og sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt.

Ekkert benti til hraðari úthreinsunar eða tímaháðrar breytingar á lyfjahvörfum canakinumabs eftir gjöf endurtekinnna skammta. Enginn munur kom fram á lyfjahvörfum m.t.t. kyns eða aldurs, eftir að leiðrétt var fyrir líkamsþyngd.

### TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Aðgengi hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF hefur ekki verið ákvarðað á óháðan hátt. Greinileg úthreinsun (CL/F) hjá sjúklingum með TRAPS, HIDS/MKD og FMF sem vega 55 kg (0,14 l/dag) var sambærileg og hjá sjúklingum með CAPS sem vega 70 kg (0,17 l/dag). Greinilegt dreifingarrúmmál (V/F) var 4,96 l við 55 kg líkamsþyngd.

Eftir endurtekna gjöf canakinumabs 150 mg á 4 vikna fresti undir húð var áætluð lágmarksþéttni canakinumabs í viku 16 ( $C_{min}$ )  $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ . Áætlað  $AUC_{tau}$  við jafnvægi var  $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}^*\text{dag/ml}$ .

### Stíllssjúkdómur (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stíllssjúkdómur hjá fullorðnum)

Aðgengi hefur ekki verið ákvarðað eitt og sér hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Úthreinsun á hvert kg líkamsþyngdar (CL/F á hvert kg) var sambærileg milli sjúklinga með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt og CAPS (0,004 l/dag á hvert kg). Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) á hvert kg (V/F á hvert kg) var 0,14 l/kg. Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum með Stíllssjúkdóm hjá fullorðnum benda til svipaðra lyfjahvarfa canakinumabs og hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt og öðrum sjúklingahópum.



Eftir endurtekna gjöf 4 mg/kg á 4 vikna fresti var uppsöfnunarhlutfall canakinumabs 1,6-falt hjá sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt. Jafnvægi náðist eftir 110 daga. Heildar áætlað meðaltal ( $\pm$ staðalfrávik) fyrir  $C_{\min,ss}$  var  $14,7 \pm 8,8$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $36,5 \pm 14,9$   $\mu\text{g/ml}$  fyrir  $C_{\max,ss}$  og  $696,1 \pm 326,5$   $\mu\text{g} \cdot \text{sólarhring/ml}$  fyrir  $AUC_{ss,4w}$ .

$AUC_{ss,4w}$  var  $692$   $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$  í aldurshópnum 2-3 ára,  $615$   $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$  í aldurshópnum 4-5 ára,  $707$   $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$  í aldurshópnum 6-11 ára og  $742$   $\mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$  í aldurshópnum 12-19 ára. Þegar lagskipt var eftir þyngd kom fram lægra (30-40%) miðgildi útsetningar fyrir  $C_{\min,ss}$  (11,4 samanborið við  $19$   $\mu\text{g/ml}$ ) og  $AUC_{ss}$  (594 samanborið við  $880$   $\mu\text{g} \cdot \text{sólarhring/ml}$ ) hjá lægri þyngdarflokkinum ( $\leq 40$  kg) samanborið við hærri þyngdarflokkin ( $> 40$  kg).

Á grundvelli þýðisgreiningar skv. lyfjahvarfalíkani voru lyfjahvörf canakinumabs hjá ungmennum á aldrinum 16 til 20 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt svipuð og hjá sjúklingum yngri en 16 ára. Áætluð útsetning fyrir canakinumabi við jafnvægi við skammtinn 4 mg/kg (hámark 300 mg) hjá sjúklingum eldri en 20 ára var sambærileg og hjá sjúklingum yngri en 20 ára með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt.

### Sjúklingar með þvagsýrugigt

Aðgengi hefur ekki verið ákvarðað eitt og sér hjá sjúklingum með þvagsýrugigt. Úthreinsun á hvert kg líkamsþyngdar (CL/F á hvert kg) var sambærileg milli sjúklinga með þvagsýrugigt og CAPS (0,004 l/sólarhring/kg). Meðalútsetning hjá dæmigerðum sjúklingi með þvagsýrugigt (93 kg), eftir stakan 150 mg skammt undir húð ( $C_{\max}$ :  $10,8$   $\mu\text{g/ml}$  og  $AUC_{\text{inf}}$ :  $495$   $\mu\text{g} \cdot \text{sólarhring/ml}$ ), var minni en hjá dæmigerðum 70 kg sjúklingi með CAPS ( $15,9$   $\mu\text{g/ml}$  og  $708$   $\mu\text{g} \cdot \text{sólarhring/ml}$ ). Þetta er í samræmi við það sem komið hefur fram varðandi aukningu á CL/F eftir því sem líkamsþyngd er meiri.

Áætlað uppsöfnunarhlutfall var 1,1-falt eftir gjöf 150 mg af canakinumabi undir húð á 12 vikna fresti.

### Börn

Hjá börnum 4 ára og eldri náðist hámarksþéttni canakinumabs 2 til 7 dögum ( $T_{\max}$ ) eftir gjöf eins skammts af 150 mg eða 2 mg/kg af canakinumabi, undir húð. Endanlegur helmingunartími var á bilinu 22,9 til 25,7 dagar, sem er sambærilegt við þá lyfjahvarfafræðilegu eiginleika sem fram koma hjá fullorðnum. Á grundvelli þýðisgreiningar skv. lyfjahvarfalíkani voru lyfjahvörf canakinumabs hjá börnum á aldrinum 2 til  $< 4$  ára svipuð og hjá sjúklingum 4 ára og eldri. Frásogshraði eftir gjöf undir húð var talinn minnka með aldri og virtist vera mestur hjá yngstu sjúklingunum. Í samræmi við það var  $T_{\max}$  styttri (3,6 dagar) hjá yngri sjúklingum með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt (2-3 ára) samanborið við eldri sjúklinga með sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt (12-19 ára;  $T_{\max}$  6 dagar). Aðgengi ( $AUC_{ss}$ ) breyttist ekki.

Viðbótarlyfjahvarfagreining sýndi að lyfjahvörf canakinumabs hjá 6 börnum yngri en 2 ára með CAPS voru svipuð og lyfjahvörf hjá börnum á aldrinum 2-4 ára. Á grundvelli þýðisgreiningar skv. lyfjahvarfalíkani var áætluð útsetning eftir 2 mg/kg skammt sambærileg í öllum aldurshópum barna með CAPS, en var um það bil 40% minni hjá mjög léttum börnum (t.d. 10 kg) en hjá fullorðnum sjúklingum (150 mg skammtur). Þetta er í samræmi við meiri útsetningu sem fram kom hjá þyngri sjúklingum með CAPS.

Við TRAPS, HIDS/MKD og FMF voru útsetningarbreytur (lágþéttni) sambærilegar hjá öllum aldurshópum 2 til  $< 20$  ára eftir gjöf canakinumabs 2 mg/kg á 4 vikna fresti undir húð.

Lyfjahvörf eru svipuð hjá börnum með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt.

### Aldraðir

Byggt á úthreinsun og dreifingarrúmmáli, var enginn munur á lyfjahvörfum hjá öldruðum sjúklingum og fullorðnum sjúklingum  $< 65$  ára.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á kross-viðbrögðum, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á ónæmiskerfið, eiturverkunum á æxlun og þroska.

Formlegar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum canakinumabs hafa ekki farið fram.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Mannitól  
Histidín  
Histidín hýdróklóríð einhýdrat  
Pólýsorbit 80  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið án tafar eftir opnun.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Stungulyf, lausn í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (lagskipt klóróbútýlgúmmí) og hettu sem smellt er af (ál).

Pakkningar innihalda 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ilaris 150 mg/ml stungulyf, lausn er í einnota hettuglösum til stakrar notkunar.

### Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Látið hettuglasið ná stofuhita fyrir inndælingu. Lausnin á að vera nánast án sjáanlegra agna, tær til ópallýsandi. Lausnin á að vera litlaus en getur verið með örlitlum brúngulum blæ. 18 G eða 21 G x 2 tommu nál er notuð (eða sambærileg nál sem er á markaði) og 1 ml sprauta. Dragið gætilega upp það rúmmál sem nota skal samkvæmt þeim skammti sem á að gefa. Þegar það magn sem þarf hefur verið dregið upp á að setja tappann aftur á og taka nálina úr sprautunni og festa síðan á 27 G x 0,5 tommu nál (eða sambærilega nál sem er á markaði) til þess að dæla lausninni tafarlaust undir húð.

### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/564/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. október 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. júní 2019

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

#### Stungulyfsstofn, lausn

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Þýskaland

#### Stungulyf, lausn

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja fyrir markaðssetningu að allir læknar sem búast má við að ávísi/noti Ilaris fái upplýsingapakka læknis með eftirfarandi upplýsingum:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Áminningarkort fyrir sjúkling

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Ilaris 150 mg stungulyfsstofn, lausn  
canakinumab

**2. VIRK(T) EFNI**

1 hettuglas inniheldur 150 mg af canakinumabi.

**3. HJÁLPAFENI**

Inniheldur einnig: súkrósa, histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, polysorbat 80.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Til notkunar einu sinni.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Best er að nota lyfið strax eftir blöndun, en hægt er að nota það í allt að 24 klukkustundir ef það er geymt í kæli.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/09/564/001

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ilaris 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Ilaris 150 mg stungulyfsstofn, lausn  
canakinumab

**2. VIRK(T) EFNI**

1 hettuglas inniheldur 150 mg af canakinumabi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig: súkrósa, histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, polysorbat 80.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn, lausn

FjölpaKKning: 4 (4x1) hettuglös.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Til notkunar einu sinni.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Best er að nota lyfið strax eftir blöndun, en hægt er að nota það í allt að 24 klukkustundir ef það er geymt í kæli.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/564/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ilaris 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN „BLUE BOX“)**

**1. HEITI LYFS**

Ilaris 150 mg stungulyfsstofn, lausn  
canakinumab

**2. VIRK(T) EFNI**

1 hettuglas inniheldur 150 mg af canakinumabi.

**3. HJÁLPAFENI**

Inniheldur einnig: súkrósa, histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, polysorbat 80.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn, lausn

1 hettuglas. Hluti af fjölpakkingu. Ekki má selja staka pakkingu.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Til notkunar einu sinni.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Best er að nota lyfið strax eftir blöndun, en hægt er að nota það í allt að 24 klukkustundir ef það er geymt í kæli.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/09/564/002

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ilaris 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI HETTUGLASS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Ilaris 150 mg stungulyfsstofn, lausn  
canakinumab  
s.c. eftir blöndun

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

150 mg

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGAR**

**1. HEITI LYFS**

Ilaris 150 mg/ml stungulyf, lausn  
canakinumab

**2. VIRK(T) EFNI**

1 hettuglas inniheldur 150 mg af canakinumabi í 1 ml af lausn.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig: mannítól, histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, polysorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Til notkunar einu sinni.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notið strax eftir opnun.



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/564/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ilaris 150 mg/ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI HETTUGLASS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Ilaris 150 mg/ml stungulyf  
canakinumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Ilaris 150 mg stungulyfsstofn, lausn canakinumab

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ilaris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ilaris
3. Hvernig nota á Ilaris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ilaris
6. Þakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Ilaris og við hverju það er notað

##### Upplýsingar um Ilaris

Ilaris inniheldur virka efnið canakinumab, sem er einstofna mótefni og tilheyrir flokki lyfja sem kallast interleukín hemlar. Það hamlar virkni efnis í líkamanum sem kallast interleukín-1 beta (IL-1 beta), sem er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómum.

##### Við hverju Ilaris er notað

Ilaris er notað til meðferðar við eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Lotubundnum hitaheilkennum (periodic fever syndromes):
  - CAPS heilkenni (cryopyrin-associated periodic syndromes)
  - TRAPS heilkenni (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome)
  - HIDS heilkenni/MKD (hyperimmunoglobulin D syndrome/mevalonate kinase deficiency)
  - Arfgengri Miðjarðarhafssótt (familial Mediterranean fever - FMF).
- Stillssjúkdómi þar með talið Stillssjúkdómi hjá fullorðnum og sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt
- Þvagsýrugigt

Nánari upplýsingar um þessa sjúkdóma eru hér á eftir.

### Lotubundin hitaheilkenni

Ilaris er notað hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri til meðferðar við eftirtöldu:

- CAPS heilkenni (cryopyrin-associated periodic syndromes – þetta er flokkur sjálfsbólgujúkdóma meðal annars:
  - Muckle-Wells heilkenni (Muckle-Wells syndrome (MWS))
  - Nýbura fjölkerfa bólgujúkdómur (neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)), kallast einnig langvinnt ungbarna taugakerfis, húðar og liða heilkenni (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA))
  - Alvarlegum gerðum af ættlægu kulda sjálfsbólgu heilkenni (familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)) / ættlægum kulda ofsakláða (familial cold urticaria (FCU)) sem birtast með einkennum umfram útbrot og ofsakláða af völdum kulda.
- TRAPS heilkenni (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome)
- HIDS heilkenni (hyperimmunoglobulin D syndrome) einnig þekkt sem MKD (mevalonate kinase deficiency)
- Arfgeng Miðjarðarhafssótt (familial Mediterranean fever - FMF): Ilaris er notað til meðferðar við FMF. Ilaris má nota ásamt colchicini, ef við á.

Hjá sjúklingum með lotubundin hitaheilkenni (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF) framleiðir líkaminn of mikið IL-1 beta. Það getur valdið hita, höfuðverk, þreytu, útbrotum eða verkjum í liðum og vöðvum. Með því að hamla virkni IL-1 beta getur Ilaris bætt þessi einkenni.

### Stillssjúkdómur

Ilaris er notað hjá fullorðnum, unglíngum og börnum við virkum Stillssjúkdómi þar með talið Stillssjúkdómi hjá fullorðnum og sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt hjá sjúklingum á aldrinum 2 ára og eldri ef önnur meðferð hefur ekki verkað nægilega vel. Ilaris má nota eitt sér eða ásamt metótrexati.

Stillssjúkdómur, þar með talið sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum, er bólgujúkdómur sem getur valdið verkjum, þrota og bólgu í einum eða fleiri liðum, sem og útbrotum og hita. Bólguhvetjandi prótein sem kallast IL-1 beta á mikilvægan þátt í bólgu Stillssjúkdóms. Ilaris hindrar verkun IL-1 beta sem getur bætt einkennum Stillssjúkdóms.

### Þvagsýrugigt

Ilaris er notað hjá fullorðnum við einkennum tíðra þvagsýrugigtarkasta ef önnur meðferð hefur ekki skilað viðunandi árangri.

Þvagsýrugigt orsakast af myndun úrat kristalla. Þessir kristallar valda óhóflegri framleiðslu IL-1 beta, sem síðan getur leitt til skyndilegra, mikilla verkja, roða, hita og þrota í lið (kallað þvagsýrugigtarkast). Með því að hamla virkni IL-1 beta getur Ilaris dregið úr þessum einkennum.

## 2. Áður en byrjað er að nota Ilaris

### Ekki má nota Ilaris

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir canakinumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert, eða grunar að þú sért, með virka og alvarlega sýkingu.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

**Leitið ráða hjá læknum áður en Ilaris er notað** ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig:

- ef þú ert með sýkingu eða hefur fengið endurteknar sýkingar eða ert með sjúkdóm, svo sem lítið magn af hvítum blóðkornum sem vitað er um, sem gerir þig líklegri til að fá sýkingar.
- ef þú ert með eða hefur fengið berkla eða verið í beinu sambandi við einstakling með virka berkla sýkingu. Hugsanlegt er að lækinn athugi hvort þú sért með berkla með því að framkvæma ákveðið próf.
- ef þú ert með einkenni lifrarsjúkdóms svo sem gula húð og augu, ógleði, minnkaða matarlyst, dökkleitt þvag og ljósleitar hægðir.
- ef það þarf að bólusetja þig. Mælt er með því að þú forðist bólusetningu með bóluefnum sem kallast lifandi bóluefni meðan þú ert á meðferð með Ilaris (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Ilaris“).

### Hafið tafarlaust samband við lækinn

- ef þú hefur einhvern tíma fengið óhefðbundin, útbreidd útbrot eða húðflögnun eftir að hafa fengið Ilaris.  
Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um alvarleg viðbrögð í húð sem kallast lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með Ilaris, einkum hjá sjúklingum með fjölkerfa barnaliðagigt (sJIA). Leitið tafarlaust til læknis ef óhefðbundin, útbreidd útbrot ásamt háum líkamshita og stækkun eitla koma fyrir.

### Stillssjúkdómur

- Sjúklingar með Stillssjúkdóm geta fengið sjúkdóm sem kallast stórátfrumuvirkjunarheilkenni og getur verið lífshættulegur. Læknirinn mun hafa eftirlit með þáttum sem geta stuðlað að stórátfrumuvirkjunarheilkenni, þ. á m. sýkingum og endurvirkjun undirliggjandi Stillssjúkdóms (sjúkdómur blossar upp).

### Börn og unglingar

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og sjálfvakin fjölkerfa barnaliðagigt:** Nota má Ilaris fyrir börn 2 ára og eldri.
- **Þvagsýrugigt:** Ilaris er ekki ráðlagt fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða Ilaris

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Lifandi bóluefni: Mælt er með því að þú forðist bólusetningu með bóluefnum sem kallast lifandi bóluefni meðan þú ert á meðferð með Ilaris. Vera má að lækinn vilji kanna fyrri bólusetningar sem þú hefur fengið og bólusetja þig fyrir því sem þú hefur ekki verið bólusett/bólusettur fyrir áður en meðferð með Ilaris hefst. Ef þú þarft að fá lifandi bóluefni eftir að meðferð með Ilaris er hafin skalt þú ræða þetta við lækinn. Lifandi bóluefni á venjulega að gefa 3 mánuðum eftir síðustu inndælingu Ilaris og 3 mánuðum fyrir næstu inndælingu.
- Lyf sem kallast TNF hemlar, svo sem etanercept, adalimumab eða infliximab. Þessi lyf eru einkum notuð við gigtar- og sjálfsónæmissjúkdómum. Ekki skal nota þau samhliða Ilaris því það getur aukið hættu á sýkingum.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Æskilegast er að forðast að verða þunguð og þú skalt nota örugga getnaðarvörn á meðan notkun Ilaris stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðustu meðferð með Ilaris. Það er mikilvægt að segja læknum frá því ef þú ert þunguð, ef þú heldur að þú gætir verið þunguð eða ef þú ráðgerir að verða þunguð. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu sem fylgir því að nota Ilaris á meðgöngu.
- Ef þú fékkst canakinumab á meðgöngu er mikilvægt að þú látir lækni barnsins eða hjúkrunarfræðing vita áður en barnið fær bólusetningu af einhverju tagi. Barnið á ekki að fá lifandi bóluefni fyrr en að minnsta kosti 16 vikum liðnum eftir að þú fékkst síðasta skammtinn af canakinumabi fyrir barnsfæðingu.
- Ekki er vitað hvort Ilaris berst í brjóstamjólk. Læknirinn mun ræða við þig hugsanlega áhættu sem fylgir því að nota Ilaris á meðan barn er haft á brjósti.

### **Akstur og notkun véla**

Meðferð með Ilaris getur valdið því að þér finnist allt hringsnúast (sundl eða svimi) eða að þú finnist fyrir mikilli þreytu (máttleysi). Þetta getur haft áhrif á hæfni þína til að aka eða nota tæki eða vélar. Ef þér finnst allt hringsnúast eða ef þú finnst fyrir þreytu, skaltu ekki aka eða nota vélar eða tæki fyrr en þér líður eðlilega.

### **3. Hvernig nota á Ilaris**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Upplýstu læknum um ástand þitt og öll einkenni áður en þú notar eða þér er gefið Ilaris (sjá kafla 2). Læknirinn getur ákveðið að fresta meðferðinni eða gera hlé á henni, en einungis ef þörf krefur.

Ilaris er ætlað til notkunar undir húð. Það þýðir að það er gefið með stuttri nál í fituvefinn rétt undir húðinni.

Ef þú ert með þvagsýrugigt mun læknir með sérfræðiþjálfun hafa umsjón með meðferðinni. Einungis heilbrigðisstarfsfólk má gefa inndælinguna.

Ef þú ert með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eða Stillssjúkdóm (Stillssjúkdóm hjá fullorðnum eða sjálfvakni fjölkerfa barnaliðagigt), getur þú sprautað þig sjálf/sjálfur með Ilaris eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun eða umönnunaraðili getur annast inndælinguna.

### **Hversu mikið nota á af Ilaris**

#### **CAPS**

Ráðlagður upphafsskammtur af Ilaris er:

- *Fullorðnir og börn 4 ára og eldri*
  - 150 mg handa sjúklingum sem eru þyngri en 40 kg
  - 2 mg/kg handa sjúklingum sem eru á bilinu 15 kg til 40 kg
  - 4 mg/kg handa sjúklingum sem eru á bilinu 7,5 kg til innan við 15 kg
- *Börn 2 eða 3 ára*
  - 4 mg/kg handa sjúklingum sem eru 7,5 kg eða þyngri

Ilaris er gefið með inndælingu á 8 vikna fresti, sem stakur skammtur.

- Ef þú hefur ekki svarað meðferð nógu vel eftir 7 daga, má vera að læknirinn gefi þér annan 150 mg eða 2 mg/kg skammt.
- Ef þú svarar skammti tvö nógu vel verður meðferðinni haldið áfram með 300 mg eða 4 mg/kg á 8 vikna fresti.
- Ef þú svarar skammti tvö ekki nógu vel verður þriðji skammtur af Ilaris sem er 300 mg eða 4 mg/kg hugsanlega gefinn.
- Ef þú svarar skammti þrjú nógu vel verður meðferðinni haldið áfram með 600 mg eða 8 mg/kg á 8 vikna fresti.

Hjá börnum sem fengu upphafsskammtinn 4 mg/kg sem ekki hafa svarað meðferð nógu vel eftir 7 daga gefur læknirinn hugsanlega annan 4 mg/kg skammt. Ef barnið svarar þessu nógu vel má halda meðferð áfram með skammtinum 8 mg/kg á 8 vikna fresti.

TRAPS (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome), HIDS/MKD hyperimmunoglobulin D syndrome/mevalonate kinase deficiency og arfgeng Miðjarðarhafssótt (familial Mediterranean fever - FMF)

Ráðlagður upphafsskammtur Ilaris er:

- *Fullorðnir og börn 2 ára og eldri*
  - 150 mg handa sjúklingum sem eru þyngri en 40 kg
  - 2 mg/kg handa sjúklingum sem eru á bilinu 7,5 kg til innan við 40 kg

Ilaris er gefið með inndælingu á 4 vikna fresti sem stakur skammtur.

- Ef þú hefur ekki svarað meðferðinni nógu vel eftir 7 daga, gefur læknirinn þér hugsanlega annan 150 mg eða 2 mg/kg skammt.
- Ef þú svarar þessu nægjanlega, verður meðferðinni haldið áfram með 300 mg eða 4 mg/kg á 4 vikna fresti.

Stillssjúkdómur (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

Ráðlagður skammtur af Ilaris handa sjúklingum með Stillssjúkdóm, sem eru 7,5 kg eða þyngri, er 4 mg/kg (að hámarki 300 mg). Ilaris er gefið með inndælingu á 4 vikna fresti sem stakur skammtur.

Þvagsýrugigt

Læknirinn mun ræða við þig um þörf á því að hefja eða aðlaga þvagsýrulækkandi meðferð til að minnka magn þvagsýru í blóðinu.

Ráðlagður skammtur af Ilaris handa fullorðnum sjúklingum með þvagsýrugigt er 150 mg, gefinn sem stakur skammtur, meðan á þvagsýrugigtarkasti stendur.

Ef þú þarft aftur á meðferð með Ilaris að halda, og þér batnaði eftir síðasta skammt, þarftu að bíða í að minnsta kosti 12 vikur, áður en þú færð næsta skammt.

**Ef þú gefur þér Ilaris sjálf/sjálfur eða sjúklingi er gefið Ilaris**

Sjúklingar eða umönnunaraðilar sjúklinga með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eða Stillssjúkdóm (Stillssjúkdóm hjá fullorðnum eða sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt), geta gefið inndælingu með Ilaris sjálfir eftir viðeigandi þjálfun í réttri inndælingartækni.

- Sjúklingurinn eða umönnunaraðilinn og læknirinn skulu ákveða í sameiningu hver sér um að gefa Ilaris inndælingarnar.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun sýna þér hvernig þú átt að gefa þér Ilaris inndælingu.
- Ekki reyna að sprauta þig ef þú hefur ekki fengið viðeigandi þjálfun eða ef þú ert ekki viss um hvernig á að gera það.
- Ilaris 150 mg stungulyfsstofn, lausn er í einnota hettuglasi til stakrar notkunar.
- Notaðu aldrei leifar af lausn.



Upplýsingar um það hvernig á að gefa Ilaris inndælingu eru í kaflanum „Leiðbeiningar fyrir notkun“ aftast í fylgiseðlinum. Ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

#### **Hversu lengi nota á Ilaris**

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eða Stillssjúkdómur (Stillssjúkdómur hjá fullorðnum eða sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt):** Þú átt að halda áfram að nota Ilaris eins lengi og lækinn gefur fyrirmæli um.
- **Þvagsýrugigt:** Ef þú ert með þvagsýrugigtarkast verður þér gefinn stakur skammtur af Ilaris. Ef þú færð nýtt kast, mun lækinn íhuga að gefa þér annan skammt af Ilaris en ekki fyrir en 12 vikum eftir síðasta skammt.

#### **Ef notaður er stærri skammtur af Ilaris en mælt er fyrir um**

Ef þú, fyrir slysi, notar meira en ráðlagðan skammt af Ilaris, er ólíklegt að það sé alvarlegt, en þú skalt láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita af því eins fljótt og hægt er.

#### **Ef gleymist að nota Ilaris**

Ef þú ert með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eða Stillssjúkdóm (Stillssjúkdóm hjá fullorðnum eða sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt) og hefur gleymt að nota einn skammt af Ilaris, skaltu nota næsta skammt strax og þú manst eftir því. Síðan skaltu hafa samband við lækinn til að ræða hvenær þú eigir að nota næsta skammt. Þú skalt síðan halda áfram að nota lyfið með ráðlögðu millibili eins og áður.

#### **Ef hætt er að nota Ilaris**

Að hætta meðferð með Ilaris getur valdið því að sjúkdómurinn versnar. Ekki hætta að nota Ilaris nema í samráði við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Láttu lækinn tafarlaust vita ef einhver af eftirfarandi aukaverkunum kemur fram:**

- Hiti sem stendur lengur en í 3 daga eða einhver önnur einkenni sem geta bent til alvarlegrar sýkingar. Þetta eru m.a. skjálfti, kuldahrollur, lasleiki, lystarleysi, verkir í líkamanum, yfirleitt í tengslum við skyndileg veikindi, særindi í hálsi eða sár í munni, hósti, slím í öndunarvegi, brjóstverkur, öndunarerfiðleikar, verkur í eyra, langvarandi höfuðverkur eða staðbundinn roði, hiti eða þroti í húð eða bólga í stoðvef (húðbeðsbólga). Þessi einkenni geta verið vegna alvarlegrar sýkingar, óvenjulegrar sýkingar (tækifærissýking) eða tengst lágu gildi hvíttra blóðkorna (kallast hvítkornafæð eða daufkyrningafæð). Verið getur að lækinn rannsaki blóðið reglulega ef þörf er talin á því.
- Ofnæmisviðbrögð með útbrotum og kláða og mögulega einnig ofsakláða, öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum, sundli, óvenjulegri meðvitund um hjartsláttinn (hjartsláttarónot) eða lágum blóðþrýstingi.

**Aðrar aukaverkanir Ilaris eru:**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Einhver gerð sýkinga. Þetta geta meðal annars verið:
  - Öndunarfærasýkingar eins og sýking í brjósti, flensa, særindi í hálsi, nefrennsli, nefstífla, hnerri, þrýstingstilfinning eða verkur í kinnum eða enni með eða án hita (lungnabólga, berkjubólga, influensa, skútabólga, nefslímubólga, kokbólga, hálskirtlabólga, nefkoksbólga, sýking í efri öndunarvegi).
  - Aðrar sýkingar eins og eyrnabólga, húðsýking (netjubólga), kviðverkur og ógleði (maga- og garnabólga) og sársaukafull og tíð þvaglát með eða án hita (þvagfærasýking).
- Verkur ofarlega í kvið.
- Verkur í liðum (liðverkir).
- Fækkun hvítra blóðkorna (hvítornafæð).
- Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á nýrnastarfsemi (minnkuð úthreinsun kreatínins um nýru, próteinmiga).
- Viðbrögð á stungustað (svo sem roði, þroti, hiti og kláði).

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hvítsveppasýking – sveppasýking í leggöngum (hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum).
- Sundl, tilfinning um að allt hringsnúist (svimi).
- Verkur í baki eða vöðvum.
- Máttleysistilfinning eða mikil þreyta (þróttleysi).
- Fækkun hvítra blóðkorna sem stuðla að því að koma í veg fyrir sýkingar (daufkyrningafæð).
- Óeðlilegt magn þríglýseríða í blóði (röskun á fituefnaskiptum).
- Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi (aukning á transamínösöm) eða mikið magn af bilirúbíni í blóði, með eða án gulrar húðar og augna (gallrauðadreyri).

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Brjóstsviði (maga-vélindabakflæðissjúkdómur)
- Fækkun blóðfrumna sem hjálpa til við að koma í veg fyrir blæðingu (blóðflögur).

Láttu lækninn eða lækni barnsins tafarlaust vita ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Ilaris

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Eftir blöndun á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust á að geyma lausnina í kæli (2°C - 8°C) og nota innan 24 klst.
- Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir því að lausnin sé ekki tær eða ópallýsandi eða að hún innihaldi agnir.
- Ónotuðu lyfi á að flegja eftir að skammturinn hefur verið gefinn með inndælingu.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða flegja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Ilaris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er canakinumab. Eitt hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 150 mg af canakinumabi. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 150 mg af canakinumabi.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbat 80.

### Lýsing á útliti Ilaris og pakkningastærðir

- Ilaris er stungulyfsstofn, lausn (150 mg í 6 ml hettuglasi úr gleri).
- Stungulyfsstofninn er hvítur.
- Ilaris er fáanlegt í pakkningum sem innihalda eitt hettuglas eða fjölpakkningum sem samanstanda af fjórum innri pakkningum sem hver fyrir sig inniheldur eitt hettuglas. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## Leiðbeiningar um notkun Ilaris stungulyfsstofns, lausnar

Athugið að undirbúningur fyrir inndælinguna tekur um það bil 30 mínútur. Sjá einnig kafla 3, „Ef þú gefur þér Ilaris sjálf/sjálfur eða sjúklingi er gefið Ilaris“.

Lesið þessar leiðbeiningar til enda áður en hafist er handa.

### Nauðsynlegur undirbúningur

- Finndu hreinan stað til að undirbúa og gefa inndælinguna.
- Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni.
- Athugaðu fyrningardagsetningar á hettuglasinu og sprautunum. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Notaðu alltaf nýjar, óopnaðar nálar og sprautur. Forðastu að snerta nálarnar og efsta hlutann á hettuglösunum.

### Takið til nauðsynlega hluti


#### Fylgir í pakkningunni

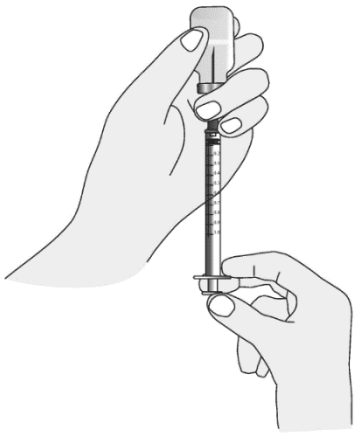


- eitt hettuglas með Ilaris stungulyfsstofni (geymið í kæli)


#### Fylgir ekki með í pakkningunni

- eitt hettuglas (eða lykja) með sæfðu vatni fyrir stungulyf („vatn“) (við stofuhita)
- ein 1,0 ml sprauta
- ein 18 G x 2 tommu (50 mm) nál til að leysa upp stungulyfsstofninn („flutningsnál“)
- ein 27 G x 0,5 tommu (13 mm) nál til inndælingar („inndælingarnál“)
- sprittþurrkur
- hreinar, þurrar bómullarþurrkur
- sjálflímandi plástur
- viðeigandi förgunarílát fyrir notaðar nálar, sprautur og hettuglös (nálabox)

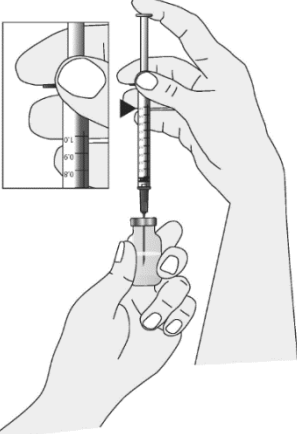
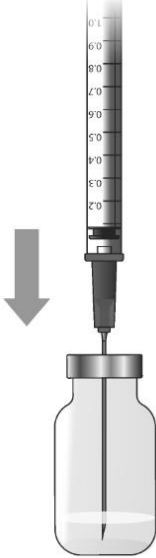
## Blöndun Ilaris

	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Fjarlægðu hetturnar af Ilaris hettuglösunum og vatninu. Ekki snerta tappana á hettuglösunum. Hreinsaðu tappana með sprittþurrku.</li><li>2. Opnaðu umbúðirnar sem hafa að geyma sprautuna og færslunálina (50 mm nálina) og festu nálina við sprautuna.</li><li>3. Fjarlægðu varlega hettuna af færslunálinni og legðu hettuna til hliðar. Dragðu stimpilinn alla leið niður að 1,0 ml merkinu, fylltu sprautuna af lofti. Stingdu nálinni í hettuglasið með vatninu gegnum miðjuna á gúmmítappanum.</li><li>4. Þrýstu stimplinum varlega alla leið niður þar til loftið er í hettuglasinu.</li></ol>
---	--

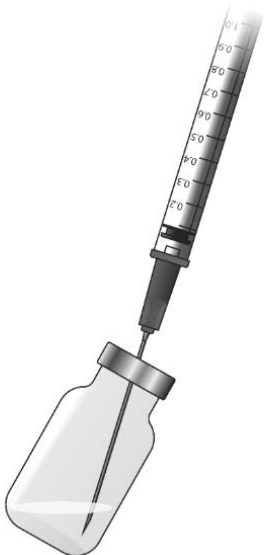
	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Snúðu hettuglasinu með áfastri sprautunni á hvolf og færðu upp í sjónlínu.</li> <li>6. Gættu þess að oddur færslunálarinnar sé hulinn vatni og dragðu stimpil sprautunnar hægt rétt niður fyrir 1,0 ml merkið. Ef þú sérð loftbólur í sprautunni, skaltu fjarlægja loftbólurnar eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingurinn hefur kennt þér.</li> <li>7. Gakktu úr skugga um að 1,0 ml af vatni sé í sprautunni og taktu nálina úr hettuglasinu. (Það verður vatn eftir í hettuglasinu).</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. Stingdu færslunálinni gegn um miðjuna á tappanum á hettuglasinu með Ilaris stungulyfsstofninum. Gættu þess að snerta hvorki nálina né tappann. Dældu vatninu hægt ofan í hettuglasið með Ilaris stungulyfsstofninum.</li> <li>9. Fjarlægðu færslunálina varlega úr hettuglasinu og settu hettuna aftur á nálina eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingurinn hefur kennt þér.</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>10. Án þess að snerta gúmmítappann, skaltu hvirfla (ekki hrista) hettuglasinu hægt í um 45° halla í um það bil 1 mínútu. Láttu það standa í 5 mínútur.</li> </ol>

	<p>11. Hvolfdú nú varlega hettuglasinu fram og til baka tíu sinnum. Gættu þess áfram að snerta ekki gúmmítappann.</p> <p>12. Láttu það standa í um það bil 15 mínútur við stofuhita til að fá tæra til ópallýsandi lausn. Ekki hrísta. Ekki nota lyfið ef það eru agnir í lausninni.</p> <p>13. Gættu þess að öll lausnin sé á botni hettuglassins. Ef enn eru dropar á tappanum, skaltu slá varlega á hliðina á hettuglasinu til að fjarlægja þá. Lausnin á að vera tær til ópallýsandi og án sjáanlegra agna. Lausnin á að vera litlaus eða getur verið lítillega brún-gulleit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ef lyfið er ekki notað strax eftir blöndun skal geyma lausnina í kæli (2°C - 8°C) og nota hana innan 24 klukkustunda.</li> </ul>
---	---



### Inndælingin undirbúin

	<p>14. Hreinsaðu gúmmítappann á hettuglasinu með Ilaris lausninni með nýrri sprittþurrku.</p> <p>15. Taktu hettuna aftur af færslunálinni. Dragðu stimpilinn á sprautunni alla leið niður að 1,0 ml merkinu og fylltu sprautuna af lofti. Stingdu nálinni á sprautunni í hettuglasið með Ilaris lausninni, gegnum miðjan gúmmítappann. Nálin á ekki að vera í vökvannum á þessu stigi. Þrýstu stimplinum gætilega alla leið niður þar til öllu loftinu hefur verið dælt í hettuglasið. Ekki dæla lofti í vökvann.</p>
	<p>16. <b>Ekki</b> snúa hettuglasinu með áfastri sprautunni á hvolf. Hettuglasið á að vera upprétt. Stingdu nálinni alla leið ofan í hettuglasið þar til hún nær niður á botn.</p>


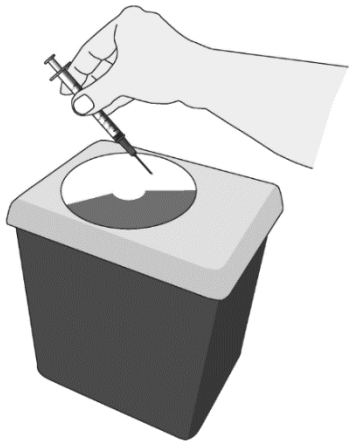


	<ol style="list-style-type: none"> <li>17. Hallaðu hettuglasinu til að tryggja að hægt sé að draga nauðsynlegt magn af lausn upp í sprautuna.</li> <li>18. <b>ATHUGIÐ:</b> Nauðsynlegt magn er háð því hvaða skammt á að gefa. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun leiðbeina þér um hvað er rétt magn fyrir þig.</li> <li>19. Dragðu stimpilinn á sprautunni hægt upp að réttu marki (magnið sem á að gefa) og fylltu sprautuna með Ilaris lausn. Ef það eru loftbólur í sprautunni skaltu fjarlægja loftbólurnar eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur kennt þér. Gættu þess að það sé rétt magn af lausn í sprautunni.</li> <li>20. Fjarlægðu sprautuna og nálina úr hettuglasinu. (Það getur verið lausn eftir í hettuglasinu). Settu hettuna aftur á nálina eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingurinn hefur sýnt þér. Taktu færslunálina af sprautunni. Settu færslunálina í nálaboxið.</li> <li>21. Fjarlægðu umbúðirnar utan af inndælingarnálinni og festu nálina við sprautuna. Legðu sprautuna til hliðar.</li> </ol>
---	--

### Inndælingin gefin

	<ol style="list-style-type: none"> <li>22. Veldu inndælingarstað á efri hluta læris, kvið, upphandlegg eða rasskinnum. Ekki nota svæði sem á eru útbrot eða rof eða er marið eða hnúttótt. Ekki gefa lyfið í örvef því það getur orðið til þess að þú fáir ekki allt lyfið. Forðastu að gefa lyfið í bláæð.</li> <li>23. Hreinsaðu stungustaðinn með nýrri sprittþurrku. Leyfðu svæðinu að þorna. Taktu hettuna af inndælingarnálinni.</li> <li>24. Klíptu húðina á stungustaðnum varlega saman. Haltu sprautunni hornrétt á húðina og stingdu nálinni beint niður alveg inn í húðina með einni jafnri hreyfingu.</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>25. Haltu nálinni alveg inni í húðinni á meðan þú þrýstir sprautustimplinum hægt niður þangað til sprautan er tóm. Slepptu takinu á húðinni og dragðu nálina beint út. Fargaðu nálinni og sprautunni í nálaboxið án þess að setja hettuna á nálina eða taka nálina af sprautunni.</li> </ol>

## Eftir inndælinguna

	<p>26. Ekki nudda stungustaðinn. Ef blæðir, skaltu nota hreinan, þurrar bómullarhnoðra og þrýsta varlega í 1 til 2 mínútur, eða þar til blæðingin stöðvast. Settu síðan sjálfímandi plástur á.</p>
	<p>27. Fargaðu nálum og sprautu í nálaboxið eða eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingur hefur kennt þér. Þú mátt aldrei endurnota sprautur eða nálar.</p> <p>28. Fargaðu hettuglösum sem innihalda leifar af vatni og Ilaris lausn (ef einhverjar) á viðeigandi hátt eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingur hafa kennt þér. Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.</p> <p>Geymið nálaboxið þar sem börn ná ekki til.</p> <p>Fargið því samkvæmt því sem heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingurinn hafa sagt til um.</p>

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Ilaris 150 mg/ml stungulyf, lausn canakinumab

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ilaris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ilaris
3. Hvernig nota á Ilaris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ilaris
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Ilaris og við hverju það er notað

##### Upplýsingar um Ilaris

Ilaris inniheldur virka efnið canakinumab, sem er einstofna mótefni og tilheyrir flokki lyfja sem kallast interleukín hemlar. Það hamlar virkni efnis í líkamanum sem kallast interleukín-1 beta (IL-1 beta), sem er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómum.

##### Við hverju Ilaris er notað

Ilaris er notað til meðferðar við eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Lotubundnum hitaheilkennum (periodic fever syndromes):
  - CAPS heilkenni (cryopyrin-associated periodic syndromes)
  - TRAPS heilkenni (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome)
  - HIDS heilkenni/MKD (hyperimmunoglobulin D syndrome/mevalonate kinase deficiency)
  - Arfgengri Miðjarðarhafssótt (familial Mediterranean fever - FMF).
- Stillssjúkdómi þar með talið Stillssjúkdómi hjá fullorðnum og sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt
- Þvagsýrugigt

Nánari upplýsingar um þessa sjúkdóma eru hér á eftir.

### Lotubundin hitaheilkenni

Ilaris er notað hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri til meðferðar við eftirtöldu:

- CAPS heilkenni (cryopyrin-associated periodic syndromes – þetta er flokkur sjálfsbólgujúkdóma meðal annars:
  - Muckle-Wells heilkenni (Muckle-Wells syndrome (MWS))
  - Nýbura fjölkerfa bólgujúkdómur (neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)), kallast einnig langvinnt ungbarna taugakerfis, húðar og liða heilkenni (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA))
  - Alvarlegum gerðum af ættlægu kulda sjálfsbólgu heilkenni (familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)) / ættlægum kulda ofsakláða (familial cold urticaria (FCU)) sem birtast með einkennum umfram útbrot og ofsakláða af völdum kulda.
- TRAPS heilkenni (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome)
- HIDS heilkenni (hyperimmunoglobulin D syndrome) einnig þekkt sem MKD (mevalonate kinase deficiency)
- Arfgeng Miðjarðarhafssótt (familial Mediterranean fever - FMF): Ilaris er notað til meðferðar við FMF. Ilaris má nota ásamt colchicini, ef við á.

Hjá sjúklingum með lotubundin hitaheilkenni (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF) framleiðir líkaminn of mikið IL-1 beta. Það getur valdið hita, höfuðverk, þreytu, útbrotum eða verkjum í liðum og vöðvum. Með því að hamla virkni IL-1 beta getur Ilaris bætt þessi einkenni.

### Stillssjúkdómur

Ilaris er notað hjá fullorðnum, unglíngum og börnum við virkum Stillssjúkdómi þar með talið Stillssjúkdómi hjá fullorðnum og sjálfvakinni fjölkerfa barnaliðagigt hjá sjúklingum á aldrinum 2 ára og eldri ef önnur meðferð hefur ekki verkað nægilega vel. Ilaris má nota eitt sér eða ásamt metótrexati.

Stillssjúkdómur, þar með talið sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum, er bólgujúkdómur sem getur valdið verkjum, þrota og bólgu í einum eða fleiri liðum, sem og útbrotum og hita. Bólguhvetjandi prótein sem kallast IL-1 beta á mikilvægan þátt í bólgu Stillssjúkdóms. Ilaris hindrar verkun IL-1 beta sem getur bætt einkennum Stillssjúkdóms.

### Þvagsýrugigt

Ilaris er notað hjá fullorðnum við einkennum tíðra þvagsýrugigtarkasta ef önnur meðferð hefur ekki skilað viðunandi árangri.

Þvagsýrugigt orsakast af myndun úrat kristalla. Þessir kristallar valda óhóflegri framleiðslu IL-1 beta, sem síðan getur leitt til skyndilegra, mikilla verkja, roða, hita og þrota í lið (kallað þvagsýrugigtarkast). Með því að hamla virkni IL-1 beta getur Ilaris dregið úr þessum einkennum.

## 2. Áður en byrjað er að nota Ilaris

### Ekki má nota Ilaris

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir canakinumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert, eða grunar að þú sért, með virka og alvarlega sýkingu.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

**Leitið ráða hjá læknum áður en Ilaris er notað** ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig:

- ef þú ert með sýkingu eða hefur fengið endurteknar sýkingar eða ert með sjúkdóm, svo sem lítið magn af hvítum blóðkornum sem vitað er um, sem gerir þig líklegri til að fá sýkingar.
- ef þú ert með eða hefur fengið berkla eða verið í beinu sambandi við einstakling með virka berkla sýkingu. Hugsanlegt er að lækinn athugi hvort þú sért með berkla með því að framkvæma ákveðið próf.
- ef þú ert með einkenni lifrarsjúkdóms svo sem gula húð og augu, ógleði, minnkaða matarlyst, dökkleitt þvag og ljósleitar hægðir.
- ef það þarf að bólusetja þig. Mælt er með því að þú forðist bólusetningu með bóluefnum sem kallast lifandi bóluefni meðan þú ert á meðferð með Ilaris (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Ilaris“).

### Hafið tafarlaust samband við lækinn

- ef þú hefur einhvern tíma fengið óhefðbundin, útbreidd útbrot eða húðflögnun eftir að hafa fengið Ilaris.  
Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um alvarleg viðbrögð í húð sem kallast lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með Ilaris, einkum hjá sjúklingum með fjölkerfa barnaliðagigt (sJIA). Leitið tafarlaust til læknis ef óhefðbundin, útbreidd útbrot ásamt háum líkamshita og stækkun eitla koma fyrir.

### Stillssjúkdómur

- Sjúklingar með Stillssjúkdóm geta fengið sjúkdóm sem kallast stórátfrumuvirkjunarheilkenni og getur verið lífshættulegur. Læknirinn mun hafa eftirlit með þáttum sem geta stuðlað að stórátfrumuvirkjunarheilkenni, þ. á m. sýkingum og endurvirkjun undirliggjandi Stillssjúkdóms (sjúkdómur blossom upp).

### Börn og unglingar

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og sjálfvakin fjölkerfa barnaliðagigt:** Nota má Ilaris fyrir börn 2 ára og eldri.
- **Þvagsýrugigt:** Ilaris er ekki ráðlagt fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða Ilaris

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Lifandi bóluefni: Mælt er með því að þú forðist bólusetningu með bóluefnum sem kallast lifandi bóluefni meðan þú ert á meðferð með Ilaris. Vera má að lækinn vilji kanna fyrri bólusetningar sem þú hefur fengið og bólusetja þig fyrir því sem þú hefur ekki verið bólusett/bólusettur fyrir áður en meðferð með Ilaris hefst. Ef þú þarft að fá lifandi bóluefni eftir að meðferð með Ilaris er hafin skalt þú ræða þetta við lækinn. Lifandi bóluefni á venjulega að gefa 3 mánuðum eftir síðustu inndælingu Ilaris og 3 mánuðum fyrir næstu inndælingu.
- Lyf sem kallast TNF hemlar, svo sem etanercept, adalimumab eða infliximab. Þessi lyf eru einkum notuð við gigtar- og sjálfsónæmissjúkdómum. Ekki skal nota þau samhliða Ilaris því það getur aukið hættu á sýkingum.

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Æskilegast er að forðast að verða þunguð og þú skalt nota örugga getnaðarvörn á meðan notkun Ilaris stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðustu meðferð með Ilaris. Það er mikilvægt að segja læknum frá því ef þú ert þunguð, ef þú heldur að þú gætir verið þunguð eða ef þú ráðgerir að verða þunguð. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu sem fylgir því að nota Ilaris á meðgöngu.
- Ef þú fékkst canakinumab á meðgöngu er mikilvægt að þú látir lækni barnsins eða hjúkrunarfræðing vita áður en barnið fær bólusetningu af einhverju tagi. Barnið á ekki að fá lifandi bóluefni fyrr en að minnsta kosti 16 vikum liðnum eftir að þú fékkst síðasta skammtinn af canakinumabi fyrir barnsfæðingu.
- Ekki er vitað hvort Ilaris berst í brjóstamjólk. Læknirinn mun ræða við þig hugsanlega áhættu sem fylgir því að nota Ilaris á meðan barn er haft á brjósti.

### Akstur og notkun véla

Meðferð með Ilaris getur valdið því að þér finnist allt hringsnúast (sundl eða svimi) eða að þú finnist fyrir mikilli þreytu (máttleysi). Þetta getur haft áhrif á hæfni þína til að aka eða nota tæki eða vélar. Ef þér finnst allt hringsnúast eða ef þú finnst fyrir þreytu, skaltu ekki aka eða nota vélar eða tæki fyrr en þér líður eðlilega.

### 3. Hvernig nota á Ilaris

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Upplýstu læknum um ástand þitt og öll einkenni áður en þú notar eða þér er gefið Ilaris (sjá kafla 2). Læknirinn getur ákveðið að fresta meðferðinni eða gera hlé á henni, en einungis ef þörf krefur.

Ilaris er ætlað til notkunar undir húð. Það þýðir að það er gefið með stuttri nál í fituvefinn rétt undir húðinni.

Ef þú ert með þvagsýrugigt mun læknir með sérfræðiþjálfun hafa umsjón með meðferðinni. Einungis heilbrigðisstarfsfólk má gefa inndælinguna.

Ef þú ert með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eða Stillssjúkdóm (Stillssjúkdóm hjá fullorðnum eða sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt), getur þú sprautað þig sjálf/sjálfur með Ilaris eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun eða umönnunaraðili getur annast inndælinguna.

### Hversu mikið nota á af Ilaris

#### CAPS

Ráðlagður upphafsskammtur af Ilaris er:

- *Fullorðnir og börn 4 ára og eldri*
  - 150 mg handa sjúklingum sem eru þyngri en 40 kg
  - 2 mg/kg handa sjúklingum sem eru á bilinu 15 kg til 40 kg
  - 4 mg/kg handa sjúklingum sem eru á bilinu 7,5 kg til innan við 15 kg
- *Börn 2 eða 3 ára*
  - 4 mg/kg handa sjúklingum sem eru 7,5 kg eða þyngri

Ilaris er gefið með inndælingu á 8 vikna fresti, sem stakur skammtur.

- Ef þú hefur ekki svarað meðferð nógu vel eftir 7 daga, má vera að læknirinn gefi þér annan 150 mg eða 2 mg/kg skammt.
- Ef þú svarar skammti tvö nógu vel verður meðferðinni haldið áfram með 300 mg eða 4 mg/kg á 8 vikna fresti.
- Ef þú svarar skammti tvö ekki nógu vel verður þriðji skammtur af Ilaris sem er 300 mg eða 4 mg/kg hugsanlega gefinn.
- Ef þú svarar skammti þrjú nógu vel verður meðferðinni haldið áfram með 600 mg eða 8 mg/kg á 8 vikna fresti.

Hjá börnum sem fengu upphafsskammtinn 4 mg/kg sem ekki hafa svarað meðferð nógu vel eftir 7 daga gefur læknirinn hugsanlega annan 4 mg/kg skammt. Ef barnið svarar þessu nógu vel má halda meðferð áfram með skammtinum 8 mg/kg á 8 vikna fresti.

TRAPS (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome), HIDS/MKD hyperimmunoglobulin D syndrome/mevalonate kinase deficiency og arfgeng Miðjarðarhafssótt (familial Mediterranean fever - FMF)

Ráðlagður upphafsskammtur Ilaris er:

- *Fullorðnir og börn 2 ára og eldri*
  - 150 mg handa sjúklingum sem eru þyngri en 40 kg
  - 2 mg/kg handa sjúklingum sem eru á bilinu 7,5 kg til innan við 40 kg

Ilaris er gefið með inndælingu á 4 vikna fresti sem stakur skammtur.

- Ef þú hefur ekki svarað meðferðinni nógu vel eftir 7 daga, gefur læknirinn þér hugsanlega annan 150 mg eða 2 mg/kg skammt.
- Ef þú svarar þessu nægjanlega, verður meðferðinni haldið áfram með 300 mg eða 4 mg/kg á 4 vikna fresti.

Stillssjúkdómur (sjálfvakín fjölkerfa barnaliðagigt og Stillssjúkdómur hjá fullorðnum)

Ráðlagður skammtur af Ilaris handa sjúklingum með Stillssjúkdóm, sem eru 7,5 kg eða þyngri, er 4 mg/kg (að hámarki 300 mg). Ilaris er gefið með inndælingu á 4 vikna fresti sem stakur skammtur.

Þvagsýrugigt

Læknirinn mun ræða við þig um þörf á því að hefja eða aðlaga þvagsýrulækkandi meðferð til að minnka magn þvagsýru í blóðinu.

Ráðlagður skammtur af Ilaris handa fullorðnum sjúklingum með þvagsýrugigt er 150 mg, gefinn sem stakur skammtur, meðan á þvagsýrugigtarkasti stendur.

Ef þú þarft aftur á meðferð með Ilaris að halda, og þér batnaði eftir síðasta skammt, þarftu að bíða í að minnsta kosti 12 vikur, áður en þú færð næsta skammt.

**Ef þú gefur þér Ilaris sjálf/sjálfur eða sjúklingi er gefið Ilaris**

Sjúklingar eða umönnunaraðilar sjúklinga með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eða Stillssjúkdóm (Stillssjúkdóm hjá fullorðnum eða sjálfvakta fjölkerfa barnaliðagigt), geta gefið inndælingu með Ilaris sjálfir eftir viðeigandi þjálfun í réttri inndælingartækni.

- Sjúklingurinn eða umönnunaraðilinn og læknirinn skulu ákveða í sameiningu hver sér um að gefa Ilaris inndælingarnar.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun sýna þér hvernig þú átt að gefa þér Ilaris inndælingu.
- Ekki reyna að sprauta þig ef þú hefur ekki fengið viðeigandi þjálfun eða ef þú ert ekki viss um hvernig á að gera það.
- Ilaris 150 mg/ml stungulyf, lausn er í einnota hettuglasi til stakrar notkunar.
- Notaðu aldrei leifar af lausn.

Upplýsingar um það hvernig á að gefa Ilaris inndælingu eru í kaflanum „Leiðbeiningar fyrir notkun“ aftast í fylgiseðlinum. Ef þú hefur einhverjar spurningar skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

#### **Hversu lengi nota á Ilaris**

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eða Stillssjúkdómur (Stillssjúkdómur hjá fullorðnum eða sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt):** Þú átt að halda áfram að nota Ilaris eins lengi og lækinn gefur fyrirmæli um.
- **Þvagsýrugigt:** Ef þú ert með þvagsýrugigtarkast verður þér gefinn stakur skammtur af Ilaris. Ef þú færð nýtt kast, mun lækinn íhuga að gefa þér annan skammt af Ilaris en ekki fyrir en 12 vikum eftir síðasta skammt.

#### **Ef notaður er stærri skammtur af Ilaris en mælt er fyrir um**

Ef þú, fyrir slysi, notar meira en ráðlagðan skammt af Ilaris, er ólíklegt að það sé alvarlegt, en þú skalt láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita af því eins fljótt og hægt er.

#### **Ef gleymist að nota Ilaris**

Ef þú ert með CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eða Stillssjúkdóm (Stillssjúkdóm hjá fullorðnum eða sjálfvakinn fjölkerfa barnaliðagigt) og hefur gleymt að nota einn skammt af Ilaris, skaltu nota næsta skammt strax og þú manst eftir því. Síðan skaltu hafa samband við lækinn til að ræða hvenær þú eigir að nota næsta skammt. Þú skalt síðan halda áfram að nota lyfið með ráðlögðu millibili eins og áður.

#### **Ef hætt er að nota Ilaris**

Að hætta meðferð með Ilaris getur valdið því að sjúkdómurinn versnar. Ekki hætta að nota Ilaris nema í samráði við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Láttu lækinn tafarlaust vita ef einhver af eftirfarandi aukaverkunum kemur fram:**

- Hiti sem stendur lengur en í 3 daga eða einhver önnur einkenni sem geta bent til alvarlegrar sýkingar. Þetta eru m.a. skjálfti, kuldahrollur, lasleiki, lystarleysi, verkir í líkamanum, yfirleitt í tengslum við skyndileg veikindi, særindi í hálsi eða sár í munni, hósti, slím í öndunarvegi, brjóstverkur, öndunarerfiðleikar, verkur í eyra, langvarandi höfuðverkur eða staðbundinn roði, hiti eða þroti í húð eða bólga í stoðvef (húðbeðsbólga). Þessi einkenni geta verið vegna alvarlegrar sýkingar, óvenjulegrar sýkingar (tækifærissýking) eða tengst lágu gildi hvíttra blóðkorna (kallast hvítkornafæð eða daufkyrningafæð). Verið getur að lækinn rannsaki blóðið reglulega ef þörf er talin á því.
- Ofnæmisviðbrögð með útbrotum og kláða og mögulega einnig ofsakláða, öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum, sundli, óvenjulegri meðvitund um hjartsláttinn (hjartsláttarónot) eða lágum blóðþrýstingi.



### **Aðrar aukaverkanir Ilaris eru:**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Einhver gerð sýkinga. Þetta geta meðal annars verið:
  - Öndunarfærasýkingar eins og sýking í brjósti, flensa, særindi í hálsi, nefrennsli, nefstífla, hnerri, þrýstingstilfinning eða verkur í kinnnum eða enni með eða án hita (lungnabólga, berkjubólga, influensa, skútabólga, nefslímubólga, kokbólga, hálskirtlabólga, nefkoksbólga, sýking í efri öndunarvegi).
  - Aðrar sýkingar eins og eyrnabólga, húðsýking (netjubólga), kviðverkur og ógleði (maga- og garnabólga) og sársaukafull og tíð þvaglát með eða án hita (þvagfærasýking).
- Verkur ofarlega í kvið.
- Verkur í liðum (liðverkir).
- Fækkun hvítra blóðkorna (hvítornafæð).
- Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á nýrnastarfsemi (minnkuð úthreinsun kreatínins um nýru, próteinmiga).
- Viðbrögð á stungustað (svo sem roði, þroti, hiti og kláði).

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hvítsveppasýking – sveppasýking í leggöngum (hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum).
- Sundl, tilfinning um að allt hringsnúist (svimi).
- Verkur í baki eða vöðvum.
- Máttleysistilfinning eða mikil þreyta (þróttleysi).
- Fækkun hvítra blóðkorna sem stuðla að því að koma í veg fyrir sýkingar (daufkyrningafæð).
- Óeðlilegt magn þríglýseríða í blóði (röskun á fituefnaskiptum).
- Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarástarfsemi (aukning á transamínösöm) eða mikið magn af bilirúbíni í blóði, með eða án gulrar húðar og augna (gallrauðadreyri).

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Brjóstsviði (maga-vélindabakflæðissjúkdómur)
- Fækkun blóðfrumna sem hjálpa til við að koma í veg fyrir blæðingu (blóðflögur).

Láttu lækninn eða lækni barnsins tafarlaust vita ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Ilaris

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C).Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.
- Lausnina á að nota tafarlaust eftir að gat hefur verið gert á tappa hettuglassins til að undirbúa inndælinguna.
- Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir því að lausnin sé ekki tær eða ópallýsandi eða að hún innihaldi agnir.
- Ónotuðu lyfi á að fleygja eftir að skammturinn hefur verið dreginn upp.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Ilaris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er canakinumab. Eitt hettuglas inniheldur 150 mg af canakinumabi í 1 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Ilaris og pakkningastærðir

- Ilaris er stungulyf, lausn í 2 ml hettuglasi úr gleri.
- Lausnin er tær til ópallýsandi vökvi. Hún er litlaus eða örlítið brúngul. Ekki á að nota lausnina ef hún inniheldur greinilegar agnir, er skýjuð eða er augljóslega brún.
- Ilaris er fáanlegt í pakkningum sem innihalda eitt hettuglas.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Þýskaland

**Lek Pharmaceuticals d.d.**

Verovskova Ulica 57  
1526 Ljubljana  
Slóvenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## Leiðbeiningar fyrir notkun Ilaris stungulyfs, lausnar

Lesið þessar leiðbeiningar til enda áður en hafist er handa við inndælinguna.

- Mikilvægt er að reyna ekki að annast inndælinguna sjálf/sjálfur fyrr en þú hefur fengið þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.
- Sjá einnig kafla 3, „Ef þú gefur þér Ilaris sjálf/sjálfur eða sjúklingi er gefið Ilaris“.

### Nauðsynlegur undirbúningur

- Finndu hreinan stað til að undirbúa og gefa þér inndælinguna.
- Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni og þurrkaðu með hreinu handklæði.
- Þegar hettuglasið hefur verið tekið úr kæli skaltu athuga fyrningardagsetninguna á hettuglasinu. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ekki opna hettuglasið fyrr en eftir 10 mínútur þannig að innihaldið nái stofuhita. Ekki reyna að hita hettuglasið. Láttu það hitna af sjálfu sér.
- Notaðu alltaf nýjar, óopnaðar nálur og sprautur. Ekki snerta nálarnar eða efsta hluta hettuglassins.

### Takið til nauðsynlega hluti

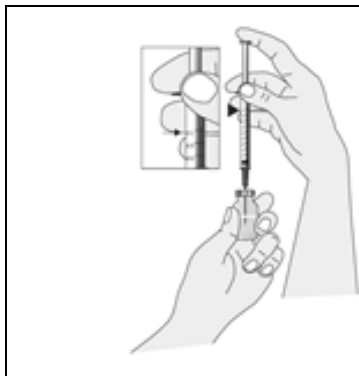
#### Fylgir í pakkningunni

- eitt hettuglas með Ilaris stungulyfi, lausn (geymið í kæli)

#### Fylgir ekki með í pakkningunni

- ein 1,0 ml sprauta
- ein nál (eins og 18 G eða 21 G x 2 tommu eða sambærileg sem er á markaði) til að draga upp lausnina í hettuglasinu („nál til að draga upp með“)
- ein 27 G x 0,5 tommu nál (eða sambærileg sem er á markaði) til inndælingar („inndælingarnál“)
- sprittþurrkur
- hreinar, þurrar bómullarþurrkur
- sjálflímandi plástur
- viðeigandi förgunarílát fyrir notaðar nálur, sprautur og hettuglös (nálabox)

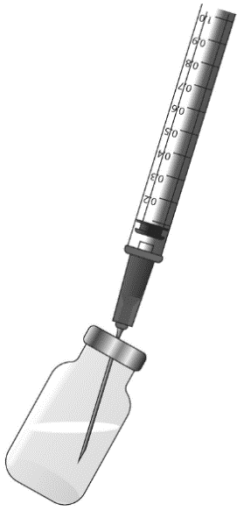
### Inndælingin undirbúin





1. Taktu hlífðarhettuna af Ilaris hettuglasinu. Ekki snerta tappa hettuglassins. Hreinsaðu gúmmítappann á hettuglasinu með sprittþurrku.

Opnaðu pakkninguna með sprautunni og nálinni sem notuð er til að draga upp.



- Settu nálina til að draga upp með á sprautuna.
- Taktu hettuna af nálinni til að draga upp með.
- Þrýstu nálinni til að draga upp með í hettuglasið með Ilaris lausninni, gegnum miðjan gúmmítappann.

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Hallaðu hettuglasinu til að tryggja að hægt sé að draga nauðsynlegt magn af lausn upp í sprautuna. <b>ATHUGIÐ:</b> Nauðsynlegt magn er háð því hvaða skammt á að gefa. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun leiðbeina þér um hvað er rétt magn fyrir þig.</li> <li>3. Dragðu stimpilinn á sprautunni hægt upp að réttu marki (þess magns sem á að gefa samkvæmt leiðbeiningum heilbrigðisstarfsmanns) og fylltu sprautuna með Ilaris lausn. Ef það eru loftbólur í sprautunni skaltu fjarlægja loftbólurnar eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur kennt þér. Gættu þess að það sé rétt magn af lausn í sprautunni.</li> <li>4. Fjarlægðu sprautuna og nálina sem notuð er til að draga upp úr hettuglasinu. (Það getur verið lausn eftir í hettuglasinu). Settu hettuna aftur á nálina sem notuð er til að draga upp eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingurinn hefur sýnt þér. Taktu nálina sem notuð er til að draga upp af sprautunni og settu hana í nálaboxið.</li> <li>5. Fjarlægðu umbúðirnar utan af inndælingarnálinni og festu nálina við sprautuna. Gefðu inndælinguna tafarlaust.</li> </ol>
---	--

### Inndælingin gefin

	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. Veldu inndælingarstað á efri hluta læris, kvið, upphandlegg eða rasskinnum. Ekki nota svæði sem á eru útbrot eða rof eða er marið eða hnútótt. Ekki gefa lyfið í örvef því það getur valdið því að þú fáiir ekki allt lyfið. Forðastu að gefa lyfið í bláæð.</li> <li>7. Hreinsaðu stungustaðinn með nýrri sprittþurrku. Leyfðu svæðinu að þorna. Taktu hettuna af inndælingarnálinni.</li> <li>8. Klíptu húðina á stungustaðnum varlega saman. Haltu sprautunni hornrétt á húðina og stingdu nálinni beint niður alveg inn í húðina með einni jafnri hreyfingu.</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>9. Haltu nálinni alveg inni í húðinni á meðan þú þrýstir sprautustimplinum hægt niður þangað til sprautan er tóm. Slepptu takinu á húðinni og dragðu nálina beint út. Fargaðu nálinni og sprautunni í nálaboxið án þess að setja hettuna á nálina eða taka nálina af sprautunni.</li> </ol>

## Eftir inndælinguna

	<p>10. Ekki nudda stungustaðinn. Ef blæðir, skaltu nota hreinan, þurrar bómullarhnoðra og þrýsta varlega í 1 til 2 mínútur, eða þar til blæðingin stöðvast. Settu síðan sjálfímandi plástur á.</p>
	<p>11. Fargaðu nálum og sprautu í nálaboxið eða eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingur hefur kennt þér. Þú mátt aldrei endurnota sprautur eða nálar.</p> <p>12. Fargaðu hettuglösum sem innihalda afgangslausn (ef einhver) á viðeigandi hátt eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingur hafa kennt þér. Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Aldrei á að nota afgangslausn.</p> <p>Geymið nálaboxið þar sem börn ná ekki til.</p> <p>Fargið því samkvæmt því sem heilbrigðisstarfsmaðurinn eða lyfjafræðingurinn hafa sagt til um.</p>