

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ilaris 150 mg/ml šķīdums injekcijām

Ilaris 150 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ilaris 150 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā

Katrā flakonā ir 150 mg kanakinumaba (*canakinumabum*) 1 ml.

Ilaris 150 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 150 mg kanakinumaba (*canakinumabum*) 1 ml.

Kanakinumabs ir cilvēka monoklonāla antivielas, iegūta peles mielomas Sp2/0 šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šķīdums injekcijām satur 0,4 mg/ml polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē (SensoReady pildspalvveida pilnšļircē).

Šķīdums ir dzidrs līdz opalescējošs un bezkrāsains līdz nedaudz brūni dzeltens ar pH aptuveni 6,5 un osmolalitāti no 350 līdz 450 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Periodiska drudža sindromi

Ilaris paredzēts šādu autoiekaisuma izraisītu periodiska drudža sindromu ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma:

ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi

Ilaris paredzēts ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu (*cryopyrin-associated periodic syndromes*, CAPS) ārstēšanai, ieskaitot:

- Muckle-Wells sindromu (MWS),
- jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimības (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*; NOMID)/hronisko zīdaiņu neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu (*chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome*; CINCA),
- ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindroma (*familial cold autoinflammatory syndrome*; FCAS)/ģimenes aukstuma nātrenes (*familial cold urticaria*; FCU) smagas formas, kas izpaužas ar pazīmēm un simptomiem, kas pārsniedz aukstuma izraisītus nātrenes veida ādas izsitumus;

ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistīts periodisks sindroms (Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome, TRAPS)

Ilaris paredzēts ar audzēju nekrozes faktora (tumour necrosis factor, TNF) receptoriem saistīta periodiska sindroma (TRAPS) ārstēšanai;

hiperimunoglobulīna D sindroms (HIDS)/mevalonāta kināzes deficīts (MKD)

Ilaris paredzēts hiperimunoglobulīna D sindroma (HIDS)/mevalonāta kināzes deficīta (MKD) ārstēšanai;

ģimenes Vidusjūras drudzis (familial Mediterranean fever, FMF)

Ilaris paredzēts ģimenes Vidusjūras drudža (FMF) ārstēšanai. Ilaris ieteicams lietot kombinācijā ar kolhiķīnu, ja piemērots.

Ilaris paredzēts arī, lai ārstētu:

Stilla slimību

Ilaris paredzēts aktīvas Stilla slimības, tajā skaitā Stilla slimības, kas sākusies pieaugušajam (*adult onset Still's disease*; AOSD), un sistēmiska juvenila idiopātiska artrīta (sJIA) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi adekvāta atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) un sistēmiski lietotiem kortikosteroīdiem. Ilaris var lietot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar metotreksātu;

podagrisku artrītu

Ilaris paredzēts simptomātiskai pieaugušu pacientu ar biežām podagriskā artrīta lēkmēm (vismaz 3 lēkmes iepriekšējo 12 mēnešu laikā) ārstēšanai, kuriem nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un kolhiķīns ir kontraindicēti, nav panesami vai nenodrošina atbilstošu atbildes reakciju, un kuriem nav piemērojami atkārtoti terapijas kursi ar kortikosteroīdiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstējot CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un Stilla slimību, ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam-speciālistam ar pieredzi attiecīgās slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Lai ārstētu podagrisku artrītu, ārstam jābūt pieredzei bioloģisko zāļu lietošanā, un Ilaris injekcija jāveic veselības aprūpes speciālistam.

Devas

CAPS: pieaugušie, pusaudži un bērni no 2 gadu vecuma

Ieteicamā kanakinumaba sākuma deva CAPS pacientiem ir:

pieaugušie, pusaudži un bērni ≥ 4 gadus veci:

- 150 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 40 kg,
- 2 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 15 kg un ≤ 40 kg,
- 4 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu $\geq 7,5$ kg un < 15 kg;

bērni no 2 līdz < 4 gadu vecuma:

- 4 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu $\geq 7,5$ kg.

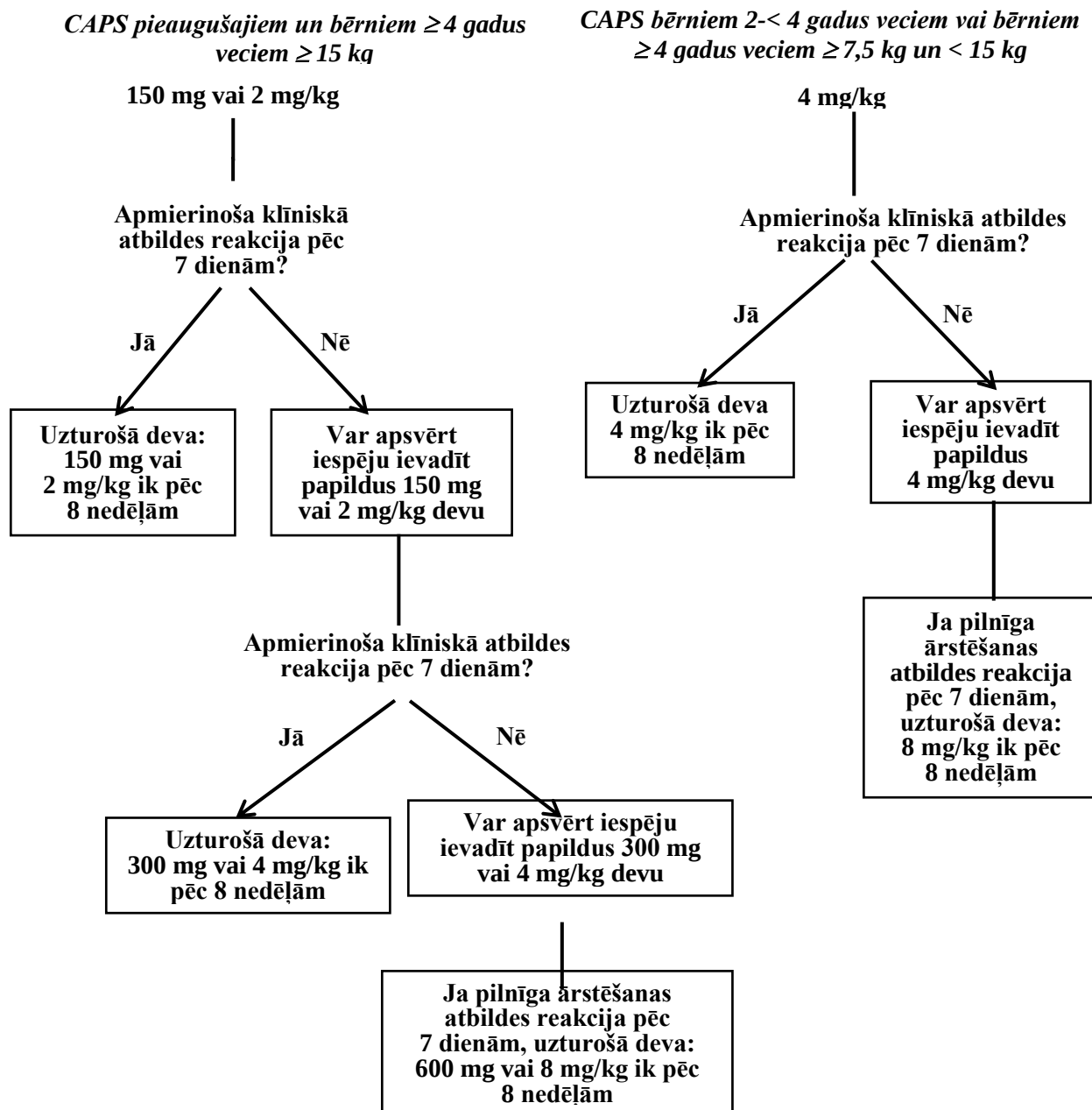
To ievada ik pēc astoņām nedēļām kā vienreizēju devu subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar sākuma devu 150 mg vai 2 mg/kg var apsvērt iespēju ievadīt otro kanakinumaba 150 mg vai 2 mg/kg devu, ja 7 dienas pēc ārstēšanas uzsākšanas netiek sasniegta apmierinoša klīniskā atbildes reakcija (niezes un citu iekaisuma vispārējo simptomu izzušana). Ja pēc tam tiek sasniegta pilnīga ārstēšanas atbildes reakcija, jāturpina intensificētā lietošanas shēma 300 mg vai 4 mg/kg ik pēc 8 nedēļām. Ja 7 dienas pēc devas palielināšanas netiek sasniegta apmierinoša klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt iespēju ievadīt trešo kanakinumaba 300 mg vai 4 mg/kg devu. Ja pēc tam tiek

sasniegta pilnīga ārstēšanas atbildes reakcija, jāapsver lietošana pēc intensificētās shēmas 600 mg vai 8 mg/kg ik pēc 8 nedēļām, pamatojoties uz individuālo klīnisko novērtējumu.

Pacientiem ar sākuma devu 4 mg/kg var apsvērt iespēju ievadīt otro kanakinumaba 4 mg/kg devu, ja 7 dienas pēc ārstēšanas uzsākšanas netiek sasniegta apmierinoša klīniskā atbildes reakcija. Ja pēc tam tiek sasniegta pilnīga ārstēšanas atbildes reakcija, jāapsver lietošana pēc intensificētās shēmas 8 mg/kg ik pēc 8 nedēļām, pamatojoties uz individuālo klīnisko novērtējumu.

Klīniskā pieredze par lietošanu biežāk kā pēc 4 nedēļām vai devās lielākās par 600 mg vai 8 mg/kg ir ierobežota.



TRAPS, HIDS/MKD un FMF: pieaugušie, pusaudži un bērni vecumā no 2 gadiem un vecāki

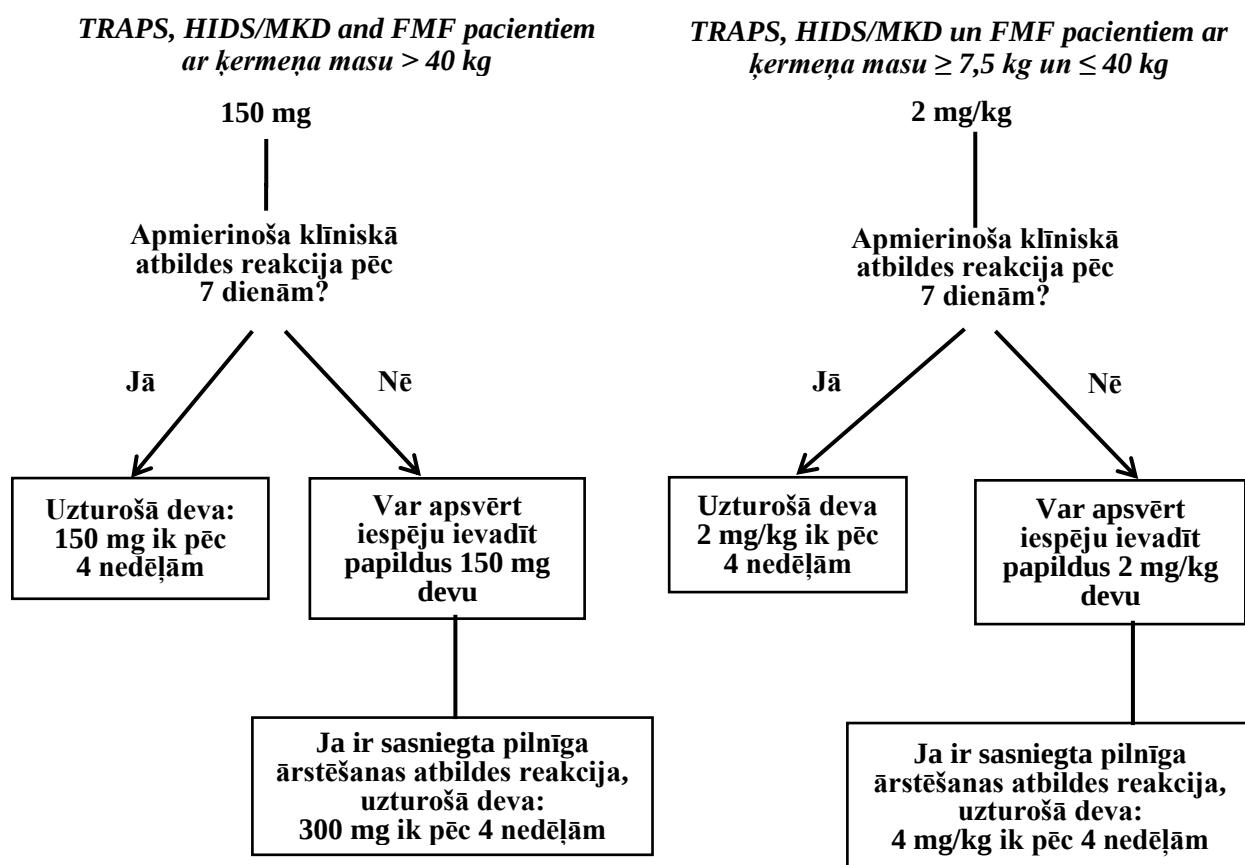
Ieteicamā kanakinumaba sākuma deva TRAPS, HIDS/MK un FMF pacientiem ir:

- 150 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 40 kg;
- 2 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu $\geq 7,5$ kg un ≤ 40 kg.

To lieto ik pēc četrām nedēļām kā vienreizēju devu subkutānas injekcijas veidā.

Ja 7 dienu laikā pēc terapijas uzsākšanas nav sasniegta vēlāmā klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt iespēju ievadīt otru kanakinumaba 150 mg vai 2 mg/kg devu. Ja pēc tās tiek sasniegta pilna atbildes reakcija, jāturpina dozēšanas shēma ar palielinātu 300 mg (vai 4 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) devu ik pēc 4 nedēļām.

Pacientiem bez klīniskiem uzlabojumiem ārstējošajam ārstam ieteicams pārskatīt ārstēšanas turpināšanu ar kanakinumabu.



Stilla slimība (sJIA un AOSD)

Ieteicamā kanakinumaba deva Stilla slimības pacientiem ar ķermeņa masu $\geq 7,5$ kg ir 4 mg/kg (maksimālā deva līdz 300 mg), ievadot ik pēc četrām nedēļām subkutānas injekcijas veidā. Pacientiem bez klīniskiem uzlabojumiem ārstējošajam ārstam ieteicams pārskatīt ārstēšanas turpināšanu ar kanakinumabu.

Podagriskis artrīts

Jānozīmē vai jāoptimizē hiperurikēmijas ārstēšana ar atbilstošu urātu mazinošu terapiju (UMT). Kanakinumabu jālieto kā terapija pēc vajadzības, lai ārstētu podagriska artrīta lēkmes.

Pieaugušiem podagriskā artrīta pacientiem ieteicamā kanakinumaba deva ir 150 mg, ko ievada kā vienreizēju devu subkutānas injekcijas veidā lēkmes laikā. Lai sasniegtu maksimālo efektu, kanakinumabu ieteicams ievadīt pēc iespējas ātrāk pēc podagriska artrīta lēkmes sākuma.

Pacientus, kuriem nav atbildes reakcijas, nav ieteicams atkārtoti ārstēt ar kanakinumabu. Pacientiem, kuriem tiek sasniegta atbildes reakcija vai kuriem ir nepieciešama atkārtota ārstēšana, jāievēro vismaz 12 nedēļu intervāls pirms nākamās kanakinumaba devas ievadīšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaistas devas

Ja pacientiem ar CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimību (AOSD vai sJIA) ir izlaista injekcija, tā jāievada pēc iespējas ātrāk, negaidot līdz nākamajai plānotajai devai. Turpmākās devas jāievada ieteiktajos intervālos.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF

Kanakinumaba drošums un efektivitāte, lietojot CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacientiem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

sJIA

Kanakinumaba s drošums un efektivitāte, lietojot sJIA pacientiem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Podagriskais artrīts

Kanakinumabs nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā podagriska artrīta gadījumā.

Gados vecāki pacienti

Deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Kanakinumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr klīniskā pieredze šīs grupas pacientiem ir ierobežota.

Pacienta kartīte

Visiem Ilaris parakstītājiem ir jāiepazīstas ar zāļu aprakstu un jāinformē pacienti/aprūpētāji par pacienta kartīti, paskaidrojot, kā rīkoties, ja viņiem rodas jebkādi infekcijas vai makrofāgu aktivācijas sindroma (MAS) simptomi, vai vakcinācijas pirms ārstēšanas gadījumā. Ārsts katram pacientam/aprūpējam izsniegs pacienta kartīti.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Injekcijai piemērotas šādas vietas: augšstilbs, vēders, augšdelms vai gurns. Katrai injekcijai ieteicams izvēlēties citu injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma. Jāizvairās no ādas rajoniem ar bojājumiem, nobrāzumiem vai izsitumiem. Jāizvairās no injekcijas rētaudos, jo tas var samazināt kanakinumaba iedarbību.

Flakons

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai vienam pacientam, vienas reizes devai.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un Stilla slimību (AOSD un sJIA)

Pēc atbilstošas pareizas injicēšanas metodes apmācības pacienti un viņu aprūpētāji var injicēt kanakinumabu paši, ja ārsts uzskata to par piemērotu un nodrošina medicīnisku novērošanu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pildspalvveida pilnšļirce

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst kratīt.

Katra pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai vienam pacientam, vienas reizes devai.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un Stilla slimību (AOSD un sJIA)

Pēc atbilstošas pareizas injicēšanas metodes apmācības pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma un ķermeņa masu lielāku par 40 kg, kā arī viņu aprūpētāji var injicēt kanakinumabu paši, ja ārsts uzskata to par piemērotu un nodrošina medicīnisku novērošanu. Pusaudžiem var būt nepieciešama pieauguša aprūpētāja uzraudzība, lai veiktu pašinjekciju (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Kanakinumaba lietošana ir saistīta ar palielinātu smagu infekciju sastopamību. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai ārstēšanas laikā ar kanakinumabu un pēc tās neattīstās infekcijas pazīmes vai simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstam jāievēro piesardzība, ievadot kanakinumabu pacientiem ar infekciju, recidivējošām infekcijām anamnēzē vai blakusslimību, kas var predisponēt tos infekcijām.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un Stilla slimības (sJIA un AOSD) ārstēšana

Ārstēšanu ar kanakinumabu nedrīkst uzsākt vai turpināt pacientiem ar aktīvu infekciju, kuras gadījumā nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Podagriska artrīta ārstēšana

Kanakinumabu nedrīkst ievadīt pacientiem ar aktīvu infekciju.

Kanakinumaba lietošana vienlaicīgi ar audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor*; TNF) inhibitoriem nav ieteicama, jo tas paaugstina smagu infekciju risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kanakinumaba terapijas laikā ziņots par atsevišķiem neparastu vai oportūnistisku infekciju (tajā skaitā, aspergilozes, atipisku mikobaktēriju infekciju, *herpes zoster*) gadījumiem. Cēloņsakarību starp kanakinumabu un šiem gadījumiem izslēgt nevar.

Tuberkulozes skrīnings

Aptuveni 12% CAPS pacientu, kuriem klīniskajos pētījumos tika veikts PPD (*purified protein derivative*; attīrīta olbaltumu atvasinājuma) ādas tests, novērošanas pārbaudē bija pozitīvs testa rezultāts ārstēšanas laikā ar kanakinumabu bez klīniskām latentas vai aktīvas tuberkulozes infekcijas pazīmēm.

Nav zināms, vai interleikīna-1 (IL-1) inhibitoru, tādu kā kanakinumabs, lietošana paaugstina tuberkulozes reaktivācijas risku. Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem jāizvērtē gan aktīvās, gan latentās tuberkulozes infekcijas. Šajā izvērtējumā, it īpaši pieaugušiem pacientiem, ieteicams ietvert detalizētu anamnēzi. Visiem pacientiem ieteicams veikt atbilstošus skrīninga izmeklējumus [piemēram, tuberkulīna ādas tests, interferona gamma atbrīvošanas tests (*interferon gamma release assay*) un krūškurvja rentgenogramma] (jāņem vērā vietēji ieteikumi). Ārstēšanas laikā ar kanakinumabu un pēc tās pacienti rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās tuberkulozes infekcijas pazīmes vai simptomi. Visi pacienti jāinformē, ka parādīsies par tuberkulozi liecinošām pazīmēm vai simptomiem (piemēram, nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, subfebrila temperatūra) kanakinumaba terapijas laikā, jāmeklē medicīniska palīdzība. Ja PPD testa rezultāti kļūst no negatīviem par pozitīviem, īpaši augsta riska pacientiem, jāapsver cita tuberkulozes infekcijas skrīninga paņēmiena izmantošana.

Neitropēnija un leukopēnija

Lietojot zāles, kas inhibē IL-1, tai skaitā kanakinumabu, novēroja neitropēniju un leukopēniju (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits [ANS] $< 1,5 \times 10^9/l$). Ārstēšanu ar kanakinumabu nedrīkst uzsākt pacientiem ar neitropēniju vai leukopēniju. Leukocītu, tai skaitā neitrofilo leukocītu, skaitu ieteicams noteikt pirms ārstēšanas uzsākšanas un atkārtoti pēc 1 - 2 mēnešiem. Ilgstošas vai atkārtotas ārstēšanas gadījumā, leukocītu skaitu ieteicams noteikt periodiski ārstēšanas laikā. Ja pacientam attīstās neitropēnija vai leukopēnija, rūpīgi jākontrolē leukocītu skaits un jāapsver iespēja pārtraukt ārstēšanu.

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar kanakinumabu, ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem. Ļaundabīgu jaunveidojumu risks, lietojot anti-interleikīna (IL)-1 terapiju, nav zināms.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Lietojot kanakinumaba terapiju, ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Lielākajā daļā gadījumu reakcijas bija vieglas. Kanakinumaba klīniskās izstrādes laikā vairāk nekā 2 600 pacientiem nav ziņots par anafilaktoīdām vai anafilaktiskām reakcijām, kas attiecināmas uz ārstēšanu ar kanakinumabu. Tomēr nevar izslēgt smagas paaugstinātas jutības reakciju risku, kas injicējamo olbaltumvielu lietošanas gadījumā nav retums (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbība

Klīniskajos pētījumos ziņots par pārejošiem un asimptomātiskiem seruma transamināžu vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vakcinācijas

Nav pieejami dati par sekundāru infekciju pārnesšanas risku ar dzīvām (novājinātām) vakcīnām pacientiem, kuri saņem kanakinumabu. Tādēļ dzīvās vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar kanakinumabu, ja sagaidāmais ieguvums pārlicinoši nepārsniedz iespējamo risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kanakinumabu pieaugušajiem un bērniem ir ieteicams saņemt visu atbilstošo vakcināciju, ieskaitot pneimokoku vakcīnu un inaktivēto pretgripas vakcīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

NLRP3 gēna mutācijas CAPS pacientiem

Klīniskā pieredze CAPS pacientiem bez apstiprinātas NLRP3 gēna mutācijas ir ierobežota.

Makrofāgu aktivācijas sindroms pacientiem ar Stilla slimību (sJIA un AOSD)

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir zināms, dzīvībai bīstams stāvoklis, kas var attīstīties pacientiem ar reimatiskiem stāvokļiem, it īpaši Stilla slimību. Ja attīstās MAS, vai pastāv aizdomas par tā rašanos, pēc iespējas ātrāk jāuzsāk izmeklēšana un ārstēšana. Ārstiem jāpievērš uzmanība infekciju simptomiem vai Stilla slimības pasliktināšanās gadījumiem, jo tie ir zināmi MAS ierosinātāji. Pamatojoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, kanakinumabs nepalielina MAS sastopamības biežumu Stilla slimības pacientiem, tomēr konkrētus secinājumus izdarīt nav iespējams.

Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

Pacientiem, kuri ārstēti ar Ilaris, reti ziņots par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), galvenokārt tā ziņota pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisku artrītu (sJIA). Pacientiem ar DRESS var būt nepieciešama hospitalizācija, jo šī slimība var beigties letāli. Ja ir DRESS pazīmes un simptomi un alternatīvu etioloģiju nevar noteikt, Ilaris nedrīkst atkārtoti lietot un jāapsver cita terapija.

Polisorbāta 80 saturs

Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 80 katrā 1 ml injekciju šķīduma. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pacienti/aprūpētāji jāinformē par nepieciešamību pastāstīt ārstam, ja viņiem vai viņu bērnam ir vai ir bijusi jebkāda zināma alerģija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kanakinumaba un citu zāļu mijiedarbība formālos pētījumos nav pētīta.

Citu IL-1 blokatoru lietošana kombinācijā ar TNF inhibitoriem bija saistīta ar palielinātu smagu infekciju sastopamību. Kanakinumaba lietošana kopā ar TNF inhibitoriem nav ieteicama, jo tas var paaugstināt smagu infekciju risku.

Citokīni, kas veicina hronisku iekaisumu, piemēram, interleikīns-1 bēta (IL-1 bēta), var nomākt aknu CYP450 enzīmu ekspresiju. Tādējādi CYP450 ekspresiju var atjaunot spēcīgu citokīnu inhibitoru, piemēram, kanakinumaba, terapijas sākšana. Tas ir klīniski nozīmīgi CYP450 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, kad deva tiek pielāgota individuāli. Uzsākot kanakinumaba lietošanu pacientiem, kurus ārstē ar šīs grupas zālēm, ieteicams kontrolēt terapeitisko efektivitāti vai aktīvās vielas koncentrāciju, ja nepieciešams, jāpielāgo individuāla zāļu deva.

Dati par dzīvo vakcīnu ietekmi un par sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem kanakinumabu nav pieejami. Tāpēc dzīvās vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar kanakinumabu, ja sagaidāmais ieguvums pārliecinoši nepārsniedz iespējamo risku. Ja dzīvās vakcīnas nepieciešams lietot pēc ārstēšanas ar kanakinumabu uzsākšanas, ieteicams nogaidīt vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās kanakinumaba injekcijas un vakcināciju veikt pirms nākamās devas ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījuma rezultāti veselām pieaugušām pētāmām personām liecināja, ka viena kanakinumaba 300 mg deva neietekmē antivielu atbildes reakcijas indukciju un saglabāšanos pēc vakcinācijas pret gripu vai glikolizētu olbaltumvielu saturošas meningokoku vakcīnas.

56 nedēļu atklāta pētījuma 4 gadus veciem un jaunākiem CAPS pacientiem rezultāti liecināja, ka visiem pacientiem, kuri saņēma nedzīvas, standarta aprūpei atbilstošas vakcīnas, izveidojās aizsargājošs antivielu līmenis.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ārstēšanās laikā ar kanakinumabu un līdz 3 mēnešiem pēc pēdējās devas saņemšanas ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par kanakinumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risks auglim/mātei nav zināms. Tāpēc grūtnieces vai sievietes, kuras vēlas grūtniecību, ieteicams ārstēt tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka kanakinumabs šķērso placentāro barjeru un ir konstatējams auglī. Dati par cilvēkiem nav pieejami, bet tā kā kanakinumabs pieder G klases imūnglobulīniem (IgG1), ir sagaidāma placentārās barjeras šķērsošana. Klīniskā ietekme nav zināma. Tomēr dzīvu vakcīnu lietošana jaundzimušiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti kanakinumaba ietekmei, nav ieteicama 16 nedēļas pēc pēdējās kanakinumaba devas mātei pirms bērna dzimšanas. Sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietojušas kanakinumabu, ieteicams dot norādījumus informēt bērna aprūpes speciālistu pirms jebkuras jaundzimušajam paredzētās vakcinācijas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kanakinumabs izdalās cilvēka pienā. Tāpēc lēmumu par to, vai barot bērnu ar krūti kanakinumaba terapijas laikā, ieteicams pieņemt tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka peles pret-peļu IL-1 bēta antivielām nebija nevēlamas ietekmes uz zīdāmo mazuļu attīstību un ka antivielas tika tiem pārnestas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Formāli pētījumi par iespējamo kanakinumaba ietekmi uz fertilitāti cilvēkam nav veikti. Kanakinumabam nebija nekādas ietekmes uz tēviņu fertilitātes rādītājiem pērtiķiem (*C. jacchus*). Peles pret-peļu IL-1 bēta antivielām nebija nevēlamas ietekmes uz peļu tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ilaris maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšana ar Ilaris var izraisīt reiboni/vertigo vai astēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ar Ilaris attīstās iepriekš minētie simptomi, pirms darbību, kurām nepieciešama spriestspēja vai motorās prasmes, veikšanas jānogaida līdz šie simptomi pilnībā izzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas, galvenokārt augšējos elpceļos. Ilgtermiņa ārstēšanai neietekmēja blakusparādību veidu un biežumu.

Zināts par paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, kuri ārstēti ar kanakinumabu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Zināts par oportūnistiskām infekcijām pacientiem, kuri ārstēti ar kanakinumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības apkopotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Visās orgānu sistēmu klasēs nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc sastopamības, vispirms norādot visbiežākās. Uzskaitītajām blakusparādībām rašanās biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Indikācijas: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, podagriskis artrīts
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Elpceļu infekcija (tajā skaitā pneimonija, bronhīts, gripa, vīrusu infekcija, sinusīts, rinīts, faringīts, tonsillīts, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija) Auss infekcija Celulīts Gastroenterīts Urīnceļu infekcija
Bieži	Vulvovagināla kandidoze
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis/vertigo
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Sāpes vēdera augšējā daļā ¹
Retāk	Gastroezofageālā refluksa slimība ²
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija ¹
Bieži	Skeleta-muskuļu sāpes ¹ Muguras sāpes ²
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Nogurums/astēnija ²
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Samazināts nieru kreatinīna klīrenss ^{1,3} Proteīnūrija ^{1,4} Leikopēnija ^{1,5}
Bieži	Neitropēnija ⁵
Retāk	Samazināts trombocītu skaits ⁵
¹ sJIA gadījumā ² podagriska artrīta gadījumā ³ pamatojas uz aprēķinātu kreatinīna klīrensu; vairākumam bija pārejošs ⁴ vairākumam novēroja olbaltumvielu paliekas, kam bija pārejošs raksturs, līdz 1+ olbaltumvielas urīnā ar teststrēmeli ⁵ skatīt turpmāko informāciju zemāk	

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

sJIA apkopotā analīze un AOSD

Kopumā 445 sJIA pacienti vecumā no 2 līdz <20 gadiem klīniskajos pētījumos saņēma kanakinumabu, ieskaitot 321 pacientu vecumā no 2 līdz <12 gadiem, 88 pacientus vecumā no 12 līdz <16 gadiem un 36 pacientus vecumā no 16 līdz <20 gadiem. Visu sJIA pacientu apkopotā drošuma analīze parādīja, ka gados jaunu sJIA pacientu apakšgrupā vecumā no 16 līdz <20 gadiem kanakinumaba drošuma profils bija atbilstošs tam, kāds novērots pacientiem jaunākiem par 16 gadiem. Kanakinumaba drošuma profils AOSD pacientiem randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (GDE01T)

36 pieaugušiem pacientiem (vecumā no 22 līdz 70 gadiem) bija līdzīgs tam, ko novēroja sJIA pacientiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ilgtermiņa dati un izmaiņas laboratorisko testu rezultātos CAPS pacientiem

Kanakinumaba klīnisko pētījumu laikā CAPS pacientiem hemoglobīna vidējās vērtības paaugstinājās, un leukocītu, neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits – samazinājās.

CAPS pacientiem reti tika novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

Ar kanakinumabu ārstētiem CAPS pacientiem tika novērota asimptomātiska un neliela seruma bilirubīna līmeņa paaugstināšanās bez vienlaicīgas transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

Ilgtermiņa, atklātā pētījumā ar devu palielināšanu 600 mg vai 8 mg/kg devu grupā biežāk nekā citās devu grupās tika ziņots par infekciju (gastroenterīts, elpceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcija), vemšanu un reiboni.

Izmaiņas laboratorisko testu rezultātos TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacientiem

Neitrofilie leukocīti

Kaut arī neitrofilo leukocītu skaits ≥ 2 . pakāpes samazināšanās bija 6,5% pacientu (bieži) un 1. pakāpes samazināšanās – 9,5% pacientu, tās pārsvarā bija pārejošas, un ar neitropēniju saistīta infekcija kā nevēlama blakusparādība netika identificēta.

Trombocīti

Kaut arī trombocītu skaits samazināšanās (≥ 2 . pakāpe) bija 6,5% pacientu, asiņošana kā nevēlama blakusparādība netika identificēta. Viegla un pārejoša 1. pakāpes trombocītu skaits samazināšanās bez jebkādam ar asiņošanu saistītām nevēlamām blakusparādībām bija 15,9% pacientu.

Izmaiņas laboratorisko testu rezultātos sJIA pacientiem

Hematoloģija

Kopumā sJIA programmā par pārejošu leukocītu (*white blood cell* – WBC) skaita samazināšanos $\leq 0,8 \times$ zem normas apakšējās robežas (*lower limit of normal* - LLN) ziņots 33 pacientiem (16,5%).

Kopumā sJIA programmā par pārejošu absolūtā neitrofilo leukocītu skaita (ANS) samazināšanos zem $1 \times 10^9/l$ ziņots 12 pacientiem (6,0%).

Kopumā sJIA programmā par pārejošu trombocītu skaita samazināšanos ($<LLN$) ziņots 19 pacientiem (9,5%).

ALAT/ASAT

Kopumā sJIA programmā par ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos $> 3 \times$ augšējā normas robeža (ANR) ziņots 19 pacientiem (9,5%).

Izmaiņas laboratorisko testu rezultātos podagriska artrīta pacientiem

Hematoloģija

Par samazinātu leukocītu skaitu (WBC) $\leq 0,8 \times$ zem normas apakšējās robežas (*lower limit of normal* - LLN) ziņots 6,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar kanakinumabu, salīdzinot ar 1,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar triamcinolona acetonīdu. Salīdzinājuma pētījumos 2% pacientu tika ziņots par absolūtā neitrofilo leukocītu skaita (ANS) samazināšanos mazāk par $1 \times 10^9/l$. Atsevišķos gadījumos novēroja $ANS < 0,5 \times 10^9/l$ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aktīvi kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem ar podagrisku artrītu, kurus ārstēja ar kanakinumabu, vieglas ($< LLN$ un $> 75 \times 10^9/l$) un pārejošas trombocītu skaita samazināšanās sastopamība bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar salīdzinājuma zālēm (7,7%).

Urīnskābe

Podagriskā artrīta salīdzinājuma pētījumos pēc ārstēšanas ar kanakinumabu novēroja pārejošu urīnskābes līmeņa paaugstināšanos (0,7 mg/dl pēc 12 nedēļām un 0,5 mg/dl pēc 24 nedēļām). Citā pētījumā pacientiem, kuri uzsāka UMT, nenovēroja urīnskābes līmeņa paaugstināšanos. Klīniskajos pētījumos pacientu grupās ar podagru nesaistītu artrītu netika novērots paaugstināts urīnskābes līmenis (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ALAT/ASAT

Pētījuma beigās ar kanakinumabu ārstētu pacientu grupā, salīdzinot ar triamcinolona acetonīdu ārstētu pacientu grupu(-ām), tika novērota alanīna transamināzes (ALAT) vidējā un mediānā rādītāja paaugstināšanās (attiecīgi 3,0 U/l un 2,0 U/l) un aspartāta transamināzes (ASAT) vidējā un mediānā rādītāja paaugstināšanās (2,7 U/l un 2,0 U/l), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Tomēr klīniski nozīmīgu izmaiņu sastopamība (≥ 3 x virs augšējās normas robežas [ANR]) bija lielāka pacientiem, kurus ārstēja ar triamcinolona acetonīdu (2,5% gan ALAT, gan ASAT), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar kanakinumabu (1,6% ALAT un 0,8% ASAT).

Triglicerīdi

Aktīvi kontrolētos podagriskā artrīta klīniskajos pētījumos pacientiem, kurus ārstēja ar kanakinumabu, triglicerīdu līmenis paaugstinājās vidēji par 33,5 mg/dl, salīdzinot ar nelielu samazināšanos par -3,1 mg/dl pacientiem, kurus ārstēja ar triamcinolona acetonīdu. Pacientu, kuru triglicerīdu līmenis paaugstinājās > 5 x virs augšējās normas robežas (ANR) sastopamība bija 2,4% kanakinumaba grupā un 0,7% triamcinolona acetonīda grupā. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Ilgtermiņa dati no novērošanas pētījuma

Ilgtermiņa reģistra pētījumā (vidējais kanakinumaba iedarbības ilgums 3,8 gadi) ikdienas klīniskajā praksē ar kanakinumabu kopā ārstēti 243 CAPS pacienti (85 pediatrikie pacienti vecumā no ≥ 2 līdz ≤ 17 gadiem un 158 pieaugušie pacienti vecumā ≥ 18 gadiem). Kanakinumaba drošuma profils, ko novēroja šajā grupā pēc ilgtermiņa ārstēšanas, bija atbilstošs novērotajam CAPS pacientiem intervences pētījumos.

Pediatriiskā populācija

Intervences pētījumos 80 pediatrijas CAPS pacienti (2-17 gadus veci) saņēma kanakinumabu. Kopumā kanakinumaba drošuma un panesamības profils, tai skaitā kopējā infekcijas gadījumu sastopamība un smaguma pakāpe, pediatrijas pacientiem klīniski nozīmīgi neatšķīrās no kopējās CAPS populācijas (sastāv no pieaugušiem un pediatrijas pacientiem, N=211). Visbiežāk ziņotie infekcijas gadījumi bija augšējo elpceļu infekcijas.

Papildus 6 pediatrijas pacienti vecumā līdz 2 gadiem tika vērtēti mazā atklātā klīniskajā pētījumā. Kanakinumaba drošuma profils bija līdzīgs kā 2 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

102 ar TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacienti (vecumā no 2-17 gadiem) saņēma kanakinumabu 16 nedēļu pētījumā. Kopumā pediatrikiem pacientiem, salīdzinot ar kopējo populāciju, nebija klīniski nozīmīgas kanakinumaba drošuma un panesamības profila atšķirības.

Gados vecāki pacienti

Nozīmīgas atšķirības drošuma profilā pacientiem ≥ 65 gadiem nav novērotas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņotā pieredze par pārdozēšanu ir ierobežota. Agrīnos klīniskajos pētījumos pacienti un veseli brīvprātīgie intravenozi vai subkutāni saņēma devas līdz 10 mg/kg bez akūtas toksicitātes pazīmēm.

Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jānovēro, vai neattīstās nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi un nekavējoties jānozīmē atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori, ATK kods: L04AC08

Darbības mehānisms

Kanakinumabs ir cilvēka monoklonāla anti-cilvēka interleikīna-1 bēta (IL-1 bēta) IgG1/κ izotipa antivielas. Kanakinumabs ar lielu afinitāti specifiski saistās ar cilvēka IL-1 bēta un neitralizē cilvēka IL-1 bēta bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar IL-1 receptoriem un tādējādi kavējot IL-1 bēta inducēto gēna aktivāciju un iekaisuma mediatoru izstrādi.

Farmakodinamiskā iedarbība

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF

Klīniskajos pētījumos CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacientiem, kuriem ir nekontrolēta IL-1 bēta pārprodukcija, novērota strauja un ilgstoša atbildes reakcija uz ārstēšanu ar kanakinumabu, t. i., tādi laboratoriskie rādītāji kā C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un seruma amiloīda A (SAA) līmenis, lielais neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits, un leukocitoze strauji normalizējās.

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

Stilla slimība, kas radusies pieaugušajam, un sistēmiskais juvenīlais idiopātiskais artrīts ir smagas autoiekaisuma slimības, ko izraisa iedzimtā imunitāte, veidojoties iekaisumu izraisošajiem citokīniem, galvenokārt IL-1-bēta.

sJIA un AOSD raksturīgākās īpašības ietver drudzi, izsitumus, hepatosplenomegāliju, limfadenopātiju, poliserozītu un artrītu. Ārstēšana ar kanakinumabu izraisīja ātru un ilgstošu gan sJIA izraisīto locītavu simptomu, gan sistēmisko simptomu samazināšanos, lielākajai daļai pacientu ievērojami samazinot iekaisušo locītavu skaitu, ātri samazinot drudzi un akūtās fāzes reagentus (skatīt „Klīniskā efektivitāte un drošums”).

Podagriskais artrīts

Podagriskā artrīta lēkmes izraisa urīnskābes sāļu (urīnskābes nātrija monohidrāta) kristālu izgulsnēšanās locītavās un tām pieguļošajos audos, kas caur „*NALP3 inflammasome*” kompleksu stimulē rezidentos makrofāgus izdalīt IL-1 bēta. Makrofāgu aktivācijas un vienlaicīgas IL-1 bēta pārprodukcijas rezultātā attīstās akūta, sāpīga iekaisuma atbildes reakcija. Citi iedzimtās imūnas sistēmas aktivatori, tādi kā endogēnie zvanveida receptoru agonisti, var veicināt IL-1 gēna transkripcijas aktivāciju, izraisot podagriskā artrīta lēkmi. Pēc ārstēšanas ar kanakinumabu skartajās locītavās strauji samazinās iekaisuma marķieru CRO vai SAA daudzums, un akūta iekaisuma pazīmes (piemēram, sāpes, pietūkums, apsārtums).

Klīniskā efektivitāte un drošums

CAPS

Kanakinumaba lietošanas efektivitāte un drošums pierādīti kopā 211 pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ar dažādu slimības smaguma pakāpi un atšķirīgiem CAPS fenotipiem (tajā skaitā

FCAS/FCU, MWS un NOMID/CINCA). Galvenajā pētījumā tika iekļauti tikai pacienti ar apstiprinātu NLRP3 mutāciju.

I/II fāzes pētījumā ārstēšanai ar kanakinumabu bija ātrs iedarbības sākums, simptomiem izzūdot vai klīniski nozīmīgi samazinoties dienas laikā pēc devas ievadīšanas. Laboratoriskie rādītāji, piemēram, augstais CRO un SAA līmenis, lielais neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits strauji normalizējās dažu dienu laikā pēc kanakinumaba injekcijas.

Galveno pētījumu veidoja 48 nedēļu trīsdalīgs daudzcentru pētījums, t.i., 8 nedēļu atklātais periods (I daļa), 24 nedēļu randomizētais, dubultmaskētais un placebo kontrolētais lietošanas pārtraukšanas periods (II daļa) un pēc tam 16 nedēļu atklātais periods (III daļa). Pētījuma mērķis bija novērtēt kanakinumaba (150 mg vai 2 mg/kg ik pēc 8 nedēļām) lietošanas efektivitāti, drošumu un panesamību pacientiem ar CAPS.

- I daļa: pilnīga klīniska un bioloģisko marķieru atbildes reakcija uz kanakinumabu (noteikta kā ārsta vispārējā novērtējuma par ietekmi uz autoiekaisumu un ādas slimību apvienojums $\leq$ minimālo un CRO vai SAA rādītāji < 10 mg/litrā) novērota 97% pacientu un radās 7 dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Nozīmīgu uzlabošanos novēroja autoiekaisuma slimības aktivitātes ārsta klīniskajā vērtējumā: vispārējā slimības aktivitātes novērtējumā, ādas slimības (nātreses veida ādas izsitumu) novērtējumā, artralģijas, mialģijas, galvassāpju/migrēnas, konjunktivīta, noguruma/savārguma novērtējumā, citu saistīto simptomu novērtējumā un pacienta veiktajā simptomu novērtējumā.
- II daļa: galvenā pētījuma lietošanas pārtraukšanas periodā primārais mērķa kritērijs bija definēts kā pacientu īpatsvars ar slimības recidīvu/paasinājumu: nevienam (0%) pacientam, kurš bija randomizēts kanakinumaba lietošanai, nebija paasinājuma, salīdzinot ar 81% pacientu, kuri bija randomizēti placebo lietošanai.
- III daļa: pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo II daļā un kuriem bija paasinājums, pēc iekļaušanas atklātajā kanakinumaba pagarinājumā, atjaunojās un saglabājās klīniska un seroloģiska atbildes reakcija.

2. tabula. Efektivitātes kopsavilkums tabulas veidā galvenajā III fāzes pētījumā, placebo kontrolētajā lietošanas pārtraukšanas periodā (II daļā)

Galvenais III fāzes pētījums, placebo kontrolētais lietošanas pārtraukšanas periods (II daļa)			
	Kanakinumabs N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs (paasinājums)			
Pacientu īpatsvars ar slimības paasinājumu II daļā	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Iekaisuma marķieri*			
C reaktīvais olbaltums, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Seruma A amiloīds, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* vidējās (mediānās) izmaiņas salīdzinājumā ar II daļas sākumu			

Veikti divi atklāti, nekontrolēti, ilgtermiņa III fāzes pētījumi. Viens bija kanakinumaba drošuma, panesamības un efektivitātes pētījums pacientiem ar CAPS. Kopējais ārstēšanas ilgums svārstījās no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem. Otrs bija atklāts kanakinumaba pētījums ar mērķi novērtēt efektivitāti un drošumu japāņu CAPS pacientiem 24 nedēļu garumā, ar pagarinājuma fāzi līdz 48 nedēļām. Primārais mērķis bija noteikt pacientu īpatsvaru, kuriem nebija recidīvu 24. nedēļā, ieskaitot tos pacientus, kuru deva tika palielināta.

Apvienota šo divu pētījumu efektivitātes datu analīze liecināja, ka 65,5% pacientu, kuri iepriekš nebija ārstēti ar kanakinumabu, sasniedza pilnīgu atbildes reakciju, lietojot 150 mg vai 2 mg/kg, un 85,2%

pacientu sasniedza pilnīgu atbildes reakciju, lietojot dažādas devas. 43,8% pacientu no tiem, kuri lietoja 600 mg vai 8 mg/kg (vai pat lielākas devas), sasniedza pilnīgu atbildes reakciju. Mazāk pacientu vecuma grupā no 2 līdz < 4 gadiem sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (57,1%) nekā vecāki pediatrijas un pieaugušie pacienti. 89,3% pacientu no tiem, kuri sasniedza pilnīgu atbildes reakciju, saglabājās atbildes reakcija bez recidīviem.

Pieredze ar atsevišķiem pacientiem, kuri sasniedza pilnīgu atbildes reakciju pēc devas palielināšanas līdz 600 mg (8 mg/kg) ik pēc 8 nedēļām, liecina, ka lielāka deva var dot ieguvumu pacientiem, kuri nevar sasniegt pilnīgu atbildes reakciju vai nevar saglabāt pilnīgu atbildes reakciju, lietojot ieteicamo devu (150 mg vai 2 mg/kg pacientiem ≥ 15 kg un ≤ 40 kg). Palielināta deva biežāk tika lietota pacientiem vecumā no 2 līdz < 4 gadiem un pacientiem ar NOMID/CINCA simptomiem salīdzinājumā ar FCAS vai MWS.

Tika veikts 6 gadus ilgs novērošanas reģistra pētījums, lai iegūtu datus par kanakinumaba terapijas ilgtermiņa drošumu un efektivitāti, ārstējot pediatriškos un pieaugušos CAPS pacientus ikdienas klīniskajā praksē. Pētījumā iekļāva 243 CAPS pacientus (ieskaitot 85 pacientus, kuri bija jaunāki par 18 gadiem). Slimības aktivitāte bija novērtēta kā neaktīva vai viegla/vidēja 90 % pacientu visos pētījuma laika punktos pēc pētījuma uzsākšanas; un visos pētījuma laika punktos pēc pētījuma uzsākšanas seroloģisko iekaisuma marķieru (CRO un SAA) mediānas bija normas robežās (< 10 mg/litrā). Kaut arī aptuveni 22 % pacientu, kuri saņēma kanakinumabu, bija nepieciešama devas pielāgošana, tikai procentuāli neliels daudzums (1,2 %) pacientu pārtrauca lietot kanakinumabu terapeitiskā efekta trūkuma dēļ.

Pediatriiskā populācija

CAPS intervences pētījumos ar kanakinumabu kopumā piedalījās 80 pediatrijas pacienti vecumā no 2 līdz 17 gadiem (aptuveni puse no viņiem tika ārstēta, devu rēķinot pēc mg/kg). Kopumā kanakinumaba efektivitātes, drošuma un panesamības profils pediatrijas pacientiem klīniski nozīmīgi neatšķīrās no kopējās CAPS populācijas. Lielākajai daļai pediatrijas pacientu novēroja klīnisko simptomu un objektīvu iekaisuma marķieru (piemēra, SAA un CRO) radītāju uzlabošanos.

Tika veikts 56 nedēļu atklāts pētījums pediatrijas pacientiem ar CAPS, vecumā līdz ≤ 4 gadiem, lai novērtētu kanakinumaba efektivitāti, drošumu un panesamību. Septiņpadsmit pacienti (tajā skaitā 6 pacienti vecumā līdz 2 gadiem) tika novērtēti, izmantojot sākuma devu 2-8 mg/kg, kas atkarīga no ķermeņa masas. Pētījumā tika novērtēta arī kanakinumaba ietekme uz antivielu veidošanos bērniem pēc standarta, vecumam atbilstošām vakcīnām. Drošuma vai efektivitātes atšķirības pediatrijas pacientiem vecumā līdz 2 gadiem salīdzinājumā ar pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem netika novērotas. Visiem pacientiem, kuri saņēma nedzīvas, standarta, vecumam atbilstošas vakcīnas (n=7), izveidojās aizsargājošs antivielu līmenis.

TRAPS, HIDS/MKD un FMF

Kanakinumaba drošums un efektivitāte TRAPS, HIDS/MKD un FMF ārstēšanai bija pierādīti atsevišķā galvenajā, III fāzes, 4 daļu pētījumā (N2301), kas sastāvēja no trīs atsevišķām slimību grupām.

- I daļa: katras slimības grupas pacienti vecumā no 2 gadiem un vecāki uzsāka 12 nedēļu skrīninga periodu, kura laikā izvērtēja, vai nav sācies slimības paasinājums.
- II daļa: pacientus ar slimības paasinājumu randomizēja 16 nedēļu dubultmaskētam, placebo kontrolētam ārstēšanas periodam, kura laikā viņi saņēma vai nu kanakinumabu 150 mg (2 mg/kg pacienti ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) subkutāni (s.c.), vai placebo ik pēc 4 nedēļām. Pacientiem vecumā > 28 dienām, bet < 2 gadiem bija atļauts uzsākt pētījumu uzreiz II daļas atklātajā grupā kā nerandomizētiem pacientiem (un viņus izslēdza no primārās efektivitātes analīzes).
- III daļa: pacienti, kuri pabeidza 16 nedēļu ārstēšanu un bija klasificēti kā tie, kuriem ir atbildes reakcija, bija atkārtoti randomizēti 24 nedēļu dubultmaskētam zāļu lietošanas pārtraukšanas periodam, kura laikā viņi saņēma kanakinumabu 150 mg (2 mg/kg pacienti ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) s.c. vai placebo ik pēc 8 nedēļām.
- IV daļa: visi III daļas pacienti, kuri saņēma kanakinumabu bija piemēroti iekļaušanai 72 nedēļu atklātā ārstēšanas pagarinājuma periodā.

Kopumā pētījuma II daļā bija iekļauti 185 pacienti vecumā no 28 dienām un vecāki, kā arī kopumā randomizēts 181 pacients vecumā no 2 gadiem un vecāks.

Randomizētā ārstēšanas perioda (II daļas) primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu ar atbildes reakciju īpatsvars katrā slimības grupā, kuriem 15. dienā izzuda pētāmās slimības paasinājums un kuriem atlikušajā 16. nedēļu ārstēšanas periodā nebija jaunu slimības paasinājumu (definēts kā pilnīga atbildes reakcija). Pētāmās slimības paasinājuma izzušana bija definēta kā slimības aktivitātes novērtējuma punktu skaits < 2 ("minimāla slimība vai slimības nav") atbilstoši ārsta vispārējam novērtējumam (*Physician's Global Assessment*, PGA) un CRO normas robežās (≤ 10 mg/l) vai samazināšanās par $\geq 70\%$ no sākotnējā stāvokļa. Jauns paasinājums bija definēts kā PGA novērtējuma punktu skaits ≥ 2 ("viegla, vidēji smaga vai smaga slimība") un CRO ≥ 30 mg/l. Sekundārie mērķa kritēriji, kas visi pamatojas uz 16. nedēļas rezultātiem (II daļas beigās), iekļāva pacientu īpatsvaru, kuri sasniedza PGA novērtējuma punktu skaitu < 2, pacientu īpatsvaru ar seroloģisku remisiju (definēta kā CRO ≤ 10 mg/l) un pacientu īpatsvaru ar normālu SAA līmeni (definēts kā SAA ≤ 10 mg/l).

Salīdzinot primāros efektivitātes mērķa kritērijus, kanakinumabs bija pārāks par placebo visās trīs slimību grupās. Kanakinumabs visās trīs grupās uzrādīja arī efektivitātes pārākumu sekundārajos mērķa kritērijos - PGA < 2 un CRO ≤ 10 mg/l, salīdzinājumā ar placebo. Lielākam pacientu īpatsvaram 16. nedēļā bija normalizējies SAA (≤ 10 mg/l), lietojot kanakinumabu, salīdzinājumā ar placebo visās trīs grupās, ar statistiski nozīmīgu atšķirību, ko novēroja pacientiem ar TRAPS (skatīt zemāk 3. tabulu ar pētījuma rezultātiem).

3. tabula Efektivitātes kopsavilkums tabulas veidā galvenajā III fāzes pētījumā, randomizētā, placebo kontrolētajā ārstēšanas periodā (II daļā)

Galvenais III fāzes pētījums, randomizēts, placebo kontrolēts ārstēšanas periods (II daļa)			
	Kanakinumabs n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs (paasinājums) - pacientu īpatsvars, kuriem 15. dienā izzuda pētāmās slimības paasinājums un kuriem atlikušajā 16. nedēļu ārstēšanas periodā nebija jaunu slimības paasinājumu			
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*
Sekundārie mērķa kritēriji (slimības un iekaisuma marķieri)			
Ārsta vispārējais novērtējums < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C reaktīvais olbaltums ≤ 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**
Seruma amiloīds A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=pacientu ar atbildes reakciju skaits; N=izvērtējumam derīgo pacientu skaits			
* norāda uz statistisku ticamību (vienpusēju) 0,025 līmenī, pamatojoties uz Fišera testu (<i>Fisher exact test</i>)			
** norāda uz statistisku ticamību (vienpusēju) 0,025 līmenī, pamatojoties uz loģiskās regresijas modeli ar ārstēšanas grupu un sākotnējā stāvokļa attiecīgiem PGA, CRO vai SAA rādītājiem kā skaidrojošiem mainīgajiem katrai grupai			

Devas palielināšana

Pētījuma II daļā pacienti, kurus ārstēja ar kanakinumabu un kuriem bija pastāvīga slimības aktivitāte, pirmā mēneša laikā saņēma papildus 150 mg (vai 2 mg/kg pacienti ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) devu. Šo papildu devu varēja saņemt jau no 7 dienas pēc pirmās devas. Visi pacienti, kuriem palielināja devu, turpināja saņemt palielināto devu – 300 mg (vai 4 mg/kg pacienti ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) ik pēc 4 nedēļām.

Primārā mērķa kritērija pētnieciskajā analīzē novēroja, ka pacientiem ar nepietiekošu atbildes reakciju pēc pirmās devas, tās palielināšana pirmajā mēnesī līdz 300 mg (vai 4 mg/kg) ik pēc 4 nedēļām turpmāk uzlaboja paasinājuma kontroli, samazināja slimības aktivitāti un normalizēja CRO un SAA līmeni.

Pediatrikskie pacienti

Divi nerandomizēti HIDS/MKD pacienti (vecumā > 28 dienas, bet < 2 gadi) bija iekļauti pētījumā un saņēma kanakinumabu. Vienam pacientam pēc vienas vienreizējas kanakinumaba 2 mg/kg devas saņemšanas 15. dienā bija pētāmās slimības paasinājums izzuda, bet pēc šīs pirmās devas ārstēšanu pārtrauca nopietnu nevēlamu blakusparādību dēļ (pancitopēnija un aknu mazspēja). Šim pacientam, uzsākot pētījumu, anamnēzē bija imūnā trombocitopēniskā purpura un aktīvs aknu darbības traucējumu medicīniskais stāvoklis. Otrs pacients saņēma kanakinumaba sākuma devu 2 mg/kg un papildus devu 2 mg/kg 3. nedēļā. Devu palielināja 5. nedēļā, lai saņemtu 4 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām līdz pētījuma II daļas beigām. Slimības paasinājums izzuda 5. nedēļā, un līdz pētījuma II daļas beigām (16. nedēļai) pacientam jaunu slimības paasinājumu nebija.

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

sJIA

Kanakinumaba efektivitāte aktīva sJIA ārstēšanā tika izvērtēta divos galvenajos III fāzes pētījumos (G2305 un G2301). Pētījumos tika iekļauti pacienti vecumā no 2 līdz < 20 gadiem (sākotnējā stāvoklī vidējais vecums 8,5 gadi un vidējais slimības ilgums 3,5 gadi) ar aktīvu slimību, kas definēta kā ≥ 2 locītavas ar aktīvu artrītu, drudzis un paaugstināts CRO.

Pētījums G2305

Pētījums G2305 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 4 nedēļu pētījums, kurā tika izvērtēta kanakinumaba īstermiņa efektivitāte 84 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu vai nu vienreizēju kanakinumaba 4 mg/kg (līdz 300 mg) devu, vai placebo. Primārais mērķis bija pacientu īpatsvars pēc 15 dienām, kuri sasniedza vismaz 30% uzlabošanos pēc pediatrikiem Amerikas Reimatoloģijas Koledžas (ARK) atbildes reakcijas kritērijiem, kas papildināti, iekļaujot drudža neesamību. Ārstēšana ar kanakinumabu, salīdzinot ar placebo, uzlaboja visus pediatriko ARK atbildes reakcijas kritēriju rādītājus 15. un 29. dienā (4. tabula).

4. tabula. Pediatrikā ARK atbildes reakcija un slimības statuss 15. un 29. dienā

	15. diena		29. diena	
	Kanakinumabs N=43	Placebo N=41	Kanakinumabs N=43	Placebo N=41
ARK30	84%	10%	81%	10%
ARK50	67%	5%	79%	5%
ARK70	61%	2%	67%	2%
ARK90	42%	0%	47%	2%
ARK100	33%	0%	33%	2%
Neaktīva slimība	33%	0%	30%	0%
Ārstēšanas atšķirības visos ARK kritēriju rādītājos bija nozīmīgas ($p \leq 0,0001$)				

Adaptēto pediatriko ARK kritēriju komponentu, kurās bija iekļautas sistēmiskās un artrīta komponentes, rezultāti sakrīt ar kopējiem ARK atbildes reakciju rezultātiem. Locītavu ar aktīvu artrītu un locītavu ar ierobežotām kustībām skaita izmaiņu mediāna 15. dienā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi -67% un -73% kanakinumaba grupā (N=43), salīdzinot ar izmaiņu mediānu 0% un 0% placebo grupā (N=41). Pacienta sāpju novērtējuma punktu skaita (0-100 mm vizuālo analoģu

skala) vidējās izmaiņas 15. dienā bija -50,0 mm kanakinumaba grupā (N=43), salīdzinot ar +4,5 mm placebo grupā (N=25). Sāpju novērtējuma punktu skaita vidējās izmaiņas ar kanakinumabu ārstētajiem pacientiem 29 dienā bija līdzīgas.

Pētījums G2301

Pētījums G2301 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts terapijas atcelšanas pētījums slimības paasinājumu novēršanai ar kanakinumabu. Pētījums sastāvēja no divām daļām ar diviem neatkarīgiem primāriem mērķa kritērijiem (veiksmīga steroīdu lietošanas samazināšana un laiks līdz paasinājumam). I daļā (atklātā) tika iekļauti 177 pacienti, kuri saņēma 4 mg/kg (līdz 300 mg) kanakinumabu, lietojot ik pēc 4 nedēļām līdz pat 32 nedēļas. II daļā (dubultmaskētā) pacienti saņēma vai nu kanakinumabu 4 mg/kg, vai placebo, lietojot ik pēc 4 nedēļām, līdz bija reģistrēti 37 paasinājuma gadījumi.

Kortikosteroīdu devas samazināšana

No kopumā 128 pacientiem, kas tika iekļauti I daļā un saņēma kortikosteroīdus, 92 pacientiem mēģināja samazināt kortikosteroīdu devu. Piecdesmit septiņiem (62%) no 92 pacientiem, kuriem mēģināja samazināt zāļu devu, izdevās veiksmīgi samazināt kortikosteroīdu devu, un 42 (46%) pacienti pārtrauca kortikosteroīdu lietošanu.

Laiks līdz paasinājumam

II daļā pacientiem, kuri saņēma kanakinumabu, paasinājuma gadījumu risks samazinājās par 64%, salīdzinot ar placebo grupu (riskā attiecība 0,36; 95% TI: no 0,17 līdz 0,75; $p=0,0032$). Sešdesmit trīs no 100 II daļā iekļautajiem pacientiem, kuri saņēma vai nu placebo, vai kanakinumabu, novērošanas perioda laikā (maksimāli līdz 80 nedēļām) nebija slimības paasinājuma.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie rezultāti pētījumos G2305 un G2301

Ārstēšana ar kanakinumabu klīniski nozīmīgi uzlaboja pacientu fizisko funkciju un dzīves kvalitāti. Pētījumā G2305, Bērnu veselības novērtēšanas anketas mazāko kvadrātu vidējā uzlabošanās bija 0,69 kanakinumabam, salīdzinot ar placebo, apliecinot 3,6 reizes minimālo klīniski nozīmīgo atšķirību 0,19 ($p=0,0002$). Pētījuma G2301 I daļas beigās mediānā uzlabošanās bija 0,88 (79%), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā G2305 ziņots par statistiski nozīmīgu uzlabošanos Bērnu veselības anketas-PF50 rādītājos kanakinumabam, salīdzinot ar placebo (fiziskā funkcija $p=0,0012$, psihosociālā labklājība $p=0,0017$).

Apkopotā efektivitātes datu analīze

Lai izvērtētu efektivitātes noturīgumu, tika apkopoti dati no G2305, G2301 un pagarinājuma fāzes pētījuma par ārstēšanas ar kanakinumabu pirmajām 12 nedēļām. Šie dati uzrādīja līdzīgu adaptēto pediatriko ARK atbildes reakcijas kritēriju rādītāju un to komponentu uzlabošanos pēc 12 nedēļu ārstēšanas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, kā placebo kontrolētā pētījumā (G2305) novērotais. Pēc 12 nedēļām adaptēto pediatriko ARK30, 50, 70, 90 un 100 atbildes reakcijas kritēriju rādītāji bija attiecīgi 70%, 69%, 61%, 49% un 30%, un 28% pacientu bija neaktīva slimība (N=178).

Lai gan ierobežoti, dati no klīniskajiem pētījumiem liecina, ka pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas uz tocilizumabu vai anakinru, var būt atbildes reakcija uz kanakinumabu.

Pētījums G2301E1

Pētījumos G2305 un G2301 novērotā efektivitāte saglabājās atklātā, ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā G2301E1. No pētījuma 270 sJIA pacientiem 147 pacienti bija saņēmuši ārstēšanu ar kanakinumabu pētījumos G2305 vai G2301 (I grupa), bet 123 pacienti bija pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši kanakinumabu (II grupa). I grupas pacientu ārstēšanas ilguma mediāna bija 3,2 gadi (līdz 5,2 gadiem), bet II grupas pacientu ārstēšanas ilguma mediāna bija 1,8 gadi (līdz 2,8 gadiem). Pagarinājuma pētījumā visi pacienti saņēma kanakinumabu 4 mg/kg (līdz maksimāli 300 mg) ik pēc 4 nedēļām. Abās grupās pacientiem, kuri labi reaģēja (retrospektīvi definēti kā adaptētais pediatrikais AKR ≥ 90) un kuriem nebija nepieciešams vienlaikus lietot kortikosteroīdus, tika atļauts samazināt kanakinumaba devu līdz 2 mg/kg ik pēc 4 nedēļām (62/270; 23%).

Pētījums G2306

Pētījums G2306 bija atklāts pētījums, lai novērtētu ārstēšanas atbildes reakcijas noturību, samazinot kanakinumaba devu (2 mg/kg ik pēc 4 nedēļām) vai pagarinot devas intervālu (4 mg/kg ik pēc 8 nedēļām) sJIA pacientiem, kuri saņēma kanakinumabu 4 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Septiņdesmit piecus pacientus vecumā no 2 līdz 22 gadiem, kuriem vismaz 6 secīgus mēnešus saglabājās neaktīvas slimības statuss (klīniska remisija), lietojot kanakinumabu monoterapijā, ieskaitot pacientus, kuriem bija iespējams saglabāt neaktīvu slimības statusu vismaz 4 nedēļas, pārtraucot vienlaikus lietojama kortikosteroīda un/vai metotreksāta lietošanu, randomizēja, lai saņemtu kanakinumabu 2 mg/kg ik pēc 4 nedēļām (N=38) vai kanakinumabu 4 mg/kg ik pēc 8 nedēļām (N=37). Pēc 24 nedēļām 71% (27/38) pacientu, kuri saņēma samazinātu devu (2 mg/kg ik pēc 4 nedēļām) un 84% (31/37) pacientu, kuriem pagarināja devas intervālu (4 mg/kg ik pēc 8 nedēļām), 6 mēnešus saglabājās neaktīvs slimības statuss. No pacientiem, kuriem bija klīniska remisija un kuriem turpināja samazināt devu (1 mg/kg ik pēc 4 nedēļām) vai pagarināja devas intervālu (4 mg/kg ik pēc 12 nedēļām), attiecīgi 93% (26/28) un 91% (30/33) pacientu 6 mēnešus saglabājās neaktīvs slimības statuss. Pacientiem, kuriem saglabājās neaktīvs slimības statuss papildu 6 mēnešus pēc mazākas devas lietošanas, atļāva pārtraukt kanakinumaba lietošanu. Kopumā 33% (25/75) pacientu, kurus randomizēja devas samazināšanas vai devas intervāla pagarināšanas grupās, varēja pārtraukt ārstēšanu ar kanakinumabu un 6 mēnešus saglabājās neaktīvs slimības statuss. Nevēlamo blakusparādību rādītājs abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs novērotajam rādītājam pacientiem, kurus ārstēja ar kanakinumabu 4 mg/kg ik pēc 4 nedēļām.

AOSD

Kanakinumaba 4 mg/kg (līdz maksimāli 300 mg), kas ievadīts ik pēc 4 nedēļām, efektivitāte AOSD pacientiem randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 36 pacientiem (no 22 līdz 70 gadiem) bija salīdzināma ar novēroto sJIA pacientiem. Pētījumā GDE01T lielāks pacientu īpatsvars (12/18; 66,7%) kanakinumaba grupā nekā placebo grupā (7/17; 41,2%) parādīja uzlabojumu salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni slimības aktivitātes rādītājā 28 - eritrocītu sedimentācijas ātrums (DAS28- ESR - *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*) ar > 1,2 12. nedēļā, kas nesasniedza statistisko nozīmīgumu (krusteniskā attiecība 2,86; ārstēšanas starpība [%] 25,49 [95% TI: 9,43; 55,80]). Līdz 4. nedēļai 7 no 18 pacientiem (38,9%), kuri tika ārstēti ar kanakinumabu, jau bija sasnieguši DAS28-ESR remisiju, salīdzinot ar 2 no 17 pacientiem (11,8%), kuri saņēma placebo. Šie dati saskan ar 418 sJIA pacientu apvienotās efektivitātes analīzes rezultātiem, kas parādīja, ka kanakinumaba efektivitāte sJIA pacientu apakšgrupā no 16 līdz <20 gadiem (n = 34) saskanēja ar efektivitāti, kas novērota pacientiem, kas jaunāki par 16 gadiem (n=384).

Podagriskā artrīts

Kanakinumaba efektivitāte akūta podagriskā artrīta ārstēšanā tika pierādīta divos daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar biežu podagrisko artrītu (≥ 3 lēkmes pēdējo 12 mēnešu laikā), kuri nevarēja lietot NPL vai kolhicīnu (kontrindikācijas, nepanesamības un efektivitātes trūkuma dēļ). Pētījumu ilgums bija 12 nedēļas, kurām sekoja 12 nedēļu dubultakla pagarinājuma fāze. Kopumā 225 pacienti tika ārstēti ar 150 mg kanakinumabu subkutāni, un 229 pacienti tika ārstēti ar 40 mg triamcinolona acetonīdu (TA) intramuskulāri pētījuma sākumā un gadījumā, ja pacientam attīstījās jauna lēkme. Iepriekšējo 12 mēnešu laikā podagriskā artrīta lēkmju vidējais skaits bija 6,5. Vairāk nekā 85% pacientu bija blakusslimības, tai skaitā hipertensija (60%), cukura diabēts (15%), išēmiska sirds slimība (12%) un ≥ 3 pakāpes hroniska nieru slimība (25%). Aptuveni vienai trešajai daļai pētījumā iekļauto pacientu (76 [33,8%] kanakinumaba grupā un 84 [36,7%] triamcinolona acetonīda grupā) bija dokumentēta nespēja (nepanesamība, kontrindikācija vai atbildes reakcijas trūkums) lietot gan NPL, gan kolhicīnu. Ziņots, ka uzsākot pētījumu, 42% pacientu vienlaicīgi bija UMT.

Citi primārie mērķa kritēriji bija: (i) podagriskā artrīta sāpju intensitāte (vizuālo analoģu skala, VAS) pēc 72 stundām pēc devas ievadīšanas un (ii) laiks līdz nākamajai podagriskā artrīta lēkmei.

Kopumā visā pētījuma populācijā pēc 72 stundām kanakinumaba 150 mg grupā sāpju intensitāte bija statistiski nozīmīgi zemāka nekā triamcinolona acetonīda grupā. Kanakinumabs arī samazināja sekojošu lēkmju risku (skatīt 5. tabulu)

Efektivitātes rezultāti pacientu apakšgrupā, kuri nevarēja lietot ne NPL, ne kolhicīnu, un kuri saņēma UMT, kuriem UMT nebija efektīva vai kuriem UMT bija kontrindicēta (N=101), bija konsekventi, salīdzinot ar kopējo pētījuma populāciju, un ar statistiski nozīmīgāku atšķirību sāpju intensitātē pēc 72 stundām (-10,2 mm, $p=0,0208$) un atkārtotu lēkmju riska samazināšanos (riskā attiecība 0,39, $p=0,0047$ pēc 24 nedēļām) triamcinolona acetonīda grupā.

Efektivitātes rezultāti ierobežotajā pacientu apakšgrupā, iekļaujot vienīgi pacientus ar UMT (N=62), apkopoti 5. tabulā. Pacienti ar UMT, un kuri nevarēja lietot ne NPL, ne kolhicīnu, ārstēšana ar kanakinumabu izraisīja sāpju samazināšanos un samazināja sekojošu lēkmju risku, lai gan novērotās ārstēšanas atšķirības, salīdzinot ar triamcinolona acetonīda terapiju, bija mazāk izteiktas, nekā salīdzinot ar kopējo pētījuma populāciju.

5. tabula. Efektivitāte kopējā pētījuma populācijā un pacientu apakšgrupā, kuri saņem UMT un nevar lietot ne NPL, ne kolhicīnu

Efektivitātes mērķa kritērijs	Kopējā pētījuma populācija; N=454	Nevar izmantot ne NPL, ne kolhicīnu, ar UMT N=62
Podagriskā artrīta lēkmju ārstēšana, nosakot sāpju intensitāti (VAS) pēc 72 stundām		
Vidējā, pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātā starpība salīdzinājumā ar triamcinolona acetonīdu	-10,7	-3,8
TI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-vērtība, vienpusēja	$p < 0,0001^*$	$p=0,2798$
Sekojošu podagriskā artrīta lēkmju riska samazināšana, nosakot laiku līdz pirmajai jaunajai lēkmei (24 nedēļas)		
Riskā attiecība triamcinolona acetonīdam	0,44	0,71
TI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-vērtība, vienpusēja	$p < 0,0001^*$	$p=0,2337$
<i>* Apzīmē nozīmīgu p-vērtību $\leq 0,025$</i>		

Drošuma rezultāti liecināja par palielinātu nevēlamo blakusparādību biežumu kanakinumaba grupā salīdzinājumā ar triamcinolona acetonīda grupu, 66%, salīdzinot ar 53% pacientu, ziņojot par jebkuru nevēlamu blakusparādību un 20%, salīdzinot ar 10% pacientu, ziņojot par infekcijām 24 nedēļu laikā.

Gados vecāki pacienti

Kopumā kanakinumaba efektivitāte, drošums un panesamība gados vecākiem pacientiem ≥ 65 gadiem bija līdzīgi kā pacientiem < 65 gadiem.

Pacienti, kuri saņem urātu mazinošo terapiju (UMT)

Klīniskajos pētījumos kanakinumabs tika droši lietots kopā ar UMT. Kopējā pētījuma populācijā pacientiem ar UMT bija mazāk izteiktas atšķirības gan sāpju intensitātes mazināšanā, gan sekojošu podagriskā artrīta lēkmju riska mazināšanā, salīdzinot ar pacientiem bez UMT.

Imūngenitāte

Antivielas pret kanakinumabu tika novērotas aptuveni 1,5%, 3% un 2% pacientu, ārstējot attiecīgi CAPS, sJIA un podagrisko artrītu ar kanakinumabu. Netika konstatētas neitralizējošas antivielas. Acīmredzamu korelāciju starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām nenovēroja.

Pacienti ar TRAPS, HIDS/MKD un FMF, kurus ārstēja ar 150 mg un 300 mg devām, antivielas pret kanakinumabu 16 nedēļu laikā nenovēroja. Arī AOSD gadījumā netika novērotas antivielas pret kanakinumabu.

Imūnās atbildes noteikšana ir ļoti atkarīga no izmantotā testa jutīguma un specifiskuma un testēšanas apstākļiem. Šo iemeslu dēļ antivielu pret kanakinumabu sastopamības biežuma salīdzinājums ar antivielu pret citiem līdzekļiem sastopamības biežumu var būt maldinošs.

Pediatriskā populācija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir izpildījis četrus kanakinumaba pediatriskās izpētes plānus (attiecīgi CAPS, SJIA, FMF - HIDS/MKD un TRAPS). Šī zāļu informācija ir atjaunināta, lai iekļautu rezultātus no pētījuma ar kanakinumabu pediatriskā populācijā.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus kanakinumabam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar podagrisko artrītu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

CAPS

Uzsūkšanās

Maksimālā kanakinumaba koncentrācija serumā (C_{max}) pieaugušiem CAPS pacientiem tika sasniegta aptuveni 7 dienas pēc vienreizējas subkutānas 150 mg ievadīšanas. Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 26 dienas. Pēc vienreizējas subkutānas 150 mg devas ievadīšanas tipiskam pieaugušajam CAPS pacientam (70 kg) vidējie C_{max} un laukums zem līknes ekstrapolēts līdz bezgalībai (AUC_{inf}) rādītāji bija 15,9 µg/ml un 708 µg*d/ml. Subkutāni ievadīta kanakinumaba absolūtā biopieejamība bija 66%. Iedarbības rādītāji (tādi kā AUC un C_{max}) palielinājās proporcionāli devai devu robežās no 0,30 līdz 10,0 mg/kg, ievadot intravenozā infūzijā, vai no 150 līdz 600 mg, ievadot subkutānā injekcijā. Paredzamie līdzsvara stāvokļa iedarbības rādītāji ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) pēc subkutānas 150 mg ievadīšanas (vai attiecīgi 2 mg/kg) ik pēc 8 nedēļām bija nedaudz augstāki ķermeņa masas kategorijā 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) salīdzinājumā ar ķermeņa masas kategoriju < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) un > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Paredzamais uzkrāšanas koeficients bija 1,3 pēc 6 mēnešu subkutānas 150 mg ievadīšanas ik pēc 8 nedēļām.

Izkliede

Kanakinumabs saistās ar seruma IL-1 bēta. Kanakinumaba izklijes tilpums (V_{ss}) mainās atkarībā no ķermeņa masas. CAPS pacientam ar ķermeņa masu 70 kg tas ir 6,2 litri.

Eliminācija

Kanakinumaba šķietamais klīrenss (CL/F) palielinās atkarībā no ķermeņa masas. CAPS pacientam ar ķermeņa masu 70 kg tas ir 0,17 l/dienā un SJIA pacientam ar ķermeņa masu 33 kg tas ir 0,11 l/dienā. Ņemot vērā atšķirības ķermeņa masā, starp CAPS un SJIA pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētisko īpašību atšķirības.

Nekādu norāžu par paātrinātu klīrensu vai no laika atkarīgām kanakinumaba farmakokinētisko īpašību izmaiņām pēc atkārtotas ievadīšanas nebija. Pēc korekcijas pēc ķermeņa masas netika novērotas nekādas ar dzimumu vai vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

TRAPS, HIDS/MKD un FMF

Biopieejamība atsevišķi TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacientiem nav noteikta. Šķietamais klīrenss (CL/F) TRAPS, HIDS/MKD un FMF populācijā ar ķermeņa masu 55 kg (0,14 l/d) un CAPS populācijā ar ķermeņa masu 70 kg (0,17 l/d) bija līdzīgs. Šķietamais izklijes tilpums (V/F) bija 4,96 l, ja ķermeņa masa ir 55 kg.

Pēc atkārtotas subkutānas 150 mg kanakinumaba lietošanas ik pēc 4 nedēļām, minimālā kanakinumaba koncentrācija 16. nedēļā (C_{min}) bija $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Aprēķinātais AUC_{tau} līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

Biopieejamība sJIA pacientiem nav atsevišķi pētīta. Šķietamais klīrenss attiecībā pret ķermeņa masas kg (CL/F uz kg) sJIA un CAPS pacientu grupās (0,004 l/dienā uz kg) bija līdzīgs. Šķietamais izkļedes tilpums uz kg (V/F uz kg) bija 0,14 l/kg. Dati par farmakokinētiku (FK) pacientiem ar AOSD liecina par līdzīgu kanakinumaba FK, salīdzinot ar sJIA un citām pacientu grupām.

Kanakinumaba uzkrāšanas koeficients pēc atkārtotas 4 mg/kg ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām bija 1,6 sJIA pacientiem. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts pēc 110 dienām. Kopējie paredzamie vidējie ($\pm$ SD) $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ un AUC_{ss4w} rādītāji bija attiecīgi $14,7 \pm 8,8$ μ g/ml, $36,5 \pm 14,9$ μ g/ml un $696,1 \pm 326,5$ μ g*d/ml.

AUC_{ss4w} vecuma grupā 2-3, 4-5, 6-11, un 12-19 gadi bija attiecīgi 692, 615, 707 un 742 μ g*d/ml. Stratificējot pēc ķermeņa masas, zemākas ķermeņa masas kategorijā (≤ 40 kg) tika novērota zemāka (30-40%) $C_{min,ss}$ (11,4 salīdzinājumā ar 19 μ g/ml) un AUC_{ss} (594 salīdzinājumā ar 880 μ g*d/ml) iedarbības mediāna salīdzinājumā ar augstākas ķermeņa masas kategoriju (> 40 kg).

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanas analīzi, kanakinumaba farmakokinētika gados jauniem sJIA pacientiem vecumā no 16 līdz 20 gadiem bija līdzīga pacientiem jaunākiem par 16 gadiem. Iepriekš noteiktā kanakinumaba iedarbība līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, lietojot 4 mg/kg (maksimāli 300 mg) devu, pacientiem virs 20 gadu vecuma bija salīdzināma ar iedarbību sJIA pacientiem, kuri jaunāki par 20 gadiem.

Podagriskā artrīta pacientu grupa

Podagriskā artrīta pacientiem biopieejamība netika atsevišķi noteikta. Šķietamais klīrenss attiecībā pret kilogramu ķermeņa masas (CL/F uz kg) podagriskā artrīta un CAPS pacientu grupās bija līdzīgs (0,004 l/d/kg). Pēc vienreizējas 150 mg subkutānas devas ievadīšanas tipiskam podagriskā artrīta pacientam (93 kg) vidējā iedarbība (C_{max} : 10,8 μ g/ml un AUC_{inf} : 495 μ g*d/ml) bija zemāka nekā tipiskam CAPS pacientam (70 kg) (15,9 μ g/ml un 708 μ g*d/ml). Tas atbilst novērotajam CL/F palielinājumam attiecībā pret ķermeņa masu.

Paredzamais uzkrāšanas koeficients bija 1,1 pēc subkutānas 150 mg kanakinumaba ievadīšanas ik pēc 12 nedēļām.

Pediatriskā populācija

Maksimālā kanakinumaba koncentrācija pediatrijas pacientiem vecumā no 4 gadiem un vecākiem tika sasniegta 2-7 dienas (T_{max}) pēc vienas subkutānas 150 mg vai 2 mg/kg kanakinumaba ievadīšanas. Terminālais eliminācijas pusperiods variēja no 22,9 līdz 25,7 dienām – farmakokinētiskās īpašības līdzīgas pieaugušajiem novērotajām. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanas analīzi, kanakinumaba farmakokinētika bērniem vecumā no 2 līdz < 4 gadiem bija līdzīga 4 gadu vecu un vecāku pacientu farmakokinētikai. Noteikts, ka subkutānas uzsūkšanas ātrums samazinājās ar vecumu un bija visātrākais jaunākiem pacientiem. Atbilstoši, T_{max} bija īsāks (3,6 dienas) jaunākiem sJIA pacientiem (2-3 gadi) salīdzinājumā ar vecākiem sJIA pacientiem (12-19 gadi; T_{max} 6 dienas). Biopieejamība (AUC_{ss}) netika ietekmēta.

Papildus farmakokinētikas analīzes liecināja, ka kanakinumaba farmakokinētika 6 CAPS pediatrijas pacientiem vecumā līdz 2 gadiem bija līdzīga farmakokinētikai pediatriskiem pacientiem no 2 līdz 4 gadu vecumam. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanas analīzi, sagaidāmās iedarbības pēc 2 mg/kg devas bija salīdzināmas starp CAPS pediatriskām vecuma grupām, bet bija par aptuveni 40% mazāka pediatriskiem pacientiem ar ļoti mazu ķermeņa masu (piemēram, 10 kg) nekā pieaugušiem pacientiem (150 mg devai). Tas atbilst lielākas iedarbības novērojumiem CAPS pacientu grupām ar lielāku ķermeņa masu.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF pacientiem iedarbības rādītāji (minimālā koncentrācija) pēc subkutānas 2 mg/kg kanakinumaba lietošanas ik pēc 4 nedēļām bija salīdzināmi vecuma grupās no 2 līdz < 20 gadiem.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un sJIA pediatriko pacientu grupās farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas.

Gados vecāki pacienti

Salīdzinot gados vecākus pacientus un pieaugušos pacientus < 65 gadiem un pamatojoties uz klirensu vai izkļiedes tilpumu, netika novērotas farmakokinētisko rādītāju izmaiņas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par krustenisko reaktivitāti, atkārtotu devu toksicitāti, imūntoksicitāti, reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Formāli kanakinumaba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E 421)
Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80 (E 433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakons

3 gadi.
No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jāievada nekavējoties pēc pirmreizējas atvēršanas.

Pildspalvveida pilnšļirce

3 gadi.

Pēc izņemšanas no ledusskapja izlietot 14 dienu laikā (bet ne vēlāk kā līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes pēc EXP). Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Flakons

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pildspalvveida pilnšļirce

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Pēc izņemšanas no ledusskapja izlietot 14 dienu laikā (bet ne vēlāk kā līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes pēc EXP). Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakons

Šķīdums injekcijām flakonā (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (laminēta hlorbutilgumija) un noņemamu vāciņu (alumīnijs).

Iepakojumi ar 1 flakonu.

Pildspalvveida pilnšļirce

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē pieejams vienreizējas lietošanas pilnšļircē, kas ievietota trīsstūra formas pildspalvveida pilnšļircē ar caurspīdīgu lodziņu un etiķeti. Pilnšļirce pildspalvveida pilnšļircē ir 1 ml stikla šļirce ar piestiprinātu adatu (27 G x 0,5 collas) un stingru adatas aizsargu, ar stirola butadiēna gumijas savienojumu, ar gumijas virzuļa aizbāzni, kas laminēts ar barjerplēvi.

Iepakojumi ar 1 pildspalvveida pilnšļirci.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakons

Ilaris 150 mg/ml šķīdums injekcijām tiek piegādāts vienreizējas lietošanas flakonā.

Norādījumi par lietošanu

Pirms injekcijas flakonam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Šķīdumam jābūt praktiski bez redzamām daļiņām un dzidram līdz opalescējošam. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai tam var būt brūni-dzeltena nokrāsa. Izmantojot 18 G vai 21 G x 2 collu adatu (vai līdzīgu, atkarībā no tā, kāda pieejama pārdošanā), uzmanīgi ievielci nepieciešamo tilpumu, kas atkarīgs no ievadāmās devas. Kad nepieciešamais daudzums ir ievilkts šļircē, noņemiet no šļirces ievilkšanas adatu un uzlieciet tai uzgali, un pievienojiet šļircei 27 G x 0,5 collu adatu, lai nekavējoties veiktu injekciju zemādā. Sīkāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Izlietoto zāļu iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pildspalvveida pilnšļirce

Ilaris 150 mg šķīdums injekcijām tiek piegādāts vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē.

Lietošanas norādījumi

Pēc kastītes izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (ne augstākai par 30°C) 30 minūšu laikā.

Pirms lietošanas ieteicams vizuāli pārbaudīt pildspalvveida pilnšļirci. Šķīdumam jābūt dzidram līdz opalescējošam. Tā krāsa var būt no bezkrāsainas līdz viegli brūngani dzeltenai. Var būt redzams neliels gaisa burbulis, kas ir normāli. Nelietot, ja šķīdums satur redzamas daļiņas vai ir izteikti brūns. Sīkāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Izlietoto zāļu iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Flakons

EU/1/09/564/004

Pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/09/564/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 23. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 6. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ilaris 150 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 150 mg kanakinumaba (*canakinumabum*) 1 ml.

Pēc sagatavošanas viens ml šķīduma satur 150 mg kanakinumaba.

Kanakinumabs ir cilvēka monoklonāla antivielas, iegūta peles mielomas Sp2/0 šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 0,6 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir balts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Periodiska drudža sindromi

Ilaris paredzēts šādu autoiekaisuma izraisītu periodiska drudža sindromu ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma:

ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi

Ilaris paredzēts ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu (*cryopyrin-associated periodic syndromes*, CAPS) ārstēšanai, ieskaitot:

- Muckle-Wells sindromu (MWS),
- jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimības (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*; NOMID)/hronisko zīdaiņu neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu (*chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome*; CINCA),
- ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindroma (*familial cold autoinflammatory syndrome*; FCAS)/ģimenes aukstuma nātrenes (*familial cold urticaria*; FCU) smagas formas, kas izpaužas ar pazīmēm un simptomiem, kas pārsniedz aukstuma izraisītus nātrenes veida ādas izsitumus;

ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistīts periodisks sindroms (*Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome*, TRAPS)

Ilaris paredzēts ar audzēju nekrozes faktora (*tumour necrosis factor*, TNF) receptoriem saistīta periodiska sindroma (TRAPS) ārstēšanai;

hiperimunoglobulīna D sindroms (HIDS)/mevalonāta kināzes deficīts (MKD)

Ilaris paredzēts hiperimunoglobulīna D sindroma (HIDS)/mevalonāta kināzes deficīta (MKD) ārstēšanai;

ģimenes Vidusjūras drudzis (familial Mediterranean fever, FMF)

Ilaris paredzēts ģimenes Vidusjūras drudža (FMF) ārstēšanai. Ilaris ieteicams lietot kombinācijā ar kolhicīnu, ja piemērots.

Ilaris paredzēts arī, lai ārstētu:

Stilla slimību

Ilaris paredzēts aktīvas Stilla slimības, tajā skaitā Stilla slimības, kas sākusies pieaugušajam (*adult onset Still's disease; AOSD*), un sistēmiska juvenāla idiopātiska artrīta (sJIA) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi adekvāta atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) un sistēmiski lietotiem kortikosteroīdiem. Ilaris var lietot monoterapijas veidā vai kombinācijā ar metotreksātu;

podagrisku artrītu

Ilaris paredzēts simptomātiskai pieaugušu pacientu ar biežām podagriskā artrīta lēkmēm (vismaz 3 lēkmes iepriekšējo 12 mēnešu laikā) ārstēšanai, kuriem nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un kolhicīns ir kontraindicēti, nav panesami vai nenodrošina atbilstošu atbildes reakciju, un kuriem nav piemērojami atkārtoti terapijas kursi ar kortikosteroīdiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstējot CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un Stilla slimību, ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam-speciālistam ar pieredzi attiecīgās slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Lai ārstētu podagrisko artrītu, ārstam jābūt pieredzei bioloģisko zāļu lietošanā, un Ilaris injekcija jāveic veselības aprūpes speciālistam.

Devas

CAPS: pieaugušie, pusaudži un bērni no 2 gadu vecuma

Ieteicamā kanakinumaba sākuma deva CAPS pacientiem ir:

pieaugušie, pusaudži un bērni ≥ 4 gadus veci:

- 150 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 40 kg,
- 2 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 15 kg un ≤ 40 kg,
- 4 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu $\geq 7,5$ kg un < 15 kg;

bērni no 2 līdz < 4 gadu vecuma:

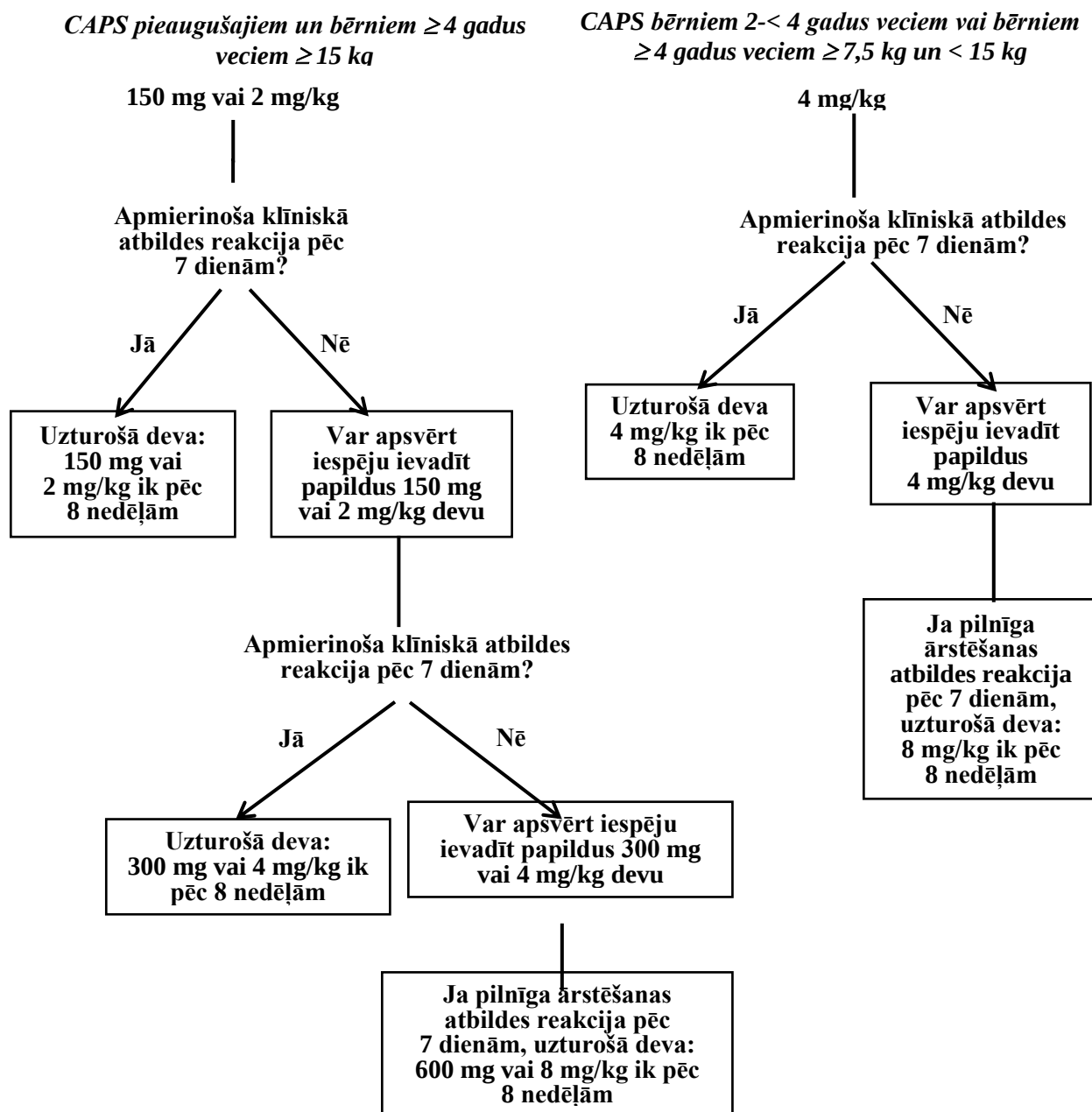
- 4 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu $\geq 7,5$ kg.

To ievada ik pēc astoņām nedēļām kā vienreizēju devu subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar sākuma devu 150 mg vai 2 mg/kg var apsvērt iespēju ievadīt otro kanakinumaba 150 mg vai 2 mg/kg devu, ja 7 dienas pēc ārstēšanas uzsākšanas netiek sasniegta apmierinoša klīniskā atbildes reakcija (niezes un citu iekaisuma vispārējo simptomu izzušana). Ja pēc tam tiek sasniegta pilnīga ārstēšanas atbildes reakcija, jāturpina intensificētā lietošanas shēma 300 mg vai 4 mg/kg ik pēc 8 nedēļām. Ja 7 dienas pēc devas palielināšanas netiek sasniegta apmierinoša klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt iespēju ievadīt trešo kanakinumaba 300 mg vai 4 mg/kg devu. Ja pēc tam tiek sasniegta pilnīga ārstēšanas atbildes reakcija, jāapsver lietošana pēc intensificētās shēmas 600 mg vai 8 mg/kg ik pēc 8 nedēļām, pamatojoties uz individuālo klīnisko novērtējumu.

Pacientiem ar sākuma devu 4 mg/kg var apsvērt iespēju ievadīt otro kanakinumaba 4 mg/kg devu, ja 7 dienas pēc ārstēšanas uzsākšanas netiek sasniegta apmierinoša klīniskā atbildes reakcija. Ja pēc tam tiek sasniegta pilnīga ārstēšanas atbildes reakcija, jāapsver lietošana pēc intensificētās shēmas 8 mg/kg ik pēc 8 nedēļām, pamatojoties uz individuālo klīnisko novērtējumu.

Klīniskā pieredze par lietošanu biežāk kā pēc 4 nedēļām vai devās lielākās par 600 mg vai 8 mg/kg ir ierobežota.



TRAPS, HIDS/MKD un FMF: pieaugušie, pusaudži un bērni vecumā no 2 gadiem un vecāki

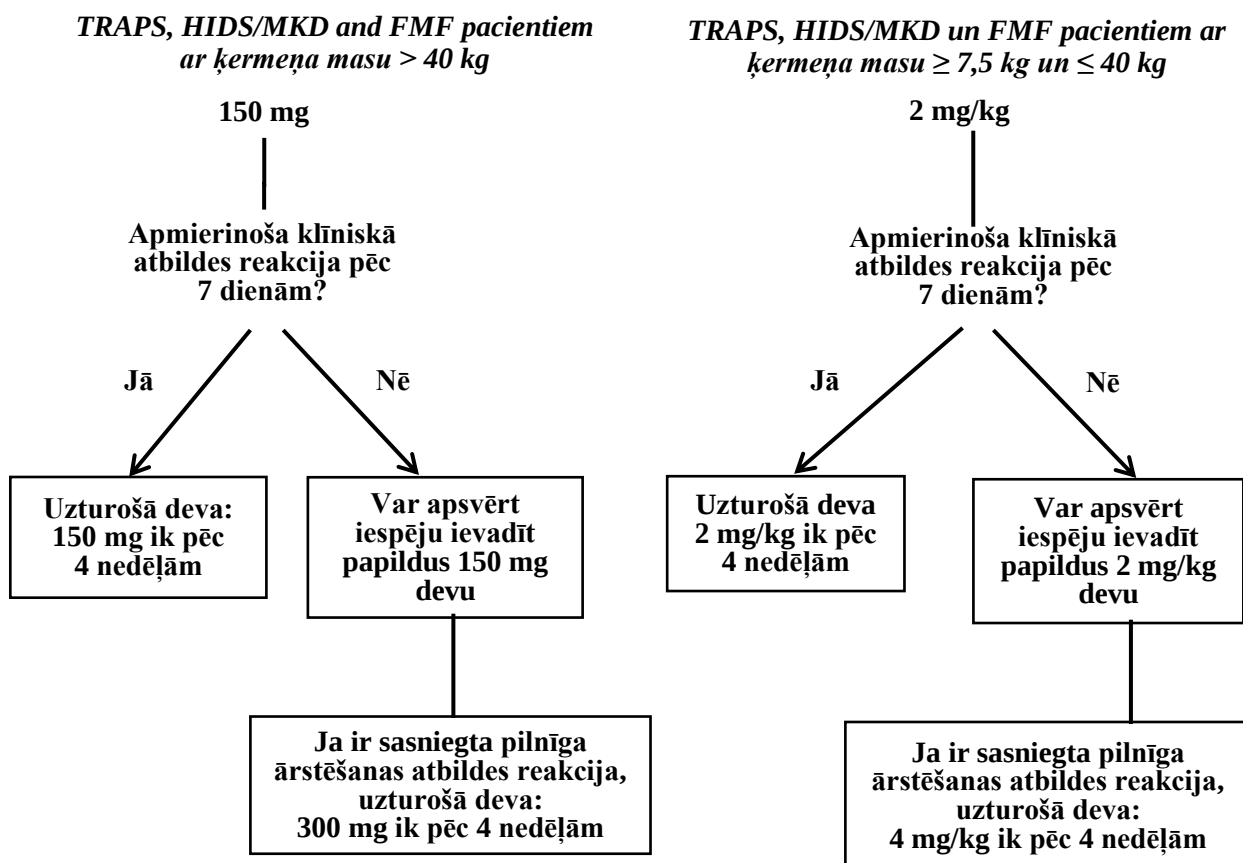
Ieteicamā kanakinumaba sākuma deva TRAPS, HIDS/MK un FMF pacientiem ir:

- 150 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 40 kg;
- 2 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 7,5 kg un ≤ 40 kg.

To lieto ik pēc četrām nedēļām kā vienreizēju devu subkutānas injekcijas veidā.

Ja 7 dienu laikā pēc terapijas uzsākšanas nav sasniegta vēlāmā klīniskā atbildes reakcija, var apsvērt iespēju ievadīt otru kanakinumaba 150 mg vai 2 mg/kg devu. Ja pēc tās tiek sasniegta pilna atbildes reakcija, jāturpina dozēšanas shēma ar palielinātu – 300 mg (vai 4 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) devu ik pēc 4 nedēļām.

Pacientiem bez klīniskiem uzlabojumiem ārstējošajam ārstam ieteicams pārskatīt ārstēšanas turpināšanu ar kanakinumabu.



Stilla slimība (sJIA un AOSD)

Ieteicamā kanakinumaba deva Stilla slimības pacientiem ar ķermeņa masu $\geq 7,5$ kg ir 4 mg/kg (maksimālā deva līdz 300 mg), ievadot ik pēc četrām nedēļām subkutānas injekcijas veidā. Pacientiem bez klīniskiem uzlabojumiem ārstējošajam ārstam ieteicams pārskatīt ārstēšanas turpināšanu ar kanakinumabu.

Podagriskā artrīts

Jānozīmē vai jāoptimizē hiperurikēmijas ārstēšana ar atbilstošu urātu mazinošu terapiju (UMT). Kanakinumabu jālieto kā terapija pēc vajadzības, lai ārstētu podagriska artrīta lēkmes.

Pieaugušiem podagriskā artrīta pacientiem ieteicamā kanakinumaba deva ir 150 mg, ko ievada kā vienreizēju devu subkutānas injekcijas veidā lēkmes laikā. Lai sasniegtu maksimālo efektu, kanakinumabu ieteicams ievadīt pēc iespējas ātrāk pēc podagriska artrīta lēkmes sākuma.

Pacientus, kuriem nav atbildes reakcijas, nav ieteicams atkārtoti ārstēt ar kanakinumabu. Pacientiem, kuriem tiek sasniegta atbildes reakcija vai kuriem ir nepieciešama atkārtota ārstēšana, jāievēro vismaz 12 nedēļu intervāls pirms nākamās kanakinumaba devas ievadīšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaistas devas

Ja pacientiem ar CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimību (AOSD vai sJIA) ir izlaista injekcija, tā jāievada pēc iespējas ātrāk, negaidot līdz nākamajai plānotajai devai. Turpmākās devas jāievada ieteiktajos intervālos.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF

Kanakinumaba drošums un efektivitāte, lietojot CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacientiem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

sJIA

Kanakinumaba drošums un efektivitāte, lietojot sJIA pacientiem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Podagriskais artrīts

Kanakinumabs nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā podagriska artrīta gadījumā.

Gados vecāki pacienti

Deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Kanakinumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr klīniskā pieredze šīs grupas pacientiem ir ierobežota.

Pacienta kartīte

Visiem Ilaris parakstītājiem ir jāiepazīstas ar zāļu aprakstu un jāinformē pacienti/aprūpētāji par pacienta kartīti, paskaidrojot, kā rīkoties, ja viņiem rodas jebkādi infekcijas vai makrofāgu aktivācijas sindroma (MAS) simptomi, vai vakcinācijas pirms ārstēšanas gadījumā. Ārsts katram pacientam/aprūpējam izsniegs pacienta kartīti.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Injekcijai piemērotas šādas vietas: augšstilbs, vēders, augšdelms vai gurns. Katrai injekcijai ieteicams izvēlēties citu injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma. Jāizvairās no ādas rajoniem ar bojājumiem, nobrāzumiem vai izsitumiem. Jāizvairās no injekcijas rētaudos, jo tas var samazināt kanakinumaba iedarbību.

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai vienam pacientam, vienas reizes devai.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un Stilla slimību (AOSD un sJIA)

Pēc atbilstošas pareizas injicēšanas metodes apmācības pacienti un viņu aprūpētāji var injicēt kanakinumabu paši, ja ārsts uzskata to par piemērotu un nodrošina medicīnisku novērošanu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Aktīvas, smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Kanakinumaba lietošana ir saistīta ar palielinātu smagu infekciju sastopamību. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai ārstēšanas laikā ar kanakinumabu un pēc tās neattīstās infekcijas pazīmes vai simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstam jāievēro piesardzība, ievadot kanakinumabu pacientiem ar infekciju, recidivējošām infekcijām anamnēzē vai blakusslimību, kas var predisponēt tos infekcijām.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un Stilla slimības (sJIA un AOSD) ārstēšana

Ārstēšanu ar kanakinumabu nedrīkst uzsākt vai turpināt pacientiem ar aktīvu infekciju, kuras gadījumā nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Podagriskā artrīta ārstēšana

Kanakinumabu nedrīkst ievadīt pacientiem ar aktīvu infekciju.

Kanakinumaba lietošana vienlaicīgi ar audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor*; TNF) inhibitoriem nav ieteicama, jo tas paaugstina smagu infekciju risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kanakinumaba terapijas laikā ziņots par atsevišķiem neparastu vai oportūnistisku infekciju (tajā skaitā, aspergilozes, atipisku mikobaktēriju infekciju, *herpes zoster*) gadījumiem. Cēloņsakarību starp kanakinumabu un šiem gadījumiem izslēgt nevar.

Tuberkulozes skrīnings

Aptuveni 12% CAPS pacientu, kuriem klīniskajos pētījumos tika veikts PPD (*purified protein derivative*; attīrīta olbaltumu atvasinājuma) ādas tests, novērošanas pārbaudē bija pozitīvs testa rezultāts ārstēšanas laikā ar kanakinumabu bez klīniskām latentas vai aktīvas tuberkulozes infekcijas pazīmēm.

Nav zināms, vai interleikīna-1 (IL-1) inhibitoru, tādu kā kanakinumabs, lietošana paaugstina tuberkulozes reaktivācijas risku. Pirms ārstēšanas uzsākšanas visiem pacientiem jāizvērtē gan aktīvās, gan latentās tuberkulozes infekcijas. Šajā izvērtējumā, it īpaši pieaugušiem pacientiem, ieteicams ietvert detalizētu anamnēzi. Visiem pacientiem ieteicams veikt atbilstošus skrīninga izmeklējumus [piemēram, tuberkulīna ādas tests, interferona gamma atbrīvošanas tests (*interferon gamma release assay*) un krūškurvja rentgenogramma] (jāņem vērā vietēji ieteikumi). Ārstēšanas laikā ar kanakinumabu un pēc tās pacienti rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās tuberkulozes infekcijas pazīmes vai simptomi. Visi pacienti jāinformē, ka parādoties par tuberkulozi liecinošām pazīmēm vai simptomiem (piemēram, nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, subfebrila temperatūra) kanakinumaba terapijas laikā, jāmeklē medicīniska palīdzība. Ja PPD testa rezultāti kļūst no negatīviem par pozitīviem, īpaši augsta riska pacientiem, jāapsver cita tuberkulozes infekcijas skrīninga paņēmiena izmantošana.

Neitropēnija un leukopēnija

Lietojot zāles, kas inhibē IL-1, tai skaitā kanakinumabu, novēroja neitropēniju un leukopēniju (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits [ANS] < 1,5 x 10⁹/l). Ārstēšanu ar kanakinumabu nedrīkst uzsākt pacientiem ar neitropēniju vai leukopēniju. Leukocītu, tai skaitā neitrofilo leukocītu, skaitu ieteicams noteikt pirms ārstēšanas uzsākšanas un atkārtoti pēc 1 – 2 mēnešiem. Ilgstošas vai atkārtotas ārstēšanas gadījumā, leukocītu skaitu ieteicams noteikt periodiski ārstēšanas laikā. Ja pacientam attīstās neitropēnija vai leukopēnija, rūpīgi jākontrolē leukocītu skaits un jāapsver iespēja pārtraukt ārstēšanu.

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar kanakinumabu, ziņots par ļaundabīgiem jaunveidojumiem. Ļaundabīgu jaunveidojumu risks, lietojot anti-interleikīna (IL)-1 terapiju, nav zināms.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Lietojo ar kanakinumaba terapiju, ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Lielākajā daļā gadījumu reakcijas bija vieglas. Kanakinumaba klīniskās izstrādes laikā vairāk nekā 2 600 pacientiem nav ziņots par anafilaktoīdām vai anafilaktiskām reakcijām, kas attiecināmas uz ārstēšanu ar kanakinumabu. Tomēr nevar izslēgt smagas paaugstinātas jutības reakciju risku, kas injicējamo olbaltumvielu lietošanas gadījumā nav retums (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbība

Klīniskajos pētījumos ziņots par pārejošiem un asimptomātiskiem seruma transamināžu vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vakcinācijas

Nav pieejami dati par sekundāru infekciju pārnesšanas risku ar dzīvām (novājinātām) vakcīnām pacientiem, kuri saņem kanakinumabu. Tādēļ dzīvās vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar kanakinumabu, ja sagaidāmais ieguvums pārliecinoši nepārsniedz iespējamo risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kanakinumabu pieaugušajiem un bērniem ir ieteicams saņemt visu atbilstošo vakcināciju, ieskaitot pneimokoku vakcīnu un inaktivēto pretgripas vakcīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

NLRP3 gēna mutācijas CAPS pacientiem

Klīniskā pieredze CAPS pacientiem bez apstiprinātas NLRP3 gēna mutācijas ir ierobežota.

Makrofāgu aktivācijas sindroms pacientiem ar Stilla slimību (sJIA un AOSD)

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir zināms, dzīvībai bīstams stāvoklis, kas var attīstīties pacientiem ar reimatiskiem stāvokļiem, it īpaši Stilla slimību. Ja attīstās MAS, vai pastāv aizdomas par tā rašanos, pēc iespējas ātrāk jāuzsāk izmeklēšana un ārstēšana. Ārstiem jāpievērš uzmanība infekciju simptomiem vai Stilla slimības pasliktināšanās gadījumiem, jo tie ir zināmi MAS ierosinātāji. Pamatojoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, kanakinumabs nepalielina MAS sastopamības biežumu Stilla slimības pacientiem, tomēr konkrētus secinājumus izdarīt nav iespējams.

Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

Pacientiem, kuri ārstēti ar Ilaris, reti ziņots par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), galvenokārt tā ziņota pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisku artrītu (sJIA). Pacientiem ar DRESS var būt nepieciešama hospitalizācija, jo šī slimība var beigties letāli. Ja ir DRESS pazīmes un simptomi un alternatīvu etioloģiju nevar noteikt, Ilaris nedrīkst atkārtoti lietot un jāapsver cita terapija.

Polisorbāta 80 saturs

Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 80 katrā flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pacienti/aprūpētāji jāinformē par nepieciešamību pastāstīt ārstam, ja viņiem vai viņu bērnam ir vai ir bijusi jebkāda zināma alerģija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kanakinumaba un citu zāļu mijiedarbība formālos pētījumos nav pētīta.

Citu IL-1 blokatoru lietošana kombinācijā ar TNF inhibitoriem bija saistīta ar palielinātu smagu infekciju sastopamību. Kanakinumaba lietošana kopā ar TNF inhibitoriem nav ieteicama, jo tas var paaugstināt smagu infekciju risku.

Citokīni, kas veicina hronisku iekaisumu, piemēram, interleikīns-1 bēta (IL-1 bēta), var nomākt aknu CYP450 enzīmu ekspresiju. Tādējādi CYP450 ekspresiju var atjaunot spēcīgu citokīnu inhibitoru, piemēram, kanakinumaba, terapijas sākšana. Tas ir klīniski nozīmīgi CYP450 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, kad deva tiek pielāgota individuāli. Uzsākot kanakinumaba lietošanu pacientiem, kurus ārstē ar šīs grupas zālēm, ieteicams kontrolēt terapeitisko efektivitāti vai aktīvās vielas koncentrāciju, ja nepieciešams, jāpielāgo individuāla zāļu deva.

Dati par dzīvo vakcīnu ietekmi un par sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kuri saņem kanakinumabu, nav pieejami. Tāpēc dzīvās vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar kanakinumabu, ja sagaidāmais ieguvums pārliecinoši nepārsniedz iespējamo risku. Ja dzīvās vakcīnas nepieciešams lietot pēc ārstēšanas ar kanakinumabu uzsākšanas, ieteicams nogaidīt vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās kanakinumaba injekcijas un vakcināciju veikt pirms nākamās devas ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījuma rezultāti veselām pieaugušām pētāmām personām liecināja, ka viena kanakinumaba 300 mg deva neietekmē antivielu atbildes reakcijas indukciju un saglabāšanos pēc vakcinācijas pret gripu vai glikolizētu olbaltumvielu saturošas meningokoku vakcīnas.

56 nedēļu atklāta pētījuma 4 gadus veciem un jaunākiem CAPS pacientiem rezultāti liecināja, ka visiem pacientiem, kuri saņēma nedzīvas, standarta aprūpei atbilstošas vakcīnas, izveidojās aizsargājošs antivielu līmenis.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ārstēšanās laikā ar kanakinumabu un līdz 3 mēnešiem pēc pēdējās devas saņemšanas ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par kanakinumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risks auglim/mātei nav zināms. Tāpēc grūtnieces vai sievietes, kuras vēlas grūtniecību, ieteicams ārstēt tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka kanakinumabs šķērso placentāro barjeru un ir konstatējams auglī. Dati par cilvēkiem nav pieejami, bet tā kā kanakinumabs pieder G klases imūnglobulīniem (IgG1), ir sagaidāma placentārās barjeras šķērsošana. Klīniskā ietekme nav zināma. Tomēr dzīvu vakcīnu lietošana jaundzimušiem, kuri *in utero* ir bijuši pakļauti kanakinumaba ietekmei, nav ieteicama 16 nedēļas pēc pēdējās kanakinumaba devas mātei pirms bērna dzimšanas. Sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietojušas kanakinumabu, ieteicams dot norādījumus informēt bērna aprūpes speciālistu pirms jebkuras jaundzimušajam paredzētās vakcinācijas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kanakinumabs izdalās cilvēka pienā. Tāpēc lēmumu par to, vai barot bērnu ar krūti kanakinumaba terapijas laikā, ieteicams pieņemt tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka peles pret-peļu IL-1 bēta antivielām nebija nevēlamas ietekmes uz zīdāmo mazuļu attīstību un ka antivielas tika tiem pārnestas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Formāli pētījumi par iespējamo kanakinumaba ietekmi uz fertilitāti cilvēkam nav veikti. Kanakinumabam nebija nekādas ietekmes uz tēviņu fertilitātes rādītājiem pērtiķiem (*C. jacchus*). Peles pret-peļu IL-1 bēta antivielām nebija nevēlamas ietekmes uz peļu tēviņu un mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ilaris maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšana ar Ilaris var izraisīt reiboni/vertigo vai astēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ar Ilaris attīstās iepriekš minētie simptomi, pirms darbību, kurām nepieciešama spriestspēja vai motorās prasmes, veikšanas jānogaida, līdz šie simptomi pilnībā izzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas, galvenokārt augšējos elpceļos. Ilgtermiņa ārstēšana neietekmēja blakusparādību veidu un biežumu.

Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, kuri ārstēti ar kanakinumabu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par oportūnistiskām infekcijām pacientiem, kuri ārstēti ar kanakinumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības apkopotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Visās orgānu sistēmu klasēs nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc sastopamības, vispirms norādot visbiežākās. Uzskaitītajām blakusparādībām rašanās biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Indikācijas: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, podagriskis artrīts
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Elpceļu infekcija (tajā skaitā pneimonija, bronhīts, gripa, vīrusu infekcija, sinusīts, rinīts, faringīts, tonsillīts, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija) Auss infekcija Celulīts Gastroenterīts Urīnceļu infekcija
Bieži	Vulvovagināla kandidoze
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis/vertigo
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Sāpes vēdera augšējā daļā ¹
Retāk	Gastroezofageālā refluksa slimība ²
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Reakcija injekcijas vietā
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija ¹
Bieži	Skeleta-muskuļu sāpes ¹ Muguras sāpes ²
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Nogurums/astēnija ²
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Samazināts nieru kreatinīna klīrenss ^{1,3} Proteīnūrija ^{1,4} Leikopēnija ^{1,5}
Bieži	Neitropēnija ⁵
Retāk	Samazināts trombocītu skaits ⁵
¹ sJIA gadījumā ² podagriska artrīta gadījumā ³ pamatojas uz aprēķinātu kreatinīna klīrensu; vairākumam bija pārejošs ⁴ vairākumam novēroja olbaltumvielu paliekas, kam bija pārejošs raksturs, līdz 1+ olbaltumvielas urīnā ar teststrēmeli ⁵ skatīt turpmāko informāciju zemāk	

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

sJIA apkopotā analīze un AOSD

Kopumā 445 sJIA pacienti vecumā no 2 līdz <20 gadiem klīniskajos pētījumos saņēma kanakinumabu, ieskaitot 321 pacientu vecumā no 2 līdz <12 gadiem, 88 pacientus vecumā no 12 līdz <16 gadiem un 36 pacientus vecumā no 16 līdz <20 gadiem. Visu sJIA pacientu apkopotā drošuma analīze parādīja, ka gados jaunu sJIA pacientu apakšgrupā vecumā no 16 līdz <20 gadiem kanakinumaba drošuma profils bija atbilstošs tam, kāds novērots pacientiem jaunākiem par 16 gadiem. Kanakinumaba drošuma profils AOSD pacientiem randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā (GDE01T) 36 pieaugušiem pacientiem (vecumā no 22 līdz 70 gadiem) bija līdzīgs tam, ko novēroja sJIA pacientiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ilgtermiņa dati un izmaiņas laboratorisko testu rezultātos CAPS pacientiem

Kanakinumaba klīnisko pētījumu laikā CAPS pacientiem hemoglobīna vidējās vērtības paaugstinājās, un leikocītu, neitrofilo leikocītu un trombocītu skaits – samazinājās.

CAPS pacientiem reti tika novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

Ar kanakinumabu ārstētiem CAPS pacientiem tika novērota asimptomātiska un neliela seruma bilirubīna līmeņa paaugstināšanās bez vienlaicīgas transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

Ilgtermiņa, atklātā pētījumā ar devu palielināšanu 600 mg vai 8 mg/kg devu grupā biežāk nekā citās devu grupās tika ziņots par infekciju (gastroenterīts, elpceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcija), vemšanu un reiboni.

Izmaiņas laboratorisko testu rezultātos TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacientiem

Neitrofilie leukocīti

Kaut arī neitrofilo leukocītu skaita ≥ 2 . pakāpes samazināšanās bija 6,5% pacientu (bieži) un 1. pakāpes samazināšanās – 9,5% pacientu, tās pārsvarā bija pārejošas, un ar neitropēniju saistīta infekcija kā nevēlama blakusparādība netika identificēta.

Trombocīti

Kaut arī trombocītu skaita samazināšanās (≥ 2 . pakāpe) bija 6,5% pacientu, asiņošana kā nevēlama blakusparādība netika identificēta. Viegla un pārejoša 1. pakāpes trombocītu skaita samazināšanās bez jebkādam ar asiņošanu saistītām nevēlamām blakusparādībām bija 15,9% pacientu.

Izmaiņas laboratorisko testu rezultātos sJIA pacientiem

Hematoloģija

Kopumā sJIA programmā par pārejošu leukocītu (*white blood cell* – WBC) skaita samazināšanos $\leq 0,8$ x zem normas apakšējās robežas (*lower limit of normal* - LLN) ziņots 33 pacientiem (16,5%).

Kopumā sJIA programmā par pārejošu absolūtā neitrofilo leukocītu skaita (ANS) samazināšanos zem $1 \times 10^9/l$ ziņots 12 pacientiem (6,0%).

Kopumā sJIA programmā par pārejošu trombocītu skaita samazināšanos ($<LLN$) ziņots 19 pacientiem (9,5%).

ALAT/ASAT

Kopumā sJIA programmā par ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos > 3 x augšējā normas robeža (ANR) ziņots 19 pacientiem (9,5%).

Izmaiņas laboratorisko testu rezultātos podagriska artrīta pacientiem

Hematoloģija

Par samazinātu leukocītu skaitu (WBC) $\leq 0,8$ x zem normas apakšējās robežas (*lower limit of normal* - LLN) ziņots 6,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar kanakinumabu, salīdzinot ar 1,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar triamcinolona acetoniādu. Salīdzinājuma pētījumos 2% pacientu tika ziņots par absolūtā neitrofilo leukocītu skaita (ANS) samazināšanos mazāk par $1 \times 10^9/l$. Atsevišķos gadījumos novēroja $ANS < 0,5 \times 10^9/l$ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aktīvi kontrolētos klīniskajos pētījumos pacientiem ar podagrisku artrītu, kurus ārstēja ar kanakinumabu, vieglas ($< LLN$ un $> 75 \times 10^9/l$) un pārejošas trombocītu skaita samazināšanās sastopamība bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar salīdzinājuma zālēm (7,7%).

Urīnskābe

Podagriskā artrīta salīdzinājuma pētījumos pēc ārstēšanas ar kanakinumabu novēroja pārejošu urīnskābes līmeņa paaugstināšanos (0,7 mg/dl pēc 12 nedēļām un 0,5 mg/dl pēc 24 nedēļām). Citā pētījumā pacientiem, kuri uzsāka UMT, nenovēroja urīnskābes līmeņa paaugstināšanos. Klīniskajos pētījumos pacientu grupās ar podagru nesaistītu artrītu netika novērots paaugstināts urīnskābes līmenis (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ALAT/ASAT

Pētījuma beigās ar kanakinumabu ārstētu pacientu grupā, salīdzinot ar triamcinolona acetoniādu ārstētu pacientu grupu(-ām), tika novērota alanīna transamināzes (ALAT) vidējā un mediānā rādītāja paaugstināšanās (attiecīgi 3,0 U/l un 2,0 U/l) un aspartāta transamināzes (ASAT) vidējā un mediānā

rādītāja paaugstināšanās (2,7 U/l un 2,0 U/l), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Tomēr klīniski nozīmīgu izmaiņu sastopamība ($\geq 3 \times$ virs augšējās normas robežas [ANR]) bija lielāka pacientiem, kurus ārstēja ar triamcinolona acetonīdu (2,5% gan ALAT, gan ASAT), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar kanakinumabu (1,6% ALAT un 0,8% ASAT).

Triglicerīdi

Aktīvi kontrolētos podagriskā artrīta klīniskajos pētījumos pacientiem, kurus ārstēja ar kanakinumabu, triglicerīdu līmenis paaugstinājās vidēji par 33,5 mg/dl, salīdzinot ar nelielu samazināšanos par -3,1 mg/dl pacientiem, kurus ārstēja ar triamcinolona acetonīdu. Pacientu, kuru triglicerīdu līmenis paaugstinājās $> 5 \times$ virs augšējās normas robežas (ANR) sastopamība bija 2,4% kanakinumaba grupā un 0,7% triamcinolona acetonīda grupā. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Ilgtermiņa dati no novērošanas pētījuma

Ilgtermiņa reģistra pētījumā (vidējais kanakinumaba iedarbības ilgums 3,8 gadi) ikdienas klīniskajā praksē ar kanakinumabu kopā ārstēti 243 CAPS pacienti (85 pediatriiskie pacienti vecumā no ≥ 2 līdz ≤ 17 gadiem un 158 pieaugušie pacienti vecumā ≥ 18 gadiem). Kanakinumaba drošuma profils, ko novēroja šajā grupā pēc ilgtermiņa ārstēšanas, bija atbilstošs novērotajam CAPS pacientiem intervences pētījumos.

Pediatriiskā populācija

Intervences pētījumos 80 pediatrijas CAPS pacienti (2-17 gadus veci) saņēma kanakinumabu. Kopumā kanakinumaba drošuma un panesamības profils, tai skaitā kopējā infekcijas gadījumu sastopamība un smaguma pakāpe, pediatrijas pacientiem klīniski nozīmīgi neatšķīrās no kopējās CAPS populācijas (sastāv no pieaugušiem un pediatrijas pacientiem, N=211). Visbiežāk ziņotie infekcijas gadījumi bija augšējo elpceļu infekcijas.

Papildus 6 pediatrijas pacienti vecumā līdz 2 gadiem tika vērtēti mazā atklātā klīniskajā pētījumā. Kanakinumaba drošuma profils bija līdzīgs kā 2 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

102 TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacienti (vecumā no 2-17 gadiem) saņēma kanakinumabu 16 nedēļu pētījumā. Kopumā pediatriiskiem pacientiem, salīdzinot ar kopējo populāciju, nebija klīniski nozīmīgas kanakinumaba drošuma un panesamības profila atšķirības.

Gados vecāki pacienti

Nozīmīgas atšķirības drošuma profilā pacientiem ≥ 65 gadiem nav novērotas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņotā pieredze par pārdozēšanu ir ierobežota. Agrīnos klīniskajos pētījumos pacienti un veseli brīvprātīgie intravenozi vai subkutāni saņēma devas līdz 10 mg/kg bez akūtas toksicitātes pazīmēm.

Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jānovēro, vai neattīstās nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi un nekavējoties jānozīmē atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori, ATĶ kods: L04AC08

Darbības mehānisms

Kanakinumabs ir cilvēka monoklonāla anti-cilvēka interleikīna-1 bēta (IL-1 bēta) IgG1/κ izotipa antivielas. Kanakinumabs ar lielu afinitāti specifiski saistās ar cilvēka IL-1 bēta un neitralizē cilvēka IL-1 bēta bioloģisko darbību, bloķējot tā mijiedarbību ar IL-1 receptoriem un tādējādi kavējot IL-1 bēta inducēto gēna aktivāciju un iekaisuma mediatoru izstrādi.

Farmakodinamiskā iedarbība

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF

Klīniskajos pētījumos CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacientiem, kuriem ir nekontrolēta IL-1 bēta pārprodukcija, novērota strauja un ilgstoša atbildes reakcija uz ārstēšanu ar kanakinumabu, t.i., tādi laboratoriskie rādītāji kā C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un seruma amiloīda A (SAA) līmenis, lielais neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits, un leukocitoze strauji normalizējās.

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

Stilla slimība, kas radusies pieaugušajam, un sistēmiskais juvenīlais idiopātiskais artrīts ir smagas autoiekaisuma slimības, ko izraisa iedzimtā imunitāte, veidojoties iekaisumu izraisošajiem citokīniem, galvenokārt IL-1-bēta.

sJIA un AOSD raksturīgākās īpašības ietver drudzi, izsitumus, hepatosplenomegāliju, limfadenopātiju, poliserozītu un artrītu. Ārstēšana ar kanakinumabu izraisīja ātru un ilgstošu gan sJIA izraisīto locītavu simptomu, gan sistēmisko simptomu samazināšanos, lielākajai daļai pacientu ievērojami samazinot iekaisušo locītavu skaitu, ātri samazinot drudzi un akūtās fāzes reaģentus (skatīt „Klīniskā efektivitāte un drošums”).

Podagriskais artrīts

Podagriskā artrīta lēkmes izraisa urīnskābes sāļu (urīnskābes nātrija monohidrāta) kristālu izgulsnēšanās locītavās un tām pieguļošajos audos, kas caur „NALP3 inflammasome” kompleksu stimulē rezidentos makrofāgus izdalīt IL-1 bēta. Makrofāgu aktivācijas un vienlaicīgas IL-1 bēta pārprodukcijas rezultātā attīstās akūta, sāpīga iekaisuma atbildes reakcija. Citi iedzimtās imūnas sistēmas aktivatori, tādi kā endogēnie zvanveida receptoru agonisti, var veicināt IL-1 gēna transkripcijas aktivāciju, izraisot podagriskā artrīta lēkmi. Pēc ārstēšanas ar kanakinumabu skartajās locītavās strauji samazinās iekaisuma marķieru CRO vai SAA daudzums un akūta iekaisuma pazīmes (piemēram, sāpes, pietūkums, apsārtums).

Klīniskā efektivitāte un drošums

CAPS

Kanakinumaba lietošanas efektivitāte un drošums pierādīti kopā 211 pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem ar dažādu slimības smaguma pakāpi un atšķirīgiem CAPS fenotipiem (tajā skaitā FCAS/FCU, MWS un NOMID/CINCA). Galvenajā pētījumā tika iekļauti tikai pacienti ar apstiprinātu NLRP3 mutāciju.

I/II fāzes pētījumā ārstēšanai ar kanakinumabu bija ātrs iedarbības sākums, simptomiem izzūdot vai klīniski nozīmīgi samazinoties dienas laikā pēc devas ievadīšanas. Laboratoriskie rādītāji, piemēram, augstais CRO un SAA līmenis, lielais neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits strauji normalizējās dažu dienu dienas laikā pēc kanakinumaba injekcijas.

Galveno pētījumu veidoja 48 nedēļu trīsdaļīgs daudzcentru pētījums, t.i., 8 nedēļu atklātais periods (I daļa), 24 nedēļu randomizētais, dubultmaskētais un placebo kontrolētais lietošanas pārtraukšanas

periods (II daļa) un pēc tam 16 nedēļu atklātais periods (III daļa). Pētījuma mērķis bija novērtēt kanakinumaba (150 mg vai 2 mg/kg ik pēc 8 nedēļām) lietošanas efektivitāti, drošumu un panesamību pacientiem ar CAPS.

- I daļa: pilnīga klīniska un bioloģisko marķieru atbildes reakcija uz kanakinumabu (noteikta kā ārsta vispārējā novērtējuma par ietekmi uz autoiekaisumu un ādas slimību apvienojums $\leq$ minimālo un CRO vai SAA rādītāji < 10 mg/litrā) novērota 97% pacientu un radās 7 dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Nozīmīgu uzlabošanos novēroja autoiekaisuma slimības aktivitātes ārsta klīniskajā vērtējumā: vispārējā slimības aktivitātes novērtējumā, ādas slimības (nātreses veida ādas izsitumu) novērtējumā, artralģijas, mialģijas, galvassāpju/migrēnas, konjunktivīta, noguruma/savārguma novērtējumā, citu saistīto simptomu novērtējumā un pacienta veiktajā simptomu novērtējumā.
- II daļa: galvenā pētījuma lietošanas pārtraukšanas periodā primārais mērķa kritērijs bija definēts kā pacientu īpatsvars ar slimības recidīvu/paasinājumu: nevienam (0%) pacientam, kurš bija randomizēts kanakinumaba lietošanai, nebija paasinājuma, salīdzinot ar 81% pacientu, kuri bija randomizēti placebo lietošanai.
- III daļa: pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo II daļā un kuriem bija paasinājums, pēc iekļaušanas atklātajā kanakinumaba pagarinājumā, atjaunojās un saglabājās klīniska un seroloģiska atbildes reakcija.

2. tabula. Efektivitātes kopsavilkums tabulas veidā galvenajā III fāzes pētījumā, placebo kontrolētajā lietošanas pārtraukšanas periodā (II daļā)

Galvenais III fāzes pētījums, placebo kontrolētais lietošanas pārtraukšanas periods (II daļa)			
	Kanakinumabs N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs (paasinājums)			
Pacientu īpatsvars ar slimības paasinājumu II daļā	0 (0%)	13 (81%)	$< 0,001$
Iekaisuma marķieri*			
C reaktīvais olbaltums, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$< 0,001$
Seruma A amiloīds, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* vidējās (mediānās) izmaiņas salīdzinājumā ar II daļas sākumu			

Veikti divi atklāti, nekontrolēti, ilgtermiņa III fāzes pētījumi. Viens bija kanakinumaba drošuma, panesamības un efektivitātes pētījums pacientiem ar CAPS. Kopējais ārstēšanas ilgums svārstījās no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem. Otrs bija atklāts kanakinumaba pētījums ar mērķi novērtēt efektivitāti un drošumu japāņu CAPS pacientiem 24 nedēļu garumā, ar pagarinājuma fāzi līdz 48 nedēļām. Primārais mērķis bija noteikt pacientu īpatsvaru, kuriem nebija recidīvu 24. nedēļā, ieskaitot tos pacientus, kuru deva tika palielināta.

Apvienota šo divu pētījumu efektivitātes datu analīze liecināja, ka 65,5% pacientu, kuri iepriekš nebija ārstēti ar kanakinumabu, sasniedza pilnīgu atbildes reakciju, lietojot 150 mg vai 2 mg/kg, un 85,2% pacientu sasniedza pilnīgu atbildes reakciju, lietojot dažādas devas. 43,8% pacientu no tiem, kuri lietoja 600 mg vai 8 mg/kg (vai pat lielākas devas), sasniedza pilnīgu atbildes reakciju. Mazāk pacientu vecuma grupā no 2 līdz < 4 gadiem sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (57,1%) nekā vecāki pediatrijas un pieaugušie pacienti. 89,3% pacientu no tiem, kuri sasniedza pilnīgu atbildes reakciju, saglabājās atbildes reakcija bez recidīviem.

Pieredze ar atsevišķiem pacientiem, kuri sasniedza pilnīgu atbildes reakciju pēc devas palielināšanas līdz 600 mg (8 mg/kg) ik pēc 8 nedēļām, liecina, ka lielāka deva var dot ieguvumu pacientiem, kuri nevar sasniegt pilnīgu atbildes reakciju vai nevar saglabāt pilnīgu atbildes reakciju, lietojot ieteicamo devu (150 mg vai 2 mg/kg pacientiem ≥ 15 kg un ≤ 40 kg). Palielināta deva biežāk tika lietota

pacientiēm vecumā no 2 līdz < 4 gadiem un pacientiēm ar NOMID/CINCA simptomiem salīdzinājumā ar FCAS vai MWS.

Tika veikts 6 gadus ilgs novērošanas reģistra pētījums, lai iegūtu datus par kanakinumaba terapijas ilgtermiņa drošumu un efektivitāti, ārstējot pediatriškos un pieaugušos CAPS pacientus ikdienas klīniskajā praksē. Pētījumā iekļāva 243 CAPS pacientus (ieskaitot 85 pacientus, kuri bija jaunāki par 18 gadiem). Slimības aktivitāte bija novērtēta kā neaktīva vai viegla/vidēja 90 % pacientu visos pētījuma laika punktos pēc pētījuma uzsākšanas; un visos pētījuma laika punktos pēc pētījuma uzsākšanas seroloģisko iekaisuma marķieru (CRO un SAA) mediānas bija normas robežās (< 10 mg/litrā). Kaut arī aptuveni 22 % pacientu, kuri saņēma kanakinumabu, bija nepieciešama devas pielāgošana, tikai procentuāli neliels daudzums (1,2 %) pacientu pārtrauca lietot kanakinumabu terapeitiskā efekta trūkuma dēļ.

Pediatriiskā populācija

CAPS intervences pētījumos ar kanakinumabu kopumā piedalījās 80 pediatrijas pacienti vecumā no 2 līdz 17 gadiem (aptuveni puse no viņiem tika ārstēta, devu rēķinot pēc mg/kg). Kopumā kanakinumaba efektivitātes, drošuma un panesamības profils pediatrijas pacientiēm klīniski nozīmīgi neatšķīrās no kopējās CAPS populācijas. Lielākajai daļai pediatrijas pacientu novēroja klīnisko simptomu un objektīvu iekaisuma marķieru (piemēra, SAA un CRO) radītāju uzlabošanos.

Tika veikts 56 nedēļu atklāts pētījums pediatrijas pacientiēm ar CAPS, vecumā līdz ≤ 4 gadiem, lai novērtētu kanakinumaba efektivitāti, drošumu un panesamību. Septiņpadsmit pacienti (tajā skaitā 6 pacienti vecumā līdz 2 gadiem) tika novērtēti, izmantojot sākuma devu 2-8 mg/kg, kas atkarīga no ķermeņa masas. Pētījumā tika novērtēta arī kanakinumaba ietekme uz antivielu veidošanos bērniēm pēc standarta, vecumam atbilstošām vakcīnām. Drošuma vai efektivitātes atšķirības pediatrijas pacientiēm vecumā līdz 2 gadiem salīdzinājumā ar pacientiēm vecumā no 2 gadiem un vecākiem netika novērotas. Visiēm pacientiēm, kuri saņēma nedzīvas, standarta, vecumam atbilstošas vakcīnas (n=7), izveidojās aizsargājošs antivielu līmenis.

TRAPS, HIDS/MKD un FMF

Kanakinumaba drošums un efektivitāte TRAPS, HIDS/MKD un FMF ārstēšanai bija pierādīti atsevišķā galvenajā, III fāzes, 4 daļu pētījumā (N2301), kas sastāvēja no trīs atsevišķām slimību grupām.

- I daļa: katras slimības grupas pacienti vecumā no 2 gadiem un vecāki uzsāka 12 nedēļu skrīninga periodu, kura laikā izvērtēja, vai nav sācies slimības paasinājums.
- II daļa: pacientus ar slimības paasinājumu randomizēja 16 nedēļu dubultmaskētam, placebo kontrolētam ārstēšanas periodam, kura laikā viņi saņēma vai nu kanakinumabu 150 mg (2 mg/kg pacienti ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) subkutāni (s.c.), vai placebo ik pēc 4 nedēļām. Pacientiēm vecumā > 28 dienām, bet < 2 gadiem bija atļauts uzsākt pētījumu uzreiz II daļas atklātajā grupā kā nerandomizētiēm pacientiēm (un viņus izslēdza no primārās efektivitātes analīzes).
- III daļa: pacienti, kuri pabeidza 16 nedēļu ārstēšanu un bija klasificēti kā tie, kuriēm ir atbildes reakcija, bija atkārtoti randomizēti 24 nedēļu dubultmaskētam zāļu lietošanas pārtraukšanas periodam, kura laikā viņi saņēma kanakinumabu 150 mg (2 mg/kg pacienti ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) s.c. vai placebo ik pēc 8 nedēļām.
- IV daļa: visi III daļas pacienti, kuri saņēma kanakinumabu bija piemēroti iekļaušanai 72 nedēļu atklātā ārstēšanas pagarinājuma periodā.

Kopumā pētījuma II daļā bija iekļauti 185 pacienti vecumā no 28 dienām un vecāki, kā arī kopumā randomizēti 181 pacienti vecumā no 2 gadiem un vecāks.

Randomizētā ārstēšanas perioda (II daļas) primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu ar atbildes reakciju īpatsvars katrā slimības grupā, kuriēm 15. dienā izzuda pētāmās slimības paasinājums un kuriēm atlikušajā 16 nedēļu ārstēšanas periodā nebija jaunu slimības paasinājumu (definēti kā pilnīga atbildes reakcija). Pētāmās slimības paasinājuma izzušana bija definēta kā slimības aktivitātes novērtējuma punktu skaits < 2 ("minimāla slimība vai slimības nav") atbilstoši ārsta vispārējam novērtējumam (*Physician's Global Assessment*, PGA) un CRO normas robežās (≤ 10 mg/l) vai

samazināšanās par $\geq 70\%$ no sākotnējā stāvokļa. Jauns paasinājums bija definēts kā PGA novērtējuma punktu skaits ≥ 2 ("viegla, vidēji smaga vai smaga slimība") un CRO ≥ 30 mg/l. Sekundārie mērķa kritēriji, kas visi pamatojas uz 16. nedēļas rezultātiem (II daļas beigās), iekļāva pacientu īpatsvaru, kuri sasniedza PGA novērtējuma punktu skaitu < 2 , pacientu īpatsvaru ar seroloģisku remisiju (definēta kā CRO ≤ 10 mg/l) un pacientu īpatsvaru ar normālu SAA līmeni (definēts kā SAA ≤ 10 mg/l).

Salīdzinot primāros efektivitātes mērķa kritērijus, kanakinumabs bija pārāks par placebo visās trīs slimību grupās. Kanakinumabs visās trīs grupās uzrādīja arī efektivitātes pārākumu sekundārajos mērķa kritērijos – PGA < 2 un CRO ≤ 10 mg/l, salīdzinājumā ar placebo. Lielākam pacientu īpatsvaram 16. nedēļā bija normalizējies SAA (≤ 10 mg/l), lietojot kanakinumabu, salīdzinājumā ar placebo visās trīs grupās, ar statistiski nozīmīgu atšķirību, ko novēroja pacientiem ar TRAPS (skatīt zemāk 3. tabulu ar pētījuma rezultātiem).

3. tabula Efektivitātes kopsavilkums tabulas veidā galvenajā III fāzes pētījumā, randomizētā, placebo kontrolētajā ārstēšanas periodā (II daļā)

Galvenais III fāzes pētījums, randomizēts, placebo kontrolēts ārstēšanas periods (II daļa)			
	Kanakinumabs n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-vērtība
Primārais mērķa kritērijs (paasinājums) - pacientu īpatsvars, kuriem 15. dienā izzuda pētāmās slimības paasinājums un kuriem atlikušajā 16 nedēļu ārstēšanas periodā nebija jaunu slimības paasinājumu			
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*
Sekundārie mērķa kritēriji (slimības un iekaisuma marķieri)			
Ārsta vispārējais novērtējums < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	$< 0,0001^{**}$
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C reaktīvais olbaltums ≤ 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**
Seruma amiloīds A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=pacientu ar atbildes reakciju skaits; N=izvērtējumam derīgo pacientu skaits			
* norāda uz statistisku ticamību (vienpusēju) 0,025 līmenī, pamatojoties uz Fišera testu (<i>Fisher exact test</i>)			
** norāda uz statistisku ticamību (vienpusēju) 0,025 līmenī, pamatojoties uz loģiskās regresijas modeli ar ārstēšanas grupu un sākotnējā stāvokļa attiecīgiem PGA, CRO vai SAA rādītājiem kā skaidrojošiem mainīgajiem katrai grupai			

Devas palielināšana

Pētījuma II daļā pacienti, kurus ārstēja ar kanakinumabu un kuriem bija pastāvīga slimības aktivitāte, pirmā mēneša laikā saņēma papildus 150 mg (vai 2 mg/kg pacienti ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) devu. Šo papildu devu varēja saņemt jau no 7 dienas pēc pirmās devas. Visi pacienti, kuriem palielināja devu, turpināja saņemt palielināto devu – 300 mg (vai 4 mg/kg pacienti ar ķermeņa masu ≤ 40 kg) ik pēc 4 nedēļām.

Primārā mērķa kritērija pētnieciskajā analīzē novēroja, ka pacientiem ar nepietiekošu atbildes reakciju pēc pirmās devas, tās palielināšana pirmajā mēnesī līdz 300 mg (vai 4 mg/kg) ik pēc 4 nedēļām turpmāk uzlaboja paasinājuma kontroli, samazināja slimības aktivitāti un normalizēja CRO un SAA līmeni.

Pediatriskie pacienti

Divi nerandomizēti HIDS/MKD pacienti (vecumā > 28 dienas, bet < 2 gadi) bija iekļauti pētījumā un saņēma kanakinumabu. Vienam pacientam pēc vienas vienreizējas kanakinumaba 2 mg/kg devas saņemšanas 15. dienā bija pētāmās slimības paasinājums izzuda, bet pēc šīs pirmās devas ārstēšanu pārtrauca nopietnu nevēlamu blakusparādību dēļ (pancitopēnija un aknu mazspēja). Šim pacientam, uzsākot pētījumu, anamnēzē bija imūnā trombocitopēniskā purpura un aktīvs aknu darbības traucējumu medicīniskais stāvoklis. Otrs pacients saņēma kanakinumaba sākuma devu 2 mg/kg un papildu devu 2 mg/kg 3. nedēļā. Devu palielināja 5. nedēļā, lai saņemtu 4 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām līdz pētījums II daļas beigām. Slimības paasinājums izzuda 5. nedēļā, un līdz pētījuma II daļas beigām (16. nedēļai) pacientam jaunu slimības paasinājumu nebija.

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

sJIA

Kanakinumaba efektivitāte aktīva sJIA ārstēšanā tika izvērtēta divos galvenajos III fāzes pētījumos (G2305 un G2301). Pētījumos tika iekļauti pacienti vecumā no 2 līdz < 20 gadiem (sākotnējā stāvoklī vidējais vecums 8,5 gadi un vidējais slimības ilgums 3,5 gadi) ar aktīvu slimību, kas definēta kā ≥ 2 locītavas ar aktīvu artrītu, drudzis un paaugstināts CRO.

Pētījums G2305

Pētījums G2305 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 4 nedēļu pētījums, kurā tika izvērtēta kanakinumaba īstermiņa efektivitāte 84 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu vai nu vienreizēju kanakinumaba 4 mg/kg (līdz 300 mg) devu, vai placebo. Primārais mērķis bija pacientu īpatsvars pēc 15 dienām, kuri sasniedza vismaz 30% uzlabošanos pēc pediatriskiem Amerikas Reimatoģijas Koledžas (ARK) atbildes reakcijas kritērijiem, kas papildināti, iekļaujot drudža neesamību. Ārstēšana ar kanakinumabu, salīdzinot ar placebo, uzlaboja visus pediatrisko ARK atbildes reakcijas kritēriju rādītājus 15. un 29. dienā (4. tabula).

4. tabula. Pediatriskā ARK atbildes reakcija un slimības statuss 15. un 29. dienā

	15. diena		29. diena	
	Kanakinumabs N=43	Placebo N=41	Kanakinumabs N=43	Placebo N=41
ARK30	84%	10%	81%	10%
ARK50	67%	5%	79%	5%
ARK70	61%	2%	67%	2%
ARK90	42%	0%	47%	2%
ARK100	33%	0%	33%	2%
Neaktīva slimība	33%	0%	30%	0%
Ārstēšanas atšķirības visos ARK kritēriju rādītājos bija nozīmīgas ($p \leq 0,0001$)				

Adaptēto pediatrisko ARK kritēriju komponentu, kurās bija iekļautas sistēmiskās un artrīta komponentes, rezultāti sakrita ar kopējiem ARK atbildes reakciju rezultātiem. Locītavu ar aktīvu artrītu un locītavu ar ierobežotām kustībām skaita izmaiņu mediāna 15. dienā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi -67% un -73% kanakinumaba grupā (N=43), salīdzinot ar izmaiņu mediānu 0% un 0% placebo grupā (N=41). Pacienta sāpju novērtējuma punktu skaita (0-100 mm vizuālo analoģu skala) vidējās izmaiņas 15. dienā bija -50,0 mm kanakinumaba grupā (N=43), salīdzinot ar +4,5 mm placebo grupā (N=25). Sāpju novērtējuma punktu skaita vidējās izmaiņas ar kanakinumabu ārstētajiem pacientiem 29 dienā bija līdzīgas.

Pētījums G2301

Pētījums G2301 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts terapijas atcelšanas pētījums slimības paasinājumu novēršanai ar kanakinumabu. Pētījums sastāvēja no divām daļām ar diviem neatkarīgiem primāriem mērķa kritērijiem (veiksmīga steroīdu lietošanas samazināšana un laiks līdz paasinājumam). I daļā (atklātā) tika iekļauti 177 pacienti, kuri saņēma 4 mg/kg (līdz 300 mg) kanakinumaba, lietojot ik pēc 4 nedēļām līdz pat 32 nedēļas. II daļā (dubultmaskētā) pacienti saņēma

vai nu kanakinumabu 4 mg/kg, vai placebo, lietojot ik pēc 4 nedēļām, līdz bija reģistrēti 37 paasinājuma gadījumi.

Kortikosteroīdu devas samazināšana

No kopumā 128 pacientiem, kas tika iekļauti I daļā un saņēma kortikosteroīdus, 92 pacientiem mēģināja samazināt kortikosteroīdu devu. Piecdesmit septiņiem (62%) no 92 pacientiem, kuriem mēģināja samazināt zāļu devu, izdevās veiksmīgi samazināt kortikosteroīdu devu, un 42 (46%) pacienti pārtrauca kortikosteroīdu lietošanu.

Laiks līdz paasinājumam

II daļā pacientiem, kuri saņēma kanakinumabu, paasinājuma gadījumu risks samazinājās par 64%, salīdzinot ar placebo grupu (riska attiecība 0,36; 95% TI: no 0,17 līdz 0,75; $p=0,0032$). Sešdesmit trīs no 100 II daļā iekļautajiem pacientiem, kuri saņēma vai nu placebo, vai kanakinumabu, novērošanas perioda laikā (maksimāli līdz 80 nedēļām) nebija slimības paasinājuma.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie rezultāti pētījumos G2305 un G2301

Ārstēšana ar kanakinumabu klīniski nozīmīgi uzlaboja pacientu fizisko funkciju un dzīves kvalitāti. Pētījumā G2305 Bērnu veselības novērtēšanas anketas mazāko kvadrātu vidējā uzlabošanās bija 0,69 kanakinumabam, salīdzinot ar placebo, apliecinot 3,6 reizes minimālo klīniski nozīmīgo atšķirību 0,19 ($p=0,0002$). Pētījuma G2301 I daļas beigās mediānā uzlabošanās bija 0,88 (79%), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētījumā G2305 ziņots par statistiski nozīmīgu uzlabošanos Bērnu veselības anketas-PF50 rādītājos kanakinumabam, salīdzinot ar placebo (fiziskā funkcija $p=0,0012$, psihosociālā labklājība $p=0,0017$).

Apkopotā efektivitātes datu analīze

Lai izvērtētu efektivitātes noturīgumu, tika apkopoti dati no G2305, G2301 un pagarinājuma fāzes pētījuma par ārstēšanas ar kanakinumabu pirmajām 12 nedēļām. Šie dati uzrādīja līdzīgu adaptēto pediatriko ARK atbildes reakcijas kritēriju rādītāju un to komponentu uzlabošanos pēc 12 nedēļu ārstēšanas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, kā placebo kontrolētā pētījumā (G2305) novērotais. Pēc 12 nedēļām adaptēto pediatriko ARK30, 50, 70, 90 un 100 atbildes reakcijas kritēriju rādītāji bija attiecīgi 70%, 69%, 61%, 49% un 30%, un 28% pacientu bija neaktīva slimība ($N=178$).

Lai gan ierobežoti, dati no klīniskajiem pētījumiem liecina, ka pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas uz tocilizumabu vai anakinru, var būt atbildes reakcija uz kanakinumabu.

Pētījums G2301E1

Pētījumos G2305 un G2301 novērotā efektivitāte saglabājās atklātā, ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā G2301E1. No pētījuma 270 sJIA pacientiem 147 pacienti bija saņēmuši ārstēšanu ar kanakinumabu pētījumos G2305 vai G2301 (I grupa), bet 123 pacienti bija pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši kanakinumabu (II grupa). I grupas pacientu ārstēšanas ilguma mediāna bija 3,2 gadi (līdz 5,2 gadiem), bet II grupas pacientu ārstēšanas ilguma mediāna bija 1,8 gadi (līdz 2,8 gadiem). Pagarinājuma pētījumā visi pacienti saņēma kanakinumabu 4 mg/kg (līdz maksimāli 300 mg) ik pēc 4 nedēļām. Abās grupās pacientiem, kuri labi reaģēja (retrospektīvi definēti kā adaptētais pediatrikais AKR ≥ 90) un kuriem nebija nepieciešams vienlaikus lietot kortikosteroīdus, tika atļauts samazināt kanakinumaba devu līdz 2 mg/kg ik pēc 4 nedēļām (62/270; 23%).

Pētījums G2306

Pētījums G2306 bija atklāts pētījums, lai novērtētu ārstēšanas atbildes reakcijas noturību, samazinot kanakinumaba devu (2 mg/kg ik pēc 4 nedēļām) vai pagarinot devas intervālu (4 mg/kg ik pēc 8 nedēļām) sJIA pacientiem, kuri saņēma kanakinumabu 4 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Septiņdesmit piecus pacientus vecumā no 2 līdz 22 gadiem, kuriem vismaz 6 secīgus mēnešus saglabājās neaktīvas slimības statuss (klīniska remisija), lietojot kanakinumabu monoterapijā, ieskaitot pacientus, kuriem bija iespējams saglabāt neaktīvu slimības statusu vismaz 4 nedēļas, pārtraucot vienlaikus lietotama kortikosteroīda un/vai metotreksāta lietošanu, randomizēja, lai saņemtu kanakinumabu 2 mg/kg ik pēc 4 nedēļām ($N=38$) vai kanakinumabu 4 mg/kg ik pēc 8 nedēļām ($N=37$). Pēc 24 nedēļām 71% (27/38) pacientu, kuri saņēma samazinātu devu (2 mg/kg ik pēc 4 nedēļām) un 84% (31/37) pacientu, kuriem pagarināja devas intervālu (4 mg/kg ik pēc 8 nedēļām), 6 mēnešus saglabājās neaktīvs slimības statuss.

No pacientiem, kuriem bija klīniska remisija un kuriem turpināja samazināt devu (1 mg/kg ik pēc 4 nedēļām) vai pagarināja devas intervālu (4 mg/kg ik pēc 12 nedēļām), attiecīgi 93% (26/28) un 91% (30/33) pacientu 6 mēnešus saglabājās neaktīvs slimības statuss. Pacientiem, kuriem saglabājās neaktīvs slimības statuss papildu 6 mēnešus pēc mazākas devas lietošanas, atļāva pārtraukt kanakinumaba lietošanu. Kopumā 33% (25/75) pacientu, kurus randomizēja devas samazināšanas vai devas intervāla pagarināšanas grupās, varēja pārtraukt ārstēšanu ar kanakinumabu, un 6 mēnešus saglabājās neaktīvs slimības statuss. Nevēlamo blakusparādību rādītājs abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs novērotajam rādītājam pacientiem, kurus ārstēja ar kanakinumabu 4 mg/kg ik pēc 4 nedēļām.

AOSD

Kanakinumaba 4 mg/kg (līdz maksimāli 300 mg), kas ievadīts ik pēc 4 nedēļām, efektivitāte AOSD pacientiem randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 36 pacientiem (no 22 līdz 70 gadiem) bija salīdzināma ar novēroto sJIA pacientiem. Pētījumā GDE01T lielāks pacientu īpatsvars (12/18; 66,7%) kanakinumaba grupā nekā placebo grupā (7/17; 41,2%) parādīja uzlabojumu salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni slimības aktivitātes rādītājā 28 - eritrocītu sedimentācijas ātrums (DAS28- ESR - *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*) ar $> 1,2$ 12. nedēļā, kas nesasniedza statistisko nozīmīgumu (krusteniskā attiecība 2,86; ārstēšanas starpība [%] 25,49 [95% TI: 9,43; 55,80]). Līdz 4. nedēļai 7 no 18 pacientiem (38,9%), kuri tika ārstēti ar kanakinumabu, jau bija sasnieguši DAS28-ESR remisiju, salīdzinot ar 2 no 17 pacientiem (11,8%), kuri saņēma placebo. Šie dati saskan ar 418 sJIA pacientu apvienotās efektivitātes analīzes rezultātiem, kas parādīja, ka kanakinumaba efektivitāte sJIA pacientu apakšgrupā no 16 līdz <20 gadiem ($n = 34$) saskanēja ar efektivitāti, kas novērota pacientiem, kas jaunāki par 16 gadiem ($n=384$).

Podagriskis artrīts

Kanakinumaba efektivitāte akūta podagriskā artrīta ārstēšanā tika pierādīta divos daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar biežu podagrisko artrītu (≥ 3 lēkmes pēdējo 12 mēnešu laikā), kuri nevarēja lietot NPL vai kolhicīnu (kontrindikācijas, nepanesamības un efektivitātes trūkuma dēļ). Pētījumu ilgums bija 12 nedēļas, kurām sekoja 12 nedēļu dubultakla pagarinājuma fāze. Kopumā 225 pacienti tika ārstēti ar 150 mg kanakinumaba subkutāni, un 229 pacienti tika ārstēti ar 40 mg triamcinolona acetonīdu (TA) intramuskulāri pētījuma sākumā un gadījumā, ja pacientam attīstījās jauna lēkme. Iepriekšējo 12 mēnešu laikā podagriskā artrīta lēkmju vidējais skaits bija 6,5. Vairāk nekā 85% pacientu bija blakusslimības, tai skaitā hipertensija (60%), cukura diabēts (15%), išēmiska sirds slimība (12%) un ≥ 3 pakāpes hroniska nieru slimība (25%). Aptuveni vienai trešajai daļai pētījumā iekļauto pacientu (76 [33,8%] kanakinumaba grupā un 84 [36,7%] triamcinolona acetonīda grupā) bija dokumentēta nespēja (nepanesamība, kontrindikācija vai atbildes reakcijas trūkums) lietot gan NPL, gan kolhicīnu. Ziņots, ka uzsākot pētījumu, 42% pacientu vienlaicīgi bija UMT.

Citi primārie mērķa kritēriji bija: (i) podagriskā artrīta sāpju intensitāte (vizuālo analoģu skala, VAS) pēc 72 stundām pēc devas ievadīšanas un (ii) laiks līdz nākamajai podagriskā artrīta lēkmei.

Kopumā visā pētījuma populācijā pēc 72 stundām kanakinumaba 150 mg grupā sāpju intensitāte bija statistiski nozīmīgi zemāka nekā triamcinolona acetonīda grupā. Kanakinumabs arī samazināja sekojošu lēkmju risku (skatīt 5. tabulu)

Efektivitātes rezultāti pacientu apakšgrupā, kuri nevarēja lietot ne NPL, ne kolhicīnu, un kuri saņēma UMT, kuriem UMT nebija efektīva vai kuriem UMT bija kontrindicēta ($N=101$), bija konsekventi, salīdzinot ar kopējo pētījuma populāciju, un ar statistiski nozīmīgāku atšķirību sāpju intensitātē pēc 72 stundām ($-10,2$ mm, $p=0,0208$) un atkārtotu lēkmju riska samazināšanos (riskā attiecība 0,39, $p=0,0047$ pēc 24 nedēļām) triamcinolona acetonīda grupā.

Efektivitātes rezultāti ierobežotajā pacientu apakšgrupā, iekļaujot vienīgi pacientus ar UMT ($N=62$), apkopoti 5. tabulā. Pacientiem ar UMT, un kuri nevarēja lietot ne NPL, ne kolhicīnu, ārstēšana ar kanakinumabu izraisīja sāpju samazināšanos un samazināja sekojošu lēkmju risku, lai gan novērotās ārstēšanas atšķirības, salīdzinot ar triamcinolona acetonīda terapiju, bija mazāk izteiktas, nekā salīdzinot ar kopējo pētījuma populāciju.

5. tabula. Efektivitāte kopējā pētījuma populācijā un pacientu apakšgrupā, kuri saņem UMT un nevar lietot ne NPL, ne kolhicīnu

Efektivitātes mērķa kritērijs	Kopējā pētījuma populācija; N=454	Nevar izmantot ne NPL, ne kolhicīnu, ar UMT N=62
Podagriskā artrīta lēkmju ārstēšana, nosakot sāpju intensitāti (VAS) pēc 72 stundām		
Vidējā, pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātā starpība salīdzinājumā ar triamcinolona acetonīdu	-10,7	-3,8
TI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-vērtība, vienaspusēja	p < 0,0001*	p=0,2798
Sekojošu podagriskā artrīta lēkmju riska samazināšana, nosakot laiku līdz pirmajai jaunajai lēkmei (24 nedēļas)		
Riska attiecība triamcinolona acetonīdam	0,44	0,71
TI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-vērtība, vienaspusēja	p < 0,0001*	p=0,2337
* Apzīmē nozīmīgu p-vērtību $\leq 0,025$		

Drošuma rezultāti liecināja par palielinātu nevēlamo blakusparādību biežumu kanakinumaba grupā salīdzinājumā ar triamcinolona acetonīda grupu, 66%, salīdzinot ar 53% pacientu, ziņojot par jebkuru nevēlamu blakusparādību un 20%, salīdzinot ar 10% pacientu, ziņojot par infekcijām 24 nedēļu laikā.

Gados vecāki pacienti

Kopumā kanakinumaba efektivitāte, drošums un panesamība gados vecākiem pacientiem ≥ 65 gadiem bija līdzīgi kā pacientiem < 65 gadiem.

Pacienti, kuri saņem urātu mazinošo terapiju (UMT)

Klīniskajos pētījumos kanakinumabs tika droši lietots kopā ar UMT. Kopējā pētījuma populācijā pacientiem ar UMT bija mazāk izteiktas atšķirības gan sāpju intensitātes mazināšanā, gan sekojošu podagriskā artrīta lēkmju riska mazināšanā, salīdzinot ar pacientiem bez UMT.

Imūngenitāte

Antivielas pret kanakinumabu tika novērotas aptuveni 1,5%, 3% un 2% pacientu, ārstējot attiecīgi CAPS, SJIA un podagrisko artrītu ar kanakinumabu. Netika konstatētas neitralizējošas antivielas. Acīmredzamu korelāciju starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām nenovēroja.

Pacientiem ar TRAPS, HIDS/MKD un FMF, kurus ārstēja ar 150 mg un 300 mg devām, antivielas pret kanakinumabu 16 nedēļu laikā nenovēroja. Arī AOSD gadījumā netika novērotas antivielas pret kanakinumabu.

Imūnās atbildes noteikšana ir ļoti atkarīga no izmantotā testa jutīguma un specifiskuma un testēšanas apstākļiem. Šo iemeslu dēļ antivielu pret kanakinumabu sastopamības biežuma salīdzinājums ar antivielu pret citiem līdzekļiem sastopamības biežumu var būt maldinošs.

Pediatriskā populācija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir izpildījis četrus kanakinumaba pediatrikās izpētes plānus (attiecīgi CAPS, SJIA, FMF - HIDS/MKD un TRAPS). Šī zāļu informācija ir atjaunināta, lai iekļautu rezultātus no pētījuma ar kanakinumabu pediatrikā populācijā.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus kanakinumabam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar podagrisko artrītu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

CAPS

Uzsūkšanās

Maksimālā kanakinumaba koncentrācija serumā (C_{max}) pieaugušiem CAPS pacientiem tika sasniegta aptuveni 7 dienas pēc vienreizējas subkutānas 150 mg ievadīšanas. Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 26 dienas. Pēc vienreizējas subkutānas 150 mg devas ievadīšanas tipiskam pieaugušajam CAPS pacientam (70 kg) vidējie C_{max} un laukums zem līknes ekstrapolēts līdz bezgalībai (AUC_{inf}) rādītāji bija 15,9 µg/ml un 708 µg*d/ml. Subkutāni ievadīta kanakinumaba absolūtā biopieejamība bija 66%. Iedarbības rādītāji (tādi kā AUC un C_{max}) palielinājās proporcionāli devai devu robežās no 0,30 līdz 10,0 mg/kg, ievadot intravenozā infūzijā, vai no 150 līdz 600 mg, ievadot subkutānā injekcijā. Paredzamie līdzsvara stāvokļa iedarbības rādītāji ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) pēc subkutānas 150 mg ievadīšanas (vai attiecīgi 2 mg/kg) ik pēc 8 nedēļām bija nedaudz augstāki ķermeņa masas kategorijā 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) salīdzinājumā ar ķermeņa masas kategoriju < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) un > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Paredzamais uzkrāšanas koeficients bija 1,3 pēc 6 mēnešu subkutānas 150 mg ievadīšanas ik pēc 8 nedēļām.

Izkliede

Kanakinumabs saistās ar seruma IL-1 bēta. Kanakinumaba izkļiedes tilpums (V_{ss}) mainās atkarībā no ķermeņa masas. CAPS pacientam ar ķermeņa masu 70 kg tas ir 6,2 litri.

Eliminācija

Kanakinumaba šķietamais klīrenss (CL/F) palielinās atkarībā no ķermeņa masas. CAPS pacientam ar ķermeņa masu 70 kg tas ir 0,17 l/dienā un sJIA pacientam ar ķermeņa masu 33 kg tas ir 0,11 l/dienā. Ņemot vērā atšķirības ķermeņa masā, starp CAPS un sJIA pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētisko īpašību atšķirības.

Nekādu norāžu par paātrinātu klīrensu vai no laika atkarīgām kanakinumaba farmakokinētisko īpašību izmaiņām pēc atkārtotas ievadīšanas nebija. Pēc korekcijas pēc ķermeņa masas netika novērotas nekādas ar dzimumu vai vecumu saistītas farmakokinētikas atšķirības.

TRAPS, HIDS/MKD un FMF

Biopieejamība atsevišķi TRAPS, HIDS/MKD un FMF pacientiem nav noteikta. Šķietamais klīrenss (CL/F) TRAPS, HIDS/MKD un FMF populācijā ar ķermeņa masu 55 kg (0,14 l/d) un CAPS populācijā ar ķermeņa masu 70 kg (0,17 l/d) bija līdzīgs. Šķietamais izkļiedes tilpums (V/F) bija 4,96 l, ja ķermeņa masa ir 55 kg.

Pēc atkārtotas subkutānas 150 mg kanakinumaba lietošanas ik pēc 4 nedēļām, minimālā kanakinumaba koncentrācija 16. nedēļā (C_{min}) bija $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Aprēķinātais AUC_{tau} līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

Biopieejamība sJIA pacientiem nav atsevišķi pētīta. Šķietamais klīrenss attiecībā pret ķermeņa masas kg (CL/F uz kg) sJIA un CAPS pacientu grupās (0,004 l/dienā uz kg) bija līdzīgs. Šķietamais izkļiedes tilpums uz kg (V/F uz kg) bija 0,14 l/kg. Dati par farmakokinētiku (FK) pacientiem ar AOSD liecina par līdzīgu kanakinumaba FK, salīdzinot ar sJIA un citām pacientu grupām.

Kanakinumaba uzkrāšanas koeficients pēc atkārtotas 4 mg/kg ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām bija 1,6 sJIA pacientiem. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts pēc 110 dienām. Kopējie paredzamie vidējie ($\pm SD$) $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ un $AUC_{ss,4w}$ rādītāji bija attiecīgi $14,7 \pm 8,8$ µg/ml, $36,5 \pm 14,9$ µg/ml un $696,1 \pm 326,5$ µg*d/ml.

AUC_{ss4w} vecuma grupā 2-3, 4-5, 6-11, un 12-19 gadi bija attiecīgi 692, 615, 707 un 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$. Stratificējot pēc ķermeņa masas, zemākas ķermeņa masas kategorijā (≤ 40 kg) tika novērota zemāka (30-40%) $C_{min,ss}$ (11,4 salīdzinājumā ar 19 $\mu\text{g}/\text{ml}$) un AUC_{ss} (594 salīdzinājumā ar 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) iedarbības mediāna salīdzinājumā ar augstākas ķermeņa masas kategoriju (> 40 kg).

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanas analīzi, kanakinumaba farmakokinētika gados jauniem sJIA pacientiem vecumā no 16 līdz 20 gadiem bija līdzīga pacientiem jaunākiem par 16 gadiem. Iepriekš noteiktā kanakinumaba iedarbība līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, lietojot 4 mg/kg (maksimāli 300 mg) devu, pacientiem virs 20 gadu vecuma bija salīdzināma ar iedarbību sJIA pacientiem, kuri jaunāki par 20 gadiem.

Podagriskā artrīta pacientu grupa

Podagriskā artrīta pacientiem biopieejamība netika atsevišķi noteikta. Šķietamais klīrenss attiecībā pret kilogramu ķermeņa masas (CL/F uz kg) podagriskā artrīta un CAPS pacientu grupās bija līdzīgs (0,004 l/d/kg). Pēc vienreizējas 150 mg subkutānas devas ievadīšanas tipiskam podagriskā artrīta pacientam (93 kg) vidējā iedarbība (C_{max} : 10,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ un AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) bija zemāka nekā tipiskam CAPS pacientam (70 kg) (15,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ un 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$). Tas atbilst novērotajam CL/F palielinājumam attiecībā pret ķermeņa masu.

Paredzamais uzkrāšanas koeficients bija 1,1 pēc subkutānas 150 mg kanakinumaba ievadīšanas ik pēc 12 nedēļām.

Pediatriiskā populācija

Maksimālā kanakinumaba koncentrācija pediatrijas pacientiem vecumā no 4 gadiem un vecākiem tika sasniegta 2-7 dienas (T_{max}) pēc vienas subkutānas 150 mg vai 2 mg/kg kanakinumaba ievadīšanas. Terminālais eliminācijas pusperiods variēja no 22,9 līdz 25,7 dienām – farmakokinētiskās īpašības līdzīgas pieaugušajiem novērotajām. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanas analīzi, kanakinumaba farmakokinētika bērniem vecumā no 2 līdz < 4 gadiem bija līdzīga 4 gadu vecu un vecāku pacientu farmakokinētikai. Noteikts, ka subkutānas uzsūkšanas ātrums samazinājās ar vecumu un bija visātrākais jaunākiem pacientiem. Atbilstoši, T_{max} bija īsāks (3,6 dienas) jaunākiem sJIA pacientiem (2-3 gadi) salīdzinājumā ar vecākiem sJIA pacientiem (12-19 gadi; T_{max} 6 dienas). Biopieejamība (AUC_{ss}) netika ietekmēta.

Papildus farmakokinētikas analīzes liecināja, ka kanakinumaba farmakokinētika 6 CAPS pediatrijas pacientiem vecumā līdz 2 gadiem bija līdzīga farmakokinētikai pediatriiskiem pacientiem no 2 līdz 4 gadu vecumam. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanas analīzi, sagaidāmās iedarbības pēc 2 mg/kg devas bija salīdzināmas starp CAPS pediatriiskām vecuma grupām, bet bija par aptuveni 40% mazāka pediatriiskiem pacientiem ar ļoti mazu ķermeņa masu (piemēram, 10 kg) nekā pieaugušiem pacientiem (150 mg devai). Tas atbilst lielākas iedarbības novērojumiem CAPS pacientu grupām ar lielāku ķermeņa masu.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF pacientiem iedarbības rādītāji (minimālā koncentrācija) pēc subkutānas 2 mg/kg kanakinumaba lietošanas ik pēc 4 nedēļām bija salīdzināmi vecuma grupās no 2 līdz < 20 gadiem.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un sJIA pediatriisko pacientu grupās farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas.

Gados vecāki pacienti

Salīdzinot gados vecākus pacientus un pieaugušos pacientus < 65 gadiem un pamatojoties uz klīrensu vai izkliedes tilpumu, netika novērotas farmakokinētisko rādītāju izmaiņas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par krustenisko reaktivitāti, atkārtotu devu toksicitāti, imūntoksicitāti, reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Formāli kanakinumaba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80 (E 433)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc sagatavošanas, no mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jāievada nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai flakonā (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (pārklāta hlorbutilgumija) un noņemamu vāciņu (alumīnijs).

Iepakojumi ar 1 flakonu vai vairāku kastīšu iepakojumi ar 4 (4 x 1) flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ilaris 150 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai tiek piegādāts vienreizējas lietošanas flakonā individuālai lietošanai.

Norādījumi par sagatavošanu

Aseptiskos apstākļos katru kanakinumaba flakona saturu šķīdiniet istabas temperatūrā (parasti no 15°C līdz 25°C), lēnām ievadot 1ml ūdens injekcijām ar 1 ml šļirci un 18 G x 2 collu (50 mm) adatu. Lēnām pavirpiniet flakonu aptuveni 45° leņķī apmēram 1 minūti un ļaujiet nostāvēties aptuveni

5 minūtes. Tad lēnām apgrieziet flakonu otrādi un atpakaļ desmit reizes. Ja iespējams, izvairieties pieskarties ar pirkstiem gumijas aizbāznim. Ļaujiet nostāvēties aptuveni 15 minūtes istabas temperatūrā, iegūstot dzidru vai opalescējošu šķīdumu. Nekratīt! Nelietot, ja šķīdumā redzamas daļiņas.

Piesitiet pie flakona sāniem, lai izvadītu aizbāznī atlikušo šķīdumu. Šķīdumā nedrīkst būt redzamas daļiņas, tam jābūt dzidram vai opalescējošam. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai ar viegli dzeltenbrūnu nokrāsu. Ja šķīdums ir izteikti brūnā krāsā, to nedrīkst lietot. Ja šķīdums netiek ievadīts uzreiz pēc sagatavošanas, tas jāglabā 2°C - 8°C temperatūrā un jāievada 24 stundu laikā.

Norādījumi par lietošanu

Uzmanīgi ievelciet nepieciešamo tilpumu, kas atkarīgs no ievadāmās devas (0,1 ml-1 ml), un injicējiet zemādā ar 27 G x 0,5 collu (13 mm) adatu.

Izlietoto zāļu iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/09/564/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 23. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 6. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

Šķīdums injekcijām

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

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

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (*Marketing Authorisation Holder* - MAH) jānodrošina, ka, zālēm nonākot tirgū, visiem ārstiem, kuri plāno parakstīt/lietot Ilaris, ir izsniegta zāļu informācijas pakete, kas satur:

- zāļu aprakstu;
- pacienta kartīti.

Pacienta kartīte

Papildu risku mazināšanas pasākumu galvenā informācija:

Pacienti tiks izsniegta pacienta kartīte, kas brīdina par riskiem, kas saistīti ar kanakinumaba lietošanu, piemēram, infekciju risku.

Izglītojošie materiāli pacientam

Lai palielinātu izpratni par drošu un efektīvu Ilaris lietošanu, ārstiem pacientam vai viņa aprūpētājam ir jāizsniedz pacienta kartīte, kurā ir uzsvērti šādi aspekti:

Saturs: Pacienta kartīte

Infekcija

- Palielināts infekciju, tostarp nopietnu infekciju risks, kas saistīts ar ārstēšanu ar kanakinumabu.
- Nepieciešamība informēt veselības aprūpes sniedzēju un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja pacientam ir drudzis, kas ilgst vairāk nekā 3 dienas, vai ir citi simptomi, kas varētu būt saistīti ar infekciju, piemēram: (A) ilgstošs drudzis, klepus vai galvassāpes; (B) lokāls ādas apsārtums, siltums vai pietūkums; vai (C) pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums un neliels drudzis.
- Periodiski drudža sindromi un Stilla slimība: nav ieteicams ārstēt ar kanakinumabu, ja pacientam ir aktīva infekcija, kurai nepieciešama medicīniska iejaukšanās.
- Podagriska artrīta gadījumā: nav ieteicams ārstēt ar kanakinumabu, ja pacientam ir aktīva infekcija.

Vakcinācijas

- Nepieciešamība pacientiem apspriesties ar ārstu par visām vakcinācijām, kas viņiem varētu būt nepieciešamas pirms terapijas ar kanakinumabu sākšanas.

Grūtniecība

- Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi kanakinumabu, ir svarīgi informēt bērna ārstu vai medmāsu pirms jebkādas vakcinācijas Jūsu bērnam. Jūsu bērns nedrīkst saņemt dzīvās vakcīnas vismaz 16 nedēļas pēc tam, kad esat saņēmusi pēdējo kanakinumaba devu pirms dzemdībām.

Makrofāgu aktivācijas sindroms (tikai Stilla slimībai)

- Pacientiem ar Stilla slimību var attīstīties stāvoklis, ko sauc par makrofāgu (balto asins šūnu veids) aktivācijas sindromu (MAS), kas var būt dzīvībai bīstams. Pacienti tiek uzraudzīti, lai atklātu zināmos MAS izraisītājus, tostarp infekcijas un Stilla slimības pasliktināšanos.

Turklāt tiek nodrošināta vieta veselības aprūpes speciālistam, lai ievadītu informāciju par pacientiem un kanakinumaba ārstēšanu (devu, pirmās ievadītās kanakinumaba devas datumu utt.), kā arī vieta informācijai par zāļu parakstītāju.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ilaris 150 mg/ml šķīdums injekcijām
canakinumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons ar 1 ml šķīduma satur 150 mg kanakinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī mannīts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Vienai lietošanas reizei.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Lietot nekavējoties pēc pirmreizējas atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/09/564/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ilaris 150 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Ilaris 150 mg/ml injekcija
canakinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM – pildspalvveida pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ilaris 150 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
canakinumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra pildspalvveida pilnšļirce ar 1 ml šķīduma satur 150 mg kanakinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī mannīts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 SensoReady pildspalvveida pilnšļirce

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDI

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Vienai lietošanas reizei.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izņemšanas no ledusskapja datums: .../.../...

Pēc izņemšanas no ledusskapja izlietot 14 dienu laikā (bet ne vēlāk kā līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes pēc EXP). Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/09/564/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ilaris 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Ilaris 150 mg injekcija
canakinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

SensoReady pildspalvveida pilnšļirce

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ilaris 150 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
canakinumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā flakonā ir 150 mg kanakinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī saharoze, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Vienai lietošanas reizei.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc šķīduma pagatavošanas to ieteicams nekavējoties izlietot, bet, ja uzglabā ledusskapī, to joprojām var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/09/564/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ilaris 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ilaris 150 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
canakinumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā flakonā ir 150 mg kanakinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī saharoze, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Vairāku kastīšu iepakojums: 4 (4x1) flakoni.

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Vienai lietošanas reizei.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc šķīduma pagatavošanas to ieteicams nekavējoties izlietot, bet, ja uzglabā ledusskapī, to joprojām var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/09/564/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ilaris 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ilaris 150 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
canakinumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā flakonā ir 150 mg kanakinumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī saharoze, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Vienai lietošanas reizei.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc šķīduma pagatavošanas to ieteicams nekavējoties izlietot, bet, ja uzglabā ledusskapī, to joprojām var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/09/564/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ilaris 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Ilaris 150 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
canakinumabum
s.c. pēc šķīduma pagatavošanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

150 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ilaris 150 mg/ml šķīdums injekcijām *canakinumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums tiks izsniegta pacienta kartīte, kurā būs svarīga drošuma informācija, kas Jums nepieciešama pirms ārstēšanas ar Ilaris un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ilaris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ilaris lietošanas
3. Kā lietot Ilaris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ilaris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ilaris un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ilaris

Ilaris satur aktīvo vielu kanakinumabu – monoklonālu antivielu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par interleikīna inhibitoriem. Tas bloķē vielas, ko sauc par interleikīnu-1 bēta (IL-1 bēta) un kuras līmenis ir paaugstināts pacientiem ar iekaisuma slimībām.

Kādam nolūkam Ilaris lieto

Ilaris lieto, lai ārstētu šādas iekaisuma slimības:

- periodiska drudža sindromus:
 - ar kriopirīnu saistītus periodiskus sindromus (*cryopyrin-associated periodic syndrome - CAPS*),
 - ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistītu periodisku sindromu (*tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome - TRAPS*),
 - hiperimunoglobulīna D sindromu (HIDS)/mevalonāta kināzes deficītu (MKD),
 - ģimenes Vidusjūras drudzi (*familial Mediterranean fever - FMF*);
- Stilla slimību, tajā skaitā Stilla slimību, kas sākusies pieaugušajam (*adult onset Still's disease; AOSD*), un sistēmisku juvenīlu idiopātisku artrītu (sJIA);
- podagrisku artrītu.

Vairāk informācijas par katru no šīm slimībām sniegts zemāk.

Periodiska drudža sindromi

Ilaris lieto pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma, lai ārstētu:

- ar kriopirīnu saistītus periodiskus sindromus (CAPS), kas ietver:
 - Makla-Velsa sindromu (*Myckle-Wells Syndrome; MWS*);
 - jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimību (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease; NOMID*), ko sauc arī par hronisko zīdaiņu neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu (*chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome; CINCA*);

- smagas ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindroma (*familial cold autoinflammatory syndrome*; FCAS)/ģimenes aukstuma nātreses (*familial cold urticaria*; FCU) formas, kas izpaužas ar pazīmēm un simptomiem, kas pārsniedz aukstuma izraisītus nātreses veida ādas izsitumus;
- ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistītu periodisku sindromu (TRAPS);
- hiperimmunoglobulīna D sindromu (HIDS) (zināms arī kā mevalonāta kināzes deficīts (MKD));
- ģimenes Vidusjūras drudzi (FMF): Ilaris lieto, lai ārstētu FMF. Ilaris jālieto kombinācijā ar kolhicīnu, ja piemērots.

Pacienti ar periodiska drudža sindromiem (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF) organisms izstrādā pārmērīgi daudz IL-1 bēta. Tas var izraisīt drudzi, galvassāpes, nogurumu, ādas izsitumus, sāpes locītavās un muskuļos. Ilaris, bloķējot IL-1 bēta darbību, var izraisīt simptomu samazināšanos.

Stilla slimība

Ilaris lieto pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, lai ārstētu aktīvu Stilla slimību, tajā skaitā Stilla slimību, kas sākusies pieaugušajam (AOSD), un sistēmisku juvenīlo idiopātisko artrītu pacientiem vecākiem par 2 gadiem, ja citas ārstēšanās metodes ir bijušas nesekmīgas. Ilaris var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar metotreksātu.

Stilla slimība, tajā skaitā sJIA un AOSD ir iekaisuma slimības, kas vienā vai vairākās locītavās var izraisīt sāpes, pietūkumu un iekaisumu, kā arī izsitumus un drudzi. Iekaisumu izraisošajam proteīnam, ko sauc par IL-1 bēta, ir būtiska loma Stilla slimības iekaisuma procesos. Ilaris bloķē IL-1 bēta aktivitāti, kas samazina Stilla slimības pazīmes un simptomus.

Podagriskā artrīts

Ilaris lieto pieaugušajiem biežu podagriskā artrīta lēkmju izraisītu simptomu ārstēšanai, ja citas ārstēšanās metodes nav bijušas pietiekami efektīvas.

Podagrisko artrītu izraisa urīnskābes sāļu kristālu veidošanās. Šie kristāli izraisa pārmērīgu IL-1 bēta veidošanos, kas savukārt var izraisīt pēkšņas, stipras sāpes, apsārtumu, siltuma sajūtu un pietūkumu locītavā (ko sauc arī par podagriskā artrīta lēkmi). Bloķējot IL-1 bēta aktivitāti, Ilaris var atvieglot šos simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Ilaris lietošanas

Nelietojiet Ilaris šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kanakinumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai Jums ir aizdomas par aktīvu un smagu infekciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ilaris lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums pašlaik ir infekcija vai Jums ir bijušas atkārtotas infekcijas vai stāvoklis, piemēram, zināms pazemināts balto asins šūnu līmenis, kas Jūs padara uzņēmīgāku pret infekcijām;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi tuberkuloze, vai tiešs kontakts ar personu, kurai ir aktīva tuberkulozes infekcija. Ārsts, izmantojot speciālo testu, var pārbaudīt, vai Jums ir tuberkuloze;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumu pazīmes, piemēram, dzeltena āda un acis, slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns un gaiši izkārnījumi;
- ja Jums nepieciešama vakcinācija. Ārstēšanās laikā ar Ilaris Jums ieteicams izvairīties no vakcinācijas ar vakcīnas veidu, ko sauc par dzīvajām vakcīnām (skatīt arī "Citas zāles un Ilaris").
- Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 80 katrā 1 ml šķīduma injekcijām. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda zināma alerģija.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu,

- ja pēc Ilaris lietošanas Jums parādās netipiski, plaši izsitumi vai ādas lobīšanās. Saistībā ar Ilaris ārstēšanu reti ziņots par nopietnu ādas reakciju *DRESS* (zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem), galvenokārt pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisku artrītu (sJIA). Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt netipiskus, plašus izsitumus, kas var rasties kombinācijā ar augstu ķermeņa temperatūru un palielinātiem limfmezgliem.

Stilla slimība

- Pacientiem ar Stilla slimību var attīstīties stāvoklis, ko sauc par makrofāgu aktivācijas sindromu (MAS), un kas var būt bīstams dzīvībai. Ārsts kontrolēs iespējamās MAS izraisītāju faktorus, tai skaitā infekcijas, un vai neattīstās Stilla slimības reaktivācija (paasinājums).

Izsekojamība

Katru reizi, kad Jūs/Jūsu bērns saņemāt jaunu Ilaris iepakojumu, ir svarīgi pierakstīt zāļu nosaukumu un ievadīšanas datumu, kā arī sērijas numuru un uzglabāt šo informāciju drošā vietā.

Bērni un pusaudži

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un sJIA:** Ilaris drīkst lietot bērniem vecākiem par 2 gadiem.
- **Podagriskis artrīts:** Ilaris nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem.

Citas zāles un Ilaris

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Dzīvās vakcīnas: ārstēšanās laikā ar Ilaris Jums ieteicams izvairīties no vakcinācijas ar vakcīnas veidu, ko sauc par dzīvajām vakcīnām. Pirms ārstēšanas ar Ilaris uzsākšanas, ārsts var pārbaudīt Jūsu vakcinācijas pasi un ievadīt Jums kādas vakcīnas, kas ir izlaistas. Ja Jums nepieciešama vakcinācija pēc ārstēšanas ar Ilaris uzsākšanas, Jums jākonsultējas ar ārstu. Parasti dzīvo vakcīnu jāievada 3 mēnešus pēc pēdējās Ilaris injekcijas saņemšanas un 3 mēnešus pirms nākamās devas ievadīšanas.
- Zāles, ko sauc par audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor* - TNF) inhibitoriem, piemēram, etanerceptu, adalimumabu vai infliksimabu. Tās pārsvarā lieto reimātisku un autoimūnu slimību ārstēšanai. Tās nedrīkst lietot kopā ar Ilaris, jo tas var paaugstināt infekciju risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ilaris lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Ilaris injekcijas saņemšanas Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Ir svarīgi izstāstīt savam ārstam, ja esat grūtniece, Jums par to ir aizdomas vai ja plānojat grūtniecību. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo Ilaris lietošanas risku grūtniecības laikā.
- Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi kanakinumabu, ir svarīgi par to informēt bērna ārstu vai medmāsu pirms jebkuras vakcinācijas, kura paredzēta bērnam. Bērns nedrīkst saņemt dzīvās vakcīnas vismaz 16 nedēļas pēc pēdējās kanakinumaba devas, kuru Jūs saņēmat pirms bērna dzimšanas.
- Nav zināms, vai Ilaris izdalās mātes pienā. Pirms bērna barošanas ar krūti ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo ar Ilaris lietošanu saistīto risku.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšana ar Ilaris var izraisīt griešanās sajūtu (reibonis vai vertigo) vai izteiktu nogurumu (astēniju). Tas jāpatur prātā, apsverot savu spēju veikt uzdevumus, kuriem nepieciešama spriestspēja vai motoriskās prasmes. Ja Jums ir reibonis vai nogurums, nevadiet transportlīdzekļus vai nelietojiet ierīces un neapkalpojiet mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

3. Kā lietot Ilaris

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam, farmaceitam vai medmāšai.

Informējiat ārstu pirms Ilaris lietošanas vai pirms Jums Ilaris tiks injicēts par Jūsu veselības stāvokli un jebkādiem simptomiem (skatīt 2. punktu). Ārsts var pieņemt lēmumu par ārstēšanās uzsākšanas atlikšanu vai ārstēšanās pārtraukšanu, ja vien tas ir nepieciešams.

Ilaris paredzēts ievadīšanai zemādā. Tas nozīmē, ka to injicē ar īsu adatiņu taukaudos tieši zem ādas.

Ja Jums ir podagriskais artrīts, Jūsu ārstēšanās procesu uzraudzīs speciāli apmācīts ārsts. Ilaris drīkst injicēt tikai veselības aprūpes speciālists.

Ja Jums ir CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD un sJIA), pēc atbilstošas apmācības Jūs varat injicēt Ilaris pats vai arī to Jums veiks var injicēt aprūpētājs.

Cik daudz Ilaris jālieto

Ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi (CAPS)

Ieteicamā Ilaris sākuma deva pacientiem, pamatojoties uz ķermeņa masu, ir:

- *pieaugušie un 4 gadus veci vai vecāki bērni:*
 - 150 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 40 kg,
 - 2 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz 40 kg,
 - 4 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 7,5 kg un mazāka par 15 kg.
- *2 un 3 gadu veci bērni:*
 - 4 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu 7,5 kg vai lielāku.

Ilaris injicē ik pēc 8 nedēļām vienreizējas devas veidā.

- Ja pēc 7 dienām Jums nav pietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu, ārsts var nozīmēt atkārtotu 150 mg vai 2 mg/kg devu.
- Ja, lietojot otru devu, Jums ir pietiekama atbildes reakcija, Jūsu ārstēšana turpināsies ar 300 mg vai 4 mg/kg devu ik pēc 8 nedēļām.
- Ja Jums nav pietiekama atbildes reakcija uz otro devu, var lietot trešo 300 mg vai 4 mg/kg devu.
- Ja Jums ir pietiekama atbildes reakcija uz trešo devu, Jūsu ārstēšana turpināsies ar 600 mg vai 8 mg/kg devu ik pēc 8 nedēļām.

Bērniem, kuriem tiek dota 4 mg/kg sākuma deva un kuriem pēc 7 dienām nav pietiekama atbildes reakcija, ārsts var nozīmēt otru 4 mg/kg devu. Ja bērnam ir pietiekama atbildes reakcija uz šo devu, ārstēšanu var turpināt ar 8 mg/kg devu ik pēc 8 nedēļām.

Ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistīts periodisks sindroms (TRAPS), hiperimunoglobulīna D sindroms (HIDS)/mevalonāta kināzes deficīts (MKD) un ģimenes Vidusjūras drudzis (FMF)

Ieteicamā Ilaris sākuma deva, pamatojoties uz ķermeņa masu, ir:

- *pieaugušie un 2 gadus veci vai vecāki bērni*
 - 150 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 40 kg,
 - 2 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 7,5 kg līdz 40 kg.

Ilaris injicē ik pēc 4 nedēļām vienreizējas devas veidā.

- Ja pēc 7 dienām Jums nav pietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu, ārsts var nozīmēt atkārtotu 150 mg vai 2 mg/kg devu.
- Ja, lietojot otru devu, Jums ir pietiekama atbildes reakcija, Jūsu ārstēšana turpināsies ar 300 mg vai 4 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām.

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

Pacientiem ar Stilla slimību un ķermeņa masu 7,5 kg un vairāk ieteicamā Ilaris deva ir 4 mg/kg (maksimāli līdz 300 mg). Ilaris injicē ik pēc 4 nedēļām vienreizējas devas veidā.

Podagriskis artrīts

Ārsts ar Jums apspriedīs nepieciešamību uzsākt urātu mazinošo terapiju, lai pazeminātu urīnskābes līmeni Jūsu asinīs.

Ieteicamā Ilaris deva pieaugušiem pacientiem ar podagrisku artrītu ir 150 mg, kas tiek ievadīti vienreizējas devas veidā podagriskā artrīta lēkmes laikā.

Ja Jums nepieciešams vēl viens ārstēšanās kurss ar Ilaris, un Jums pēc pēdējās devas lietošanas bija uzlabošanās, pirms nākošās devas lietošanas Jums jānogaida vismaz 12 nedēļas.

Ilaris injicēšana sev vai Ilaris injicēšana pacientam

Ja Jūs esat pacients, kuram ir CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD vai sJIA), vai esat pacienta, kuram ir kāda no šīm slimībām, aprūpētājs, pēc atbilstošas apmācības par pareizu injicēšanas tehniku Jūs varat pats injicēt Ilaris.

- Pacientam vai aprūpētājam un ārstam kopā jānolemj, kurš injicēs Ilaris.
- Ārsts vai medmāsa parādīs, kā injicēt Ilaris.
- Nemēģiniet sev injicēt, ja neesat atbilstoši apmācīts vai neesat pārliecināts, kā to darīt.
- Ilaris 150 mg/ml šķīdums injekcijām tiek piegādāts vienreizējas lietošanas flakonā individuālai lietošanai.
- Nekad neizmantojiet atlikušo šķīdumu atkārtoti.

Norādījumus par to, kā injicēt Ilaris, atradīsiet sadaļā “Norādījumi par lietošanu” šīs instrukcijas beigās. Ja Jums rodas kādi jautājumi, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Cik ilgi jālieto Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD vai sJIA):** Jums jāturpina lietot Ilaris tik ilgi, cik teiks ārsts.
- **Podagriskais artrīts:** ja Jums ir podagriskā artrīta lēkme, Jums var tikt ievadīta vienreizēja Ilaris deva. Ja Jums ir atkārtota lēkme, ārsts var apsvērt iespēju Jums ievadīt jaunu Ilaris devu, bet ne ātrāk kā 12 nedēļas pēc iepriekšējās devas saņemšanas.

Ja esat lietojis Ilaris vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ievadāt sev Ilaris vairāk par ieteicamo devu, nekas nopietns nevarētu būt, taču pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Ilaris

Ja Jums ir CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD vai sJIA) un esat aizmirsis ievadīt Ilaris devu, injicējiet nākamo devu, līdzko atceraties. Tad konsultējieties ar ārstu, lai vienotos, kad jāinjicē nākamā deva. Pēc tam jāturpina ievadīt injekcijas ar ieteicamo starplaiku – kā iepriekš.

Ja pārtraucat lietot Ilaris

Ilaris lietošanas pārtraukšana var pasliktināt Jūsu stāvokli. Nepārtrauciet Ilaris lietošanu, ja vien to nav norādījis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt smagas. Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja novērojat kādu no zemāk minētajām blakusparādībām:

- drudzis, kas ilgst vairāk nekā 3 dienas vai jebkādi citi simptomi, kas var liecināt par nopietnu infekciju. Tie ietver trīci, drebuļus, nespēku, ēstgribas zudumu, sāpes ķermenī, parasti saistībā ar pēkšņu slimības sākumu, rīkles iekaisumu vai čūlas mutē, klepu, klepu ar gļotu izdalīšanos, sāpēm krūtīs, apgrūtinātu elpošanu, sāpes ausīs, ilgstošas galvassāpes vai lokalizētu ādas apsārtumu, karstumu vai pietūkumu, vai saistaudu iekaisumu (celulītu). Šie simptomi var rasties nopietnas infekcijas, neparastas infekcijas (oportunistiskas infekcijas) dēļ, vai var būt saistīti ar samazinātu balto asins šūnu skaitu (ko sauc par leikopēniju vai neitropēniju). Ja nepieciešams, ārsts var Jums regulāri veikt asins analīzes;
- alerģiskas reakcijas ar izsitumiem un niezi, un iespējams arī nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis, sajūtama sirdsdarbība (sirdsklauves) vai pazemināts asinsspiediens.

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- jebkāda veida infekcijas. Tās var būt:
 - elpceļu infekcijas, piemēram, krūšu kurvja infekcijas, iekaisusi rīkle, iesnas, aizlikts deguns, šķavas, spiediena sajūta vai sāpes vaigu un/vai pieres apvidū ar vai bez drudža (pneimoniya, bronhīts, gripa, sinusīts, rinīts, faringīts, tonsillīts, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija);
 - citas infekcijas, piemēram, ausu infekcija, ādas infekcija (cellulīts), sāpes vēderā un slikta dūša (gastroenterīts) un sāpīga vai bieža urinēšana ar vai bez drudža (urīnceļu infekcija);
- sāpes vēdera augšdaļā;
- sāpes locītavās (artralģija);
- samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- nieru funkcionālais tests ar novirzi no normas (samazināts nieru kreatinīna klīrenss, proteīnūrija);
- reakcija injekcijas vietā (piemēram, apsārtums, pietūkums, karstums vai nieze).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- kandidoze – maksts sēnīšu infekcija (vulvovagināla kandidoze);
- reibonis, griešanās sajūta (reibonis vai vertigo);
- sāpes mugurā vai muskuļos;
- vājums vai izteikts nogurums (nespēks, astēnija);
- samazināts balto asins šūnu skaits, kas palīdz cīnīties ar infekciju (neitropēnija);
- triglicerīdu līmeņa izmaiņas asinīs (lipīdu vielmaiņas traucējumi);
- aknu funkcionālo testu rezultātu izmaiņas (paaugstināts transamināžu līmenis) vai paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ar vai bez dzeltenas ādas un acīm (hiperbilirubinēmija).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- grēmas (gastroezofageālā atvēršanas slimība);
- samazināts asins šūnu skaits, kas palīdz novērst asiņošanu (trombocīti).

Ja jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties izstāstiet savam vai Jūsu bērna ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ilaris

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Šķīdums jālieto nekavējoties pēc pirmās flakona aizbāžņa caurduršanas, lai sagatavotu injekciju.
- Nelietojiet zāles, ja ievērojat, ka šķīdums nav dzidrs vai opalescējošs, vai ka tas satur daļiņas.
- Atlikušais šķīduma daudzums tūlīt pēc injekcijas veikšanas jāiznīcina.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ilaris satur

- Aktīvā viela ir kanakinumabs. Katrs flakons ar 1 ml šķīduma satur 150 mg kanakinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (skatīt 2. punktu), ūdens injekcijām.

Ilaris ārējais izskats un iepakojums

- Ilaris pieejams 2 ml stikla flakonā kā šķīdums injekcijām.
- Šķīdums ir dzidrs līdz opalescējošs. Tas ir bezkrāsains līdz nedaudz brūni dzeltens. Nelietojiet, ja šķīdumā viegli saskatāmas daļiņas, tas ir duļķains vai izteikti brūns.
- Ilaris pieejams iepakojumā ar vienu flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

Norādījumi par Ilaris šķiduma injekcijām lietošanu

Pirms injekcijas izlasiet visu šo instrukciju.

- Svarīgi nemēģināt veikt sev injekciju, pirms veselības aprūpes speciālists nav Jūs apmācījis.
- Skatīt arī 3. punktu "Ilaris injicēšana sev vai Ilaris injicēšana bērnam".

Būtiski norādījumi par sagatavošanu

- Atrodiet tīru vietu, kur sagatavot un ievadīt sev injekciju.
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni, tad nosusiniet tīrā dvielī.
- Pēc flakona izņemšanas no ledusskapja pārbaudiet derīguma termiņu uz flakona. Nelietojiet pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz etiķetes un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Atstājiet flakonu neatvērtu 10 minūtes, lai tas sasniegtu istabas temperatūru. Nemēģiniet flakonu sildīt. Ļaujiet, lai tas sasilst pats.
- Vienmēr izmantojiet jaunas, neatvērtas adatas un šļirces. Nepieskarieties adatām vai flakona galam.

Savāciet nepieciešamos piederumus

Ir iepakojumā

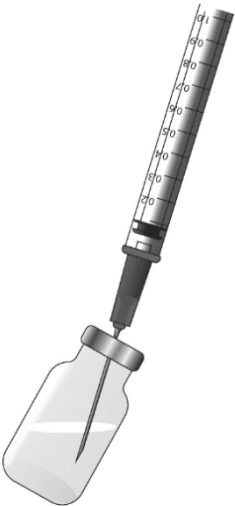
- Viens Ilaris flakons ar šķidumu injekcijām (glabāt ledusskapī).

Nav iepakojumā

- Viena 1,0 ml šļirce.
- Viena 18 G vai 21 G x 2 collu (vai līdzīga, atkarībā no tā, kāda pieejama pārdošanā) adata, lai ievilkto šķidumu no flakona ("ievilkšanas adata").
- Viena 27 G x 0,5 collu (vai līdzīga, atkarībā no tā, kāda pieejama pārdošanā) adata injicēšanai ("injekcijas adata").
- Spirta salvetes.
- Tīras, sausas kokvilnas salvetes.
- Plāksteris.
- Atbilstoša atkritumu tvertne izlietotajām adatām, šļircei un flakoniem (tvertne asiem priekšmetiem).

Sagatavošanās injekcijai

	1. Noņemiet aizsargvāciņu no Ilaris flakona. Neaizskariet flakona aizbāzni. Notīriet flakona gumijas aizbāzni ar spirta salveti. Atveriet iepakojumu, kas satur šļirci un izņemiet adatu. - Uzlieciet ievilkšanas adatu uz šļirces. - Noņemiet ievilkšanas adatas vāciņu. - Ieduriet šļirces adatu flakonā ar Ilaris šķidumu caur gumijas aizbāžņa centru.
---	--

	2. Piesitiet flakonam, lai pārliecinātos, ka šļircē var ievilkst nepieciešamo šķīduma daudzumu. PIEZĪME: nepieciešamais daudzums atkarīgs no ievadāmās devas. Veselības aprūpes speciālists pateiks, kāds ir Jums nepieciešamais daudzums. 3. Lēnām velciet šļirces virzuli līdz pareizajai atzīmei (daudzumu, kas jāievada pēc veselības aprūpes speciālista norādījumiem), piepildot šļirci ar Ilaris šķīdumu. Ja šļircē ir gaisa pūslīši, izvadiet tos kā norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists. Pārliecinieties, vai šļircē ir pareizais šķīduma daudzums. 4. Izvelciet šļirci ar ievilkšanas adatu no flakona. (Flakonā var palikt šķīdums.) Uzlieciet ievilkšanas adatu uzgali. Un ielieciet to tvertnē asajiem priekšmetiem. 5. Atveriet injekcijas adatas iepakojumu un piestipriniet adatu šļircei. Nekavējoties turpiniet rīkoties, lai veiktu injekciju.
---	---

Injicēšana

	6. Izvēlieties injekcijas vietu uz augšstilba, vēdera, augšdelma vai gurna. Neizmantojiet apvidus ar izsitumiem vai bojātu ādu, vai zilumiem vai sacietējumiem. Neinjicējiet rētaudos, jo tad Jūs nesaņemsiet visas zāles. Izvairieties injicēt vēnā. 7. Notīriet injekcijas vietu ar jaunu spirta salveti. Ļaujiet vietai nožūt. Noņemiet injekcijas adatas uzgali. 8. Viegli saņemiet ādu injekcijas vietā. Turiet šļirci 90 grādu leņķī un ar vienu vienmērīgu kustību ieduriet adatu taisni līdz galam ādā.
	9. Turiet adatu līdz galam ādā, kamēr lēnām spiežat šļirces virzuli, līdz korpuss ir tukšs. Atlaidiet saņemto ādu un izvelciet adatu. Izmetiet adatu un šļirci asajiem priekšmetiem paredzētajā tvertnē, neuzliekot adatai uzgali un to nenoņemot no šļirces.

Pēc injekcijas

	10. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja tek asinis, uzlieciet tīru, sausu kokvilnas salveti un viegli piespiediet 1-2 minūtes, līdz asinis vairs netek. Tad uzlieciet plāksteri.
	11. Drošā veidā atbrīvojieties no adatām un šļirces, iemetot tās asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē vai kā norādījis veselības aprūpes speciālists vai farmaceits. Nekādā gadījumā neizmantojiet šļirces vai adatas atkārtoti. 12. Pareizi izmetiet flakonus ar atlikušo Ilaris šķīdumu (ja tas palicis), kā norādījis veselības aprūpes speciālists vai farmaceits. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Nekad nelietojiet pāri palikušo šķīdumu. Glabājiet asiem priekšmetiem paredzēto tvertni bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Izmetiet to kā norādījis veselības aprūpes speciālists vai farmaceits.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ilaris 150 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *canakinumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums tiks izsniegta pacienta kartīte, kurā būs svarīga drošuma informācija, kas Jums nepieciešama pirms ārstēšanas ar Ilaris un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ilaris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ilaris lietošanas
3. Kā lietot Ilaris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ilaris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ilaris un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ilaris

Ilaris satur aktīvo vielu kanakinumabu – monoklonālu antivielu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par interleikīna inhibitoriem. Tas bloķē vielas, ko sauc par interleikīnu-1 bēta (IL-1 bēta) un kuras līmenis ir paaugstināts pacientiem ar iekaisuma slimībām.

Kādam nolūkam Ilaris lieto

Ilaris lieto, lai ārstētu šādas iekaisuma slimības:

- periodiska drudža sindromus:
 - ar kriopirīnu saistītus periodiskus sindromus (*cryopyrin-associated periodic syndrome - CAPS*),
 - ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistītu periodisku sindromu (*tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome - TRAPS*),
 - hiperimunoglobulīna D sindromu (HIDS)/mevalonāta kināzes deficītu (MKD),
 - ģimenes Vidusjūras drudzi (*familial Mediterranean fever - FMF*);
- Stilla slimību, tajā skaitā Stilla slimību, kas sākusies pieaugušajam (*adult onset Still's disease; AOSD*), un sistēmisku juvenīlu idiopātisku artrītu (sJIA);
- podagrisku artrītu.

Vairāk informācijas par katru no šīm slimībām sniegts zemāk.

Periodiska drudža sindromi

Ilaris lieto pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma, lai ārstētu:

- ar kriopirīnu saistītus periodiskus sindromus (CAPS), kas ietver:
 - Makla-Velsa sindromu (*Myckle-Wells Syndrome; MWS*);
 - jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimību (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease; NOMID*), ko sauc arī par hronisko zīdaiņu neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu (*chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome; CINCA*);

- smagas ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindroma (*familial cold autoinflammatory syndrome*; FCAS)/ģimenes aukstuma nātreses (*familial cold urticaria*; FCU) formas, kas izpaužas ar pazīmēm un simptomiem, kas pārsniedz aukstuma izraisītus nātreses veida ādas izsitumus;
- ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistītu periodisku sindromu (TRAPS);
- hiperimmunoglobulīna D sindromu (HIDS) (zināms arī kā mevalonāta kināzes deficīts (MKD));
- ģimenes Vidusjūras drudzi (FMF): Ilaris lieto, lai ārstētu FMF. Ilaris jālieto kombinācijā ar kolhicīnu, ja piemērots.

Pacienti ar periodiska drudža sindromiem (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF) organisms izstrādā pārmērīgi daudz IL-1 bēta. Tas var izraisīt drudzi, galvassāpes, nogurumu, ādas izsitumus, sāpes locītavās un muskuļos. Ilaris, bloķējot IL-1 bēta darbību, var izraisīt simptomu samazināšanos.

Stilla slimība

Ilaris lieto pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, lai ārstētu aktīvu Stilla slimību, tajā skaitā Stilla slimību, kas sākusies pieaugušajam (AOSD), un sistēmisku juvenīlo idiopātisko artrītu pacientiem vecākiem par 2 gadiem, ja citas ārstēšanās metodes ir bijušas nesekmīgas. Ilaris var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar metotreksātu.

Stilla slimība, tajā skaitā sJIA un AOSD ir iekaisuma slimības, kas vienā vai vairākās locītavās var izraisīt sāpes, pietūkumu un iekaisumu, kā arī izsitumus un drudzi. Iekaisumu izraisošajam proteīnam, ko sauc par IL-1 bēta, ir būtiska loma Stilla slimības iekaisuma procesos. Ilaris bloķē IL-1 bēta aktivitāti, kas samazina Stilla slimības pazīmes un simptomus.

Podagriskā artrīts

Ilaris lieto pieaugušajiem biežu podagriskā artrīta lēkmju izraisītu simptomu ārstēšanai, ja citas ārstēšanās metodes nav bijušas pietiekami efektīvas.

Podagrisko artrītu izraisa urīnskābes sāļu kristālu veidošanās. Šie kristāli izraisa pārmērīgu IL-1 bēta veidošanos, kas savukārt var izraisīt pēkšņas, stipras sāpes, apsārtumu, siltuma sajūtu un pietūkumu locītavā (ko sauc arī par podagriskā artrīta lēkmi). Bloķējot IL-1 bēta aktivitāti, Ilaris var atvieglot šos simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Ilaris lietošanas

Nelietojiet Ilaris šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kanakinumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai Jums ir aizdomas par aktīvu un smagu infekciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ilaris lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums pašlaik ir infekcija vai Jums ir bijušas atkārtotas infekcijas vai stāvoklis, piemēram, zināms pazemināts balto asins šūnu līmenis, kas Jūs padara uzņēmīgāku pret infekcijām;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi tuberkuloze, vai tiešs kontakts ar personu, kurai ir aktīva tuberkulozes infekcija. Ārsts, izmantojot speciālo testu, var pārbaudīt, vai Jums ir tuberkuloze;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumu pazīmes, piemēram, dzeltena āda un acis, slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns un gaiši izkārnījumi;
- ja Jums nepieciešama vakcinācija. Ārstēšanās laikā ar Ilaris Jums ieteicams izvairīties no vakcinācijas ar vakcīnas veidu, ko sauc par dzīvajām vakcīnām (skatīt arī "Citas zāles un Ilaris").
- Šīs zāles satur 0,4 mg polisorbāta 80 katrā 1 ml šķīduma injekcijām. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda zināma alerģija.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu,

- ja pēc Ilaris lietošanas Jums parādās netipiski, plaši izsitumi vai ādas lobīšanās. Saistībā ar Ilaris ārstēšanu reti ziņots par nopietnu ādas reakciju *DRESS* (zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem), galvenokārt pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisku artrītu (sJIA). Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt netipiskus, plašus izsitumus, kas var rasties kombinācijā ar augstu ķermeņa temperatūru un palielinātiem limfmezgliem.

Stilla slimība

- Pacientiem ar Stilla slimību var attīstīties stāvoklis, ko sauc par makrofāgu aktivācijas sindromu (MAS), un kas var būt bīstams dzīvībai. Ārsts kontrolēs iespējamās MAS izraisītāju faktorus, tai skaitā infekcijas, un vai neattīstās Stilla slimības reaktivācija (paasinājums).

Izsekojamība

Katru reizi, kad Jūs/Jūsu bērns saņemjat jaunu Ilaris iepakojumu, ir svarīgi pierakstīt zāļu nosaukumu un ievadīšanas datumu, kā arī sērijas numuru un uzglabāt šo informāciju drošā vietā.

Bērni un pusaudži

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un sJIA:** Ilaris drīkst lietot bērniem vecākiem par 2 gadiem.
- **Podagriskis artrīts:** Ilaris nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem.

Citas zāles un Ilaris

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Dzīvās vakcīnas: ārstēšanās laikā ar Ilaris Jums ieteicams izvairīties no vakcinācijas ar vakcīnas veidu, ko sauc par dzīvajām vakcīnām. Pirms ārstēšanas ar Ilaris uzsākšanas, ārsts var pārbaudīt Jūsu vakcinācijas pasi un ievadīt Jums kādas vakcīnas, kas ir izlaistas. Ja Jums nepieciešama vakcinācija pēc ārstēšanas ar Ilaris uzsākšanas, Jums jākonsultējas ar ārstu. Parasti dzīvo vakcīnu jāievada 3 mēnešus pēc pēdējās Ilaris injekcijas saņemšanas un 3 mēnešus pirms nākamās devas ievadīšanas.
- Zāles, ko sauc par audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor* - TNF) inhibitoriem, piemēram, etanerceptu, adalimumabu vai infliksimabu. Tās pārsvarā lieto reimātisku un autoimūnu slimību ārstēšanai. Tās nedrīkst lietot kopā ar Ilaris, jo tas var paaugstināt infekciju risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ilaris lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Ilaris injekcijas saņemšanas Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Ir svarīgi izstāstīt savam ārstam, ja esat grūtniece, Jums par to ir aizdomas vai ja plānojat grūtniecību. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo Ilaris lietošanas risku grūtniecības laikā.
- Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi kanakinumabu, ir svarīgi par to informēt bērna ārstu vai medmāsu pirms jebkuras vakcinācijas, kura paredzēta bērnam. Bērns nedrīkst saņemt dzīvās vakcīnas vismaz 16 nedēļas pēc pēdējās kanakinumaba devas, kuru Jūs saņēmat pirms bērna dzimšanas.
- Nav zināms, vai Ilaris izdalās mātes pienā. Pirms bērna barošanas ar krūti ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo ar Ilaris lietošanu saistīto risku.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšana ar Ilaris var izraisīt griešanās sajūtu (reibonis vai vertigo) vai izteiktu nogurumu (astēniju). Tas jāpatur prātā, apsverot savu spēju veikt uzdevumus, kuriem nepieciešama spriestspēja vai motoriskās prasmes. Ja Jums ir reibonis vai nogurums, nevadiet transportlīdzekļus vai nelietojiet ierīces un neapkalpojiet mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

3. Kā lietot Ilaris

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaitdribu gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Informējiet ārstu pirms Ilaris lietošanas vai pirms Jums Ilaris tiks injicēts par Jūsu veselības stāvokli un jebkādiem simptomiem (skatīt 2. punktu). Ārsts var pieņemt lēmumu par ārstēšanās uzsākšanas atlikšanu vai ārstēšanās pārtraukšanu, ja vien tas ir nepieciešams.

Ilaris paredzēts ievadīšanai zemādā. Tas nozīmē, ka to injicē ar īsu adatiņu taukaudos tieši zem ādas.

Ja Jums ir podagriskais artrīts, Jūsu ārstēšanās procesu uzraudzīs speciāli apmācīts ārsts. Ilaris drīkst injicēt tikai veselības aprūpes speciālists.

Ja Jums ir CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD un sJIA) un esat 12 gadus vecs vai vecāks, kā arī ķermeņa masa ir lielāka par 40 kg, pēc atbilstošas apmācības Jūs varat injicēt Ilaris pats vai arī to Jums veiks var injicēt aprūpētājs.

Cik daudz Ilaris jālieto

Ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi (CAPS)

Ieteicamā Ilaris sākuma deva pacientiem ir:

- *pieaugušie un 4 gadus veci vai vecāki bērni:*
 - 150 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 40 kg,
 - 2 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz 40 kg,
 - 4 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 7,5 kg un mazāka par 15 kg.
- *2 un 3 gadu veci bērni:*
 - 4 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu 7,5 kg vai lielāku.

Ilaris injicē ik pēc 8 nedēļām vienreizējas devas veidā.

- Ja pēc 7 dienām Jums nav pietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu, ārsts var nozīmēt atkārtotu 150 mg vai 2 mg/kg devu.
- Ja, lietojot otru devu, Jums ir pietiekama atbildes reakcija, Jūsu ārstēšana turpināsies ar 300 mg vai 4 mg/kg devu ik pēc 8 nedēļām.
- Ja Jums nav pietiekama atbildes reakcija uz otro devu, var lietot trešo 300 mg vai 4 mg/kg devu.
- Ja Jums ir pietiekama atbildes reakcija uz trešo devu, Jūsu ārstēšana turpināsies ar 600 mg vai 8 mg/kg devu ik pēc 8 nedēļām.

Bērniem, kuriem tiek dota 4 mg/kg sākuma deva un kuriem pēc 7 dienām nav pietiekama atbildes reakcija, ārsts var nozīmēt otru 4 mg/kg devu. Ja bērnam ir pietiekama atbildes reakcija uz šo devu, ārstēšanu var turpināt ar 8 mg/kg devu ik pēc 8 nedēļām.

Ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistīts periodisks sindroms (TRAPS), hiperimunoglobulīna D sindroms (HIDS)/mevalonāta kināzes deficīts (MKD) un ģimenes Vidusjūras drudzis (FMF)

Ieteicamā Ilaris sākuma deva ir:

- *pieaugušie un 2 gadus veci vai vecāki bērni*
 - 150 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 40 kg,
 - 2 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 7,5 kg līdz 40 kg.

Ilaris injicē ik pēc 4 nedēļām vienreizējas devas veidā.

- Ja pēc 7 dienām Jums nav pietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu, ārsts var nozīmēt atkārtotu 150 mg vai 2 mg/kg devu.
- Ja, lietojot otru devu, Jums ir pietiekama atbildes reakcija, Jūsu ārstēšana turpināsies ar 300 mg vai 4 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām.

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

Pacientiem ar Stilla slimību un ķermeņa masu 7,5 kg un vairāk ieteicamā Ilaris deva ir 4 mg/kg (maksimāli līdz 300 mg). Ilaris injicē ik pēc 4 nedēļām vienreizējas devas veidā.

Podagriskis artrīts

Ārsts ar Jums apspriedīs nepieciešamību uzsākt urātu mazinošo terapiju, lai pazeminātu urīnskābes līmeni Jūsu asinīs.

Ieteicamā Ilaris deva pieaugušiem pacientiem ar podagrisku artrītu ir 150 mg, kas tiek ievadīti vienreizējas devas veidā podagriskā artrīta lēkmes laikā.

Ja Jums nepieciešams vēl viens ārstēšanās kurss ar Ilaris, un Jums pēc pēdējās devas lietošanas bija uzlabošanās, pirms nākošās devas lietošanas Jums jānogaida vismaz 12 nedēļas.

Ilaris injicēšana sev vai Ilaris injicēšana pacientam

Ja Jūs esat 12 gadus vecs vai vecāks patients ar ķermeņa masu lielāku par 40 kg, kuram ir CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD vai sJIA), vai esat pacienta, kuram ir kāda no šīm slimībām, aprūpētājs, pēc atbilstošas apmācības par pareizu injicēšanas tehniku Jūs varat pats injicēt Ilaris. Pusaudzīem var būt nepieciešama pieauguša aprūpētāja uzraudzība, lai veiktu pašinjekciju.

- Pacientam vai aprūpētājam un ārstam kopā jānolemj, kurš injicēs Ilaris.
- Ārsts vai medmāsa parādīs, kā injicēt Ilaris.
- Nemēģiniet sev injicēt, ja neesat atbilstoši apmācīts vai neesat pārliecināts, kā to darīt.
- Ilaris 150 mg šķīdums injekcijām tiek piegādāts vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē individuālai lietošanai.

Norādījumus par to, kā injicēt Ilaris, atradīsiet sadaļā “Norādījumi par Ilaris 150 mg SensoReady pildspalvveida šļirci lietošanu” šīs instrukcijas beigās. Ja Jums rodas kādi jautājumi, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Cik ilgi jālieto Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD vai sJIA):** Jums jāturpina lietot Ilaris tik ilgi, cik teiks ārsts.
- **Podagriskais artrīts:** ja Jums ir podagriskā artrīta lēkme, Jums var tikt ievadīta vienreizēja Ilaris deva. Ja Jums ir atkārtota lēkme, ārsts var apsvērt iespēju Jums ievadīt jaunu Ilaris devu, bet ne ātrāk kā 12 nedēļas pēc iepriekšējās devas saņemšanas.

Ja esat lietojis Ilaris vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ievadāt sev Ilaris vairāk par ieteicamo devu, nekas nopietns nevarētu būt, taču pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Ilaris

Ja Jums ir CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD vai sJIA) un esat aizmirsis ievadīt Ilaris devu, injicējiet nākamo devu, līdzko atceraties. Tad konsultējieties ar ārstu, lai vienotos, kad jāinjicē nākamā deva. Pēc tam jāturpina ievadīt injekcijas ar ieteicamo starplaiku – kā iepriekš.

Ja pārtraucat lietot Ilaris

Ilaris lietošanas pārtraukšana var pasliktināt Jūsu stāvokli. Nepārtrauciet Ilaris lietošanu, ja vien to nav norādījis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt smagas. Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja novērojat kādu no zemāk minētajām blakusparādībām:

- drudzis, kas ilgst vairāk nekā 3 dienas vai jebkādi citi simptomi, kas var liecināt par nopietnu infekciju. Tie ietver trīci, drebuļus, nespēku, ēstgribas zudumu, sāpes ķermenī, parasti saistībā ar pēkšņu slimības sākumu, rīkles iekaisumu vai čūlas mutē, klepu, klepu ar gļotu izdalīšanos, sāpēm krūtīs, apgrūtinātu elpošanu, sāpes ausīs, ilgstošas galvassāpes vai lokalizētu ādas apsārtumu, karstumu vai pietūkumu, vai saistaudu iekaisumu (celulītu). Šie simptomi var rasties nopietnas infekcijas, neparastas infekcijas (oportunistiskas infekcijas) dēļ, vai var būt saistīti ar samazinātu balto asins šūnu skaitu (ko sauc par leikopēniju vai neitropēniju). Ja nepieciešams, ārsts var Jums regulāri veikt asins analīzes;
- alerģiskas reakcijas ar izsitumiem un niezi, un iespējams arī nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis, sajūtama sirdsdarbība (sirdsklauves) vai pazemināts asinsspiediens.

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- jebkāda veida infekcijas. Tās var būt:
 - elpceļu infekcijas, piemēram, krūšu kurvja infekcijas, iekaisusi rīkle, iesnas, aizlikts deguns, šķavas, spiediena sajūta vai sāpes vaigu un/vai pieres apvidū ar vai bez drudža (pneimoniya, bronhīts, gripa, sinusīts, rinīts, faringīts, tonsillīts, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija);
 - citas infekcijas, piemēram, ausu infekcija, ādas infekcija (cellulīts), sāpes vēderā un slikta dūša (gastroenterīts) un sāpīga vai bieža urinēšana ar vai bez drudža (urīnceļu infekcija);
- sāpes vēdera augšdaļā;
- sāpes locītavās (artralģija);
- samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- nieru funkcionālais tests ar novirzi no normas (samazināts nieru kreatinīna klīrenss, proteīnūrija);
- reakcija injekcijas vietā (piemēram, apsārtums, pietūkums, karstums vai nieze).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- kandidoze – maksts sēnīšu infekcija (vulvovagināla kandidoze);
- reibonis, griešanās sajūta (reibonis vai vertigo);
- sāpes mugurā vai muskuļos;
- vājums vai izteikts nogurums (nespēks, astēnija);
- samazināts balto asins šūnu skaits, kas palīdz cīnīties ar infekciju (neitropēnija);
- triglicerīdu līmeņa izmaiņas asinīs (lipīdu vielmaiņas traucējumi);
- aknu funkcionālo testu rezultātu izmaiņas (paaugstināts transamināžu līmenis) vai paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ar vai bez dzeltenas ādas un acīm (hiperbilirubinēmija).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- grēmas (gastroezofageālā atvēršanas slimība);
- samazināts asins šūnu skaits, kas palīdz novērst asiņošanu (trombocīti).

Ja jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties izstāstiet savam vai Jūsu bērna ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ilaris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles:

- ja šķidrums satur redzamas daļiņas vai ir izteikti brūns.
- pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai pildspalvveida šļirces etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
 - o ja produkts ir bijis ārpus ledusskapja (līdz 30°C) ilgāk par 14 dienām.
- ja bojāts drošības noslēgs.
- ja pildspalvveida šļirce izskatās bojāta.
- ja pildspalvveida šļirce ir nokritusi ar noņemtu vāciņu.

Uzglabāt pildspalvveida šļirci oriģinālajā kastītē līdz esat gatavs to lietot, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt. Nekratīt.

Ja nepieciešams, Ilaris pildspalvveida šļirci var uzglabāt neatdzesētu temperatūrā līdz 30°C vienu laika periodu līdz 14 dienām.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ilaris satur

- Aktīvā viela ir kanakinumabs. Katra pildspalvveida pilnšļirce ar 1 ml šķiduma satur 150 mg kanakinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (skatīt 2. punktu), ūdens injekcijām.

Ilaris ārējais izskats un iepakojums

- Ilaris pieejams pildspalvveida pilnšļircē kā šķidrums injekcijām.
- Šķidrums ir dzidrs līdz opalescējošs. Tas ir bezkrāsains līdz nedaudz brūni dzeltens. Nelietojiet, ja šķīdumā saskatāmas daļiņas vai tas ir izteikti brūns.
- Ilaris pieejams iepakojumā ar 1 pildspalvveida šļirci.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

Norādījumi par Ilaris 150 mg SensoReady pildspalvveida šļirces lietošanu

canakinumabum

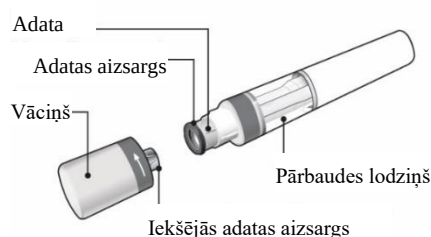


Pirms injekcijas izlasiet VISUS turpmākos norādījumus.

Šie norādījumi Jums palīdzēs pareizi veikt injekciju, lietojot Ilaris 150 mg SensoReady pildspalvveida šļirci.

Ir svarīgi nemēģināt injicēt pašam pirms Jūs vai Jūsu aprūpē esošo personu nav apmācījis ārsts, medmāsa vai farmaceits.

Jūsu Ilaris 150 mg SensoReady pildspalvveida šļirce:



Ilaris 150 mg SensoReady pildspalvveida šļirce attēlota ar noņemtu vāciņu.

Nenoņemiet vāciņu, pirms neesat sagatavojies injekcijai.

Uzglabāt iepakoto pildspalvveida šļirci ledusskapī (2°C–8°C temperatūrā) bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Pēc Ilaris pildspalvveida šļirces izņemšanas no ledusskapja to izlietot 14 dienu laikā (bet ne vēlāk kā līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz kastītes) un uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Ierakstiet datumu, kad Ilaris pildspalvveida šļirce izņemta no ledusskapja, datuma laukā uz kastītes.

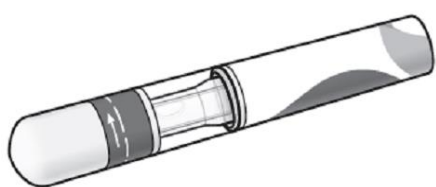
- **Nelietojiet** pildspalvveida šļirci, ja produkts ir bijis ārpus ledusskapja (līdz 30°C) ilgāk par 14 dienām
- **Nelietojiet** pildspalvveida šļirci, ja produkts ir uzglabāts temperatūrā virs 30°C.
- Pildspalvveida šļirci **nedrīkst sasaldēt**.
- Uzglabāt pildspalvveida šļirci oriģinālajā kastītē līdz esat gatavs to lietot, lai pasargātu no gaismas.
- Pildspalvveida šļirci **nedrīkst kratīt**.
- Nelietot pildspalvveida šļirci, ja tā **nokritusi** ar noņemtu vāciņu.
- **Nelietojiet** pildspalvveida šļirci, ja Jums ir paaugstināta jutība pret lateksu.

Izņemiet kastīti ar pildspalvveida šļirci no ledusskapja un atstājiet to neatvērtu 30 minūtes, lai sasniegtu istabas temperatūru (līdz 30°C).

Injicēšanas laikā nepieciešamais

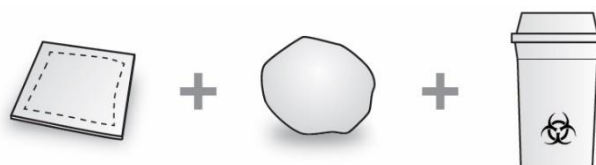
Iekļauts iepakojumā:

- Jauna nelietota Ilaris 150 mg SensoReady pildspalvveida pilnšļirce

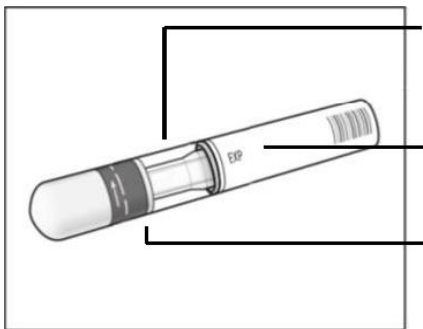


Nav iekļauts iepakojumā:

- spirta salvete;
- vates tampons vai marle
- trauks asu priekšmetu izmešanai.



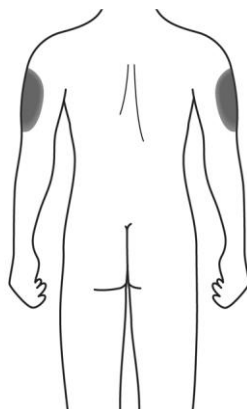
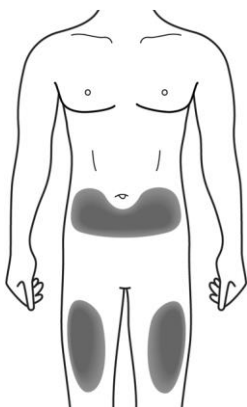
Pirms injekcijas



1. Svarīgas drošības pārbaudes pirms injekcijas:

- Šķidrumam jābūt dzidram līdz opalescentam. Tas var būt bezkrāsains vai viegli brūni dzeltens.
- **Nelietojiet** šķidrumu, ja tajā ir saredzamas daļiņas vai tas ir izteikti brūns. Jūs varat saskatīt sīkus gaisa burbulīšus, un tas ir normāli.
- **Nelietojiet** pildspalvveida šļirci, ja beidzies tās derīguma termiņš.
- **Nelietojiet** pildspalvveida šļirci, ja tā ir bijusi ārpus ledusskapja ilgāk par 14 dienām.
- **Nelietojiet** pildspalvveida šļirci, ja ir bojāts drošības noslēgs.
- **Nelietojiet** pildspalvveida šļirci, ja tā izskatās bojāta.

Ja pildspalvveida šļirce neiztur kādu no šīm pārbaudēm, sazinieties ar savu farmaceitu.



2a. Izvēlieties injekcijas vietu:

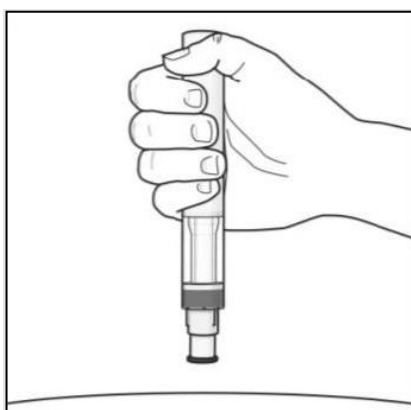
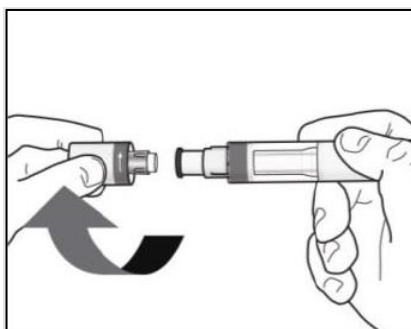
- Ieteicamā vieta ir augšstilbu priekšējā daļa. Jūs varat injicēt arī vēdera lejasdaļā, bet **ne** 5 centimetru rādiusā ap nabu.
- Katru reizi, kad veicat sev injekciju, jāizvēlas cita vieta.
- **Nedrīkst** injicēt zonā, kur āda ir jutīga, ar zilumiem, apsarkusi, zvīņaina vai sacietējusi. Jāizvairās injicēt zonās ar rētām vai strijām.

2b. Tikai aprūpētājiem un veselības aprūpes speciālistiem:

- Ja injekciju izdara aprūpētājs vai veselības aprūpes speciālists, injicēt drīkst arī augšdelma ārējā daļā.



Injekcija



3. Injekcijas vietas tīršana:

- Ar ziepēm un karstu ūdeni nomazgājiet rokas.
- Izmantojot spirta tamponu, ar riņķveida kustībām notīriet injekcijas vietu. Pirms injekcijas ļaujiet tai nožūt.
- Pirms injekcijas **nepūstiet** un **nepieskarieties** notīrītajai vietai.

4. Vāciņa noņemšana:

- Noņemiet vāciņu tikai tad, kad esat sagatavojies pildspalvveida pilnšļirces lietošanai.
- Pagrieziet vāciņu bultiņu norādītajā virzienā.
- Vāciņš pēc noņemšanas jāizmet. **Nemēģiniet likt vāciņu atpakaļ.**
- Pildspalvveida šļirce jāizlieto 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas.
- Jūs varat redzēt dažus pilienus šķīduma, kas izplūst no adatas. Tas ir normāli.

5. Kā turēt pildspalvveida šļirci:

- Pildspalvveida šļirce jātur 90 grādu leņķī pret injekcijas vietu.

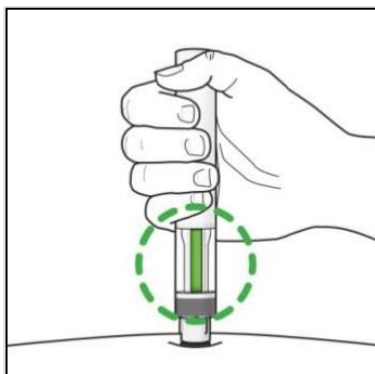
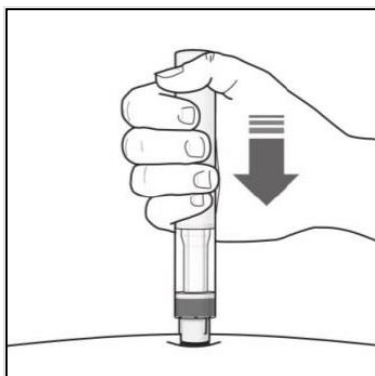


IZLASĪT PIRMS INJICĒŠANAS.

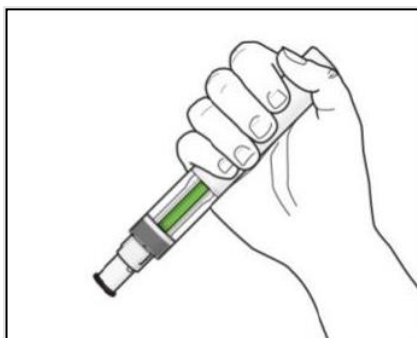
Injekcijas laikā būs dzirdami 2 skaļi klikšķi.

Pirmais klikšķis norāda, ka injekcija ir sākusies. Pēc vairākām sekundēm dzirdamais otrais klikšķis norādīs, ka injekcija ir gandrīz beigusies.

Pildspalvveida šļirci jāturpina stingri turēt, līdz zaļais indikators ir aizpildījis lodziņu un apstāties.



Pēc injekcijas



6. Injekcijas sākšana:

- Stingri piespiediet pildspalvveida šļirci pie ādas, lai sāktu injekciju.
- **Pirmais klikšķis** norāda, ka injekcija ir sākusies.
- **Turpiniet turēt** pildspalvveida šļirci stingri pret ādu.
- **Zaļais indikators** parāda injekcijas gaitu.

7. Injekcijas pabeigšana

- Saklausiet **otro klikšķi**. Tas norāda, ka injekcija ir **gandrīz** pabeigta.
- Pārbaudiet, vai **zaļais indikators** ir aizpildījis lodziņu un apstājies.
- Tagad pildspalvveida šļirci var izvilkēt no ādas.

8. Pārbaudiet, vai zaļais indikators ir aizpildījis lodziņu

- Tas nozīmē, ka visas zāles ir ievadītas. Ja zaļais indikators nav redzams, sazinieties ar ārstu.
- Injekcijas vietā ir iespējama viegla asiņošana. Injekcijas vietai 10 sekundes var piespiest vates piciņu vai marli. **Neberzējiet** injekcijas vietu. Injekcijas vietu varat pārklāt ar nelielu plāksteri, ja tas nepieciešams.

9. Kā izmest Ilaris 150 mg pildspalvveida pilnšļirci:

- Pildspalvveida šļirce jāizmet asu priekšmetu izmešanai domātā traukā (piemēram, necaurduramā noslēdzamā traukā u.tml.).
- Nekādā gadījumā nemēģiniet pildspalvveida šļirci lietot atkārtoti.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ilaris 150 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai *canakinumabum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums tiks izsniegta pacienta kartīte, kurā būs svarīga drošuma informācija, kas Jums nepieciešama pirms ārstēšanas ar Ilaris un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ilaris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ilaris lietošanas
3. Kā lietot Ilaris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ilaris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ilaris un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ilaris

Ilaris satur aktīvo vielu kanakinumabu – monoklonālu antivielu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par interleikīna inhibitoriem. Tas bloķē vielas, ko sauc par interleikīnu-1 bēta (IL-1 bēta) un kuras līmenis ir paaugstināts pacientiem ar iekaisuma slimībām.

Kādam nolūkam Ilaris lieto

Ilaris lieto, lai ārstētu šādas iekaisuma slimības:

- periodiska drudža sindromus:
 - ar kriopirīnu saistītus periodiskus sindromus (*cryopyrin-associated periodic syndrome - CAPS*),
 - ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistītu periodisku sindromu (*tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome - TRAPS*),
 - hiperimunoglobulīna D sindromu (HIDS)/mevalonāta kināzes deficītu (MKD),
 - ģimenes Vidusjūras drudzi (*familial Mediterranean fever - FMF*);
- Stilla slimību, tajā skaitā Stilla slimību, kas sākusies pieaugušajam (*adult onset Still's disease; AOSD*), un sistēmisku juvenīlu idiopātisku artrītu (sJIA);
- podagrisku artrītu.

Vairāk informācijas par katru no šīm slimībām sniegts zemāk.

Periodiska drudža sindromi

Ilaris lieto pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma, lai ārstētu:

- ar kriopirīnu saistītus periodiskus sindromus (CAPS), kas ietver:
 - Makla-Velsa sindromu (*Myckle-Wells Syndrome; MWS*);
 - jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimību (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease; NOMID*), ko sauc arī par hronisko zīdaiņu neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu (*chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome; CINCA*);

- smagas ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindroma (*familial cold autoinflammatory syndrome*; FCAS)/ģimenes aukstuma nātreses (*familial cold urticaria*; FCU) formas, kas izpaužas ar pazīmēm un simptomiem, kas pārsniedz aukstuma izraisītus nātreses veida ādas izsitumus;
- ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistītu periodisku sindromu (TRAPS);
- hiperimmunoglobulīna D sindromu (HIDS) (zināms arī kā mevalonāta kināzes deficīts (MKD));
- ģimenes Vidusjūras drudzi (FMF): Ilaris lieto, lai ārstētu FMF. Ilaris jālieto kombinācijā ar kolhicīnu, ja piemērots.

Pacienti ar periodiska drudža sindromiem (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD un FMF) organisms izstrādā pārmērīgi daudz IL-1 bēta. Tas var izraisīt drudzi, galvassāpes, nogurumu, ādas izsitumus, sāpes locītavās un muskuļos. Ilaris, bloķējot IL-1 bēta darbību, var izraisīt simptomu samazināšanos.

Stilla slimība

Ilaris lieto pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, lai ārstētu aktīvu Stilla slimību, tajā skaitā Stilla slimību, kas sākusies pieaugušajam (AOSD), un sistēmisku juvenīlo idiopātisko artrītu pacientiem vecākiem par 2 gadiem, ja citas ārstēšanās metodes ir bijušas nesekmīgas. Ilaris var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar metotreksātu.

Stilla slimība, tajā skaitā sJIA un AOSD ir iekaisuma slimības, kas vienā vai vairākās locītavās var izraisīt sāpes, pietūkumu un iekaisumu, kā arī izsitumus un drudzi. Iekaisumu izraisošajam proteīnam, ko sauc par IL-1 bēta, ir būtiska loma Stilla slimības iekaisuma procesos. Ilaris bloķē IL-1 bēta aktivitāti, kas samazina Stilla slimības pazīmes un simptomus.

Podagriskā artrīts

Ilaris lieto pieaugušajiem biežu podagriskā artrīta lēkmju izraisītu simptomu ārstēšanai, ja citas ārstēšanās metodes nav bijušas pietiekami efektīvas.

Podagrisko artrītu izraisa urīnskābes sāļu kristālu veidošanās. Šie kristāli izraisa pārmērīgu IL-1 bēta veidošanos, kas savukārt var izraisīt pēkšņas, stipras sāpes, apsārtumu, siltuma sajūtu un pietūkumu locītavā (ko sauc arī par podagriskā artrīta lēkmi). Bloķējot IL-1 bēta aktivitāti, Ilaris var atvieglot šos simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Ilaris lietošanas

Nelietojiet Ilaris šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kanakinumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai Jums ir aizdomas par aktīvu un smagu infekciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ilaris lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums pašlaik ir infekcija vai Jums ir bijušas atkārtotas infekcijas vai stāvoklis, piemēram, zināms pazemināts balto asins šūnu līmenis, kas Jūs padara uzņēmīgāku pret infekcijām;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi tuberkuloze, vai tiešs kontakts ar personu, kurai ir aktīva tuberkulozes infekcija. Ārsts, izmantojot speciālo testu, var pārbaudīt, vai Jums ir tuberkuloze;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumu pazīmes, piemēram, dzeltena āda un acis, slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšs urīns un gaiši izkārnījumi;
- ja Jums nepieciešama vakcinācija. Ārstēšanās laikā ar Ilaris Jums ieteicams izvairīties no vakcinācijas ar vakcīnas veidu, ko sauc par dzīvajām vakcīnām (skatīt arī "Citas zāles un Ilaris").
- Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 80 katrā flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda zināma alerģija.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu,

- ja pēc Ilaris lietošanas Jums parādās netipiski, plaši izsitumi vai ādas lobīšanās. Saistībā ar Ilaris ārstēšanu reti ziņots par nopietnu ādas reakciju *DRESS* (zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem), galvenokārt pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisku artrītu (sJIA). Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt netipiskus, plašus izsitumus, kas var rasties kombinācijā ar augstu ķermeņa temperatūru un palielinātiem limfmezgliem.

Stilla slimība

- Pacientiem ar Stilla slimību var attīstīties stāvoklis, ko sauc par makrofāgu aktivācijas sindromu (MAS), un kas var būt bīstams dzīvībai. Ārsts kontrolēs iespējamās MAS izraisītāju faktorus, tai skaitā infekcijas, un vai neattīstās Stilla slimības reaktivācija (paasinājums).

Izsekojamība

Katru reizi, kad Jūs/Jūsu bērns saņemāt jaunu Ilaris iepakojumu, ir svarīgi pierakstīt zāļu nosaukumu un ievadīšanas datumu, kā arī sērijas numuru un uzglabāt šo informāciju drošā vietā.

Bērni un pusaudži

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF un sJIA:** Ilaris drīkst lietot bērniem vecākiem par 2 gadiem.
- **Podagriskis artrīts:** Ilaris nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem.

Citas zāles un Ilaris

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Dzīvās vakcīnas: ārstēšanās laikā ar Ilaris Jums ieteicams izvairīties no vakcinācijas ar vakcīnas veidu, ko sauc par dzīvajām vakcīnām. Pirms ārstēšanas ar Ilaris uzsākšanas ārsts var pārbaudīt Jūsu vakcinācijas pasi un ievadīt Jums kādas vakcīnas, kas ir izlaistas. Ja Jums nepieciešama vakcinācija pēc ārstēšanas ar Ilaris uzsākšanas, Jums jākonsultējas ar ārstu. Parasti dzīvo vakcīnu jāievada 3 mēnešus pēc pēdējās Ilaris injekcijas saņemšanas un 3 mēnešus pirms nākamās devas ievadīšanas.
- Zāles, ko sauc par audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor* - TNF) inhibitoriem, piemēram, etanerceptu, adalimumabu vai infliksimabu. Tās pārsvarā lieto reimatisku un autoimūnu slimību ārstēšanai. Tās nedrīkst lietot kopā ar Ilaris, jo tas var paaugstināt infekciju risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ilaris lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Ilaris injekcijas saņemšanas Jums ieteicams izvairīties no grūtniecības iestāšanās un lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Ir svarīgi izstāstīt savam ārstam, ja esat grūtniece, Jums par to ir aizdomas vai ja plānojat grūtniecību. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo Ilaris lietošanas risku grūtniecības laikā.
- Ja grūtniecības laikā esat saņēmusi kanakinumabu, ir svarīgi par to informēt bērna ārstu vai medmāsu pirms jebkuras vakcinācijas, kura paredzēta bērnam. Bērns nedrīkst saņemt dzīvās vakcīnas vismaz 16 nedēļas pēc pēdējās kanakinumaba devas, kuru Jūs saņēmat pirms bērna dzimšanas.
- Nav zināms, vai Ilaris izdalās mātes pienā. Pirms bērna barošanas ar krūti ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo ar Ilaris lietošanu saistīto risku.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšana ar Ilaris var izraisīt griešanās sajūtu (reibonis vai vertigo) vai izteiktu nogurumu (astēniju). Tas jāpatur prātā, apsverot savu spēju veikt uzdevumus, kuriem nepieciešama spriestspēja vai motoriskās prasmes. Ja Jums ir reibonis vai nogurums, nevadiet transportlīdzekļus vai nelietojiet ierīces un neapkalpoiet mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

3. Kā lietot Ilaris

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Informējiet ārstu pirms Ilaris lietošanas vai pirms Jums Ilaris tiks injicēts par Jūsu veselības stāvokli un jebkādiem simptomiem (skatīt 2. punktu). Ārsts var pieņemt lēmumu par ārstēšanās uzsākšanas atlikšanu vai ārstēšanās pārtraukšanu, ja vien tas ir nepieciešams.

Ilaris paredzēts ievadīšanai zemādā. Tas nozīmē, ka to injicē ar īsu adatiņu taukaudos tieši zem ādas.

Ja Jums ir podagriskais artrīts, Jūsu ārstēšanās procesu uzraudzīs speciāli apmācīts ārsts. Ilaris drīkst injicēt tikai veselības aprūpes speciālists.

Ja Jums ir CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD un sJIA), pēc atbilstošas apmācības Jūs varat injicēt Ilaris pats vai arī to Jums var injicēt aprūpētājs.

Cik daudz Ilaris jālieto

Ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi (CAPS)

Ieteicamā Ilaris sākuma deva pacientiem ir:

- *pieaugušie un 4 gadus veci vai vecāki bērni:*
 - 150 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 40 kg,
 - 2 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 15 kg līdz 40 kg,
 - 4 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 7,5 kg un mazāka par 15 kg.
- *2 un 3 gadu veci bērni:*
 - 4 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu 7,5 kg vai lielāku.

Ilaris injicē ik pēc 8 nedēļām vienreizējas devas veidā.

- Ja pēc 7 dienām Jums nav pietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu, ārsts var nozīmēt atkārtotu 150 mg vai 2 mg/kg devu.
- Ja, lietojot otru devu, Jums ir pietiekama atbildes reakcija, Jūsu ārstēšana turpināsies ar 300 mg vai 4 mg/kg devu ik pēc 8 nedēļām.
- Ja Jums nav pietiekama atbildes reakcija uz otro devu, var lietot trešo Ilaris 300 mg vai 4 mg/kg devu.
- Ja Jums ir pietiekama atbildes reakcija uz trešo devu, Jūsu ārstēšana turpināsies ar 600 mg vai 8 mg/kg devu ik pēc 8 nedēļām.

Bērniem, kuriem tiek dota 4 mg/kg sākuma deva un kuriem pēc 7 dienām nav pietiekama atbildes reakcija, ārsts var nozīmēt otru 4 mg/kg devu. Ja bērnam ir pietiekama atbildes reakcija uz šo devu, ārstēšanu var turpināt ar 8 mg/kg devu ik pēc 8 nedēļām.

Ar audzēju nekrozes faktora receptoriem saistīts periodisks sindroms (TRAPS), hiperimunoglobulīna D sindroms (HIDS)/mevalonāta kināzes deficīts (MKD) un ģimenes Vidusjūras drudzis (FMF)

Ieteicamā Ilaris sākuma deva ir:

- *pieaugušie un 2 gadus veci vai vecāki bērni*
 - 150 mg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 40 kg,
 - 2 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 7,5 kg līdz 40 kg.

Ilaris injicē ik pēc 4 nedēļām vienreizējas devas veidā.

- Ja pēc 7 dienām Jums nav pietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu, ārsts var nozīmēt atkārtotu 150 mg vai 2 mg/kg devu.
- Ja, lietojot otru devu, Jums ir pietiekama atbildes reakcija, Jūsu ārstēšana turpināsies ar 300 mg vai 4 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām.

Stilla slimība (sJIA un AOSD)

Pacientiem ar Stilla slimību un ķermeņa masu 7,5 kg un vairāk ieteicamā Ilaris deva ir 4 mg/kg (maksimāli līdz 300 mg). Ilaris injicē ik pēc 4 nedēļām vienreizējas devas veidā.

Podagriskis artrīts

Ārsts ar Jums apspriedīs nepieciešamību uzsākt urātu mazinošo terapiju, lai pazeminātu urīnskābes līmeni Jūsu asinīs.

Ieteicamā Ilaris deva pieaugušiem pacientiem ar podagrisku artrītu ir 150 mg, kas tiek ievadīti vienreizējas devas veidā podagriskā artrīta lēkmes laikā.

Ja Jums nepieciešams vēl viens ārstēšanās kurss ar Ilaris, un Jums pēc pēdējās devas lietošanas bija uzlabošanās, pirms nākošās devas lietošanas Jums jānogaida vismaz 12 nedēļas.

Ilaris injicēšana sev vai Ilaris injicēšana pacientam

Ja Jūs esat pacients, kuram ir CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD vai sJIA), vai esat pacienta, kuram ir kāda no šīm slimībām, aprūpētājs, pēc atbilstošas apmācības par pareizu injicēšanas tehniku Jūs varat pats injicēt Ilaris.

- Pacientam vai aprūpētājam un ārstam kopā jānolemj, kurš injicēs Ilaris.
- Ārsts vai medmāsa parādīs, kā injicēt Ilaris.
- Nemēģiniet sev injicēt, ja neesat atbilstoši apmācīts vai neesat pārliecināts, kā to darīt.
- Ilaris 150 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai tiek piegādāts vienreizējas lietošanas flakonā individuālai lietošanai.
- Nekad neizmantojiet atlikušo šķīdumu atkārtoti.

Norādījumus par to, kā injicēt Ilaris, atradīsiet sadaļā “Norādījumi par lietošanu” šīs instrukcijas beigās. Ja Jums rodas kādi jautājumi, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Cik ilgi jālieto Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD vai sJIA):** Jums jāturpina lietot Ilaris tik ilgi, cik teiks ārsts.
- **Podagriskais artrīts:** ja Jums ir podagriskā artrīta lēkme, Jums var tikt ievadīta vienreizēja Ilaris deva. Ja Jums ir atkārtota lēkme, ārsts var apsvērt iespēju Jums ievadīt jaunu Ilaris devu, bet ne ātrāk kā 12 nedēļas pēc iepriekšējās devas saņemšanas.

Ja esat lietojis Ilaris vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ievadāt sev Ilaris vairāk par ieteicamo devu, nekas nopietns nevarētu būt, taču pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Ilaris

Ja Jums ir CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF vai Stilla slimība (AOSD vai sJIA) un esat aizmirsis ievadīt Ilaris devu, injicējiet nākamo devu, līdzko atceraties. Tad konsultējieties ar ārstu, lai vienotos, kad jāinjicē nākamā deva. Pēc tam jāturpina ievadīt injekcijas ar ieteicamo starplaiku – kā iepriekš.

Ja pārtraucat lietot Ilaris

Ilaris lietošanas pārtraukšana var pasliktināt Jūsu stāvokli. Nepārtrauciet Ilaris lietošanu, ja vien to nav norādījis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt smagas. Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja novērojat kādu no zemāk minētajām blakusparādībām:

- drudzis, kas ilgst vairāk nekā 3 dienas vai jebkādi citi simptomi, kas var liecināt par nopietnu infekciju. Tie ietver trīci, drebuļus, nespēku, ēstgribas zudumu, sāpes ķermenī, parasti saistībā ar pēkšņu slimības sākumu, rīkles iekaisumu vai čūlas mutē, klepu, klepu ar gļotu izdalīšanos, sāpēm krūtīs, apgrūtinātu elpošanu, sāpes ausīs, ilgstošas galvassāpes vai lokalizētu ādas apsārtumu, karstumu vai pietūkumu, vai saistaudu iekaisumu (celulītu). Šie simptomi var rasties nopietnas infekcijas, neparastas infekcijas (oportunistiskas infekcijas) dēļ, vai var būt saistīti ar samazinātu balto asins šūnu skaitu (ko sauc par leikopēniju vai neitropēniju). Ja nepieciešams, ārsts var Jums regulāri veikt asins analīzes;
- alerģiskas reakcijas ar izsitumiem un niezi, un iespējams arī nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis, sajūtama sirdsdarbība (sirdsklauves) vai pazemināts asinsspiediens.

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- jebkāda veida infekcijas. Tās var būt:
 - elpceļu infekcijas, piemēram, krūšu kurvja infekcijas, iekaisusi rīkle, iesnas, aizlikts deguns, šķavas, spiediena sajūta vai sāpes vaigu un/vai pieres apvidū ar vai bez drudža (pneimonija, bronhīts, gripa, sinusīts, rinīts, faringīts, tonsillīts, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija);
 - citas infekcijas, piemēram, ausu infekcija, ādas infekcija (cellulīts), sāpes vēderā un slikta dūša (gastroenterīts) un sāpīga vai bieža urinēšana ar vai bez drudža (urīnceļu infekcija);
- sāpes vēdera augšdaļā;
- sāpes locītavās (artralģija);
- samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija);
- nieru funkcionālais tests ar novirzi no normas (samazināts nieru kreatinīna klīrenss, proteīnūrija);
- reakcija injekcijas vietā (piemēram, apsārtums, pietūkums, karstums vai nieze).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- kandidoze – maksts sēnīšu infekcija (vulvovagināla kandidoze);
- reibonis, griešanās sajūta (reibonis vai vertigo);
- sāpes mugurā vai muskuļos;
- vājums vai izteikts nogurums (nespēks, astēnija);
- samazināts balto asins šūnu skaits, kas palīdz cīnīties ar infekciju (neitropēnija);
- triglicerīdu līmeņa izmaiņas asinīs (lipīdu vielmaiņas traucējumi);
- aknu funkcionālo testu rezultātu izmaiņas (paaugstināts transamināžu līmenis) vai paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ar vai bez dzeltenas ādas un acīm (hiperbilirubinēmija).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- grēmas (gastroezofageālā atvēršanas slimība);
- samazināts asins šūnu skaits, kas palīdz novērst asiņošanu (trombocīti).

Ja jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties izstāstiet savam vai Jūsu bērna ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ilaris

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Pēc šķīduma sagatavošanas to ieteicams nekavējoties izlietot. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, šķīdums jāuzglabā ledusskapī (2-8°C temperatūrā) un jāizlieto 24 stundu laikā.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums nav dzidrs vai opalescējošs, vai ka tas satur daļiņas.
- Atlikušais šķīduma daudzums tūlīt pēc injekcijas veikšanas jāiznīcina.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ilaris satur

- Aktīvā viela ir kanakinumabs. Katrā flakonā ir 150 mg kanakinumaba pulvera. Pēc sagatavošanas viens ml šķīduma satur 150 mg kanakinumaba.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 (skatīt 2. punktu).

Ilaris ārējais izskats un iepakojums

- Ilaris pieejams stikla flakonos kā pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (6 ml stikla flakons satur 150 mg).
- Pulveris ir baltā krāsā.
- Ilaris pieejams iepakojumā ar vienu flakonu vai vairāku kastīšu iepakojumā ar četriem iepakojumiem, katrā pa vienam flakonam. Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

Norādījumi par Ilaris pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai lietošanu

Lūdzu, ņemiet vērā, ka injekcijas sagatavošanai nepieciešamas aptuveni 30 minūtes. Skatīt arī 3. punktu "Ilaris injicēšana sev vai Ilaris injicēšana pacientam".

Pirms sagatavošanās uzsākšanas izlasiet šos norādījumus līdz beigām.

Būtiski norādījumi par sagatavošanu

- Atrodiet tīru vietu, kur sagatavot un ievadīt injekciju.
- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz flakona un šļirces. Nelietojiet pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz etiķetes un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Vienmēr izmantojiet jaunas, neatvērtas adatas un šļirces. Centieties nepieskarties adatām un flakona galam.

Savāciet nepieciešamos piederumus

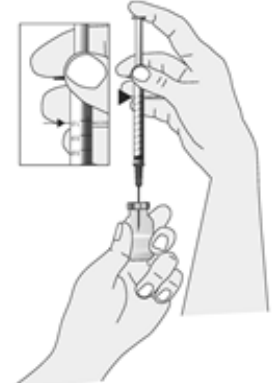
Ir iepakojumā

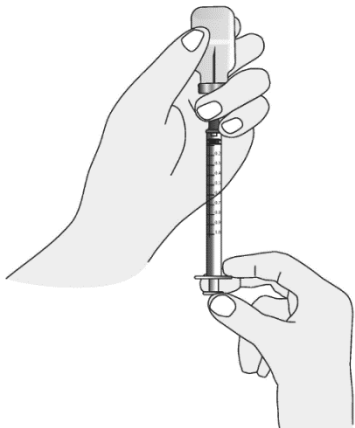
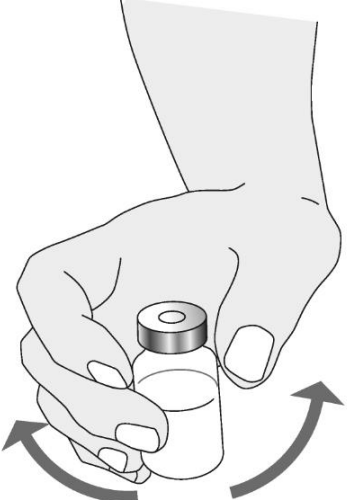
- Viens Ilaris flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai (glabāt ledusskapī).

Nav iepakojumā

- Viens flakons (vai ampula) ar sterilu ūdeni injekcijām ("ūdeni") (istabas temperatūrā).
- Viena 1,0 ml šļirce.
- Viena 18 G x 2 collu (50 mm) adata pulvera šķīdināšanai ("pārliešanas adata").
- Viena 27 G x 0,5 collu (13 mm) adata injicēšanai ("injekcijas adata").
- Spirta salvetes.
- Tīras, sausas kokvilnas salvetes.
- Plāksteris.
- Atbilstoša atkritumu tvertne izlietotajām adatām, šļircei un flakoniem (tvertne asiem priekšmetiem).

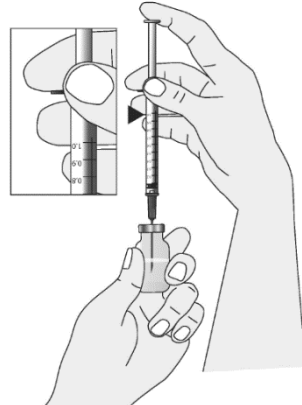
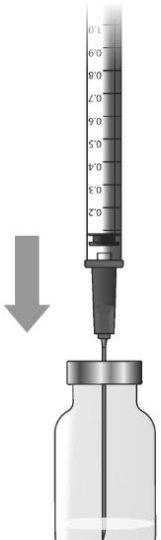
Ilaris samaisīšana

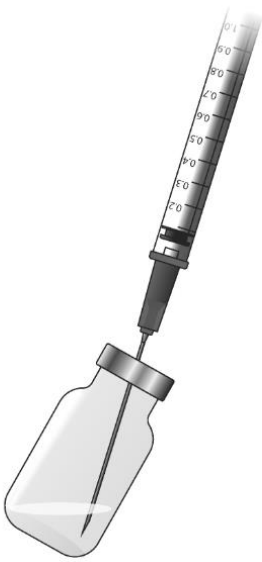
	1. Noņemiet no Ilaris un ūdens flakona vāciņu. Nepieskarieties flakona aizbāžnim. Notīriet aizbāzni ar spirta salveti. 2. Atveriet šļirces un pārliešanas adatas (50 mm adatas) iepakojumu un piestipriniet adatu šļircei. 3. Uzmanīgi noņemiet uzgali no pārliešanas adatas un nolieciet to malā. Atvelciet virzuli līdz galam – līdz 1,0 ml atzīmei, piepildot šļirci ar gaisu. Ieduriet adatu ūdens flakonā cauri gumijas aizbāžņa centram. 4. Lēnām spiediet virzuli līdz galam, līdz gaiss ir flakonā.
---	---

	5. Apgriežiet flakonu kopā ar šļirci otrādi un paceliet acu līmeni. 6. Paskatieties, vai pārļiešanas adatas gals atrodas ūdenī, un lēnām velciet šļircē virzuli uz leju nedaudz pāri 1,0 ml atzīmei. Ja redzat šļircē pūslīšus, izvadiet tos, kā Jums mācījis veselības aprūpes speciālists vai farmaceits. 7. Pārļiecinieties, vai šļircē ir 1,0 ml ūdens, tad izvelciet adatu no flakona. (Flakonā būs palicis ūdens.)
	8. Ieduriet pārļiešanas adatu flakonā ar Ilaris pulveri caur aizbāžņa centru, uzmanoties, lai nepieskartos ne adatai, ne aizbāžnim. Lēnām ievadiet ūdeni flakonā ar Ilaris pulveri. 9. Uzmanīgi izvelciet pārļiešanas adatu no flakona un uzlieciet adatai uzgali, kā Jums norādījis veselības aprūpes speciālists vai farmaceits.
	10. Nepieskaroties gumijas aizbāžnim, lēnām pavirpiniet (nekratiet) flakonu aptuveni 45 grādu leņķī apmēram 1 minūti. Ļaujiet nostāvēties 5 minūtes.

	11. Tagad lēnām apgrieziet flakonu otrādi un atpakaļ desmit reizes, uzmanoties, lai nepieskartos gumijas aizbāžnim. 12. Ļaujiet nostāvēties aptuveni 15 minūtes istabas temperatūrā, lai iegūtu dzidru vai opalescējošu šķīdumu. Nekratiet! Nelietojiet, ja šķīdumā redzamas daļiņas. 13. Paskatieties, vai viss šķīdums ir flakona dibenā. Ja ir kādas pilītes pie aizbāžņa, piesitiet pie flakona sāniem, lai tās nokrātītu. Šķīdumam jābūt dzidram vai opalescējošam un bez redzamām daļiņām. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai viegli dzeltenbrūnu nokrāsū. - Ja nelietojat uzreiz pēc sajaukšanas, šķīdums jāglabā ledusskapī (2°C - 8°C) un jāievada 24 stundu laikā.
---	--

Sagatavošanās injekcijai

	14. Notīriet flakona ar Ilaris šķīdumu gumijas aizbāzni ar jaunu spirta salveti. 15. Atkal noņemiet pārļiešanas adatas uzgali. Atvelciet šļirces virzuli līdz galam – līdz 1,0 ml atzīmei, piepildot šļirci ar gaisu. Ieduriet šļirces adatu flakonā ar Ilaris šķīdumu caur gumijas aizbāžņa centru. Šajā brīdī adatai nav jāatrodas šķīdumā. Lēnām spiediet virzuli līdz galam, kamēr viss gaiss nav ievadīts flakonā. Neievadiet gaisu zālēs.
	16. Negrieziet otrādi flakonu un šļirci, flakonam jāstāv taisni. Ieduriet adatu flakonā līdz galam, līdz tā sasniedz dibenu.

	17. Piesitiet flakonam, lai pārliecinātos, ka šļircē var ievilkt nepieciešamo šķiduma daudzumu. 18. PIEZĪME: nepieciešamais daudzums atkarīgs no ievadāmās devas. Veselības aprūpes speciālists pateiks, kāds ir Jums nepieciešamais daudzums. 19. Lēnām velciet šļirces virzuli līdz pareizajai atzīmei (ievadāmajam daudzumam), piepildot šļirci ar lāris šķidumu. Ja šļircē ir gaisa pūslīši, izvadiet tos kā norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists. Pārliecinieties, vai šļircē ir pareizais šķiduma daudzums. 20. Izvelciet šļirci ar adatu no flakona. (Flakonā var palikt šķidums). Uzlieciet pārliešanas adatu uzgali kā norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists vai farmaceits. Noņemiet pārliešanas adatu no šļirces. Ielieciet pārliešanas adatu tvertnē asajiem priekšmetiem. 21. Atveriet injekcijas adatas iepakojumu un piestipriniet adatu šļircei. Nolieciet šļirci blakus.
---	---

Injicēšana

	22. Izvēlieties injekcijas vietu uz augšstilba, vēdera, augšdelma vai gurna. Neizmantojiet apvidus ar izsitumiem vai bojātu ādu, vai zilumiem vai sacietējumiem. Neinjicējiet rētaudos, jo tad jūs varat nesaņemt visas zāles. Izvairieties injicēt vēnā. 23. Notīriet injekcijas vietu ar jaunu spirta salveti. Ļaujiet vietai nožūt. Noņemiet injekcijas adatas uzgali. 24. Viegli saņemiet ādu injekcijas vietā. Turiet šļirci 90 grādu leņķī un ar vienu vienmērīgu kustību ieduriet adatu taisni līdz galam ādā.
	25. Turiet adatu līdz galam ādā, kamēr lēnām spiežat šļirces virzuli, līdz korpuss ir tukšs. Atlaidiet saņemto ādu un izvelciet adatu. Izmetiet adatu un šļirci asajiem priekšmetiem paredzētajā tvertnē, neuzliekot adai uzgali un to nenoņemot no šļirces.

Pēc injekcijas

	26. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja tek asinis, uzlieciet tīru, sausu kokvilnas salveti un viegli piespiediet 1-2 minūtes, līdz asinis vairs netek. Tad uzlieciet plāksteri.
	27. Drošā veidā atbrīvojieties no adatām un šļirces, iemetot tās asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē vai kā norādījis veselības aprūpes speciālists vai farmaceits. Nekādā gadījumā neizmantojiet šļirces vai adatas atkārtoti. 28. Pareizi izmetiet flakonus ar atlikušo ūdeni un Ilaris šķīdumu (ja tas palicis), kā norādījis veselības aprūpes speciālists vai farmaceits. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Glabājiet asiem priekšmetiem paredzēto tvertni bērniem nepieejamā vietā. Izmetiet to kā norādījis veselības aprūpes speciālists vai farmaceits.