BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ilaris 150 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 150 mg canakinumab*.

Na bereiding bevat iedere ml oplossing 150 mg canakinumab.

* humaan monoklonaal antilichaam geproduceerd in muizenmyeloma Sp2/0 cellen door middel van recombinant-DNA-technologie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Periodieke koortssyndromen

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende auto-inflammatoire periodieke koortssyndromen bij volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder:

Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen
Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS), waaronder:
- Muckle-Wells syndroom (MWS),
- “Neonatal-onset multisystem inflammatory disease” (NOMID) / “chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome” (CINCA),
- Ernstige vormen van “familial cold autoinflammatory syndrome” (FCAS) / familiaire koude urticaria (FCU) die meer tekenen en symptomen vertonen dan de door kou geïnduceerde urticariële huiduitslag.

Tumor necrosis factor-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS)
Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van tumor necrosis factor (TNF)-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS).

Hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD)
Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD).

Familiaire mediterrane koorts (FMF)
Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van familiaire mediterrane koorts (FMF). Ilaris dient zo nodig in combinatie met colchicine te worden gegeven.

Ilaris is ook geïndiceerd voor de behandeling van:

Ziekte van Still

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van actieve ziekte van Still, waaronder de ziekte van Still op volwassen leeftijd (*adult-onset Still's disease*, AOSD) en systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA), bij patiënten van 2 jaar en ouder die een ontoereikende respons hadden op voorgaande behandeling met *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID's) en systemische corticosteroïden. Ilaris kan als monotherapie worden gegeven of in combinatie met methotrexaat.

Jichtartritis

Ilaris is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van volwassen patiënten met frequente aanvallen van jichtartritis (ten minste 3 aanvallen in de voorgaande 12 maanden) bij wie non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) en colchicine gecontra-indiceerd zijn, niet worden verdragen of geen adequate respons geven, en bij wie herhaalde kuren met corticosteroïden niet geschikt zijn (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en de ziekte van Still moet behandeling gestart worden door en onder toezicht staan van een gespecialiseerde arts, die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van de betreffende indicatie.

Voor jichtartritis dient de arts ervaring te hebben met het gebruik van biologische geneesmiddelen en moet Ilaris worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

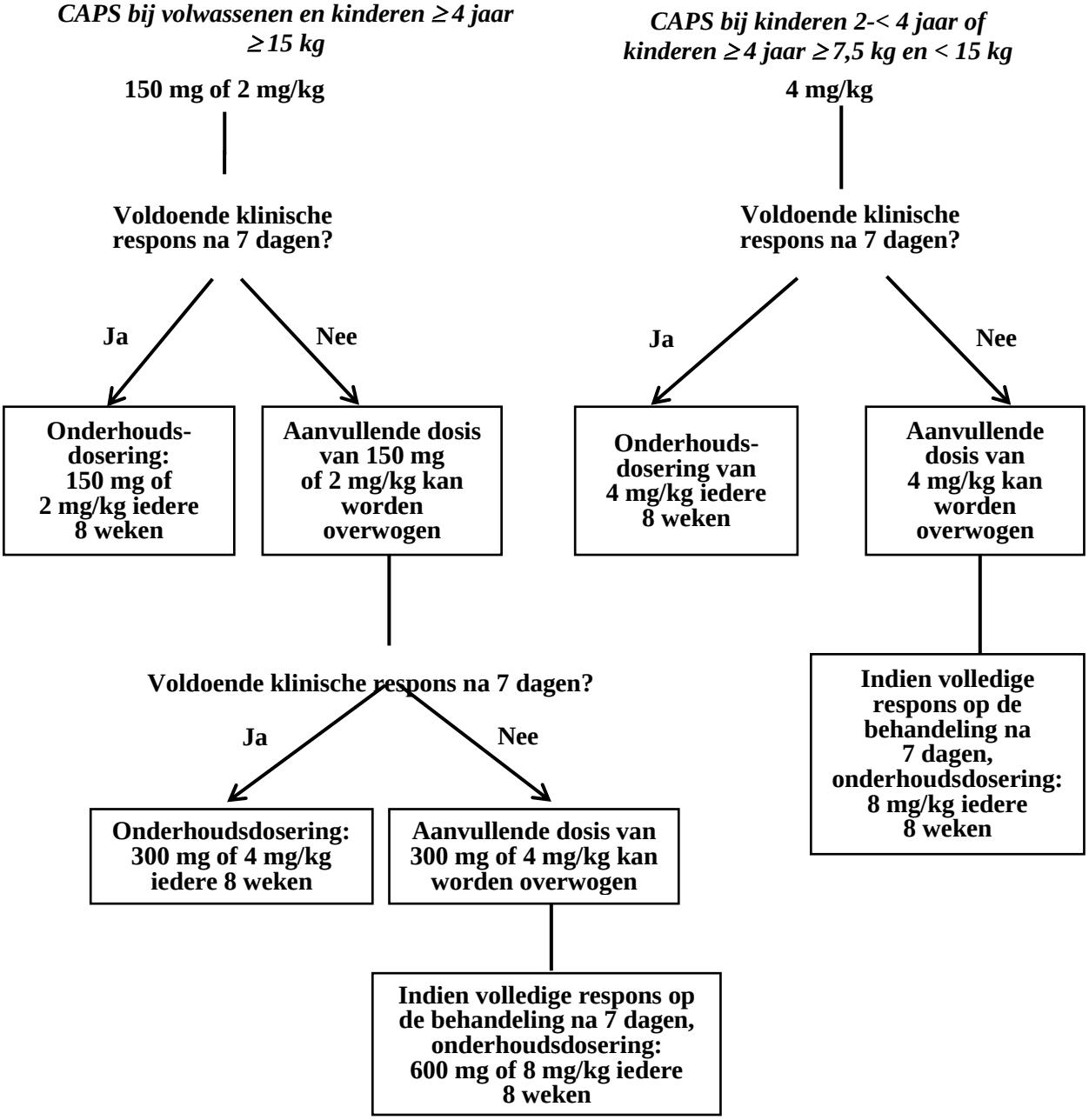
CAPS: Volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder
De aanbevolen startdosis van canakinumab voor CAPS-patiënten is:
Volwassenen, jongeren en kinderen in de leeftijd van ≥ 4 jaar:
– 150 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg
– 2 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 15 kg en ≤ 40 kg
– 4 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 7,5 kg en < 15 kg
Kinderen in de leeftijd van 2 tot < 4 jaar:
– 4 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 7,5 kg

Deze dosis wordt iedere acht weken toegediend als een enkelvoudige dosering via subcutane injectie.

Indien bij patiënten met een startdosis van 150 mg of 2 mg/kg geen voldoende klinische respons (verdwijnen van huiduitslag en andere gegeneraliseerde ontstekingssymptomen) is bereikt 7 dagen na de start van de behandeling, kan een tweede dosis canakinumab van 150 mg of 2 mg/kg overwogen worden. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling bereikt is, dient het geïntensiveerde doseringsregime van 300 mg of 4 mg/kg iedere 8 weken te worden aangehouden. Indien 7 dagen na deze verhoogde dosis geen voldoende respons is bereikt, kan een derde dosis canakinumab van 300 mg of 4 mg/kg worden overwogen. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling is bereikt, dient het aanhouden van het geïntensiveerde doseringsregime van 600 mg of 8 mg/kg iedere 8 weken te worden overwogen, gebaseerd op de individuele klinische beoordeling.

Indien bij patiënten met een startdosis van 4 mg/kg geen voldoende klinische respons is bereikt 7 dagen na de start van de behandeling, kan een tweede dosis canakinumab van 4 mg/kg worden overwogen. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling bereikt is, dient het aanhouden van het geïntensiveerde doseringsregime van 8 mg/kg iedere 8 weken te worden overwogen, gebaseerd op de individuele klinische beoordeling.

De klinische ervaring met doseringsintervallen van minder dan 4 weken of met doses van meer dan 600 mg of 8 mg/kg is beperkt.



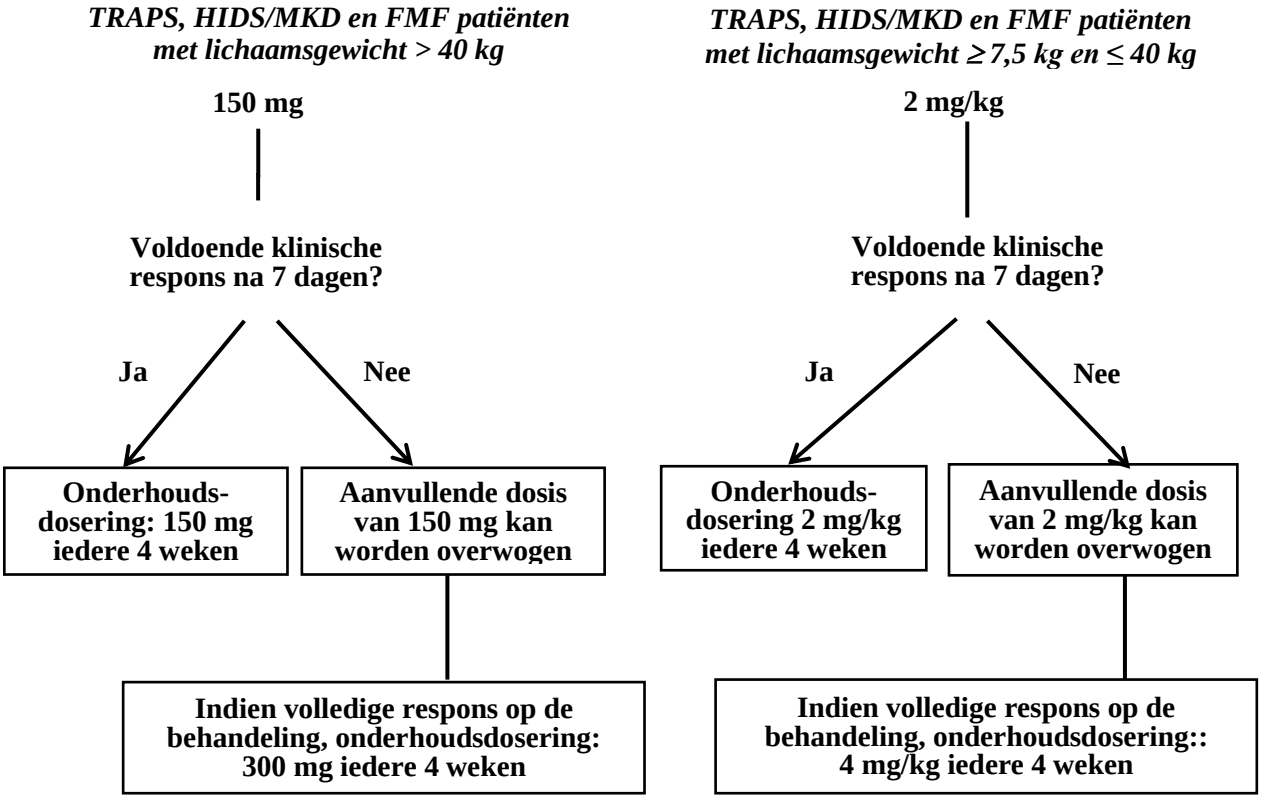
TRAPS, HIDS/MKD en FMF: Volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder
De aanbevolen startdosis van canakinumab voor patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF is:

- 150 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg
- 2 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 7,5 kg en ≤ 40 kg

Deze dosis wordt iedere 4 weken toegediend als een enkelvoudige dosering via subcutane injectie.

Indien 7 dagen na de start van de behandeling geen voldoende klinische respons is bereikt, kan een tweede dosis canakinumab van 150 mg of 2 mg/kg worden overwogen. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling is bereikt, dient het geïntensiveerde doseringsregime van 300 mg (of 4 mg/kg voor patiënten met een gewicht ≤ 40 kg) iedere 4 weken te worden aangehouden.

Voortzetting van de behandeling met canakinumab bij patiënten zonder klinische verbetering dient door de behandelend arts opnieuw te worden overwogen.



Ziekte van Still (SJIA en AOSD)
De aanbevolen dosis van canakinumab voor patiënten met de ziekte van Still met een lichaamsgewicht ≥ 7,5 kg is 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) iedere vier weken toegediend via subcutane injectie. Voortgezette behandeling met canakinumab bij patiënten zonder klinische verbetering moet worden heroverwogen door de behandelend arts.

Jichtartritis
Behandeling van hyperurikemie met geschikte urinezuurverlagende therapie (ULT) dient te worden gestart of geoptimaliseerd. Canakinumab dient te worden gebruikt ten tijde van een aanval van jichtartritis.

De aanbevolen dosis canakinumab voor volwassen patiënten met jichtartritis is 150 mg subcutaan toegediend als een enkelvoudige dosis tijdens een aanval. Voor een maximaal effect dient canakinumab zo snel mogelijk na de start van de aanval van jichtartritis te worden toegediend.

Patiënten die niet reageren op de eerste behandeling dienen niet te worden herbehandeld met canakinumab. Bij patiënten die reageren en herbehandeling nodig hebben, dient er een tussentijd van ten minste 12 weken te zijn voordat een nieuwe dosis canakinumab toegediend mag worden (zie rubriek 5.2).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF
De veiligheid en werkzaamheid van canakinumab bij patiënten met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

SJIA
De veiligheid en werkzaamheid van canakinumab bij SJIA-patiënten jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Jichtartritis
Er is geen relevante toepassing van canakinumab bij pediatrische patiënten voor de indicatie jichtartritis.

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing vereist.

Leverfunctiestoornis
Canakinumab is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Nierfunctiestoornis
Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Klinische ervaring bij dergelijke patiënten is echter beperkt.

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.
Geschikte injectieplaatsen zijn: bovenbeen, buik, bovenarm of billen. Het wordt aangeraden om bij iedere injectie een andere injectieplaats te kiezen om pijn te voorkomen. Vermijd beschadigde huid en plekken die gekneusd zijn of plekken met huiduitslag. Vermijd injectie in littekenweefsel aangezien dit tot een te lage blootstelling aan canakinumab zou kunnen leiden.

Elke injectieflacon is voor eenmalig gebruik door één patiënt, voor een enkele dosis.

Na de juiste training van de correcte injectietechniek mogen patiënten of hun verzorgers canakinumab injecteren als de arts vaststelt dat het geschikt is en als medische nazorg wordt gegeven waar nodig (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Canakinumab wordt in verband gebracht met een verhoogde incidentie van ernstige infecties. Daarom dienen patiënten gedurende en na behandeling met canakinumab zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van infecties. Artsen moeten voorzichtigheid betrachten als ze canakinumab toedienen aan patiënten met infecties, een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties.

Behandeling van CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en de ziekte van Still (SJIA en AOSD)
Canakinumab dient niet te worden gestart of voortgezet bij patiënten tijdens een actieve infectie die medische interventie vereist.

Behandeling van jichtartritis
Canakinumab dient niet te worden toegediend tijdens een actieve infectie.

Gelijktijdig gebruik van canakinumab met tumornecrosefactor (TNF)-remmers wordt niet aanbevolen, omdat dit het risico op ernstige infecties kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Enkele gevallen van ongebruikelijke of opportunistische infecties (waaronder aspergillose, atypische mycobacteriële infecties, herpes zoster) zijn gemeld tijdens de behandeling met canakinumab. Het oorzakelijke verband tussen canakinumab en deze gevallen kan niet worden uitgesloten.

Screening op tuberculose

Bij ongeveer 12% van de CAPS-patiënten bij wie in klinische studies een gezuiverd eiwitderivaat (PPD)-huidtest gedaan is, leverden vervolgtesten tijdens behandeling met canakinumab een positief testresultaat op zonder dat er klinisch bewijs was voor een latente of actieve tuberculose-infectie.

Het is onbekend of het gebruik van interleukine-1 (IL-1)-remmers, zoals canakinumab, het risico op reactivering van tuberculose vergroot. Voor de start van de behandeling moeten alle patiënten geëvalueerd worden op zowel een actieve als een latente tuberculose-infectie. Met name bij volwassen patiënten dient deze evaluatie een gedetailleerde medische voorgeschiedenis te bevatten. De geschikte screeningstesten (bijv. tuberculinehuidtest, interferon gamma release assay of een röntgenfoto van de borstkas) dienen bij alle patiënten te worden uitgevoerd (lokale richtlijnen kunnen van toepassing zijn). Patiënten moeten streng gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van tuberculose gedurende en na de behandeling met canakinumab. Alle patiënten moeten geïnstrueerd worden om medisch advies te vragen, wanneer zich tekenen of symptomen voordoen die mogelijk op tuberculose wijzen (bijv. aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, lichte koorts) tijdens de behandeling met canakinumab. In het geval van een conversie van een negatieve naar een positieve PPD-test dient, met name bij patiënten met een hoog risico, een alternatieve manier van screening op een tuberculose-infectie overwogen te worden.

Neutropenie en leukopenie

Neutropenie (absoluut aantal neutrofielen [ANC] < 1,5 $x10^9$/l) en leukopenie zijn gezien bij geneesmiddelen die IL-1 remmen, waaronder canakinumab. Behandeling met canakinumab mag niet gestart worden bij patiënten met neutropenie of leukopenie. Het wordt aanbevolen om de aantallen witte bloedcellen (WBC) inclusief de aantallen neutrofielen vast te stellen alvorens met de behandeling te starten en nogmaals na 1 tot 2 maanden. Voor chronische of herhaalde behandelingen wordt tevens aanbevolen om de aantallen WBC’s regelmatig te bepalen gedurende de behandeling.

Als een patiënt neutropenisch of leukopenisch wordt, moet het aantal WBC's nauwkeurig gecontroleerd worden en dient overwogen te worden om de behandeling te beëindigen.

Maligniteiten

Gevallen van maligniteiten zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met canakinumab. Het risico op het ontwikkelen van maligniteiten met een anti-interleukine (IL)-1 behandeling is onbekend.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties bij de behandeling met canakinumab zijn gemeld. De meerderheid van deze gevallen was mild qua ernst. Tijdens de klinische ontwikkeling van canakinumab bij meer dan 2.600 patiënten werden geen anafylactoïde of anafylactische reacties gemeld die toe te schrijven waren aan behandeling met canakinumab. Het risico op ernstige overgevoeligheidsreacties, dat niet ongewoon is voor injecteerbare eiwitten, kan echter niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Leverfunctie

Er zijn voorbijgaande en asymptomatische gevallen van verhogingen van serumtransaminases of bilirubine gemeld in klinische studies (zie rubriek 4.8).

Vaccinaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het risico op secundaire transmissie van een infectie door levende (verzwakte) vaccins bij patiënten die canakinumab krijgen. Daarom dienen levende vaccins niet samen met canakinumab gegeven te worden tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.5).

Voor de start van de behandeling met canakinumab wordt aanbevolen dat volwassen en pediatrische patiënten alle vaccinaties krijgen, zoals van toepassing, waaronder het pneumococcenvaccin en geïnactiveerd influenzavaccin (zie rubriek 4.5).

Mutatie in het NLRP3 gen bij patiënten met CAPS

Klinische ervaring bij patiënten met CAPS zonder een bevestigde mutatie in het NLRP3 gen is beperkt.

Macrofaagactivatiesyndroom bij patiënten met de ziekte van Still (SJIA en AOSD)

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met reumatische aandoeningen, in het bijzonder bij de ziekte van Still. Wanneer MAS optreedt of wordt vermoed, dient zo spoedig mogelijk het onderzoek en de behandeling te worden gestart. Artsen dienen oplettend te zijn bij symptomen van infectie of verergering van de ziekte van Still aangezien dit bekende veroorzakers zijn van MAS. Gebaseerd op de ervaring uit klinische studies lijkt canakinumab niet de incidentie van MAS te verhogen bij patiënten met de ziekte van Still, maar definitief uitsluitsel kan niet worden gegeven.

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is zelden gemeld bij patiënten die met Ilaris werden behandeld, voornamelijk bij patiënten met systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA). Patiënten met DRESS moeten mogelijk in een ziekenhuis worden opgenomen, omdat deze aandoening fataal kan zijn. Als er tekenen en symptomen van DRESS optreden en er geen alternatieve etiologie kan worden vastgesteld, mag Ilaris niet opnieuw worden toegediend en moet een andere behandeling worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties tussen canakinumab en andere geneesmiddelen zijn niet in formele studies onderzocht.

Een verhoogde incidentie van ernstige infecties is in verband gebracht met de toediening van een andere IL-1-blokker in combinatie met TNF-remmers. Gebruik van canakinumab met TNF-remmers wordt niet aanbevolen, omdat dit het risico op ernstige infecties kan verhogen.

De expressie van CYP450-enzymen in de lever kan onderdrukt worden door cytokinen, zoals interleukine-1 bèta (IL-1 bèta), die chronische ontsteking stimuleren. De expressie van CYP450 kan daarom omgekeerd worden als een potente cytokine-remmende behandeling, zoals canakinumab geïntroduceerd wordt. Dit is klinisch relevant voor CYP450 substraten met een smalle therapeutische index waar de dosering individueel wordt aangepast. Bij de start van canakinumab bij patiënten die behandeld worden met dit type geneesmiddel dient een therapeutische controle van het effect of van de concentratie van het werkzaam bestanddeel uitgevoerd te worden en de individuele dosering van het geneesmiddel aangepast te worden zoals noodzakelijk.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van levende vaccinatie of de secundaire transmissie van een infectie door levende vaccins op patiënten die canakinumab krijgen. Daarom dienen levende vaccins niet samen met canakinumab gegeven te worden tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's. Mocht vaccinatie met levende vaccins geïndiceerd zijn na start van de behandeling met canakinumab, dan wordt het aanbevolen om minstens 3 maanden na de laatste canakinumab injectie en tot voor de volgende injectie te wachten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van een onderzoek bij gezonde volwassen proefpersonen toonden aan dat een enkele dosis van canakinumab 300 mg geen effect had op de inductie en persistentie van antilichaamresponsen na vaccinatie met influenzavaccins of met meningokokkenvaccins gebaseerd op geglycosyleerd eiwit.

De resultaten van een 56 weken durend open-label onderzoek bij CAPS-patiënten van 4 jaar en jonger toonden aan dat alle patiënten die niet-levende, standaard jeugdvaccinaties hadden gekregen beschermende antilichaamniveaus ontwikkelden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

<u>Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen</u>

Vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met canakinumab en tot en met 3 maanden na de laatste dosis.

<u>Zwangerschap</u>

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van canakinumab bij zwangere vrouwen. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het risico voor de foetus/moeder is onbekend. Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger willen worden, dienen daarom alleen na een grondige baten-risicobeoordeling behandeld te worden.

De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat canakinumab de placenta passeert en in de foetus aangetoond kan worden. Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar, maar aangezien canakinumab een immunoglobuline klasse G (IgG1) is, wordt transplacentaire overgang bij de mens verwacht. De klinische gevolgen hiervan zijn onbekend. Toediening van levende vaccins aan pasgeborenen die *in utero* zijn blootgesteld aan canakinumab, wordt echter niet aanbevolen gedurende 16 weken volgend op de moeders laatste dosis canakinumab voor de geboorte. Vrouwen die tijdens de zwangerschap canakinumab hebben gekregen, moeten de instructie krijgen om de arts van de baby in te lichten voordat er vaccinaties worden gegeven aan hun pasgeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of canakinumab in de moedermelk uitgescheiden wordt. Het besluit om borstvoeding te geven tijdens de behandeling met canakinumab dient daarom alleen na een grondige baten-risicobeoordeling genomen te worden.

Dierstudies hebben aangetoond dat een muizen-anti-muizen IL-1 bèta antilichaam geen ongewenste effecten had op de ontwikkeling bij zogende muizenpuppies en dat het antilichaam aan hen doorgegeven werd (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Formele studies naar het mogelijke effect van canakinumab op de vruchtbaarheid van de mens zijn niet uitgevoerd. Canakinumab had geen effect op de mannelijke vruchtbaarheidsparameters bij zijde-apen (*C. jacchus*). Een muizen-anti-muizen IL-1 bèta antilichaam had geen ongewenste effecten op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke muizen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ilaris heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Behandeling met Ilaris kan leiden tot duizeligheid/vertigo of asthenie (zie rubriek 4.8). Patiënten die dergelijke klachten ondervinden tijdens de behandeling met Ilaris moeten wachten tot dit volledig verdwenen is, alvorens te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren infecties voornamelijk van de bovenste luchtwegen. Er werd geen effect op het soort of de frequentie van bijwerkingen waargenomen bij langdurige behandeling.

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met canakinumab (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Opportunistische infecties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met canakinumab (zie rubriek 4.4).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentiecategorie met de meest voorkomende eerst. De frequentiecategorieën worden gedefinieerd gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

MedDRA systeem/orgaan-klasse	**Indicaties:** **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, jichtartritis**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Luchtweginfecties (waaronder pneumonie, bronchitis, influenza, virale infectie, sinusitis, rhinitis, faryngitis, tonsillitis, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie) Oorinfectie Cellulitis Gastro-enteritis Urineweginfectie
Vaak	Vulvovaginale candidiasis
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid /vertigo
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Bovenbuikpijn[1]
Soms	Gastro-oesofageale refluxziekte[2]
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Reactie op plaats van injectie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Arthralgie[1]
Vaak	Pijn aan het skeletspierstelsel[1] Rugpijn[2]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid/asthenie[2]
Onderzoeken	
Zeer vaak	Renale creatinineklaring verminderd[1,3] Proteïnurie[1,4] Leukopenie[1,5]
Vaak	Neutropenie[5]
Soms	Aantal bloedplaatjes verlaagd[5]

[1] Bij SJIA
[2] Bij jichtartritis
[3] Gebaseerd op geschatte creatinineklaring, meestal van voorbijgaande aard
[4] Meestal zichtbaar als tijdelijke sporen tot 1+-positief bij dipstick test op urineproteïne
[5] Zie verdere informatie hieronder

Ziekte van Still (SJIA en AOSD)

SJIA gepoolde analyse en AOSD
Een totaal van 445 SJIA-patiënten in de leeftijd van 2 tot < 20 jaar ontving canakinumab in klinische studies, inclusief 321 patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar, 88 patiënten in de leeftijd van 12 tot < 16 jaar en 36 patiënten in de leeftijd van 16 tot < 20 jaar. Een gepoolde veiligheidsanalyse van alle SJIA patiënten liet zien dat in de subgroep van jongvolwassen SJIA-patiënten in de leeftijd van 16 tot < 20 jaar het veiligheidsprofiel van canakinumab overeenkwam met dat van SJIA-patiënten jonger dan 16 jaar. Het veiligheidsprofiel van canakinumab met AOSD-patiënten is vergelijkbaar met wat geobserveerd was met SJIA-patiënten in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (GDE01T) met 36 volwassen patiënten (in de leeftijd van 22 tot 70 jaar).

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Langetermijngegevens en laboratoriumafwijkingen bij patiënten met CAPS
Gedurende klinische studies met canakinumab bij CAPS-patiënten namen de gemiddelde waarden voor hemoglobine toe en namen de gemiddelde waarden voor witte bloedcellen, neutrofielen en bloedplaatjes af.

Verhogingen van transaminases zijn zelden gezien bij CAPS-patiënten.

Asymptomatische en lichte verhogingen van serumbilirubine zijn gezien bij CAPS-patiënten die met Ilaris behandeld werden zonder gelijktijdige verhogingen van transaminases.

In de langdurige, open-label onderzoeken met dosisverhoging werden gevallen van infecties (gastro-enteritis, luchtweginfectie, bovensteluchtweginfectie), braken en duizeligheid vaker gemeld bij de groep met een dosering van 600 mg of 8 mg/kg dan bij groepen met een andere dosering.

Laboratoriumafwijkingen bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF
Neutrofielen
Hoewel ≥ graad 2 dalingen in het aantal neutrofielen voorkwam bij 6,5% van de patiënten (vaak) en graad 1 dalingen bij 9,5% van de patiënten voorkwam, zijn de dalingen meestal van voorbijgaande aard en is met neutropenie-geassocieerde infectie niet als een bijwerking vastgesteld.

Bloedplaatjes
Hoewel dalingen in het bloedplaatjesaantal (≥ graad 2) voorkwam bij 0,6% van de patiënten, is bloeding niet vastgesteld als een bijwerking. Lichte en voorbijgaande graad 1 dalingen in het aantal bloedplaatjes kwam bij 15,9% van de patiënten voor zonder een verband met bijwerkingen van bloedingen.

Laboratoriumafwijkingen bij patiënten met SJIA
Hematologie
In het totale SJIA-programma werden tijdelijk verlaagde aantallen witte bloedcellen (WBC) ≤ 0,8xLLN gemeld bij 33 patiënten (16,5%).

In het totale SJIA-programma werden bij 12 patiënten (6,0%) voorbijgaande dalingen in absoluut aantal neutrofielen (ANC) tot minder dan 1 $x10^9$/l gemeld.

In het totale SJIA-programma werden bij 19 patiënten (9,5%) voorbijgaande dalingen in het bloedplaatjesaantal (<LLN) waargenomen.

ALAT/ASAT
In het totale SJIA-programma werden bij 19 patiënten (9,5%) een hoge ALAT en/of ASAT van > 3x bovengrens van normaal (ULN) gemeld.

Laboratoriumafwijkingen bij patiënten met jichtartritis
Hematologie
Verlaagde aantallen witte bloedcellen (WBC) ≤0,8x de ondergrens van de normaalwaarde (LLN) werden gemeld bij 6,7% van de patiënten behandeld met canakinumab vergeleken met 1,4% behandeld met triamcinolonacetonide. Dalingen in het absoluut aantal neutrofielen (ANC) tot minder dan 1 $x10^9$/l werden gemeld bij 2% van de patiënten in de vergelijkende studies. Geïsoleerde gevallen van ANC <0,5 $x10^9$/l werden ook waargenomen (zie rubriek 4.4).

Lichte (<LLN en >75 $x10^9$/l) en voorbijgaande dalingen in het bloedplaatjesaantal werden met een hogere incidentie (12,7%) waargenomen met canakinumab in de actief-gecontroleerde klinische studies vergeleken met de comparator (7,7%) bij patiënten met jichtartritis.

Urinezuur
Stijgingen in de urinezuurspiegel (0,7 mg/dl na 12 weken en 0,5 mg/dl na 24 weken) werden na behandeling met canakinumab waargenomen in vergelijkende studies bij jichtartritis. In een andere studie bij patiënten die begonnen met ULT werden geen stijgingen in urinezuur waargenomen. Urinezuurstijgingen werden niet gevonden in klinische studies bij patiëntgroepen zonder jichtartritis (zie rubriek 5.1).

ALAT/ASAT
Gemiddelde en mediane stijgingen in alanineaminotransferase (ALAT) van respectievelijk 3,0 U/l en 2,0 U/l en in aspartaataminotransferase (ASAT) van respectievelijk 2,7 U/l en 2,0 U/l van de uitgangssituatie tot het eind van de studie, werden waargenomen bij de groepen behandeld met canakinumab vergeleken met de groep(en) behandeld met triamcinolonacetonide. De incidentie van klinisch significante veranderingen (≥3x de bovengrens van de normaalwaarde) was hoger bij patiënten behandeld met triamcinolonacetonide (2,5% voor zowel ASAT als ALAT) vergeleken met patiënten behandeld met canakinumab (1,6% voor ALAT en 0,8% voor ASAT).

Triglyceriden
In actief-gecontroleerde jichtartritis-studies was er een gemiddelde stijging in triglyceriden van 33,5 mg/dl bij patiënten behandeld met canakinumab vergeleken met een geringe daling van -3,1 mg/dl met triamcinolonacetonide. De incidentie van patiënten met triglyceridestijgingen >5x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) was 2,4% met canakinumab en 0,7% met triamcinolonacetonide. De klinische betekenis van deze waarneming is niet bekend.

Langetermijngegevens uit observationeel onderzoek

Een totaal van 243 CAPS-patiënten (85 pediatrische patiënten in de leeftijd van ≥ 2 tot ≤ 17 jaar en 158 volwassen patiënten van ≥ 18 jaar) werden behandeld met canakinumab in de normale klinische praktijk in een langetermijn registerstudie (gemiddelde duur van blootstelling aan canakinumab van 3,8 jaar). Het waargenomen veiligheidsprofiel van canakinumab na langetermijnbehandeling in deze setting kwam overeen met wat waargenomen is in interventionele studies bij CAPS-patiënten.

Pediatrische patiënten

Er waren 80 pediatrische CAPS-patiënten (2-17 jaar) die canakinumab kregen in de interventionele onderzoeken. Over het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in het veiligheids- en tolerantieprofiel van canakinumab bij pediatrische patiënten in vergelijking met de algemene CAPS-populatie (bestaande uit volwassen en pediatrische patiënten, N=211), met inbegrip van de totale frequentie en ernst van de infectieuze episoden. Bovensteluchtweginfecties waren de meest frequent gemelde gevallen van infectie.

Daarnaast werden 6 pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar beoordeeld in een kleinschalig, open-label klinisch onderzoek. Het veiligheidsprofiel van canakinumab bleek vergelijkbaar te zijn met dat bij patiënten van 2 jaar en ouder.

Er waren 102 patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF (2-17 jaar) die canakinumab kregen in een 16 weken durende studie. Over het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van canakinumab bij pediatrische patiënten in vergelijking met de algemene populatie.

Oudere patiënten

Er is geen significant verschil in het veiligheidsprofiel waargenomen bij patiënten in de leeftijd van ≥65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Gerapporteerde gevallen van overdosering zijn beperkt. In vroege klinische studies kregen patiënten en gezonde vrijwilligers doses tot 10 mg/kg intraveneus of subcutaan toegediend zonder aanwijzingen voor acute toxiciteit.

In geval van een overdosering wordt het aanbevolen om de patiënt te monitoren op enige tekenen of symptomen van bijwerkingen en om onmiddellijk met passende symptomatische behandeling te beginnen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC08.

Werkingsmechanisme

Canakinumab is een humaan monoklonaal anti-humaan interleukine-1 bèta (IL-1 bèta) antilichaam van het IgG1/κ isotype. Canakinumab bindt met hoge affiniteit specifiek aan humaan IL-1 bèta en neutraliseert de biologische activiteit van humaan IL-1 bèta door de interactie met IL-1 receptoren te blokkeren en daardoor IL-1 bèta-geïnduceerde genactivatie en de productie van ontstekingsmediatoren te voorkomen.

Farmacodynamische effecten

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF
In klinische studies laten patiënten met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF, die een ongecontroleerde overproductie van IL-1 bèta hebben, een snelle en aanhoudende respons op de behandeling met canakinumab zien, bijvoorbeeld laboratoriumparameters zoals hoog C-reactief proteïne (CRP) en serumamyloïd A (SAA), hoge aantallen neutrofielen en trombocyten, en leukocytose normaliseerden snel.

Ziekte van Still (SJIA en AOSD)
De ziekte van Still op volwassen leeftijd en systemische juveniele idiopathische artritis zijn ernstige auto-inflammatoire ziekten, gedreven door pro-inflammatoire cytokines van het aangeboren immuunsysteem waarvan IL-1 bèta een belangrijke is.

Algemene kenmerken van SJIA en AOSD omvatten koorts, rash, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, polyserositis en artritis. Behandeling met canakinumab resulteerde in een snelle en aanhoudende verbetering van zowel de articulaire als de systemische kenmerken van SJIA met een significante afname van het aantal ontstoken gewrichten, het snel verdwijnen van koorts en een afname van de acute fase reactanten bij de meerderheid van de patiënten (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid).

Jichtartritis
Een aanval van jichtartritis wordt veroorzaakt door urinezuurkristallen (mononatriumuraatmonohydraat) in het gewricht en het omliggende weefsel waardoor residerende macrofagen geactiveerd worden tot de productie van IL-1 bèta via het “NALP3-inflammasoom” complex. Activatie van macrofagen en gelijktijdige overproductie van IL-1 bèta leidt tot een acute pijnlijke ontstekingsreactie. Andere activatoren van het natuurlijke immuunsysteem, zoals endogene agonisten van toll-like receptoren, kunnen bijdragen aan de transcriptionele activatie van het IL-1 bèta gen waardoor een aanval van jichtartritis wordt geïnitieerd. Volgend op behandeling met canakinumab verdwijnen de inflammatoire markers CRP of SAA en verschijnselen van acute ontsteking (bijv. pijn, zwelling, roodheid) in het aangedane gewricht snel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

CAPS
De werkzaamheid en veiligheid van canakinumab zijn bij in totaal 211 volwassen en pediatrische patiënten met een variërende mate van ernst van de ziekte en verschillende CAPS-fenotypen (waaronder FCAS/FCU, MWS en NOMID/CINCA) aangetoond. Alleen patiënten met een bevestigde NLRP3 mutatie waren geïncludeerd in de hoofdstudie.

In de fase I/II-studie had de behandeling met canakinumab een snel effect; de symptomen verdwenen of verbeterden op klinisch significante wijze binnen één dag na dosering. Laboratoriumparameters zoals een hoog CRP en SAA, hoge aantallen neutrofielen en bloedplaatjes normaliseerden snel binnen enkele dagen na injectie met canakinumab.

De hoofdstudie bestond uit een 48 weken durende, drie delen omvattende multicenter studie, bestaande uit een 8 weken durende open-label periode (Deel I), een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onthoudingsperiode (Deel II), gevolgd door een 16 weken durende open-label periode (Deel III). Het doel van de studie was om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van canakinumab (150 mg of 2 mg/kg iedere 8 weken) te beoordelen bij patiënten met CAPS.

- Deel I: Een volledige klinische respons en biomarkerrespons op canakinumab (gedefinieerd als de samenstelling van de algemene beoordeling door de arts van de auto-inflammatoire ziekte en huidziekte ≤ minimaal en CRP of SAA waarden < 10 mg/liter) was bij 97% van de patiënten waargenomen en verscheen binnen 7 dagen na start van de behandeling. Er werden significante verbeteringen bij de klinische beoordeling van de auto-inflammatoire ziekte-activiteit door de arts gezien: algemene beoordeling van de auto-inflammatoire ziekte-activiteit, beoordeling van de huidziekte (urticariële huiduitslag), artralgie, myalgie, hoofdpijn/migraine, conjunctivitis, vermoeidheid/malaise, beoordeling van andere gerelateerde symptomen en de beoordeling van de symptomen door de patiënt.

- Deel II: In de onthoudingsperiode van de hoofdstudie was het primaire eindpunt gedefinieerd als het deel van de patiënten met een terugval/opvlamming van de ziekte: geen (0%) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar canakinumab kreeg een opvlamming, vergeleken met 81% van de patiënten die gerandomiseerd waren naar de placebo.

- Deel III: Patiënten die in Deel II behandeld waren met de placebo en die een opvlamming hadden gekregen, kregen na toetreding in de open-label extensie met canakinumab opnieuw een klinische en serologische respons en behielden deze.

Tabel 2 Samenvatting in tabelvorm van de werkzaamheid in de fase III-studie, cruciale placebogecontroleerde onthoudingsperiode (Deel II)

Fase III-studie, cruciale placebogecontroleerde onthoudingsperiode (Deel II)			
	Canakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-waarde
Primair eindpunt (opflakkering)			
Deel van de patiënten met opflakkering van de ziekte in Deel II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Inflammatoire markers*			
C-reactief proteïne, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Serumamyloïd A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* gemiddelde (mediane) verandering vanaf het begin van Deel II			

Twee open-label, niet-gecontroleerde, langdurige fase III-onderzoeken werden uitgevoerd. Eén betrof een onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van canakinumab bij patiënten met CAPS. De totale duur van de behandeling varieerde van 6 maanden tot 2 jaar. Het andere was een open-label onderzoek met canakinumab om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen bij Japanse patiënten met CAPS gedurende 24 weken, met een verlengingsfase tot en met 48 weken. Het primaire doel was om te beoordelen hoeveel patiënten geen terugval hadden gehad in week 24, onder wie de patiënten bij wie de dosering was verhoogd.

In de voor deze twee onderzoeken samengevoegde analyse m.b.t. de werkzaamheid, bereikte 65,6% van de patiënten die niet eerder met canakinumab waren behandeld een volledige respons bij 150 mg of 2 mg/kg, terwijl 85,2% van de patiënten een volledige respons bereikte bij elke dosering. Van de patiënten die behandeld werden met 600 mg of 8 mg/kg (of nog meer), bereikte 43,8% een volledige respons. Patiënten van 2 tot < 4 jaar bereikten minder vaak een volledige respons (57,1%) dan oudere pediatrische en volwassen patiënten. Van de patiënten die een volledige respons bereikten, behield 89,3% deze respons zonder terugval.

Ervaringen van individuele patiënten die een complete respons bereikten na doseringsverhoging tot 600 mg (8 mg/kg) iedere 8 weken, duiden erop dat een hogere dosering werkzaam kan zijn bij patiënten die geen complete respons bereiken of die geen complete respons behouden bij de aanbevolen doseringen (150 mg of 2 mg/kg bij patiënten ≥ 15 kg en ≤ 40 kg). Een verhoogde dosis werd vaker toegediend aan patiënten van 2 tot < 4 jaar en aan patiënten met symptomen van NOMID/CINCA in vergelijking tot FCAS of MWS.

Een 6 jaar durende observationele registerstudie werd uitgevoerd om gegevens te genereren over de veiligheid en effectiviteit van behandeling met canakinumab op lange termijn bij pediatrische en volwassen CAPS-patiënten in de normale klinische praktijk. 243 CAPS-patiënten werden opgenomen in de studie (waaronder 85 patiënten onder de 18 jaar). Ziekte-activiteit werd beoordeeld als afwezig of licht/matig bij meer dan 90% van de patiënten op alle studietijdstippen na baseline, en mediane serologische inflammatiemarkers (CRP en SAA) waren normaal (< 10 mg/liter) op alle studietijdstippen na baseline. Hoewel een dosisaanpassing nodig was bij ongeveer 22% van de patiënten die canakinumab kregen, werd de behandeling met canakinumab gestaakt vanwege een gebrek aan therapeutisch effect bij slechts een klein percentage van de patiënten (1,2%).

Pediatrische patiënten
De interventionele CAPS-studies met canakinumab bevatten een totaal van 80 pediatrische patiënten met een leeftijdsrange van 2 tot 17 jaar (ongeveer de helft van hen werd op basis van mg/kg behandeld). In het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in het werkzaamheids-, veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van canakinumab bij pediatrische patiënten in vergelijking tot de algemene CAPS-populatie. De meerderheid van de pediatrische patiënten bereikte verbetering in de klinische symptomen en objectieve inflammatiemarkers (bijv. SAA en CRP).

Een 56 weken durend open-label onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van canakinumab bij pediatrische CAPS-patiënten in de leeftijd van ≤ 4 jaar te bepalen. Zeventien patiënten (onder wie 6 patiënten jonger dan 2 jaar) die op gewicht gebaseerde startdoses van 2-8 mg/kg kregen toegediend, werden beoordeeld. Het onderzoek beoordeelde ook het effect van canakinumab op de ontwikkeling van antilichamen tegen standaard jeugdvaccins. Er werden geen verschillen waargenomen in de veiligheid of werkzaamheid bij patiënten jonger dan 2 jaar vergeleken met patiënten van 2 jaar en ouder. Alle patiënten die niet-levende, standaard jeugdvaccinaties hadden gekregen (N=7) ontwikkelden beschermende antilichaamniveaus.

TRAPS, HIDS/MKD en FMF

De werkzaamheid en veiligheid van canakinumab bij de behandeling van TRAPS, HIDS/MKD en FMF werden aangetoond in één 4 delen omvattende, fase III-hoofdstudie (N2301) bestaande uit drie afzonderlijke cohorten voor de ziekten.

- Deel I: In ieder ziektecohort begonnen patiënten van 2 jaar en ouder met een 12 weken durende screeningperiode. Tijdens deze periode werden zij beoordeeld op het begin van een opflakkering van de ziekte.
- Deel II: Patiënten met beginnende opflakkering werden gerandomiseerd naar een 16 weken durende, dubbelblinde en placebogecontroleerde behandelperiode waarin zij iedere 4 weken subcutaan (s.c.) 150 mg canakinumab (2 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg) of placebo kregen. Patiënten in de leeftijd > 28 dagen maar < 2 jaar mochten in de studie direct deelnemen in een open behandelingsarm van Deel II als niet-gerandomiseerde patiënten (en werden uitgesloten van de primaire werkzaamheidsanalyse).
- Deel III: Patiënten die 16 weken werden behandeld en geclassificeerd werden als responders, werden opnieuw gerandomiseerd naar een 24 weken durende, dubbelblinde onthoudingsperiode waarin zij iedere 8 weken s.c. canakinumab 150 mg (2 mg/kg voor patiënten ≤ 40 kg) of placebo kregen.
- Deel IV: Alle patiënten die in Deel III behandeld waren met canakinumab kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een 72 weken durende, open-label verlengingsperiode van de behandeling.

In totaal werden 185 patiënten van 28 dagen en ouder geïncludeerd en in totaal werden 181 patiënten van 2 jaar en ouder gerandomiseerd in Deel II van het onderzoek.

Het primaire werkzaamheidseindpunt van de gerandomiseerde behandelingsperiode (Deel II) was het deel van de responders binnen elk cohort bij wie de tekenen van opflakkering van de ziekte waren verdwenen op dag 15 en die geen nieuwe opflakkering kregen gedurende de rest van de 16 weken durende behandelingsperiode (gedefinieerd als complete respons). Verdwijnen van de tekenen van opflakkering van de ziekte was gedefinieerd als een score < 2 (“minimale ziekte of geen ziekte”) bij de algemene beoordeling door de arts van de ziekteactiviteit (*Physician’s Global Assessment (PGA) of Disease Activity*) en CRP binnen het normale bereik (≤ 10 mg/l) of daling ≥ 70% vanaf baseline. Een nieuwe opflakkering was gedefinieerd als een PGA-score ≥ 2 (“lichte, matige of ernstige ziekte”) en CRP ≥ 30 mg/l. Secundaire eindpunten, alle gebaseerd op week 16 resultaten (eind van Deel II), omvatten het deel van de patiënten die een PGA-score < 2 behaalden, het deel van de patiënten met serologische remissie (gedefinieerd als CRP ≤ 10 mg/l) en het deel van de patiënten met een genormaliseerde SAA-spiegel (gedefinieerd als SAA ≤ 10 mg/l).

Voor het primaire werkzaamheidseindpunt was canakinumab beter dan placebo voor alle drie de ziektecohorten. Betere werkzaamheid van canakinumab vergeleken met placebo werd ook aangetoond voor de secundaire eindpunten van PGA < 2 en CRP ≤ 10 mg/l in alle drie de cohorten. Een groter deel van de patiënten had op week 16 een genormaliseerde SAA (≤ 10 mg/l) bij behandeling met canakinumab vergeleken met placebo in alle drie de cohorten, met een statistisch significant verschil bij TRAPS-patiënten (zie hieronder Tabel 3 met onderzoeksresultaten).

Tabel 3 Samenvatting van de werkzaamheid in fase III-hoofdstudie, gerandomiseerde, placebogecontroleerde behandelingsperiode (Deel II) in tabelvorm

Fase III-hoofdstudie, gerandomiseerde, placebogecontroleerde behandelingsperiode (Deel II)			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-waarde
Primair eindpunt (opflakkering ziekte) – Deel van de patiënten bij wie de tekenen van opflakkering van de ziekte waren verdwenen op dag 15 en die geen nieuwe opflakkering kregen gedurende de rest van de 16 weken durende behandelingsperiode			
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*
Secundaire eindpunten (ziekte- en inflammatoire markers)			
Physician Global Assessment < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reactief proteïne ≤ 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**
Serumamyloïd 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=aantal responders; N=aantal evalueerbare patiënten * Geeft statistische significantie aan (eenzijdig) bij een niveau van 0,025 gebaseerd op de Fisher exact test ** Geeft statistische significantie aan (eenzijdig) bij een niveau van 0,025 gebaseerd op het logistisch regressiemodel met respectievelijk behandelingsgroep en baseline PGA, CRP of SAA, als verklarende variabelen voor ieder cohort			

Optitreren
In Deel II van het onderzoek kregen patiënten behandeld met canakinumab met aanhoudende ziekteactiviteit binnen de eerste maand een aanvullende dosis van 150 mg (of 2 mg/kg voor patiënten ≤ 40 kg). Deze aanvullende dosis kon al vanaf 7 dagen na de eerste behandelingsdosis worden gegeven. Alle patiënten die opgetitreerd waren, bleven op de verhoogde dosis van 300 mg (of 4 mg/kg voor patiënten ≤ 40 kg) iedere 4 weken.

Een verkennende analyse van het primaire eindpunt toonde aan dat, bij patiënten die een inadequate respons hadden na de eerste dosis, optitreren binnen de eerste maand naar een dosis van 300 mg (of 4 mg/kg) iedere 4 weken de controle van opflakkering verder verbeterde, de ziekteactiviteit verminderde en de CRP- en SAA-spiegels normaliseerde.

Pediatrische patiënten
Twee niet-gerandomiseerde HIDS/MKD-patiënten in de leeftijd > 28 dagen maar < 2 jaar werden in de studie geïncludeerd en kregen canakinumab. Bij één patiënt verdwenen de tekenen van opflakkering van de ziekte op dag 15 na één dosis canakinumab 2 mg/kg te hebben gekregen, maar de behandeling werd onderbroken na de eerste dosis vanwege ernstige bijwerkingen (pancytopenie en leverfalen). Bij inclusie in het onderzoek had deze patiënt een geschiedenis van immune trombocytopenische purpura en een actieve medische aandoening van abnormale leverfunctie. De tweede patiënt kreeg een startdosis canakinumab 2 mg/kg en een aanvullende dosis van 2 mg/kg in week 3 en werd in week 5 opgetitreerd naar een dosis van 4 mg/kg iedere 4 weken toegediend tot aan het eind van Deel II van het onderzoek. Het verdwijnen van de tekenen van opflakkering van de ziekte werd bereikt na 5 weken en de patiënt kreeg geen nieuwe opflakkering tot aan het eind van Deel II van het onderzoek (week 16).

Ziekte van Still (SJIA en AOSD)
SJIA
De werkzaamheid van canakinumab bij de behandeling van actieve SJIA werd bepaald in twee fase III hoofdstudies (G2305 en G2301). De geïncludeerde patiënten waren 2 tot < 20 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 8,5 jaar en gemiddelde ziekteduur van 3,5 jaar bij aanvang) en hadden actieve ziekte gedefinieerd als ≥ 2 gewrichten met actieve artritis, koorts en verhoogd CRP.

Studie G2305
Studie G2305 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 4 weken durende studie om de kortetermijnwerkzaamheid van canakinumab te bepalen bij 84 patiënten gerandomiseerd naar een eenmalige dosis van 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) canakinumab of naar placebo. Het primaire doel was het deel van de patiënten dat op dag 15 een minimale verbetering van 30% bereikte in het pediatrische American College of Rheumatology (ACR) responscriterium, aangepast om de afwezigheid van koorts te includeren. Behandeling met canakinumab verbeterde alle pediatrische ACR-respons-scores in vergelijking met placebo op dag 15 en dag 29 (Tabel 4).

Tabel 4 Pediatrische ACR-respons en ziektestatus op dag 15 en dag 29

	Dag 15		Dag 29	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Inactieve ziekte	33%	0%	30%	0%
Het verschil van behandeling was voor alle ACR-scores significant (p ≤ 0,0001)				

De resultaten van de elementen van de aangepaste pediatrische ACR, die systemische en artritische elementen omvatten, waren in overeenstemming met de totale resultaten van de ACR-respons. Op dag 15 was de mediane verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het aantal gewrichten met actieve artritis en in beperkt bewegingsbereik respectievelijk -67% en -73% voor canakinumab (N=43) vergeleken met een mediane verandering van 0% en 0% voor placebo (N=41). De gemiddelde verandering in patiënt pijnscore (0-100 mm visuele analoge schaal) op dag 15 was -50,0 mm voor canakinumab (N=43) vergeleken met +4,5 mm voor placebo (N=25). De gemiddelde verandering in pijnscore bij de patiënten behandeld met canakinumab was in overeenstemming op dag 29.

Studie G2301
Studie G2301 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onthoudingsstudie naar preventie van opvlamming met canakinumab. De studie bestond uit twee delen met twee onafhankelijke primaire eindpunten (succesvolle dosisverlaging van steroïden en tijd tot opvlamming). In Deel I (open-label) werden 177 patiënten geïncludeerd, die iedere 4 weken 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) canakinumab kregen toegediend tot maximaal 32 weken. Patiënten in Deel II (dubbel-blind) kregen iedere 4 weken of canakinumab 4 mg/kg of placebo totdat 37 gevallen van opvlamming hadden plaatsgevonden.

Dosisverlaging van corticosteroïden:
Van de in totaal 128 patiënten die corticosteroïden gebruikten bij aanvang van Deel I, werd bij 92 patiënten geprobeerd de corticosteroïddosis te verlagen. Van de 92 patiënten die dosisverlaging geprobeerd hebben, waren 57 patiënten (62%) in staat hun corticosteroïddosis succesvol te verlagen en 42 (46%) zijn succesvol gestopt met corticosteroïden.

Tijd tot opvlamming:
Patiënten die canakinumab gebruikten in Deel II, hadden een 64% verlaagd risico op een opvlamming in vergelijking met de placebogroep (hazard ratio van 0,36; 95% BI: 0,17 tot 0,75; p=0,0032). Van de 100 patiënten die deelnamen aan Deel II, toegewezen aan placebo dan wel aan canakinumab, hadden 63 patiënten geen opvlamming gedurende de observatieperiode (tot maximaal 80 weken).

Gezondheidgerelateerde en kwaliteit van leven resultaten uit studies G2305 en G2301
Behandeling met canakinumab resulteerde in klinisch relevante verbeteringen in het fysieke functioneren en de kwaliteit van leven van patiënten. In studie G2305 was de verbetering in het kleinste kwadraten gemiddelde van de Childhood Health Assessment Questionnaire 0,69 voor canakinumab vs. placebo. Dit betekent 3,6 maal het minimale klinisch belangrijke verschil van 0,19 (p=0,0002). De mediane verbetering van de uitgangssituatie tot het eind van Deel I van studie G2301 was 0,88 (79%). In studie G2305 werden statistisch significante verbeteringen in de Child Health Questionnaire-PF50 scores gemeld voor canakinumab vs. placebo (fysiek p=0,0012; psychosociaal welzijn p=0,0017).

Samengevoegde analyse m.b.t. de werkzaamheid
Resultaten van de eerste 12 weken van de canakinumabbehandeling van studies G2305, G2301 en de extensiestudie zijn samengevoegd om het behoud van de werkzaamheid te bepalen. Deze resultaten laten vergelijkbare verbeteringen zien na 12 weken ten opzichte van de uitgangssituatie in de aangepaste pediatrische ACR-responsen en de verschillende onderdelen hiervan in vergelijking met die waargenomen in de placebogecontroleerde studie (G2305). Op week 12 waren de aangepaste pediatrische ACR30-, 50-, 70-, 90- en 100-responsen respectievelijk: 70%, 69%, 61%, 49% en 30%, en had 28% van de patiënten inactieve ziekte (N=178).

Bewijs uit de klinische studies, hoewel beperkt, suggereert dat patiënten die geen respons hebben op tocilizumab of anakinra mogelijk wel een respons krijgen op canakinumab.

Studie G2301E1
De in studies G2305 en G2301 waargenomen werkzaamheid werd behouden in de open-label, langetermijnextensiestudie G2301E1. Van de 270 SJIA patiënten in de studie ontvingen 147 patiënten behandeling met canakinumab in studies G2305 or G2301 (Cohort I) en waren er 123 patiënten die geen canakinumab kregen (Cohort II). Patiënten in Cohort I werden behandeld voor een mediane duur van 3,2 jaar (tot 5,2 jaar) en patiënten in Cohort II werden behandeld voor een mediane duur van 1,8 jaar (tot 2,8 jaar). Alle patiënten ontvingen canakinumab 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) iedere 4 weken in de extensiestudie. In beide cohorten mochten patiënten die een goede respons vertoonden (retrospectief gedefinieerd als een aangepaste pediatrische ACR ≥ 90) en niet tegelijk corticosteroïden nodig hadden hun dosis canakinumab verlagen naar 2 mg/kg iedere 4 weken (62/270: 23%).

Studie G2306
Studie G2306 was een open-label onderzoek om het behoud van de respons van canakinumab te beoordelen bij een dosisverlaging (2 mg/kg iedere 4 weken) of een verlengd doseringsinterval (4 mg/kg iedere 8 weken) bij SJIA-patiënten die iedere 4 weken canakinumab 4 mg/kg kregen. Vijfenzeventig patiënten in de leeftijd van 2 tot 22 jaar bij wie de ziekte gedurende ten minste 6 opeenvolgende maanden inactief was (klinische remissie) op monotherapie met canakinumab, waaronder patiënten die deze inactieve ziektestatus behielden met het staken van gelijktijdig gebruik van een corticosteroïd en/of methotrexaat gedurende ten minste 4 weken, werden gerandomiseerd naar canakinumab 2 mg/kg iedere 4 weken (N=38) of canakinumab 4 mg/kg iedere 8 weken (N=37). Na 24 weken was 71% (27/38) van de patiënten die een verlaagde dosis kreeg (2 mg/kg iedere 4 weken) en 84% (31/37) van de patiënten die behandeld werden volgens het verlengde doseringsinterval (4 mg/kg iedere 8 weken), in staat om een inactieve ziektestatus te behouden gedurende 6 maanden. Bij patiënten met een klinische remissie bij wie de dosis nogmaals werd verlaagd (1 mg/kg iedere 4 weken) of bij wie het doseringsinterval nogmaals werd verlengd (4 mg/kg iedere 12 weken) was respectievelijk 93% (26/28) en 91% (30/33) van de patiënten in staat om een inactieve ziektestatus te behouden gedurende 6 maanden. Patiënten die gedurende 6 extra maanden een inactieve ziektestatus behielden op de laagste dosering mochten stoppen met canakinumab. In totaal was 33% (25/75) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar een dosisverlaging of een verlengd doseringsinterval in staat

om te stoppen met de behandeling met canakinumab en een inactieve ziektestatus te behouden gedurende 6 maanden. Het percentage bijwerkingen in beide behandelingsarmen was vergelijkbaar aan het percentage dat gezien werd bij patiënten behandeld met canakinumab 4 mg/kg iedere 4 weken.

AOSD
De werkzaamheid van canakinumab 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) toegediend iedere 4 weken aan AOSD patiënten in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 36 patiënten (22 tot 70 jaar oud) en was vergelijkbaar met wat waargenomen is bij SJIA-patiënten. In studie GDE01T vertoonde een groter deel van de patiënten (12/18, 66,7%) in de canakinumabgroep dan in de placebogroep (7/17, 41,2%) een verbetering ten opzichte van baseline in 'Disease Activity Score' 28 'Erythrocyte Sedimentation Rate' (DAS28-ESR) van > 1,2 in week 12, welke geen statistische significantie bereikte (odds ratio 2,86, behandelingsverschil [%] 25,49 [95% BI: 9,43, 55,80]). In week 4 hadden 7 van de 18 patiënten (38,9%) behandeld met canakinumab al DAS28-ESR remissie bereikt versus 2 van de 17 patiënten (11,8%) met placebo. Deze gegevens zijn consistent met de resultaten van een gepoolde werkzaamheidsanalyse van 418 SJIA patiënten waaruit bleek dat de werkzaamheid van canakinumab in een subset van patiënten met SJIA in de leeftijd van 16 tot < 20 jaar (n=34) consistent was met de waargenomen werkzaamheid bij patiënten jonger dan 16 jaar (n=384).

Jichtartritis
De werkzaamheid van canakinumab bij de behandeling van acute aanvallen van jichtartritis is aangetoond in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde studies bij patiënten met frequente jichtartritis (≥ 3 aanvallen in de voorgaande 12 maanden) die niet in staat zijn NSAID's of colchicine te gebruiken (vanwege contra-indicatie, intolerantie of onvoldoende werkzaamheid). De onderzoeken bestonden uit 12 weken gevolgd door een 12 weken durende dubbelblinde extensie. In totaal werden 225 patiënten behandeld met 150 mg canakinumab subcutaan en 229 patiënten werden behandeld met 40 mg triamcinolonacetonide (TA) intramusculair bij de start van de studie en daarna bij het ervaren van een nieuwe aanval. Het gemiddelde aantal aanvallen van jichtartritis in de voorgaande 12 maanden was 6,5. Meer dan 85% van de patiënten had comorbiditeit, waaronder hypertensie (60%), diabetes (15%), ischemische hartziekte (12%) en stadium ≥ 3 chronische nierziekte (25%). Voor ongeveer een derde van de geïncludeerde patiënten (76 [33,8%] in de canakinumabgroep en 84 [36,7%] in de triamcinolonacetonide-groep) was beschreven dat zij niet in staat zijn (intolerantie, contra-indicatie of onvoldoende respons) om NSAID's en colchicine te gebruiken. Gelijktijdige behandeling met ULT werd door 42% van de patiënten bij aanvang gemeld.

De co-primaire eindpunten waren: (i) jichtartritis pijnintensiteit (visueel analoge schaal, VAS) bij 72 uur na doseren en (ii) tijd tot de eerste nieuwe aanval van jichtartritis.

Voor de totale studiepopulatie was de pijnintensiteit statistisch significant lager voor 150 mg canakinumab vergeleken met triamcinolonacetonide na 72 uur. Canakinumab verlaagde ook het risico op volgende aanvallen (zie Tabel 5).

Werkzaamheidsresultaten bij een subgroep van patiënten, die niet in staat zijn NSAID's en colchicine te gebruiken en die ULT kregen, bij wie ULT heeft gefaald of die een contra-indicatie voor ULT hadden (N=101), waren consistent met de totale studiepopulatie met een significant verschil in pijnintensiteit na 72 uur (-10,2 mm, p=0,0208) en in het verlagen van het risico op volgende aanvallen (Hazard ratio 0,39, p=0,0047 na 24 weken) vergeleken met triamcinolonacetonide.

Werkzaamheidsresultaten voor een meer stringente subgroep beperkt tot de huidige gebruikers van ULT (N=62) zijn weergegeven in Tabel 5. Behandeling met canakinumab gaf een afname van pijn en verlaagde het risico op volgende aanvallen bij patiënten die ULT gebruiken en niet in staat zijn NSAID's en colchicine te gebruiken, alhoewel het waargenomen behandelingsverschil vergeleken met triamcinolonacetonide minder uitgesproken was dan bij de totale studiepopulatie.

Tabel 5 Werkzaamheid in de totale studiepopulatie en in een subgroep van patiënten die momenteel ULT gebruiken en niet in staat zijn om NSAID's en colchicine te gebruiken

Werkzaamheidseindpunt	Totale studiepopulatie; N=454	Niet in staat om NSAID's en colchicine te gebruiken; op ULT N=62
Behandeling van aanvallen van jichtartritis gemeten door pijnintensiteit (VAS) na 72 uur		
Kleinste kwadraten gemiddelde geschatte verschil met triamcinolonacetonide	-10,7	-3,8
BI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-waarde, eenzijdig	p < 0,0001*	p=0,2798
Verlaging risico op volgende aanvallen van jichtartritis gemeten door tijd tot eerste nieuwe aanval (24 weken)		
Hazard ratio tot triamcinolonacetonide	0,44	0,71
BI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-waarde, eenzijdig	p < 0,0001*	p=0,2337
* Aanduiding significante p-waarde ≤ 0,025		

Veiligheidsresultaten toonden een verhoogde incidentie van bijwerkingen aan voor canakinumab vergeleken met triamcinolonacetonide, met 66% vs. 53% van de patiënten die een bijwerking heeft gemeld en 20% vs. 10% van de patiënten die een bijwerking met betrekking tot infectie heeft gemeld gedurende 24 weken.

Oudere patiënten
In het algemeen was het werkzaamheids-, veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van canakinumab bij oudere patiënten in de leeftijd van ≥65 jaar vergelijkbaar met dat bij patiënten in de leeftijd van <65 jaar.

Patiënten met urinezuurverlagende therapie (ULT)
In klinische onderzoeken is canakinumab veilig toegediend met ULT. In de totale studiepopulatie hadden patiënten met ULT een minder uitgesproken behandelingsverschil voor zowel de afname van pijn als de verlaging van het risico op volgende aanvallen van jichtartritis vergeleken met patiënten zonder ULT.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen canakinumab werden waargenomen bij ongeveer 1,5%, 3% en 2% van de patiënten die met canakinumab werden behandeld voor respectievelijk CAPS, SJIA en jichtartritis. Er werden geen neutraliserende antilichamen gedetecteerd. Er werd geen duidelijke correlatie waargenomen tussen ontwikkeling van antilichamen en klinische respons of bijwerkingen.

Er werden geen antilichamen tegen canakinumab waargenomen bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF behandeld met doses van 150 mg en 300 mg gedurende 16 weken behandeling.

Pediatrische patiënten

De houder van de handelsvergunning heeft vier pediatrische implementatieplannen afgerond voor canakinumab (respectievelijk voor CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD en TRAPS). Deze productinformatie is gewijzigd om de resultaten van deze studies met canakinumab bij pediatrische patiënten op te nemen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met canakinumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met jichtartritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

CAPS

Absorptie
De piekserumconcentratie van canakinumab (C_{max}) werd bij volwassen CAPS-patiënten ongeveer 7 dagen na een enkelvoudige subcutane toediening van 150 mg bereikt. De gemiddelde terminale halfwaardetijd was 26 dagen. Gemiddelde waarden voor C_{max} en AUC_{inf} waren 15,9 µg/ml en 708 µg*d/ml na een enkele subcutane dosis van 150 mg bij een typische volwassen CAPS-patiënt (70 kg). De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediende canakinumab werd geschat op 66%. Blootstellingsparameters (zoals AUC en C_{max}) namen dosisgerelateerd toe over het dosisbereik van 0,30 tot 10,0 mg/kg gegeven als een intraveneuze infusie of van 150 tot 600 mg als een subcutane injectie. De voorspelde steady-state blootstellingswaarden ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{,ss,8w}$) na subcutane toediening van 150 mg (of respectievelijk 2 mg/kg) iedere 8 weken waren licht verhoogd bij de gewichtscategorie 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) in vergelijking tot de gewichtscategorieën < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml 566 µg*d/ml) en > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). De verwachte accumulatieratio na 6 maanden was 1,3-voudig bij subcutane toediening van 150 mg canakinumab iedere 8 weken.

Distributie
Canakinumab bindt aan serum IL-1 bèta. Het distributievolume (V_{ss}) van canakinumab varieerde overeenkomstig het lichaamsgewicht en werd geschat op 6,2 liter bij een CAPS-patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg.

Eliminatie
De schijnbare klaring (CL/F) van canakinumab neemt toe met het lichaamsgewicht. Deze werd geschat op 0,17 l/d bij een CAPS-patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg en 0,11 l/d bij een SJIA-patiënt met een lichaamsgewicht van 33 kg. Na correctie voor verschillen in lichaamsgewicht, werden er geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van canakinumab tussen CAPS- en SJIA-patiënten.

Er was geen aanwijzing voor een versnelde klaring of tijdsafhankelijke verandering in de farmacokinetische eigenschappen van canakinumab na herhaalde toediening. Er werden geen geslachts- of leeftijdsgerelateerde farmacokinetische verschillen gezien na correctie voor lichaamsgewicht.

TRAPS, HIDS/MKD en FMF

De biologische beschikbaarheid bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF is niet onafhankelijk bepaald. De schijnbare klaring (CL/F) bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF met een lichaamsgewicht van 55 kg (0,14 l/d) was vergelijkbaar met CAPS-patiënten met een lichaamsgewicht van 70 kg (0,17 l/d). Het schijnbare distributievolume (V/F) was 4,96 l bij een lichaamsgewicht van 55 kg.

Na herhaalde toediening van 150 mg iedere 4 weken, werd de minimale concentratie na 16 weken (C_{min}) geschat op 15,4 ± 6.6 µg/ml. De geschatte steady-state AUC_{tau} was 636,7 ± 260,2 µg*d/ml.

Ziekte van Still (SJIA en AOSD)

De biologische beschikbaarheid bij patiënten met SJIA is niet onafhankelijk bepaald. De schijnbare klaring per kg lichaamsgewicht (CL/F per kg) was vergelijkbaar tussen patiënten met SJIA en CAPS (0,004 l/d per kg). Het schijnbare distributievolume per kg (V/F per kg) was 0,14 l/kg. Een geringe hoeveelheid farmacokinetiekgegevens bij patiënten met AOSD suggereren vergelijkbare farmacokinetiek van canakinumab in vergelijking met patiënten met SJIA en andere patiëntenpopulaties.

Na herhaalde toediening van 4 mg/kg gedurende 4 weken was de accumulatieratio van canakinumab 1,6-voudig bij SJIA patiënten. Steady-state werd na 110 dagen bereikt. De totaal voorspelde gemiddelden (±SD) voor $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, en $AUC_{,ss4w}$ waren respectievelijk 14,7±8,8 µg/ml, 36,5 ± 14,9 µg/ml en 696,1 ± 326,5 µg*d/ml.

De AUC_{ss4w} in iedere leeftijdsgroep was 692, 615, 707 en 742 µg*d/ml voor respectievelijk 2-3, 4-5, 6-11 en 12-19 jaar oud. Wanneer gestratificeerd werd naar gewicht, werd een lagere (30-40%) mediaanwaarde voor blootstelling voor $C_{min,ss}$ (11,4 versus 19 µg/ml) en AUC_{ss} (594 versus 880 µg*d/ml) voor de lagere lichaamsgewichtscategorie (≤ 40 kg) versus de hogere lichaamsgewichtscategorie (> 40 kg) waargenomen.

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische modelling analyse was de farmacokinetiek van canakinumab bij jongvolwassen SJIA-patiënten in de leeftijd van 16 tot 20 jaar vergelijkbaar met die bij patiënten jonger dan 16 jaar. De voorspelde steady-state blootstellingswaarden bij een dosis van 4 mg/kg (maximaal 300 mg) bij patiënten ouder dan 20 jaar waren vergelijkbaar met die bij SJIA-patiënten jonger dan 20 jaar.

Jichtartritis-patiënten

De biologische beschikbaarheid bij patiënten met jichtartritis is niet onafhankelijk bepaald. De schijnbare klaring per kg lichaamsgewicht (CL/F per kg) was vergelijkbaar tussen patiënten met jichtartritis en met CAPS (0,004 l/d/kg). De gemiddelde blootstelling bij een typische jichtartritis-patiënt (93 kg) na een enkele subcutane dosis van 150 mg (C_{max}: 10,8 µg/ml en AUC_{inf}: 495 µg*d/ml) was lager dan bij een typische CAPS-patiënt van 70 kg (15,9 µg/ml en 708 µg*d/ml). Dit is consistent met de waargenomen toename in CL/F met het lichaamsgewicht.

De verwachte accumulatieratio was 1,1-voudig na subcutane toediening van 150 mg canakinumab iedere 12 weken.

Pediatrische patiënten

Piekconcentraties van canakinumab traden op tussen 2 en 7 dagen (T_{max}) na enkelvoudige subcutane toediening van 150 mg of 2 mg/kg canakinumab bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 jaar en ouder. De terminale halfwaardetijd varieerde van 22,9 tot 25,7 dagen; dit was vergelijkbaar met de farmacokinetische eigenschappen zoals gezien bij volwassenen. Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische modelling analyse was de farmacokinetiek van canakinumab bij kinderen van 2 tot < 4 jaar vergelijkbaar met die bij patiënten van 4 jaar en ouder. De subcutane absorptiesnelheid werd geschat te dalen met de leeftijd en bleek het snelst te zijn bij de jongste patiënten. Dienovereenkomstig was de T_{max} korter (3,6 dagen) in jongere SJIA-patiënten (2-3 jaar) vergeleken met oudere SJIA-patiënten (12-19 jaar; T_{max} 6 dagen). De biologische beschikbaarheid (AUC_{ss}) werd niet beïnvloed.

Een aanvullende farmacokinetiekanalyse toonde aan dat de farmacokinetiek van canakinumab bij 6 pediatrische CAPS-patiënten jonger dan 2 jaar vergelijkbaar was met de farmacokinetiek bij pediatrische patiënten van 2-4 jaar oud. Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische modelling analyse waren de verwachte blootstellingen na een dosis van 2 mg/kg vergelijkbaar tussen de pediatrische leeftijdsgroepen met CAPS, maar waren deze ongeveer 40% lager bij pediatrische patiënten met een zeer laag lichaamsgewicht (bijv. 10 kg) dan bij volwassen patiënten (150 mg dosis). Dit is in overeenstemming met de waargenomen hogere blootstelling bij de hogere lichaamsgewichtgroepen bij patiënten met CAPS.

Bij TRAPS, HIDS/MKD en FMF waren blootstellingsparameters (dalconcentraties) vergelijkbaar tussen de verschillende leeftijdsgroepen van 2 tot < 20 jaar na subcutane toediening van canakinumab 2 mg/kg iedere 4 weken.

Farmacokinetische eigenschappen zijn gelijk bij pediatrische patiënten met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en SJIA.

Oudere patiënten

Er werd geen verandering in farmacokinetische parameters waargenomen gebaseerd op klaring of het distributievolume tussen oudere patiënten en volwassen patiënten in de leeftijd <65 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van kruisreactiviteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, immunotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen formele carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met canakinumab.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Histidine
Histidine hydrochloride monohydraat
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na bereiding dient het product vanuit microbiologisch oogpunt onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaande aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zullen normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2°C - 8°C zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder voor oplossing voor injectie in een injectieflacon (type I glas) met een stop (gecoat chlorobutylrubber) en een flip-off kapje (aluminium).

Verpakkingen bevatten 1 injectieflacon of multiverpakkingen bevatten 4 (4x1) injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ilaris 150 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig, individueel gebruik.

Instructies voor bereiding

Bereid, gebruikmakend van aseptische techniek, elke injectieflacon van canakinumab op kamertemperatuur (gewoonlijk 15°C tot 25°C) door langzaam 1 ml water voor injecties te injecteren met een 1 ml spuit en een 18 G x 2 inch (50 mm) naald. Zwenk de injectieflacon ongeveer 1 minuut langzaam onder een hoek van ongeveer 45° en laat het ongeveer 5 minuten staan. Draai dan de injectieflacon tien keer voorzichtig op zijn kop en terug. Vermijd, indien mogelijk, de rubberen stop met uw vingers aan te raken. Laat het ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur staan om een heldere tot bijna doorschijnende oplossing te verkrijgen. Niet schudden. Niet gebruiken als er deeltjes in de oplossing aanwezig zijn.

Tik op de zijkant van de injectieflacon om achtergebleven vloeistof van de stop te verwijderen. De oplossing dient vrij van zichtbare deeltjes te zijn en helder tot bijna doorschijnend te zijn. De oplossing dient kleurloos te zijn of kan een lichte bruinachtig-gele tint hebben. Als de oplossing een duidelijke bruine verkleuring vertoont, dient deze niet gebruikt te worden. Als de oplossing niet onmiddellijk na bereiding gebruikt wordt, dan dient deze bij 2°C tot 8°C bewaard te worden en binnen 24 uur gebruikt te worden.

Instructies voor toediening

Zuig voorzichtig het benodigde volume op afhankelijk van de toe te dienen dosis (0,1 ml tot 1 ml) en injecteer het subcutaan met een 27 G x 0,5 inch (13 mm) naald.

Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/564/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 06 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ilaris 150 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 150 mg canakinumab*.

Iedere ml oplossing bevat 150 mg canakinumab.

* humaan monoklonaal antilichaam geproduceerd in muizenmyeloma Sp2/0 cellen door middel van recombinant-DNA-technologie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder tot opalescent en kleurloos tot enigszins bruingeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Periodieke koortssyndromen

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende auto-inflammatoire periodieke koortssyndromen bij volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder:

Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen
Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS), waaronder:
- Muckle-Wells syndroom (MWS),
- “Neonatal-onset multisystem inflammatory disease” (NOMID) / “chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome” (CINCA),
- Ernstige vormen van “familial cold autoinflammatory syndrome” (FCAS) / familiaire koude urticaria (FCU) die meer tekenen en symptomen vertonen dan de door kou geïnduceerde urticariële huiduitslag.

Tumor necrosis factor-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS)
Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van tumor necrosis factor (TNF)-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS).

Hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD)
Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD).

Familiaire mediterrane koorts (FMF)
Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van familiaire mediterrane koorts (FMF). Ilaris dient zo nodig in combinatie met colchicine te worden gegeven.

Ilaris is ook geïndiceerd voor de behandeling van:

Ziekte van Still

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van actieve ziekte van Still, waaronder de ziekte van Still op volwassen leeftijd (*adult-onset Still's disease*, AOSD) en systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA), bij patiënten van 2 jaar en ouder die een ontoereikende respons hadden op voorgaande behandeling met *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID's) en systemische corticosteroïden. Ilaris kan als monotherapie worden gegeven of in combinatie met methotrexaat.

Jichtartritis

Ilaris is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van volwassen patiënten met frequente aanvallen van jichtartritis (ten minste 3 aanvallen in de voorgaande 12 maanden) bij wie non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) en colchicine gecontra-indiceerd zijn, niet worden verdragen of geen adequate respons geven, en bij wie herhaalde kuren met corticosteroïden niet geschikt zijn (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en de ziekte van Still moet behandeling gestart worden door en onder toezicht staan van een gespecialiseerde arts, die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van de betreffende indicatie.

Voor jichtartritis dient de arts ervaring te hebben met het gebruik van biologische geneesmiddelen en moet Ilaris worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

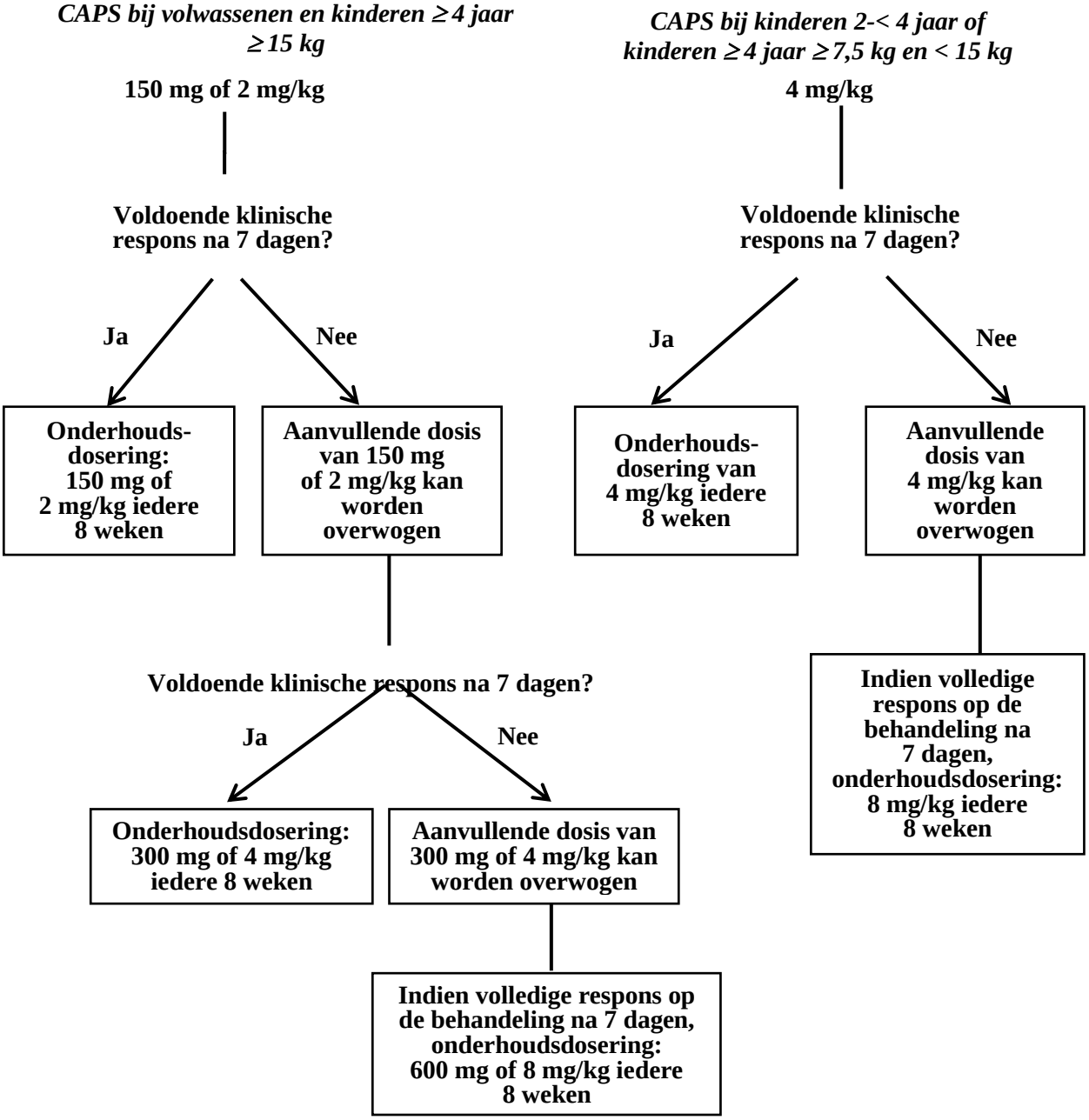
CAPS: Volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder
De aanbevolen startdosis van canakinumab voor CAPS-patiënten is:
Volwassenen, jongeren en kinderen in de leeftijd van ≥ 4 jaar:
– 150 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg
– 2 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 15 kg en ≤ 40 kg
– 4 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 7,5 kg en < 15 kg
Kinderen in de leeftijd van 2 tot < 4 jaar:
– 4 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 7,5 kg

Deze dosis wordt iedere acht weken toegediend als een enkelvoudige dosering via subcutane injectie.

Indien bij patiënten met een startdosis van 150 mg of 2 mg/kg geen voldoende klinische respons (verdwijnen van huiduitslag en andere gegeneraliseerde ontstekingssymptomen) is bereikt 7 dagen na de start van de behandeling, kan een tweede dosis canakinumab van 150 mg of 2 mg/kg overwogen worden. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling bereikt is, dient het geïntensiveerde doseringsregime van 300 mg of 4 mg/kg iedere 8 weken te worden aangehouden. Indien 7 dagen na deze verhoogde dosis geen voldoende respons is bereikt, kan een derde dosis canakinumab van 300 mg of 4 mg/kg worden overwogen. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling is bereikt, dient het aanhouden van het geïntensiveerde doseringsregime van 600 mg of 8 mg/kg iedere 8 weken te worden overwogen, gebaseerd op de individuele klinische beoordeling.

Indien bij patiënten met een startdosis van 4 mg/kg geen voldoende klinische respons is bereikt 7 dagen na de start van de behandeling, kan een tweede dosis canakinumab van 4 mg/kg worden overwogen. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling bereikt is, dient het aanhouden van het geïntensiveerde doseringsregime van 8 mg/kg iedere 8 weken te worden overwogen, gebaseerd op de individuele klinische beoordeling.

De klinische ervaring met doseringsintervallen van minder dan 4 weken of met doses van meer dan 600 mg of 8 mg/kg is beperkt.



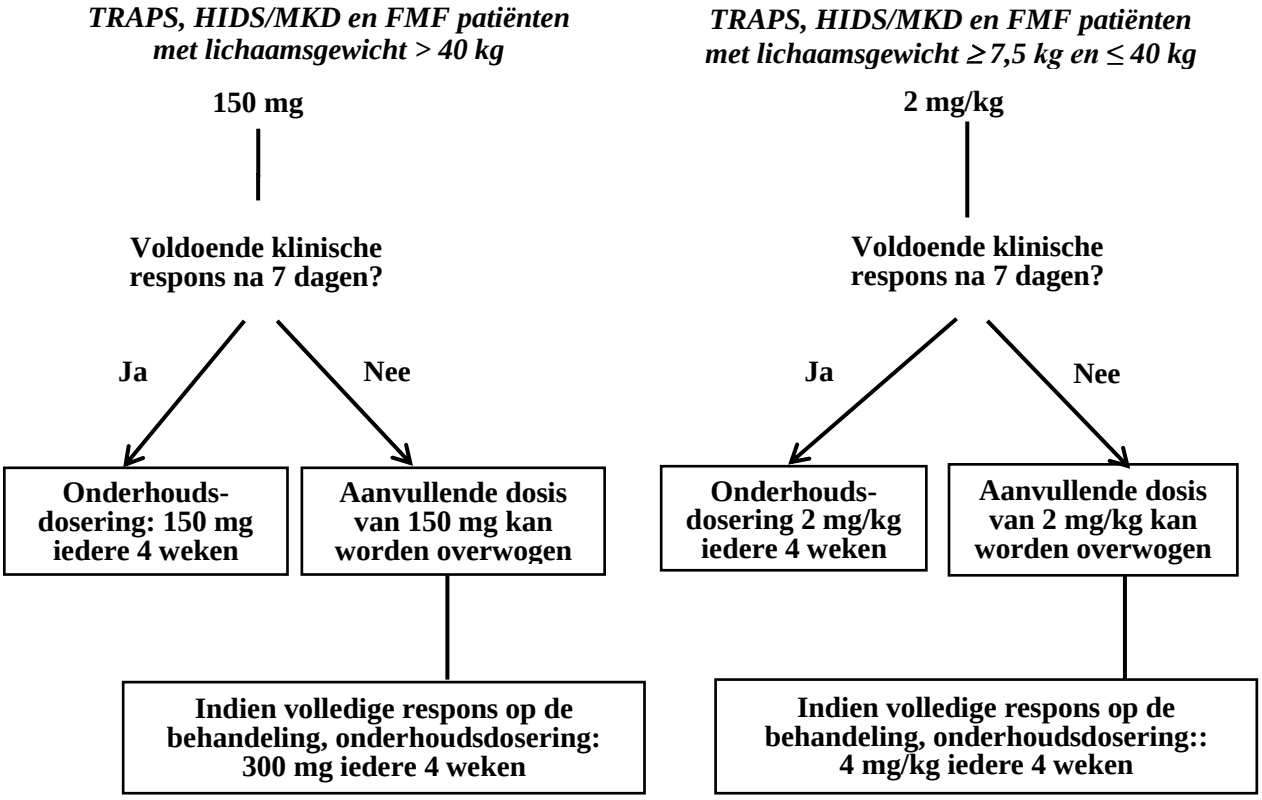
TRAPS, HIDS/MKD en FMF: Volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder
De aanbevolen startdosis van canakinumab voor patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF is:

- 150 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg
- 2 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 7,5 kg en ≤ 40 kg

Deze dosis wordt iedere 4 weken toegediend als een enkelvoudige dosering via subcutane injectie.

Indien 7 dagen na de start van de behandeling geen voldoende klinische respons is bereikt, kan een tweede dosis canakinumab van 150 mg of 2 mg/kg worden overwogen. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling is bereikt, dient het geïntensiveerde doseringsregime van 300 mg (of 4 mg/kg voor patiënten met een gewicht ≤ 40 kg) iedere 4 weken te worden aangehouden.

Voortzetting van de behandeling met canakinumab bij patiënten zonder klinische verbetering dient door de behandelend arts opnieuw te worden overwogen.



Ziekte van Still (SJIA en AOSD)
De aanbevolen dosis van canakinumab voor patiënten met de ziekte van Still met een lichaamsgewicht ≥ 7,5 kg is 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) iedere vier weken toegediend via subcutane injectie. Voortgezette behandeling met canakinumab bij patiënten zonder klinische verbetering moet worden heroverwogen door de behandelend arts.

Jichtartritis
Behandeling van hyperurikemie met geschikte urinezuurverlagende therapie (ULT) dient te worden gestart of geoptimaliseerd. Canakinumab dient te worden gebruikt ten tijde van een aanval van jichtartritis.

De aanbevolen dosis canakinumab voor volwassen patiënten met jichtartritis is 150 mg subcutaan toegediend als een enkelvoudige dosis tijdens een aanval. Voor een maximaal effect dient canakinumab zo snel mogelijk na de start van de aanval van jichtartritis te worden toegediend.

Patiënten die niet reageren op de eerste behandeling dienen niet te worden herbehandeld met canakinumab. Bij patiënten die reageren en herbehandeling nodig hebben, dient er een tussentijd van ten minste 12 weken te zijn voordat een nieuwe dosis canakinumab toegediend mag worden (zie rubriek 5.2).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF
De veiligheid en werkzaamheid van canakinumab bij patiënten met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

SJIA
De veiligheid en werkzaamheid van canakinumab bij SJIA-patiënten jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Jichtartritis
Er is geen relevante toepassing van canakinumab bij pediatrische patiënten voor de indicatie jichtartritis.

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing vereist.

Leverfunctiestoornis
Canakinumab is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Nierfunctiestoornis
Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Klinische ervaring bij dergelijke patiënten is echter beperkt.

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.
Geschikte injectieplaatsen zijn: bovenbeen, buik, bovenarm of billen. Het wordt aangeraden om bij iedere injectie een andere injectieplaats te kiezen om pijn te voorkomen. Vermijd beschadigde huid en plekken die gekneusd zijn of plekken met huiduitslag. Vermijd injectie in littekenweefsel aangezien dit tot een te lage blootstelling aan canakinumab zou kunnen leiden.

Elke injectieflacon is voor eenmalig gebruik door één patiënt, voor een enkele dosis.

Na de juiste training van de correcte injectietechniek mogen patiënten of hun verzorgers canakinumab injecteren als de arts vaststelt dat het geschikt is en als medische nazorg wordt gegeven waar nodig (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Canakinumab wordt in verband gebracht met een verhoogde incidentie van ernstige infecties. Daarom dienen patiënten gedurende en na behandeling met canakinumab zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van infecties. Artsen moeten voorzichtigheid betrachten als ze canakinumab toedienen aan patiënten met infecties, een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties.

Behandeling van CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en de ziekte van Still (SJIA en AOSD)
Canakinumab dient niet te worden gestart of voortgezet bij patiënten tijdens een actieve infectie die medische interventie vereist.

Behandeling van jichtartritis
Canakinumab dient niet te worden toegediend tijdens een actieve infectie.

Gelijktijdig gebruik van canakinumab met tumornecrosefactor (TNF)-remmers wordt niet aanbevolen, omdat dit het risico op ernstige infecties kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Enkele gevallen van ongebruikelijke of opportunistische infecties (waaronder aspergillose, atypische mycobacteriële infecties, herpes zoster) zijn gemeld tijdens de behandeling met canakinumab. Het oorzakelijke verband tussen canakinumab en deze gevallen kan niet worden uitgesloten.

Screening op tuberculose

Bij ongeveer 12% van de CAPS-patiënten bij wie in klinische studies een gezuiverd eiwitderivaat (PPD)-huidtest gedaan is, leverden vervolgtesten tijdens behandeling met canakinumab een positief testresultaat op zonder dat er klinisch bewijs was voor een latente of actieve tuberculose-infectie.

Het is onbekend of het gebruik van interleukine-1 (IL-1)-remmers, zoals canakinumab, het risico op reactivering van tuberculose vergroot. Voor de start van de behandeling moeten alle patiënten geëvalueerd worden op zowel een actieve als een latente tuberculose-infectie. Met name bij volwassen patiënten dient deze evaluatie een gedetailleerde medische voorgeschiedenis te bevatten. De geschikte screeningstesten (bijv. tuberculinehuidtest, interferon gamma release assay of een röntgenfoto van de borstkas) dienen bij alle patiënten te worden uitgevoerd (lokale richtlijnen kunnen van toepassing zijn). Patiënten moeten streng gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van tuberculose gedurende en na de behandeling met canakinumab. Alle patiënten moeten geïnstrueerd worden om medisch advies te vragen, wanneer zich tekenen of symptomen voordoen die mogelijk op tuberculose wijzen (bijv. aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, lichte koorts) tijdens de behandeling met canakinumab. In het geval van een conversie van een negatieve naar een positieve PPD-test dient, met name bij patiënten met een hoog risico, een alternatieve manier van screening op een tuberculose-infectie overwogen te worden.

Neutropenie en leukopenie

Neutropenie (absoluut aantal neutrofielen [ANC] < 1,5 x10^9/l) en leukopenie zijn gezien bij geneesmiddelen die IL-1 remmen, waaronder canakinumab. Behandeling met canakinumab mag niet gestart worden bij patiënten met neutropenie of leukopenie. Het wordt aanbevolen om de aantallen witte bloedcellen (WBC) inclusief de aantallen neutrofielen vast te stellen alvorens met de behandeling te starten en nogmaals na 1 tot 2 maanden. Voor chronische of herhaalde behandelingen wordt tevens aanbevolen om de aantallen WBC's regelmatig te bepalen gedurende de behandeling. Als een patiënt neutropenisch of leukopenisch wordt, moet het aantal WBC's nauwkeurig gecontroleerd worden en dient overwogen te worden om de behandeling te beëindigen.

Maligniteiten

Gevallen van maligniteiten zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met canakinumab. Het risico op het ontwikkelen van maligniteiten met een anti-interleukine (IL)-1 behandeling is onbekend.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties bij de behandeling met canakinumab zijn gemeld. De meerderheid van deze gevallen was mild qua ernst. Tijdens de klinische ontwikkeling van canakinumab bij meer dan 2.600 patiënten werden geen anafylactoïde of anafylactische reacties gemeld die toe te schrijven waren aan behandeling met canakinumab. Het risico op ernstige overgevoeligheidsreacties, dat niet ongewoon is voor injecteerbare eiwitten, kan echter niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Leverfunctie

Er zijn voorbijgaande en asymptomatische gevallen van verhogingen van serumtransaminases of bilirubine gemeld in klinische studies (zie rubriek 4.8).

Vaccinaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het risico op secundaire transmissie van een infectie door levende (verzwakte) vaccins bij patiënten die canakinumab krijgen. Daarom dienen levende vaccins niet samen met canakinumab gegeven te worden tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.5).

Voor de start van de behandeling met canakinumab wordt aanbevolen dat volwassen en pediatrische patiënten alle vaccinaties krijgen, zoals van toepassing, waaronder het pneumococcenvaccin en geïnactiveerd influenzavaccin (zie rubriek 4.5).

Mutatie in het NLRP3 gen bij patiënten met CAPS

Klinische ervaring bij patiënten met CAPS zonder een bevestigde mutatie in het NLRP3 gen is beperkt.

Macrofaagactivatiesyndroom bij patiënten met de ziekte van Still (SJIA en AOSD)

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met reumatische aandoeningen, in het bijzonder bij de ziekte van Still. Wanneer MAS optreedt of wordt vermoed, dient zo spoedig mogelijk het onderzoek en de behandeling te worden gestart. Artsen dienen oplettend te zijn bij symptomen van infectie of verergering van de ziekte van Still aangezien dit bekende veroorzakers zijn van MAS. Gebaseerd op de ervaring uit klinische studies lijkt canakinumab niet de incidentie van MAS te verhogen bij patiënten met de ziekte van Still, maar definitief uitsluitsel kan niet worden gegeven.

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is zelden gemeld bij patiënten die met Ilaris werden behandeld, voornamelijk bij patiënten met systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA). Patiënten met DRESS moeten mogelijk in een ziekenhuis worden opgenomen, omdat deze aandoening fataal kan zijn. Als er tekenen en symptomen van DRESS optreden en er geen alternatieve etiologie kan worden vastgesteld, mag Ilaris niet opnieuw worden toegediend en moet een andere behandeling worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties tussen canakinumab en andere geneesmiddelen zijn niet in formele studies onderzocht.

Een verhoogde incidentie van ernstige infecties is in verband gebracht met de toediening van een andere IL-1-blokker in combinatie met TNF-remmers. Gebruik van canakinumab met TNF-remmers wordt niet aanbevolen, omdat dit het risico op ernstige infecties kan verhogen.

De expressie van CYP450-enzymen in de lever kan onderdrukt worden door cytokinen, zoals interleukine-1 bèta (IL-1 bèta), die chronische ontsteking stimuleren. De expressie van CYP450 kan daarom omgekeerd worden als een potente cytokine-remmende behandeling, zoals canakinumab geïntroduceerd wordt. Dit is klinisch relevant voor CYP450 substraten met een smalle therapeutische index waar de dosering individueel wordt aangepast. Bij de start van canakinumab bij patiënten die behandeld worden met dit type geneesmiddel dient een therapeutische controle van het effect of van de concentratie van het werkzaam bestanddeel uitgevoerd te worden en de individuele dosering van het geneesmiddel aangepast te worden zoals noodzakelijk.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van levende vaccinatie of de secundaire transmissie van een infectie door levende vaccins op patiënten die canakinumab krijgen. Daarom dienen levende vaccins niet samen met canakinumab gegeven te worden tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico’s. Mocht vaccinatie met levende vaccins geïndiceerd zijn na start van de behandeling met canakinumab, dan wordt het aanbevolen om minstens 3 maanden na de laatste canakinumab injectie en tot voor de volgende injectie te wachten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van een onderzoek bij gezonde volwassen proefpersonen toonden aan dat een enkele dosis van canakinumab 300 mg geen effect had op de inductie en persistentie van antilichaamresponsen na vaccinatie met influenzavaccins of met meningokokkenvaccins gebaseerd op geglycosyleerd eiwit.

De resultaten van een 56 weken durend open-label onderzoek bij CAPS-patiënten van 4 jaar en jonger toonden aan dat alle patiënten die niet-levende, standaard jeugdvaccinaties hadden gekregen beschermende antilichaamniveaus ontwikkelden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met canakinumab en tot en met 3 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van canakinumab bij zwangere vrouwen. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het risico voor de foetus/moeder is onbekend. Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger willen worden, dienen daarom alleen na een grondige baten-risicobeoordeling behandeld te worden.

De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat canakinumab de placenta passeert en in de foetus aangetoond kan worden. Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar, maar aangezien canakinumab een immunoglobuline klasse G (IgG1) is, wordt transplacentaire overgang bij de mens verwacht. De klinische gevolgen hiervan zijn onbekend. Toediening van levende vaccins aan pasgeborenen die *in utero* zijn blootgesteld aan canakinumab, wordt echter niet aanbevolen gedurende 16 weken volgend op de moeders laatste dosis canakinumab voor de geboorte. Vrouwen die tijdens de zwangerschap canakinumab hebben gekregen, moeten de instructie krijgen om de arts van de baby in te lichten voordat er vaccinaties worden gegeven aan hun pasgeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of canakinumab in de moedermelk uitgescheiden wordt. Het besluit om borstvoeding te geven tijdens de behandeling met canakinumab dient daarom alleen na een grondige baten-risicobeoordeling genomen te worden.

Dierstudies hebben aangetoond dat een muizen-anti-muizen IL-1 bèta antilichaam geen ongewenste effecten had op de ontwikkeling bij zogende muizenpuppies en dat het antilichaam aan hen doorgegeven werd (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Formele studies naar het mogelijke effect van canakinumab op de vruchtbaarheid van de mens zijn niet uitgevoerd. Canakinumab had geen effect op de mannelijke vruchtbaarheidsparameters bij zijde-apen (*C. jacchus*). Een muizen-anti-muizen IL-1 bèta antilichaam had geen ongewenste effecten op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke muizen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ilaris heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Behandeling met Ilaris kan leiden tot duizeligheid/vertigo of asthenie (zie rubriek 4.8). Patiënten die dergelijke klachten ondervinden tijdens de behandeling met Ilaris moeten wachten tot dit volledig verdwenen is, alvorens te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren infecties voornamelijk van de bovenste luchtwegen. Er werd geen effect op het soort of de frequentie van bijwerkingen waargenomen bij langdurige behandeling.

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met canakinumab (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Opportunistische infecties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met canakinumab (zie rubriek 4.4).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentiecategorie met de meest voorkomende eerst. De frequentiecategorieën worden gedefinieerd gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

MedDRA systeem/orgaan-klasse	**Indicaties:** **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, jichtartritis**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Luchtweginfecties (waaronder pneumonie, bronchitis, influenza, virale infectie, sinusitis, rhinitis, faryngitis, tonsillitis, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie) Oorinfectie Cellulitis Gastro-enteritis Urineweginfectie
Vaak	Vulvovaginale candidiasis
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid /vertigo
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Bovenbuikpijn[1]
Soms	Gastro-oesofageale refluxziekte[2]
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Reactie op plaats van injectie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Arthralgie[1]
Vaak	Pijn aan het skeletspierstelsel[1] Rugpijn[2]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid/asthenie[2]
Onderzoeken	
Zeer vaak	Renale creatinineklaring verminderd[1,3] Proteïnurie[1,4] Leukopenie[1,5]
Vaak	Neutropenie[5]
Soms	Aantal bloedplaatjes verlaagd[5]

[1] Bij SJIA
[2] Bij jichtartritis
[3] Gebaseerd op geschatte creatinineklaring, meestal van voorbijgaande aard
[4] Meestal zichtbaar als tijdelijke sporen tot 1+-positief bij dipstick test op urineproteïne
[5] Zie verdere informatie hieronder

Ziekte van Still (SJIA en AOSD)

SJIA gepoolde analyse en AOSD
Een totaal van 445 SJIA-patiënten in de leeftijd van 2 tot < 20 jaar ontving canakinumab in klinische studies, inclusief 321 patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar, 88 patiënten in de leeftijd van 12 tot < 16 jaar en 36 patiënten in de leeftijd van 16 tot < 20 jaar. Een gepoolde veiligheidsanalyse van alle SJIA patiënten liet zien dat in de subgroep van jongvolwassen SJIA-patiënten in de leeftijd van 16 tot < 20 jaar het veiligheidsprofiel van canakinumab overeenkwam met dat van SJIA-patiënten jonger dan 16 jaar. Het veiligheidsprofiel van canakinumab met AOSD-patiënten is vergelijkbaar met wat geobserveerd was met SJIA-patiënten in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (GDE01T) met 36 volwassen patiënten (in de leeftijd van 22 tot 70 jaar).

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Langetermijngegevens en laboratoriumafwijkingen bij patiënten met CAPS
Gedurende klinische studies met canakinumab bij CAPS-patiënten namen de gemiddelde waarden voor hemoglobine toe en namen de gemiddelde waarden voor witte bloedcellen, neutrofielen en bloedplaatjes af.

Verhogingen van transaminases zijn zelden gezien bij CAPS-patiënten.

Asymptomatische en lichte verhogingen van serumbilirubine zijn gezien bij CAPS-patiënten die met Ilaris behandeld werden zonder gelijktijdige verhogingen van transaminases.

In de langdurige, open-label onderzoeken met dosisverhoging werden gevallen van infecties (gastro-enteritis, luchtweginfectie, bovensteluchtweginfectie), braken en duizeligheid vaker gemeld bij de groep met een dosering van 600 mg of 8 mg/kg dan bij groepen met een andere dosering.

Laboratoriumafwijkingen bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF
Neutrofielen
Hoewel ≥ graad 2 dalingen in het aantal neutrofielen voorkwam bij 6,5% van de patiënten (vaak) en graad 1 dalingen bij 9,5% van de patiënten voorkwam, zijn de dalingen meestal van voorbijgaande aard en is met neutropenie-geassocieerde infectie niet als een bijwerking vastgesteld.

Bloedplaatjes
Hoewel dalingen in het bloedplaatjesaantal (≥ graad 2) voorkwam bij 0,6% van de patiënten, is bloeding niet vastgesteld als een bijwerking. Lichte en voorbijgaande graad 1 dalingen in het aantal bloedplaatjes kwam bij 15,9% van de patiënten voor zonder een verband met bijwerkingen van bloedingen.

Laboratoriumafwijkingen bij patiënten met SJIA
Hematologie
In het totale SJIA-programma werden tijdelijk verlaagde aantallen witte bloedcellen (WBC) ≤ 0,8xLLN gemeld bij 33 patiënten (16,5%).

In het totale SJIA-programma werden bij 12 patiënten (6,0%) voorbijgaande dalingen in absoluut aantal neutrofielen (ANC) tot minder dan 1 $x10^9$/l gemeld.

In het totale SJIA-programma werden bij 19 patiënten (9,5%) voorbijgaande dalingen in het bloedplaatjesaantal (<LLN) waargenomen.

ALAT/ASAT
In het totale SJIA-programma werden bij 19 patiënten (9,5%) een hoge ALAT en/of ASAT van > 3x bovengrens van normaal (ULN) gemeld.

Laboratoriumafwijkingen bij patiënten met jichtartritis
Hematologie
Verlaagde aantallen witte bloedcellen (WBC) ≤0,8x de ondergrens van de normaalwaarde (LLN) werden gemeld bij 6,7% van de patiënten behandeld met canakinumab vergeleken met 1,4% behandeld met triamcinolonacetonide. Dalingen in het absoluut aantal neutrofielen (ANC) tot minder dan 1 $x10^9$/l werden gemeld bij 2% van de patiënten in de vergelijkende studies. Geïsoleerde gevallen van ANC <0,5 $x10^9$/l werden ook waargenomen (zie rubriek 4.4).

Lichte (<LLN en >75 $x10^9$/l) en voorbijgaande dalingen in het bloedplaatjesaantal werden met een hogere incidentie (12,7%) waargenomen met canakinumab in de actief-gecontroleerde klinische studies vergeleken met de comparator (7,7%) bij patiënten met jichtartritis.

Urinezuur
Stijgingen in de urinezuurspiegel (0,7 mg/dl na 12 weken en 0,5 mg/dl na 24 weken) werden na behandeling met canakinumab waargenomen in vergelijkende studies bij jichtartritis. In een andere studie bij patiënten die begonnen met ULT werden geen stijgingen in urinezuur waargenomen. Urinezuurstijgingen werden niet gevonden in klinische studies bij patiëntgroepen zonder jichtartritis (zie rubriek 5.1).

ALAT/ASAT
Gemiddelde en mediane stijgingen in alanineaminotransferase (ALAT) van respectievelijk 3,0 U/l en 2,0 U/l en in aspartaataminotransferase (ASAT) van respectievelijk 2,7 U/l en 2,0 U/l van de uitgangssituatie tot het eind van de studie, werden waargenomen bij de groepen behandeld met canakinumab vergeleken met de groep(en) behandeld met triamcinolonacetonide. De incidentie van klinisch significante veranderingen (≥3x de bovengrens van de normaalwaarde) was hoger bij patiënten behandeld met triamcinolonacetonide (2,5% voor zowel ASAT als ALAT) vergeleken met patiënten behandeld met canakinumab (1,6% voor ALAT en 0,8% voor ASAT).

Triglyceriden
In actief-gecontroleerde jichtartritis-studies was er een gemiddelde stijging in triglyceriden van 33,5 mg/dl bij patiënten behandeld met canakinumab vergeleken met een geringe daling van -3,1 mg/dl met triamcinolonacetonide. De incidentie van patiënten met triglyceridestijgingen >5x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) was 2,4% met canakinumab en 0,7% met triamcinolonacetonide. De klinische betekenis van deze waarneming is niet bekend.

Langetermijngegevens uit observationeel onderzoek

Een totaal van 243 CAPS-patiënten (85 pediatrische patiënten in de leeftijd van ≥ 2 tot ≤ 17 jaar en 158 volwassen patiënten van ≥ 18 jaar) werden behandeld met canakinumab in de normale klinische praktijk in een langetermijn registerstudie (gemiddelde duur van blootstelling aan canakinumab van 3,8 jaar). Het waargenomen veiligheidsprofiel van canakinumab na langetermijnbehandeling in deze setting kwam overeen met wat waargenomen is in interventionele studies bij CAPS-patiënten.

Pediatrische patiënten

Er waren 80 pediatrische CAPS-patiënten (2-17 jaar) die canakinumab kregen in de interventionele onderzoeken. Over het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in het veiligheids- en tolerantieprofiel van canakinumab bij pediatrische patiënten in vergelijking met de algemene CAPS-populatie (bestaande uit volwassen en pediatrische patiënten, N=211), met inbegrip van de totale frequentie en ernst van de infectieuze episoden. Bovensteluchtweginfecties waren de meest frequent gemelde gevallen van infectie.

Daarnaast werden 6 pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar beoordeeld in een kleinschalig, open-label klinisch onderzoek. Het veiligheidsprofiel van canakinumab bleek vergelijkbaar te zijn met dat bij patiënten van 2 jaar en ouder.

Er waren 102 patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF (2-17 jaar) die canakinumab kregen in een 16 weken durende studie. Over het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van canakinumab bij pediatrische patiënten in vergelijking met de algemene populatie.

Oudere patiënten

Er is geen significant verschil in het veiligheidsprofiel waargenomen bij patiënten in de leeftijd van ≥65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Gerapporteerde gevallen van overdosering zijn beperkt. In vroege klinische studies kregen patiënten en gezonde vrijwilligers doses tot 10 mg/kg intraveneus of subcutaan toegediend zonder aanwijzingen voor acute toxiciteit.

In geval van een overdosering wordt het aanbevolen om de patiënt te monitoren op enige tekenen of symptomen van bijwerkingen en om onmiddellijk met passende symptomatische behandeling te beginnen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC08.

Werkingsmechanisme

Canakinumab is een humaan monoklonaal anti-humaan interleukine-1 bèta (IL-1 bèta) antilichaam van het IgG1/κ isotype. Canakinumab bindt met hoge affiniteit specifiek aan humaan IL-1 bèta en neutraliseert de biologische activiteit van humaan IL-1 bèta door de interactie met IL-1 receptoren te blokkeren en daardoor IL-1 bèta-geïnduceerde genactivatie en de productie van ontstekingsmediatoren te voorkomen.

Farmacodynamische effecten

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF
In klinische studies laten patiënten met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF, die een ongecontroleerde overproductie van IL-1 bèta hebben, een snelle en aanhoudende respons op de behandeling met canakinumab zien, bijvoorbeeld laboratoriumparameters zoals hoog C-reactief proteïne (CRP) en serumamyloïd A (SAA), hoge aantallen neutrofielen en trombocyten, en leukocytose normaliseerden snel.

Ziekte van Still (SJIA en AOSD)
De ziekte van Still op volwassen leeftijd en systemische juveniele idiopathische artritis zijn ernstige auto-inflammatoire ziekten, gedreven door pro-inflammatoire cytokines van het aangeboren immuunsysteem waarvan IL-1 bèta een belangrijke is.

Algemene kenmerken van SJIA en AOSD omvatten koorts, rash, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, polyserositis en artritis. Behandeling met canakinumab resulteerde in een snelle en aanhoudende verbetering van zowel de articulaire als de systemische kenmerken van SJIA met een significante afname van het aantal ontstoken gewrichten, het snel verdwijnen van koorts en een afname van de acute fase reactanten bij de meerderheid van de patiënten (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid).

Jichtartritis
Een aanval van jichtartritis wordt veroorzaakt door urinezuurkristallen (mononatriumuraatmonohydraat) in het gewricht en het omliggende weefsel waardoor residerende macrofagen geactiveerd worden tot de productie van IL-1 bèta via het “NALP3-inflammasoom” complex. Activatie van macrofagen en gelijktijdige overproductie van IL-1 bèta leidt tot een acute pijnlijke ontstekingsreactie. Andere activatoren van het natuurlijke immuunsysteem, zoals endogene agonisten van toll-like receptoren, kunnen bijdragen aan de transcriptionele activatie van het IL-1 bèta gen waardoor een aanval van jichtartritis wordt geïnitieerd. Volgend op behandeling met canakinumab verdwijnen de inflammatoire markers CRP of SAA en verschijnselen van acute ontsteking (bijv. pijn, zwelling, roodheid) in het aangedane gewricht snel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

CAPS
De werkzaamheid en veiligheid van canakinumab zijn bij in totaal 211 volwassen en pediatrische patiënten met een variërende mate van ernst van de ziekte en verschillende CAPS-fenotypen (waaronder FCAS/FCU, MWS en NOMID/CINCA) aangetoond. Alleen patiënten met een bevestigde NLRP3 mutatie waren geïncludeerd in de hoofdstudie.

In de fase I/II-studie had de behandeling met canakinumab een snel effect; de symptomen verdwenen of verbeterden op klinisch significante wijze binnen één dag na dosering. Laboratoriumparameters zoals een hoog CRP en SAA, hoge aantallen neutrofielen en bloedplaatjes normaliseerden snel binnen enkele dagen na injectie met canakinumab.

De hoofdstudie bestond uit een 48 weken durende, drie delen omvattende multicenter studie, bestaande uit een 8 weken durende open-label periode (Deel I), een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onthoudingsperiode (Deel II), gevolgd door een 16 weken durende open-label periode (Deel III). Het doel van de studie was om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van canakinumab (150 mg of 2 mg/kg iedere 8 weken) te beoordelen bij patiënten met CAPS.

– Deel I: Een volledige klinische respons en biomarkerrespons op canakinumab (gedefinieerd als de samenstelling van de algemene beoordeling door de arts van de auto-inflammatoire ziekte en huidziekte ≤ minimaal en CRP of SAA waarden < 10 mg/liter) was bij 97% van de patiënten waargenomen en verscheen binnen 7 dagen na start van de behandeling. Er werden significante verbeteringen bij de klinische beoordeling van de auto-inflammatoire ziekte-activiteit door de arts gezien: algemene beoordeling van de auto-inflammatoire ziekte-activiteit, beoordeling van de huidziekte (urticariële huiduitslag), artralgie, myalgie, hoofdpijn/migraine, conjunctivitis, vermoeidheid/malaise, beoordeling van andere gerelateerde symptomen en de beoordeling van de symptomen door de patiënt.

– Deel II: In de onthoudingsperiode van de hoofdstudie was het primaire eindpunt gedefinieerd als het deel van de patiënten met een terugval/opvlamming van de ziekte: geen (0%) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar canakinumab kreeg een opvlamming, vergeleken met 81% van de patiënten die gerandomiseerd waren naar de placebo.

– Deel III: Patiënten die in Deel II behandeld waren met de placebo en die een opvlamming hadden gekregen, kregen na toetreding in de open-label extensie met canakinumab opnieuw een klinische en serologische respons en behielden deze.

Tabel 2 Samenvatting in tabelvorm van de werkzaamheid in de fase III-studie, cruciale placebogecontroleerde onthoudingsperiode (Deel II)

Fase III-studie, cruciale placebogecontroleerde onthoudingsperiode (Deel II)			
	Canakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-waarde
Primair eindpunt (opflakkering)			
Deel van de patiënten met opflakkering van de ziekte in Deel II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Inflammatoire markers*			
C-reactief proteïne, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Serumamyloïd A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* gemiddelde (mediane) verandering vanaf het begin van Deel II			

Twee open-label, niet-gecontroleerde, langdurige fase III-onderzoeken werden uitgevoerd. Eén betrof een onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van canakinumab bij patiënten met CAPS. De totale duur van de behandeling varieerde van 6 maanden tot 2 jaar. Het andere was een open-label onderzoek met canakinumab om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen bij Japanse patiënten met CAPS gedurende 24 weken, met een verlengingsfase tot en met 48 weken. Het primaire doel was om te beoordelen hoeveel patiënten geen terugval hadden gehad in week 24, onder wie de patiënten bij wie de dosering was verhoogd.

In de voor deze twee onderzoeken samengevoegde analyse m.b.t. de werkzaamheid, bereikte 65,6% van de patiënten die niet eerder met canakinumab waren behandeld een volledige respons bij 150 mg of 2 mg/kg, terwijl 85,2% van de patiënten een volledige respons bereikte bij elke dosering. Van de patiënten die behandeld werden met 600 mg of 8 mg/kg (of nog meer), bereikte 43,8% een volledige respons. Patiënten van 2 tot < 4 jaar bereikten minder vaak een volledige respons (57,1%) dan oudere pediatrische en volwassen patiënten. Van de patiënten die een volledige respons bereikten, behield 89,3% deze respons zonder terugval.

Ervaringen van individuele patiënten die een complete respons bereikten na doseringsverhoging tot 600 mg (8 mg/kg) iedere 8 weken, duiden erop dat een hogere dosering werkzaam kan zijn bij patiënten die geen complete respons bereiken of die geen complete respons behouden bij de aanbevolen doseringen (150 mg of 2 mg/kg bij patiënten ≥ 15 kg en ≤ 40 kg). Een verhoogde dosis werd vaker toegediend aan patiënten van 2 tot < 4 jaar en aan patiënten met symptomen van NOMID/CINCA in vergelijking tot FCAS of MWS.

Een 6 jaar durende observationele registerstudie werd uitgevoerd om gegevens te genereren over de veiligheid en effectiviteit van behandeling met canakinumab op lange termijn bij pediatrische en volwassen CAPS-patiënten in de normale klinische praktijk. 243 CAPS-patiënten werden opgenomen in de studie (waaronder 85 patiënten onder de 18 jaar). Ziekte-activiteit werd beoordeeld als afwezig of licht/matig bij meer dan 90% van de patiënten op alle studietijdstippen na baseline, en mediane serologische inflammatiemarkers (CRP en SAA) waren normaal (< 10 mg/liter) op alle studietijdstippen na baseline. Hoewel een dosisaanpassing nodig was bij ongeveer 22% van de patiënten die canakinumab kregen, werd de behandeling met canakinumab gestaakt vanwege een gebrek aan therapeutisch effect bij slechts een klein percentage van de patiënten (1,2%).

Pediatrische patiënten
De interventionele CAPS-studies met canakinumab bevatten een totaal van 80 pediatrische patiënten met een leeftijdsrange van 2 tot 17 jaar (ongeveer de helft van hen werd op basis van mg/kg behandeld). In het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in het werkzaamheids-, veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van canakinumab bij pediatrische patiënten in vergelijking tot de algemene CAPS-populatie. De meerderheid van de pediatrische patiënten bereikte verbetering in de klinische symptomen en objectieve inflammatiemarkers (bijv. SAA en CRP).

Een 56 weken durend open-label onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van canakinumab bij pediatrische CAPS-patiënten in de leeftijd van ≤ 4 jaar te bepalen. Zeventien patiënten (onder wie 6 patiënten jonger dan 2 jaar) die op gewicht gebaseerde startdoses van 2-8 mg/kg kregen toegediend, werden beoordeeld. Het onderzoek beoordeelde ook het effect van canakinumab op de ontwikkeling van antilichamen tegen standaard jeugdvaccins. Er werden geen verschillen waargenomen in de veiligheid of werkzaamheid bij patiënten jonger dan 2 jaar vergeleken met patiënten van 2 jaar en ouder. Alle patiënten die niet-levende, standaard jeugdvaccinaties hadden gekregen (N=7) ontwikkelden beschermende antilichaamniveaus.

TRAPS, HIDS/MKD en FMF
De werkzaamheid en veiligheid van canakinumab bij de behandeling van TRAPS, HIDS/MKD en FMF werden aangetoond in één 4 delen omvattende, fase III-hoofdstudie (N2301) bestaande uit drie afzonderlijke cohorten voor de ziekten.

- Deel I: In ieder ziektecohort begonnen patiënten van 2 jaar en ouder met een 12 weken durende screeningperiode. Tijdens deze periode werden zij beoordeeld op het begin van een opflakkering van de ziekte.
- Deel II: Patiënten met beginnende opflakkering werden gerandomiseerd naar een 16 weken durende, dubbelblinde en placebogecontroleerde behandelperiode waarin zij iedere 4 weken subcutaan (s.c.) 150 mg canakinumab (2 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg) of placebo kregen. Patiënten in de leeftijd > 28 dagen maar < 2 jaar mochten in de studie direct deelnemen in een open behandelingsarm van Deel II als niet-gerandomiseerde patiënten (en werden uitgesloten van de primaire werkzaamheidsanalyse).
- Deel III: Patiënten die 16 weken werden behandeld en geclassificeerd werden als responders, werden opnieuw gerandomiseerd naar een 24 weken durende, dubbelblinde onthoudingsperiode waarin zij iedere 8 weken s.c. canakinumab 150 mg (2 mg/kg voor patiënten ≤ 40 kg) of placebo kregen.
- Deel IV: Alle patiënten die in Deel III behandeld waren met canakinumab kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een 72 weken durende, open-label verlengingsperiode van de behandeling.

In totaal werden 185 patiënten van 28 dagen en ouder geïncludeerd en in totaal werden 181 patiënten van 2 jaar en ouder gerandomiseerd in Deel II van het onderzoek.

Het primaire werkzaamheidseindpunt van de gerandomiseerde behandelingsperiode (Deel II) was het deel van de responders binnen elk cohort bij wie de tekenen van opflakkering van de ziekte waren verdwenen op dag 15 en die geen nieuwe opflakkering kregen gedurende de rest van de 16 weken durende behandelingsperiode (gedefinieerd als complete respons). Verdwijnen van de tekenen van opflakkering van de ziekte was gedefinieerd als een score < 2 ("minimale ziekte of geen ziekte") bij de algemene beoordeling door de arts van de ziekteactiviteit (*Physician's Global Assessment (PGA) of Disease Activity*) en CRP binnen het normale bereik (≤ 10 mg/l) of daling ≥ 70% vanaf baseline. Een nieuwe opflakkering was gedefinieerd als een PGA-score ≥ 2 ("lichte, matige of ernstige ziekte") en CRP ≥ 30 mg/l. Secundaire eindpunten, alle gebaseerd op week 16 resultaten (eind van Deel II), omvatten het deel van de patiënten die een PGA-score < 2 behaalden, het deel van de patiënten met serologische remissie (gedefinieerd als CRP ≤ 10 mg/l) en het deel van de patiënten met een genormaliseerde SAA-spiegel (gedefinieerd als SAA ≤ 10 mg/l).

Voor het primaire werkzaamheidseindpunt was canakinumab beter dan placebo voor alle drie de ziektecohorten. Betere werkzaamheid van canakinumab vergeleken met placebo werd ook aangetoond voor de secundaire eindpunten van PGA < 2 en CRP ≤ 10 mg/l in alle drie de cohorten. Een groter deel van de patiënten had op week 16 een genormaliseerde SAA (≤ 10 mg/l) bij behandeling met canakinumab vergeleken met placebo in alle drie de cohorten, met een statistisch significant verschil bij TRAPS-patiënten (zie hieronder Tabel 3 met onderzoeksresultaten).

Tabel 3 Samenvatting van de werkzaamheid in fase III-hoofdstudie, gerandomiseerde, placebogecontroleerde behandelingsperiode (Deel II) in tabelvorm

Fase III-hoofdstudie, gerandomiseerde, placebogecontroleerde behandelingsperiode (Deel II)			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-waarde
Primair eindpunt (opflakkering ziekte) – Deel van de patiënten bij wie de tekenen van opflakkering van de ziekte waren verdwenen op dag 15 en die geen nieuwe opflakkering kregen gedurende de rest van de 16 weken durende behandelingsperiode			
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*
Secundaire eindpunten (ziekte- en inflammatoire markers)			
Physician Global Assessment < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reactief proteïne ≤ 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**
Serumamyloïd 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=aantal responders; N=aantal evalueerbare patiënten * Geeft statistische significantie aan (eenzijdig) bij een niveau van 0,025 gebaseerd op de Fisher exact test ** Geeft statistische significantie aan (eenzijdig) bij een niveau van 0,025 gebaseerd op het logistisch regressiemodel met respectievelijk behandelingsgroep en baseline PGA, CRP of SAA, als verklarende variabelen voor ieder cohort			

Optitreren
In Deel II van het onderzoek kregen patiënten behandeld met canakinumab met aanhoudende ziekteactiviteit binnen de eerste maand een aanvullende dosis van 150 mg (of 2 mg/kg voor patiënten ≤ 40 kg). Deze aanvullende dosis kon al vanaf 7 dagen na de eerste behandelingsdosis worden gegeven. Alle patiënten die opgetitreerd waren, bleven op de verhoogde dosis van 300 mg (of 4 mg/kg voor patiënten ≤ 40 kg) iedere 4 weken.

Een verkennende analyse van het primaire eindpunt toonde aan dat, bij patiënten die een inadequate respons hadden na de eerste dosis, optitreren binnen de eerste maand naar een dosis van 300 mg (of 4 mg/kg) iedere 4 weken de controle van opflakkering verder verbeterde, de ziekteactiviteit verminderde en de CRP- en SAA-spiegels normaliseerde.

Pediatrische patiënten
Twee niet-gerandomiseerde HIDS/MKD-patiënten in de leeftijd > 28 dagen maar < 2 jaar werden in de studie geïncludeerd en kregen canakinumab. Bij één patiënt verdwenen de tekenen van opflakkering van de ziekte op dag 15 na één dosis canakinumab 2 mg/kg te hebben gekregen, maar de behandeling werd onderbroken na de eerste dosis vanwege ernstige bijwerkingen (pancytopenie en leverfalen). Bij inclusie in het onderzoek had deze patiënt een geschiedenis van immune trombocytopenische purpura en een actieve medische aandoening van abnormale leverfunctie. De tweede patiënt kreeg een startdosis canakinumab 2 mg/kg en een aanvullende dosis van 2 mg/kg in week 3 en werd in week 5 opgetitreerd naar een dosis van 4 mg/kg iedere 4 weken toegediend tot aan het eind van Deel II van het onderzoek. Het verdwijnen van de tekenen van opflakkering van de ziekte werd bereikt na 5 weken en de patiënt kreeg geen nieuwe opflakkering tot aan het eind van Deel II van het onderzoek (week 16).

Ziekte van Still (SJIA en AOSD)
SJIA
De werkzaamheid van canakinumab bij de behandeling van actieve SJIA werd bepaald in twee fase III hoofdstudies (G2305 en G2301). De geïncludeerde patiënten waren 2 tot < 20 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 8,5 jaar en gemiddelde ziekteduur van 3,5 jaar bij aanvang) en hadden actieve ziekte gedefinieerd als ≥ 2 gewrichten met actieve artritis, koorts en verhoogd CRP.

Studie G2305
Studie G2305 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 4 weken durende studie om de kortetermijnwerkzaamheid van canakinumab te bepalen bij 84 patiënten gerandomiseerd naar een eenmalige dosis van 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) canakinumab of naar placebo. Het primaire doel was het deel van de patiënten dat op dag 15 een minimale verbetering van 30% bereikte in het pediatrische American College of Rheumatology (ACR) responscriterium, aangepast om de afwezigheid van koorts te includeren. Behandeling met canakinumab verbeterde alle pediatrische ACR-respons-scores in vergelijking met placebo op dag 15 en dag 29 (Tabel 4).

Tabel 4 Pediatrische ACR-respons en ziektestatus op dag 15 en dag 29

	Dag 15		Dag 29	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Inactieve ziekte	33%	0%	30%	0%
Het verschil van behandeling was voor alle ACR-scores significant (p ≤ 0,0001)				

De resultaten van de elementen van de aangepaste pediatrische ACR, die systemische en artritische elementen omvatten, waren in overeenstemming met de totale resultaten van de ACR-respons. Op dag 15 was de mediane verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het aantal gewrichten met actieve artritis en in beperkt bewegingsbereik respectievelijk -67% en -73% voor canakinumab (N=43) vergeleken met een mediane verandering van 0% en 0% voor placebo (N=41). De gemiddelde verandering in patiënt pijnscore (0-100 mm visuele analoge schaal) op dag 15 was -50,0 mm voor canakinumab (N=43) vergeleken met +4,5 mm voor placebo (N=25). De gemiddelde verandering in pijnscore bij de patiënten behandeld met canakinumab was in overeenstemming op dag 29.

Studie G2301
Studie G2301 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onthoudingsstudie naar preventie van opvlamming met canakinumab. De studie bestond uit twee delen met twee onafhankelijke primaire eindpunten (succesvolle dosisverlaging van steroïden en tijd tot opvlamming). In Deel I (open-label) werden 177 patiënten geïncludeerd, die iedere 4 weken 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) canakinumab kregen toegediend tot maximaal 32 weken. Patiënten in Deel II (dubbel-blind) kregen iedere 4 weken of canakinumab 4 mg/kg of placebo totdat 37 gevallen van opvlamming hadden plaatsgevonden.

Dosisverlaging van corticosteroïden:
Van de in totaal 128 patiënten die corticosteroïden gebruikten bij aanvang van Deel I, werd bij 92 patiënten geprobeerd de corticosteroïddosis te verlagen. Van de 92 patiënten die dosisverlaging geprobeerd hebben, waren 57 patiënten (62%) in staat hun corticosteroïddosis succesvol te verlagen en 42 (46%) zijn succesvol gestopt met corticosteroïden.

Tijd tot opvlamming:
Patiënten die canakinumab gebruikten in Deel II, hadden een 64% verlaagd risico op een opvlamming in vergelijking met de placebogroep (hazard ratio van 0,36; 95% BI: 0,17 tot 0,75; p=0,0032). Van de 100 patiënten die deelnamen aan Deel II, toegewezen aan placebo dan wel aan canakinumab, hadden 63 patiënten geen opvlamming gedurende de observatieperiode (tot maximaal 80 weken).

Gezondheidgerelateerde en kwaliteit van leven resultaten uit studies G2305 en G2301
Behandeling met canakinumab resulteerde in klinisch relevante verbeteringen in het fysieke functioneren en de kwaliteit van leven van patiënten. In studie G2305 was de verbetering in het kleinste kwadraten gemiddelde van de Childhood Health Assessment Questionnaire 0,69 voor canakinumab vs. placebo. Dit betekent 3,6 maal het minimale klinisch belangrijke verschil van 0,19 (p=0,0002). De mediane verbetering van de uitgangssituatie tot het eind van Deel I van studie G2301 was 0,88 (79%). In studie G2305 werden statistisch significante verbeteringen in de Child Health Questionnaire-PF50 scores gemeld voor canakinumab vs. placebo (fysiek p=0,0012; psychosociaal welzijn p=0,0017).

Samengevoegde analyse m.b.t. de werkzaamheid
Resultaten van de eerste 12 weken van de canakinumabbehandeling van studies G2305, G2301 en de extensiestudie zijn samengevoegd om het behoud van de werkzaamheid te bepalen. Deze resultaten laten vergelijkbare verbeteringen zien na 12 weken ten opzichte van de uitgangssituatie in de aangepaste pediatrische ACR-responsen en de verschillende onderdelen hiervan in vergelijking met die waargenomen in de placebogecontroleerde studie (G2305). Op week 12 waren de aangepaste pediatrische ACR30-, 50-, 70-, 90- en 100-responsen respectievelijk: 70%, 69%, 61%, 49% en 30%, en had 28% van de patiënten inactieve ziekte (N=178).

Bewijs uit de klinische studies, hoewel beperkt, suggereert dat patiënten die geen respons hebben op tocilizumab of anakinra mogelijk wel een respons krijgen op canakinumab.

Studie G2301E1
De in studies G2305 en G2301 waargenomen werkzaamheid werd behouden in de open-label, langetermijnextensiestudie G2301E1. Van de 270 SJIA patiënten in de studie ontvingen 147 patiënten behandeling met canakinumab in studies G2305 or G2301 (Cohort I) en waren er 123 patiënten die geen canakinumab kregen (Cohort II). Patiënten in Cohort I werden behandeld voor een mediane duur van 3,2 jaar (tot 5,2 jaar) en patiënten in Cohort II werden behandeld voor een mediane duur van 1,8 jaar (tot 2,8 jaar). Alle patiënten ontvingen canakinumab 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) iedere 4 weken in de extensiestudie. In beide cohorten mochten patiënten die een goede respons vertoonden (retrospectief gedefinieerd als een aangepaste pediatrische ACR ≥ 90) en niet tegelijk corticosteroïden nodig hadden hun dosis canakinumab verlagen naar 2 mg/kg iedere 4 weken (62/270: 23%).

Studie G2306
Studie G2306 was een open-label onderzoek om het behoud van de respons van canakinumab te beoordelen bij een dosisverlaging (2 mg/kg iedere 4 weken) of een verlengd doseringsinterval (4 mg/kg iedere 8 weken) bij SJIA-patiënten die iedere 4 weken canakinumab 4 mg/kg kregen. Vijfenzeventig patiënten in de leeftijd van 2 tot 22 jaar bij wie de ziekte gedurende ten minste 6 opeenvolgende maanden inactief was (klinische remissie) op monotherapie met canakinumab, waaronder patiënten die deze inactieve ziektestatus behielden met het staken van gelijktijdig gebruik van een corticosteroïd en/of methotrexaat gedurende ten minste 4 weken, werden gerandomiseerd naar canakinumab 2 mg/kg iedere 4 weken (N=38) of canakinumab 4 mg/kg iedere 8 weken (N=37). Na 24 weken was 71% (27/38) van de patiënten die een verlaagde dosis kreeg (2 mg/kg iedere 4 weken) en 84% (31/37) van de patiënten die behandeld werden volgens het verlengde doseringsinterval (4 mg/kg iedere 8 weken), in staat om een inactieve ziektestatus te behouden gedurende 6 maanden. Bij patiënten met een klinische remissie bij wie de dosis nogmaals werd verlaagd (1 mg/kg iedere 4 weken) of bij wie het doseringsinterval nogmaals werd verlengd (4 mg/kg iedere 12 weken) was respectievelijk 93% (26/28) en 91% (30/33) van de patiënten in staat om een inactieve ziektestatus te behouden gedurende 6 maanden. Patiënten die gedurende 6 extra maanden een inactieve ziektestatus behielden op de laagste dosering mochten stoppen met canakinumab. In totaal was 33% (25/75) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar een dosisverlaging of een verlengd doseringsinterval in staat

om te stoppen met de behandeling met canakinumab en een inactieve ziektestatus te behouden gedurende 6 maanden. Het percentage bijwerkingen in beide behandelingsarmen was vergelijkbaar aan het percentage dat gezien werd bij patiënten behandeld met canakinumab 4 mg/kg iedere 4 weken.

AOSD
De werkzaamheid van canakinumab 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) toegediend iedere 4 weken aan AOSD patiënten in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 36 patiënten (22 tot 70 jaar oud) en was vergelijkbaar met wat waargenomen is bij SJIA-patiënten. In studie GDE01T vertoonde een groter deel van de patiënten (12/18, 66,7%) in de canakinumabgroep dan in de placebogroep (7/17, 41,2%) een verbetering ten opzichte van baseline in 'Disease Activity Score' 28 'Erythrocyte Sedimentation Rate' (DAS28-ESR) van > 1,2 in week 12, welke geen statistische significantie bereikte (odds ratio 2,86, behandelingsverschil [%] 25,49 [95% BI: 9,43, 55,80]). In week 4 hadden 7 van de 18 patiënten (38,9%) behandeld met canakinumab al DAS28-ESR remissie bereikt versus 2 van de 17 patiënten (11,8%) met placebo. Deze gegevens zijn consistent met de resultaten van een gepoolde werkzaamheidsanalyse van 418 SJIA patiënten waaruit bleek dat de werkzaamheid van canakinumab in een subset van patiënten met SJIA in de leeftijd van 16 tot < 20 jaar (n=34) consistent was met de waargenomen werkzaamheid bij patiënten jonger dan 16 jaar (n=384).

Jichtartritis
De werkzaamheid van canakinumab bij de behandeling van acute aanvallen van jichtartritis is aangetoond in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde studies bij patiënten met frequente jichtartritis (≥ 3 aanvallen in de voorgaande 12 maanden) die niet in staat zijn NSAID's of colchicine te gebruiken (vanwege contra-indicatie, intolerantie of onvoldoende werkzaamheid). De onderzoeken bestonden uit 12 weken gevolgd door een 12 weken durende dubbelblinde extensie. In totaal werden 225 patiënten behandeld met 150 mg canakinumab subcutaan en 229 patiënten werden behandeld met 40 mg triamcinolonacetonide (TA) intramusculair bij de start van de studie en daarna bij het ervaren van een nieuwe aanval. Het gemiddelde aantal aanvallen van jichtartritis in de voorgaande 12 maanden was 6,5. Meer dan 85% van de patiënten had comorbiditeit, waaronder hypertensie (60%), diabetes (15%), ischemische hartziekte (12%) en stadium ≥ 3 chronische nierziekte (25%). Voor ongeveer een derde van de geïncludeerde patiënten (76 [33,8%] in de canakinumabgroep en 84 [36,7%] in de triamcinolonacetonide-groep) was beschreven dat zij niet in staat zijn (intolerantie, contra-indicatie of onvoldoende respons) om NSAID's en colchicine te gebruiken. Gelijktijdige behandeling met ULT werd door 42% van de patiënten bij aanvang gemeld.

De co-primaire eindpunten waren: (i) jichtartritis pijnintensiteit (visueel analoge schaal, VAS) bij 72 uur na doseren en (ii) tijd tot de eerste nieuwe aanval van jichtartritis.

Voor de totale studiepopulatie was de pijnintensiteit statistisch significant lager voor 150 mg canakinumab vergeleken met triamcinolonacetonide na 72 uur. Canakinumab verlaagde ook het risico op volgende aanvallen (zie Tabel 5).

Werkzaamheidsresultaten bij een subgroep van patiënten, die niet in staat zijn NSAID's en colchicine te gebruiken en die ULT kregen, bij wie ULT heeft gefaald of die een contra-indicatie voor ULT hadden (N=101), waren consistent met de totale studiepopulatie met een significant verschil in pijnintensiteit na 72 uur (-10,2 mm, p=0,0208) en in het verlagen van het risico op volgende aanvallen (Hazard ratio 0,39, p=0,0047 na 24 weken) vergeleken met triamcinolonacetonide.

Werkzaamheidsresultaten voor een meer stringente subgroep beperkt tot de huidige gebruikers van ULT (N=62) zijn weergegeven in Tabel 5. Behandeling met canakinumab gaf een afname van pijn en verlaagde het risico op volgende aanvallen bij patiënten die ULT gebruiken en niet in staat zijn NSAID's en colchicine te gebruiken, alhoewel het waargenomen behandelingsverschil vergeleken met triamcinolonacetonide minder uitgesproken was dan bij de totale studiepopulatie.

Tabel 5 Werkzaamheid in de totale studiepopulatie en in een subgroep van patiënten die momenteel ULT gebruiken en niet in staat zijn om NSAID's en colchicine te gebruiken

Werkzaamheidseindpunt	Totale studiepopulatie; N=454	Niet in staat om NSAID's en colchicine te gebruiken; op ULT N=62
Behandeling van aanvallen van jichtartritis gemeten door pijnintensiteit (VAS) na 72 uur		
Kleinste kwadraten gemiddelde geschatte verschil met triamcinolonacetonide	-10,7	-3,8
BI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-waarde, eenzijdig	p < 0,0001*	p=0,2798
Verlaging risico op volgende aanvallen van jichtartritis gemeten door tijd tot eerste nieuwe aanval (24 weken)		
Hazard ratio tot triamcinolonacetonide	0,44	0,71
BI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-waarde, eenzijdig	p < 0,0001*	p=0,2337
* Aanduiding significante p-waarde ≤ 0,025		

Veiligheidsresultaten toonden een verhoogde incidentie van bijwerkingen aan voor canakinumab vergeleken met triamcinolonacetonide, met 66% vs. 53% van de patiënten die een bijwerking heeft gemeld en 20% vs. 10% van de patiënten die een bijwerking met betrekking tot infectie heeft gemeld gedurende 24 weken.

Oudere patiënten
In het algemeen was het werkzaamheids-, veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van canakinumab bij oudere patiënten in de leeftijd van ≥65 jaar vergelijkbaar met dat bij patiënten in de leeftijd van <65 jaar.

Patiënten met urinezuurverlagende therapie (ULT)
In klinische onderzoeken is canakinumab veilig toegediend met ULT. In de totale studiepopulatie hadden patiënten met ULT een minder uitgesproken behandelingsverschil voor zowel de afname van pijn als de verlaging van het risico op volgende aanvallen van jichtartritis vergeleken met patiënten zonder ULT.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen canakinumab werden waargenomen bij ongeveer 1,5%, 3% en 2% van de patiënten die met canakinumab werden behandeld voor respectievelijk CAPS, SJIA en jichtartritis. Er werden geen neutraliserende antilichamen gedetecteerd. Er werd geen duidelijke correlatie waargenomen tussen ontwikkeling van antilichamen en klinische respons of bijwerkingen.

Er werden geen antilichamen tegen canakinumab waargenomen bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF behandeld met doses van 150 mg en 300 mg gedurende 16 weken behandeling.

Pediatrische patiënten

De houder van de handelsvergunning heeft vier pediatrische implementatieplannen afgerond voor canakinumab (respectievelijk voor CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD en TRAPS). Deze productinformatie is gewijzigd om de resultaten van deze studies met canakinumab bij pediatrische patiënten op te nemen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met canakinumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met jichtartritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

CAPS

Absorptie
De piekserumconcentratie van canakinumab (C_{max}) werd bij volwassen CAPS-patiënten ongeveer 7 dagen na een enkelvoudige subcutane toediening van 150 mg bereikt. De gemiddelde terminale halfwaardetijd was 26 dagen. Gemiddelde waarden voor C_{max} en AUC_{inf} waren 15,9 µg/ml en 708 µg*d/ml na een enkele subcutane dosis van 150 mg bij een typische volwassen CAPS-patiënt (70 kg). De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediende canakinumab werd geschat op 66%. Blootstellingsparameters (zoals AUC en C_{max}) namen dosisgerelateerd toe over het dosisbereik van 0,30 tot 10,0 mg/kg gegeven als een intraveneuze infusie of van 150 tot 600 mg als een subcutane injectie. De voorspelde steady-state blootstellingswaarden ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{,ss,8w}$) na subcutane toediening van 150 mg (of respectievelijk 2 mg/kg) iedere 8 weken waren licht verhoogd bij de gewichtscategorie 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) in vergelijking tot de gewichtscategorieën < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml 566 µg*d/ml) en > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). De verwachte accumulatieratio na 6 maanden was 1,3-voudig bij subcutane toediening van 150 mg canakinumab iedere 8 weken.

Distributie
Canakinumab bindt aan serum IL-1 bèta. Het distributievolume (V_{ss}) van canakinumab varieerde overeenkomstig het lichaamsgewicht en werd geschat op 6,2 liter bij een CAPS-patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg.

Eliminatie
De schijnbare klaring (CL/F) van canakinumab neemt toe met het lichaamsgewicht. Deze werd geschat op 0,17 l/d bij een CAPS-patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg en 0,11 l/d bij een SJIA-patiënt met een lichaamsgewicht van 33 kg. Na correctie voor verschillen in lichaamsgewicht, werden er geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van canakinumab tussen CAPS- en SJIA-patiënten.

Er was geen aanwijzing voor een versnelde klaring of tijdsafhankelijke verandering in de farmacokinetische eigenschappen van canakinumab na herhaalde toediening. Er werden geen geslachts- of leeftijdsgerelateerde farmacokinetische verschillen gezien na correctie voor lichaamsgewicht.

TRAPS, HIDS/MKD en FMF

De biologische beschikbaarheid bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF is niet onafhankelijk bepaald. De schijnbare klaring (CL/F) bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF met een lichaamsgewicht van 55 kg (0,14 l/d) was vergelijkbaar met CAPS-patiënten met een lichaamsgewicht van 70 kg (0,17 l/d). Het schijnbare distributievolume (V/F) was 4,96 l bij een lichaamsgewicht van 55 kg.

Na herhaalde toediening van 150 mg iedere 4 weken, werd de minimale concentratie na 16 weken (C_{min}) geschat op 15,4 ± 6.6 µg/ml. De geschatte steady-state AUC_{tau} was 636,7 ± 260,2 µg*d/ml.

Ziekte van Still (SJIA en AOSD)

De biologische beschikbaarheid bij patiënten met SJIA is niet onafhankelijk bepaald. De schijnbare klaring per kg lichaamsgewicht (CL/F per kg) was vergelijkbaar tussen patiënten met SJIA en CAPS (0,004 l/d per kg). Het schijnbare distributievolume per kg (V/F per kg) was 0,14 l/kg. Een geringe hoeveelheid farmacokinetiekgegevens bij patiënten met AOSD suggereren vergelijkbare farmacokinetiek van canakinumab in vergelijking met patiënten met SJIA en andere patiëntenpopulaties.

Na herhaalde toediening van 4 mg/kg gedurende 4 weken was de accumulatieratio van canakinumab 1,6-voudig bij SJIA patiënten. Steady-state werd na 110 dagen bereikt. De totaal voorspelde gemiddelden (±SD) voor $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, en $AUC_{,ss4w}$ waren respectievelijk 14,7±8,8 µg/ml, 36,5 ± 14,9 µg/ml en 696,1 ± 326,5 µg*d/ml.

De AUC_{ss4w} in iedere leeftijdsgroep was 692, 615, 707 en 742 µg*d/ml voor respectievelijk 2-3, 4-5, 6-11 en 12-19 jaar oud. Wanneer gestratificeerd werd naar gewicht, werd een lagere (30-40%) mediaanwaarde voor blootstelling voor $C_{min,ss}$ (11,4 versus 19 µg/ml) en AUC_{ss} (594 versus 880 µg*d/ml) voor de lagere lichaamsgewichtscategorie (≤ 40 kg) versus de hogere lichaamsgewichtscategorie (> 40 kg) waargenomen.

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische modelling analyse was de farmacokinetiek van canakinumab bij jongvolwassen SJIA-patiënten in de leeftijd van 16 tot 20 jaar vergelijkbaar met die bij patiënten jonger dan 16 jaar. De voorspelde steady-state blootstellingswaarden bij een dosis van 4 mg/kg (maximaal 300 mg) bij patiënten ouder dan 20 jaar waren vergelijkbaar met die bij SJIA-patiënten jonger dan 20 jaar.

Jichtartritis-patiënten

De biologische beschikbaarheid bij patiënten met jichtartritis is niet onafhankelijk bepaald. De schijnbare klaring per kg lichaamsgewicht (CL/F per kg) was vergelijkbaar tussen patiënten met jichtartritis en met CAPS (0,004 l/d/kg). De gemiddelde blootstelling bij een typische jichtartritis-patiënt (93 kg) na een enkele subcutane dosis van 150 mg (C_{max}: 10,8 µg/ml en AUC_{inf}: 495 µg*d/ml) was lager dan bij een typische CAPS-patiënt van 70 kg (15,9 µg/ml en 708 µg*d/ml). Dit is consistent met de waargenomen toename in CL/F met het lichaamsgewicht.

De verwachte accumulatieratio was 1,1-voudig na subcutane toediening van 150 mg canakinumab iedere 12 weken.

Pediatrische patiënten

Piekconcentraties van canakinumab traden op tussen 2 en 7 dagen (T_{max}) na enkelvoudige subcutane toediening van 150 mg of 2 mg/kg canakinumab bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 jaar en ouder. De terminale halfwaardetijd varieerde van 22,9 tot 25,7 dagen; dit was vergelijkbaar met de farmacokinetische eigenschappen zoals gezien bij volwassenen. Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische modelling analyse was de farmacokinetiek van canakinumab bij kinderen van 2 tot < 4 jaar vergelijkbaar met die bij patiënten van 4 jaar en ouder. De subcutane absorptiesnelheid werd geschat te dalen met de leeftijd en bleek het snelst te zijn bij de jongste patiënten. Dienovereenkomstig was de T_{max} korter (3,6 dagen) in jongere SJIA-patiënten (2-3 jaar) vergeleken met oudere SJIA-patiënten (12-19 jaar; T_{max} 6 dagen). De biologische beschikbaarheid (AUC_{ss}) werd niet beïnvloed.

Een aanvullende farmacokinetiekanalyse toonde aan dat de farmacokinetiek van canakinumab bij 6 pediatrische CAPS-patiënten jonger dan 2 jaar vergelijkbaar was met de farmacokinetiek bij pediatrische patiënten van 2-4 jaar oud. Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische modelling analyse waren de verwachte blootstellingen na een dosis van 2 mg/kg vergelijkbaar tussen de pediatrische leeftijdsgroepen met CAPS, maar waren deze ongeveer 40% lager bij pediatrische patiënten met een zeer laag lichaamsgewicht (bijv. 10 kg) dan bij volwassen patiënten (150 mg dosis). Dit is in overeenstemming met de waargenomen hogere blootstelling bij de hogere lichaamsgewichtgroepen bij patiënten met CAPS.

Bij TRAPS, HIDS/MKD en FMF waren blootstellingsparameters (dalconcentraties) vergelijkbaar tussen de verschillende leeftijdsgroepen van 2 tot < 20 jaar na subcutane toediening van canakinumab 2 mg/kg iedere 4 weken.

Farmacokinetische eigenschappen zijn gelijk bij pediatrische patiënten met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en SJIA.

Oudere patiënten

Er werd geen verandering in farmacokinetische parameters waargenomen gebaseerd op klaring of het distributievolume tussen oudere patiënten en volwassen patiënten in de leeftijd <65 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van kruisreactiviteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, immunotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen formele carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met canakinumab.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Histidine
Histidine hydrochloride monohydraat
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na de eerste opening gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing voor injectie in een injectieflacon (type I glas) met een stop (gelamineerd chlorobutylrubber) en een flip-off kapje (aluminium).

Verpakkingen bevatten 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ilaris 150 mg/ml oplossing voor injectie wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig, individueel gebruik.

Instructies voor toediening

Laat de injectieflacon vóór injectie opwarmen tot kamertemperatuur. De oplossing dient nagenoeg vrij te zijn van zichtbare deeltjes en helder tot opalescent. De oplossing dient kleurloos te zijn of een enigszins bruingele tint. Zuig voorzichtig het benodigde volume op afhankelijk van de toe te dienen dosis met een 18 G of 21 G x 2 inch naald (of vergelijkbaar, zoals verkrijgbaar in de handel) en een 1 ml spuit. Wanneer het benodigde volume is opgezogen, doe de dop weer op de naald en verwijder de naald gebruikt voor het opzuigen van de spuit en bevestig een 27 G x 0,5 inch naald (of vergelijkbaar, zoals verkrijgbaar in de handel) om de oplossing onmiddellijk subcutaan te injecteren.

Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/564/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 06 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Poeder voor oplossing voor injectie
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

Oplossing voor injectie
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanje

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet garanderen dat voor de lancering alle artsen van wie verwacht wordt dat ze Ilaris zullen voorschrijven/gebruiken voorzien worden van een artsen informatiepakket dat het volgende bevat:

- samenvatting van productkenmerken
- herinneringskaart voor de patiënt

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

UNIT VERPAKKINGSDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ilaris 150 mg poeder voor oplossing voor injectie
canakinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 150 mg canakinumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, histidine, histidine hydrochloride monohydraat, polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De bereide oplossing moet bij voorkeur onmiddellijk gebruikt worden, maar kan nog tot 24 uur worden gebruikt indien in de koelkast bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/564/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ilaris 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ilaris 150 mg poeder voor oplossing voor injectie
canakinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 150 mg canakinumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, histidine, histidine hydrochloride monohydraat, polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

Multiverpakking: 4 (4x1) injectieflacons.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De bereide oplossing moet bij voorkeur onmiddellijk gebruikt worden, maar kan nog tot 24 uur worden gebruikt indien in de koelkast bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/564/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ilaris 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ilaris 150 mg poeder voor oplossing voor injectie
canakinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 150 mg canakinumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, histidine, histidine hydrochloride monohydraat, polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon. Onderdeel van een multiverpakking. Niet bestemd voor losse verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De bereide oplossing moet bij voorkeur onmiddellijk gebruikt worden, maar kan nog tot 24 uur worden gebruikt indien in de koelkast bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/564/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ilaris 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ilaris 150 mg poeder voor oplossing voor injectie
canakinumab
s.c. na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

150 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

UNIT VERPAKKINGSDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ilaris 150 mg/ml oplossing voor injectie
canakinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 150 mg canakinumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mannitol, histidine, histidine hydrochloride monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Onmiddellijk gebruiken na eerste opening.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/564/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ilaris 150 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Ilaris 150 mg/ml injectievloeistof
canakinumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ilaris 150 mg poeder voor oplossing voor injectie
canakinumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter
1. Wat is Ilaris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ilaris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ilaris?
De werkzame stof in Ilaris is canakinumab, een monoklonaal antilichaam dat behoort tot een groep geneesmiddelen die interleukineremmers worden genoemd. Het blokkeert in het lichaam de activiteit van een stof die interleukine-1 bèta (IL-1 bèta) wordt genoemd, die in verhoogde mate aanwezig is bij ontstekingsziekten.

Waarvoor wordt Ilaris gebruikt?
Ilaris wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:
- Periodieke koortssyndromen:
  - Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS),
  - Tumor necrosis factor-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS),
  - Hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD),
  - Familiaire mediterrane koorts (FMF).
- De ziekte van Still, waaronder de ziekte van Still op volwassen leeftijd (*Adult-Onset Still's Disease*, AOSD) en systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA)
- Jichtartritis

Hieronder vindt u meer informatie over deze ziektes.

Periodieke koortssyndromen
Ilaris wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder voor de behandeling van:

- Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) – dit is een groep van auto-inflammatoire aandoeningen, waaronder:
  - Muckle-Wells syndroom (MWS),
  - "Neonatal-onset multisystem inflammatory disease" (NOMID), ook wel "chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome" (CINCA) genoemd,
  - Ernstige vormen van "familial cold autoinflammatory syndrome" (FCAS) / "familial cold urticaria" (FCU) die verschijnselen en klachten vertonen die verder gaan dan de door kou-geïnduceerde urticariële huiduitslag (huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes).
- Tumor necrosis factor-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS),
- Hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS) ook bekend als mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD),
- Familiaire mediterrane koorts (FMF): Ilaris wordt gebruikt voor de behandeling van FMF. Ilaris kan zo nodig samen met colchicine gebruikt worden.

Bij patiënten met periodieke koortssyndromen (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF) maakt het lichaam te veel IL-1 bèta aan. Dit kan klachten zoals koorts, hoofdpijn, vermoeidheid, huiduitslag of pijnlijke gewrichten en spieren veroorzaken. Door de activiteit van IL-1 bèta te blokkeren, kan Ilaris deze klachten verbeteren.

Ziekte van Still
Ilaris wordt gebruikt bij volwassenen, jongvolwassenen en kinderen voor het behandelen van actieve ziekte van Still, waaronder de ziekte van Still op volwassen leeftijd (*adult-onset Still's disease*, AOSD) en systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA) bij patiënten van 2 jaar en ouder als andere behandelingen niet voldoende hebben gewerkt. Ilaris kan alleen worden gebruikt of in combinatie met methotrexaat.

De ziekte van Still, waaronder SJIA en AOSD, is een ontstekingsziekte die pijn, zwelling en ontsteking van één of meerdere gewrichten kan geven, evenals huiduitslag en koorts. Een eiwit dat ontsteking stimuleert genaamd IL-1 bèta speelt een belangrijke rol in de ontsteking bij de ziekte van Still. Ilaris blokkeert de werking van IL-1 bèta wat de verschijnselen en klachten van de ziekte van Still kan verbeteren.

Jichtartritis
Ilaris wordt bij volwassenen gebruikt om de verschijnselen van veelvuldige aanvallen van jichtartritis te behandelen als andere behandelingen niet voldoende hebben gewerkt.

Jichtartritis wordt veroorzaakt door de vorming van urinezuurkristallen. Deze kristallen veroorzaken een overmatige productie van IL-1 bèta. Dit kan vervolgens leiden tot plotselinge, hevige pijn, roodheid, warmte en zwelling van een gewricht (bekend als een aanval van jichtartritis). Door het blokkeren van de werking van IL-1 bèta, kan Ilaris een verbetering van deze verschijnselen geven.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve en ernstige infectie of u vermoedt dat u die heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als een van het volgende op u van toepassing is:
- als u nu een infectie heeft of als u vaak infecties heeft gehad of een aandoening zoals een bekend laag aantal witte bloedcellen waardoor u meer kans heeft op het krijgen van infecties.
- als u tuberculose heeft of heeft gehad of direct contact met iemand met een actieve tuberculose-infectie. Uw arts kan met een specifieke test controleren of u tuberculose heeft.
- als u verschijnselen van een leveraandoening heeft, zoals een gele huid en geel oogwit, misselijkheid, verlies van eetlust, donkergekleurde urine en lichtgekleurde ontlasting.
- als u vaccinaties nodig heeft. U wordt geadviseerd om geen vaccinaties te ondergaan met een type vaccin dat een levend vaccin wordt genoemd, wanneer u behandeld wordt met Ilaris (zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Vertel het onmiddellijk aan uw arts
- als u na het gebruik van Ilaris ooit last heeft gehad van een atypische, wijdverspreide huiduitslag of huidafschilfering.
  De ernstige huidreactie, DRESS (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen), werd zelden gemeld bij de behandeling met Ilaris, vooral bij patiënten met systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA). Zoek onmiddellijk medische hulp als u een atypische, wijdverspreide huiduitslag krijgt, die kan optreden in combinatie met hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren.

<u>Ziekte van Still</u>
- Bij patiënten met de ziekte van Still kan zich een aandoening ontwikkelen genaamd macrofaagactivatiesyndroom (MAS), welke levensbedreigend kan zijn. Uw arts zal u controleren op mogelijke uitlokkende factoren van MAS, waaronder infecties en het opnieuw activeren van de onderliggende ziekte van Still (opvlamming).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en SJIA**: Ilaris kan worden gebruikt bij kinderen van 2 jaar en ouder.
- **Jichtartritis**: Ilaris wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Ilaris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
- Levende vaccins: U wordt geadviseerd geen vaccinaties te ondergaan met een type vaccin dat een levend vaccin wordt genoemd, wanneer u met Ilaris wordt behandeld. Voordat u start met de behandeling met Ilaris, kan uw arts mogelijk uw vaccinatiegeschiedenis willen controleren en u vaccinaties geven die u heeft gemist. Als u gevaccineerd dient te worden met een levend vaccin na de start van behandeling met Ilaris, bespreek dit dan met uw arts. Een levend vaccin moet gewoonlijk 3 maanden na uw laatste injectie met Ilaris en 3 maanden vóór de volgende worden gegeven.
- Geneesmiddelen die tumornecrosefactor (TNF)-remmers worden genoemd zoals etanercept, adalimumab of infliximab. Deze worden voornamelijk gebruikt bij reumatische ziekten en auto-immuunziekten. Ze dienen niet gelijktijdig met Ilaris te worden gebruikt omdat dit het risico op infecties kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- U wordt geadviseerd om te voorkomen dat u zwanger wordt en u moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken terwijl u Ilaris gebruikt en gedurende minstens 3 maanden na de laatste Ilaris behandeling. Het is belangrijk om uw arts te vertellen als u zwanger bent of als u zwanger denkt te zijn of als u van plan bent een baby te krijgen. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van Ilaris tijdens de zwangerschap met u bespreken.
- Als u canakinumab heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, is het belangrijk dat u dat aan de arts of verpleegkundige van uw baby vertelt voordat er vaccinaties aan uw baby worden gegeven. Uw baby mag geen levende vaccins krijgen tot ten minste 16 weken na uw laatste dosis canakinumab voor de geboorte.
- Het is niet bekend of Ilaris in de moedermelk van de mens terechtkomt. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van Ilaris voor het geven van borstvoeding met u bespreken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Behandeling met Ilaris kan u een tollend gevoel (duizeligheid of vertigo) of hevige vermoeidheid (asthenie) geven. Dit kan uw rijvaardigheid of het gebruik van gereedschap of machines beïnvloeden. Als u een tollend gevoel ervaart of zich vermoeid voelt, rij dan niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u zich weer normaal voelt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Houd uw arts op de hoogte van uw gezondheidstoestand en eventuele klachten voordat u Ilaris gebruikt of krijgt toegediend (zie rubriek 2). Uw arts kan besluiten uw behandeling uit te stellen of te onderbreken, maar alleen als dit noodzakelijk is.

Ilaris is bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit betekent dat het met een korte naald in het vetweefsel net onder de huid wordt geïnjecteerd.

Wanneer u jichtartritis heeft, vindt uw behandeling plaats onder toezicht van een arts met een gespecialiseerde opleiding. Ilaris mag alleen door een professionele zorgverlener worden geïnjecteerd.

Wanneer u CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF of de ziekte van Still (AOSD of SJIA) heeft, kunt u zichzelf injecteren met Ilaris na de juiste training, of kan een verzorger het voor u injecteren.

Hoeveel Ilaris te gebruiken
Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS)
De aanbevolen startdosis van Ilaris is:

- *Volwassenen en kinderen in de leeftijd van 4 jaar en ouder*
  - 150 mg voor patiënten die meer dan 40 kg wegen
  - 2 mg/kg voor patiënten die tussen de 15 kg en 40 kg wegen
  - 4 mg/kg voor patiënten die tussen de 7,5 kg en minder dan 15 kg wegen
- *Kinderen in de leeftijd van 2 of 3 jaar*
  - 4 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht van 7,5 kg of meer

Ilaris wordt iedere 8 weken als een enkelvoudige dosis geïnjecteerd.

- Als u na 7 dagen niet goed genoeg op de behandeling heeft gereageerd, dan kan uw arts u nog een dosis van 150 mg of 2 mg/kg geven.
- Als u op de tweede dosis goed genoeg reageert, zal uw behandeling worden voortgezet met 300 mg of 4 mg/kg iedere 8 weken.
- Als u niet goed genoeg reageert op de tweede dosis, kan een derde dosis Ilaris van 300 mg of 4 mg/kg worden gegeven.
- Als u op de derde dosis goed genoeg reageert, zal uw behandeling worden voortgezet met 600 mg of 8 mg/kg iedere 8 weken.

Bij kinderen met een startdosis van 4 mg/kg die na 7 dagen niet goed genoeg hebben gereageerd, kan de arts een tweede dosis van 4 mg/kg geven. Als het kind hier goed genoeg op reageert, kan de behandeling worden voortgezet met een dosering van 8 mg/kg iedere 8 weken.

Tumor necrosis factor-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS), hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD) en familiaire mediterrane koorts (FMF)
De aanbevolen startdosis van Ilaris is:
- *Volwassenen en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder*
  - 150 mg voor patiënten die meer dan 40 kg wegen
  - 2 mg/kg voor patiënten die tussen de 7,5 kg en minder dan 40 kg wegen

Ilaris wordt iedere 4 weken als een enkelvoudige dosis geïnjecteerd.

- Als u na 7 dagen niet goed genoeg op de behandeling heeft gereageerd, dan kan uw arts u nog een dosis van 150 mg of 2 mg/kg geven.
- Als u hier goed genoeg op reageert, zal uw behandeling worden voortgezet met 300 mg of 4 mg/kg iedere 4 weken.

Ziekte van Still (SJIA en AOSD)
De aanbevolen dosis van Ilaris voor patiënten met de ziekte van Still met een lichaamsgewicht van 7,5 kg en hoger is 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg). Ilaris wordt iedere 4 weken als een enkelvoudige dosis geïnjecteerd.

Jichtartritis
Uw arts zal met u de noodzaak bespreken om met een urinezuurverlagende therapie te starten of om deze aan te passen met als doel de urinezuurspiegel in uw bloed te verlagen.

De aanbevolen dosis van Ilaris voor volwassen patiënten met jichtartritis is 150 mg als een enkele dosis op het moment van een aanval van jichtartritis.

Als u nog een behandeling met Ilaris nodig heeft en verlichting kreeg van de laatste dosis, moet u ten minste 12 weken wachten voor de volgende dosis.

Zelf Ilaris injecteren of een patiënt injecteren met Ilaris
Wanneer u een patiënt bent met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF of de ziekte van Still (AOSD of SJIA), of een verzorger bent van een patiënt met één van deze aandoeningen, dan kunt u injecties met Ilaris zelf toedienen na de juiste training van de correcte injecteertechniek.
- De patiënt of de verzorger en de arts dienen samen te besluiten wie de injecties met Ilaris zal toedienen.
- De arts of verpleegkundige zal laten zien hoe injecties met Ilaris toe te dienen.
- Probeer niet zelf een injectie toe te dienen als u niet op de juiste manier getraind bent of als u er niet zeker van bent hoe u het moet doen.
- Ilaris 150 mg poeder voor oplossing voor injectie wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig, individueel gebruik.
- Gebruik nooit de overgebleven oplossing opnieuw.

Lees de rubriek “Instructies voor gebruik” aan het einde van deze bijsluiter voor instructies hoe injecties met Ilaris toe te dienen. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoelang moet u Ilaris gebruiken

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF of de ziekte van Still (AOSD of SJIA)**: U moet het gebruik van Ilaris zolang voortzetten als de arts u vertelt.
- **Jichtartritis**: Wanneer u een aanval van jichtartritis heeft, zult u een enkele dosis van Ilaris krijgen. Als u een nieuwe aanval ervaart, kan uw arts overwegen om u een nieuwe dosis van Ilaris te geven maar niet eerder dan 12 weken na de voorgaande dosis.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Als u per ongeluk meer Ilaris injecteert dan de aanbevolen dosis, is het waarschijnlijk niet ernstig, maar u moet uw arts, apotheker of verpleegkundige zo snel mogelijk informeren.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als u CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF of de ziekte van Still (AOSD of SJIA) heeft en vergeten bent om een dosis van Ilaris te injecteren, injecteer dan de volgende dosis zodra u er aan denkt. Neem daarna contact op met de arts om te bespreken wanneer u de volgende dosis moet injecteren. U dient dan, zoals ervoor, de injecties met de aanbevolen intervallen voort te zetten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Als u stopt met uw behandeling met Ilaris dan kan uw aandoening verslechteren. Stop niet met het gebruik van Ilaris tenzij uw arts u zegt dit te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Als u een van de hieronder genoemde bijwerkingen ervaart, informeer dan onmiddellijk uw arts:

- Koorts die langer dan 3 dagen duurt of een ander verschijnsel dat wijst op een ernstige infectie. Dit kan onder meer zijn bibberen, koude rillingen, zich niet lekker voelen, verlies van eetlust, pijn in het lichaam gewoonlijk in combinatie met plotseling ziek worden, keelpijn of zweertjes in de mond, hoesten, slijm, pijn in de borstkas, moeite met ademhalen, oorpijn, langdurige hoofdpijn of plaatselijke roodheid, warmte of zwelling van uw huid of ontsteking van het bindweefsel (cellulitis). Deze klachten kunnen het gevolg zijn van een ernstige infectie, een ongewone infectie (opportunistische infectie) of kunnen gerelateerd zijn aan een laag aantal witte bloedcellen (leukopenie of neutropenie genoemd). Uw arts kan uw bloed regelmatig controleren wanneer hij dit nodig vindt.
- Allergische reacties met uitslag en jeuk, en mogelijk ook netelroos, moeite met ademhalen of slikken, duizeligheid, ongebruikelijk bewustzijn van uw hartslag (hartkloppingen) of een lage bloeddruk.

Andere bijwerkingen van Ilaris zijn onder meer:
Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):
- Elk soort infecties. Deze kunnen omvatten:
  - Luchtweginfecties zoals infectie in de borst, griep, zere keel, loopneus, verstopte neus, niezen, gevoel van druk of pijn in de wangen of het voorhoofd met of zonder koorts (pneumonie, bronchitis, influenza, sinusitis, rhinitis, faryngitis, tonsillitis, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie).
  - Andere infecties zoals oorontsteking, huidinfectie (cellulitis), maagpijn en zich misselijk voelen (gastro-enteritis) en pijn bij plassen en vaak moeten plassen, met of zonder koorts (urineweginfectie).
- Pijn in de bovenbuik.
- Pijn in de gewrichten (arthralgie).
- Daling in het aantal witte bloedcellen (leukopenie).
- Afwijkende nierfunctietestresultaten (verminderde renale creatinineklaring, proteïnurie).
- Reactie op de plaats van injectie (zoals roodheid, zwelling, warmte en jeuk).

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):
- Candida – vaginale gistinfectie (vulvovaginale candidiasis).
- Een duizelig, draaierig gevoel (duizeligheid of vertigo).
- Pijn in de rug of spieren.
- Zich zwak of erg moe voelen (vermoeidheid, asthenie).
- Daling in het aantal witte bloedcellen die helpen bij het voorkomen van infecties (neutropenie).
- Afwijkend gehalte van triglyceriden in uw bloed (stoornis in het lipidenmetabolisme).
- Abnormale resultaten van leverfunctieonderzoek (verhoogde transaminases) of een hoog bilirubinegehalte in het bloed, met of zonder gele huid en ogen (hyperbilirubinemie).

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):
- Maagzuur (gastro-oesofageale refluxziekte).
- Daling in het aantal bloedcellen, die helpen bij het voorkomen van bloedingen (bloedplaatjes).

Informeer onmiddellijk uw arts of de arts van uw kind wanneer u een van deze verschijnselen bemerkt.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

- Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

- Na mengen (reconstitutie) moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk gebuikt wordt, dient deze in de koelkast te worden bewaard (2ºC - 8ºC) en binnen 24 uur te worden gebruikt.

- Gebruik dit middel niet als u merkt dat de oplossing niet helder tot bijna doorschijnend is of deeltjes bevat.

- Gooi ongebruikt geneesmiddel weg nadat de dosis is geïnjecteerd.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is canakinumab. Eén injectieflacon met poeder bevat 150 mg canakinumab. Na bereiding bevat elke ml oplossing 150 mg canakinumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sucrose, histidine, histidine hydrochloride monohydraat, polysorbaat 80.

Hoe ziet Ilaris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
- Ilaris wordt als een poeder voor oplossing voor injectie geleverd (150 mg in een 6 ml glazen injectieflacon).
- Het poeder is wit.
- Ilaris is beschikbaar in verpakkingen die één injectieflacon bevatten of multiverpakkingen die 4 intermediaire verpakkingen bevatten die elk één injectieflacon bevatten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in uw land in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

Fabrikant
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.

Instructies voor gebruik van Ilaris poeder voor oplossing voor injectie

Let op dat de voorbereiding van de injectie ongeveer 30 minuten duurt.
Zie ook rubriek 3, “Zelf Ilaris injecteren of een patiënt injecteren met Ilaris”.

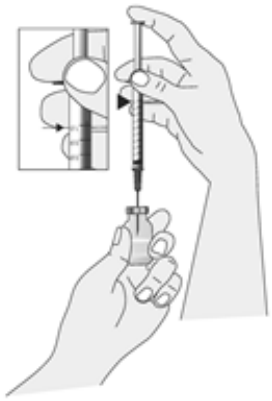
Lees deze instructies helemaal door voordat u begint.

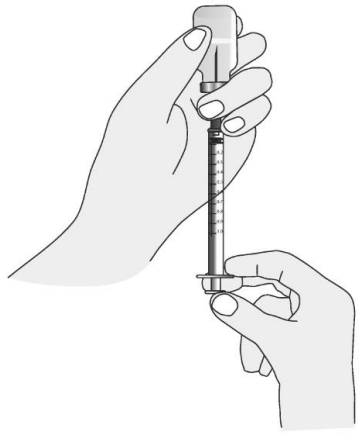
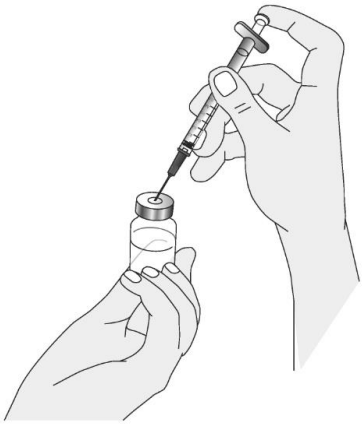
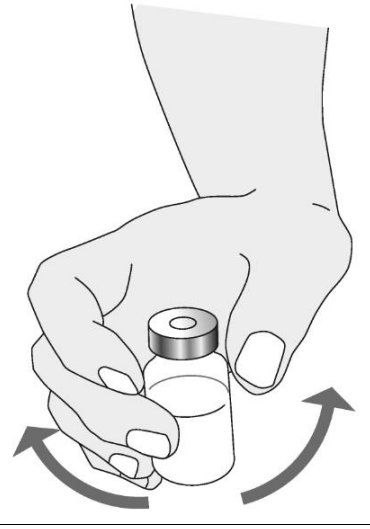
Noodzakelijke voorbereiding
- Zoek een schone plek om de injectie voor te bereiden en toe te dienen.
- Was uw handen met zeep en water.
- Controleer de vervaldata op de injectieflacon en de spuiten. Gebruik deze niet na de vervaldatum die op het etiket en het doosje staat. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- Gebruik altijd nieuwe, ongeopende naalden en spuiten. Vermijd het aanraken van de naalden en de bovenkant van de injectieflacons.

Verzamel de benodigde onderdelen
Bijgesloten in de verpakking
- één injectieflacon met Ilaris poeder voor oplossing voor injectie (houd deze gekoeld)

Niet bijgesloten in de verpakking
- één injectieflacon (of ampul) met steriel water voor injecties (“water”) (op kamertemperatuur)
- één 1,0 ml spuit
- één 18 G x 2 inch (50 mm) naald om het poeder op te lossen (“transfernaald”)
- één 27 G x 0,5 inch (13 mm) naald om te injecteren (“injectienaald”)
- alcoholdoekjes
- schone, droge katoenen gaasjes
- een pleister
- een geschikte wegwerpcontainer voor gebruikte naalden, spuit en injectieflacons (naaldencontainer)

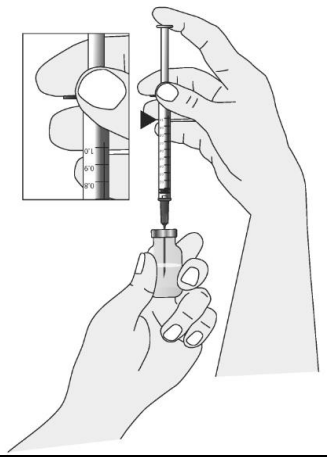
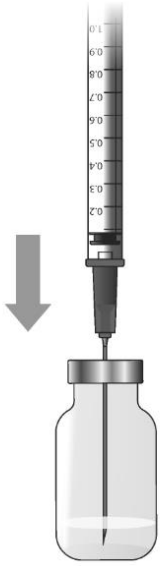
Mengen van Ilaris

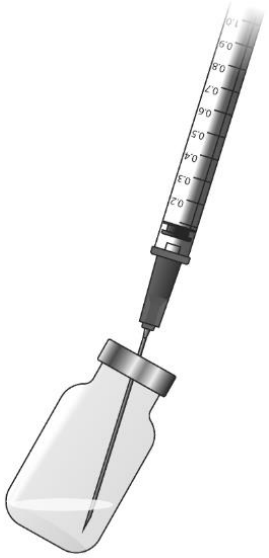
	1. Verwijder de kapjes van de injectieflacons met Ilaris en water. Raak de stop van de injectieflacons niet aan. Maak de stoppen schoon met het alcoholdoekje. 2. Open de verpakking met de spuit en de transfernaald (de 50 mm naald) en bevestig de naald op de spuit. 3. Verwijder voorzichtig het kapje van de transfernaald en leg het kapje opzij. Trek de zuiger helemaal naar beneden tot de 1,0 ml markering, terwijl de spuit met lucht wordt gevuld. Steek de naald door het midden van de rubberen stop in de injectieflacon met water. 4. Duw de zuiger voorzichtig helemaal naar beneden totdat er lucht in de injectieflacon komt.

	5. Keer de injectieflacon en de spuit ondersteboven en breng deze op ooghoogte. 6. Zorg ervoor dat de punt van de transfernaald bedekt is door het water en trek langzaam de zuiger van de spuit naar beneden tot net voorbij de 1,0 ml markering. Als u luchtbellen in de spuit ziet, verwijder de luchtbellen dan zoals door uw zorgverlener of apotheker is uitgelegd. 7. Zorg ervoor dat 1,0 ml water in de spuit is en haal dan de naald uit de injectieflacon. (Er zal water in de injectieflacon achterblijven.)
	8. Steek de transfernaald door het midden van de stop van de injectieflacon met Ilaris poeder; let erop dat u de naald of de stop niet aanraakt. Injecteer het water langzaam in de injectieflacon die het Ilaris poeder bevat. 9. Verwijder voorzichtig de transfernaald uit de injectieflacon en plaats het kapje weer op de naald zoals door uw arts of apotheker is uitgelegd.
	10. Zwenk (niet schudden), zonder de rubberen stop aan te raken, de injectieflacon langzaam onder een hoek van ongeveer 45 graden gedurende ongeveer 1 minuut. Laat het 5 minuten staan.

	11. Draai nu de injectieflacon rustig tien keer op zijn kop en terug; zorg er weer voor dat u de rubberen stop niet aanraakt. 12. Laat het ongeveer 15 minuten bij kamertemperatuur staan om een heldere tot bijna doorschijnende oplossing te krijgen. Schud niet. Gebruik de oplossing niet als er deeltjes aanwezig zijn. 13. Zorg ervoor dat alle oplossing op de bodem van de injectieflacon is. Als er druppeltjes op de stop achterblijven, tik dan tegen de zijkant van de injectieflacon om ze te verwijderen. De oplossing dient helder tot bijna doorschijnend te zijn en vrij van zichtbare deeltjes. De oplossing moet kleurloos zijn of kan een lichte bruingele tint hebben. - Als de oplossing niet onmiddellijk na mengen gebruikt wordt, dient deze in de koelkast (2°C tot 8°C) bewaard te worden en binnen 24 uur gebruikt te worden.

Voorbereiden van de injectie

	14. Maak de rubberen stop van de injectieflacon, die Ilaris oplossing bevat, schoon met een nieuw alcoholdoekje. 15. Haal het kapje weer van de transfernaald af. Trek de zuiger van de spuit helemaal naar beneden tot aan de 1,0 ml markering, terwijl de spuit met lucht wordt gevuld. Steek de naald van de spuit door het midden van de rubberen stop in de injectieflacon met de Ilaris oplossing. De naald mag op dit punt niet in de vloeistof zijn. Duw de zuiger voorzichtig helemaal naar beneden totdat alle lucht in de injectieflacon wordt geïnjecteerd. Injecteer geen lucht in de vloeistof.
	16. Keer de injectieflacon en spuit **niet** ondersteboven, de injectieflacon moet rechtop staan. Steek de naald helemaal tot de bodem in de injectieflacon.

	17. Houd de injectieflacon schuin om er zeker van te zijn dat de benodigde hoeveelheid oplossing opgezogen kan worden in de spuit. 18. LET OP: De benodigde hoeveelheid hangt af van de dosis die toegediend moet worden. Uw gezondheidszorgverlener zal u uitleggen wat de juiste hoeveelheid voor u is. 19. Trek de zuiger van de spuit langzaam omhoog tot de juiste markering (de hoeveelheid die moet worden gegeven); de spuit wordt daarbij gevuld met Ilaris oplossing. Als er luchtbellen in de spuit zitten, verwijder deze bellen dan zoals door uw gezondheidszorgverlener is uitgelegd. Zorg ervoor dat de juiste hoeveelheid oplossing in de spuit zit. 20. Verwijder de spuit en de naald uit de injectieflacon. (Er kan mogelijk oplossing in de injectieflacon achterblijven.) Plaats het kapje weer op de transfernaald, zoals uitgelegd door uw gezondheidszorgverlener of apotheker. Verwijder de transfernaald van de spuit. Doe de transfernaald in de naaldencontainer. 21. Open de verpakking met de injectienaald en bevestig de naald op de spuit. Leg de spuit opzij.

Het geven van de injectie

	22. Kies een injectieplaats op het bovenbeen, buik, bovenarm of billen. Gebruik geen plek met uitslag of waar de huid beschadigd is, of die gekneusd of gezwollen is. Injecteer niet in littekenweefsel omdat u hierdoor mogelijk niet al uw geneesmiddel krijgt. Vermijd het injecteren in een ader. 23. Maak de injectieplaats schoon met een nieuw alcoholdoekje. Laat de plek drogen. Haal het kapje van de injectienaald af. 24. Pak zacht de huid op bij de injectieplaats. Houd de spuit onder een hoek van 90 graden en steek de naald in een enkele, vloeiende beweging, recht naar beneden helemaal door de huid.
	25. Houd de naald helemaal in de huid terwijl u langzaam de zuiger van de spuit naar beneden duwt totdat de spuit leeg is. Laat de opgepakte huid los en trek de naald er recht uit. Gooi de naald en spuit weg in de naaldencontainer zonder het kapje er weer op te doen of de naald te verwijderen.

Na de injectie

	26. Wrijf niet over de plaats van injectie. Als er een bloeding optreedt, breng dan een schoon, droog gaasje op de plaats aan en druk zacht gedurende 1 tot 2 minuten of totdat het bloeden stopt. Plak er dan een pleister op.
	27. Gooi de naalden en spuit veilig weg in de naaldencontainer of zoals aangegeven door uw gezondheidszorgverlener of apotheker. Gebruik de spuiten of naalden nooit opnieuw. 28. Gooi de injectieflacons met water en Ilaris oplossing (als er nog over is) op de juiste manier weg zoals aangegeven door uw gezondheidszorgverlener of apotheker. Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient volgens de lokale voorschriften weggegooid te worden. Houd de naaldencontainer buiten het bereik van kinderen. Verwijder deze zoals aangegeven door uw gezondheidszorgverlener of apotheker.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ilaris 150 mg/ml oplossing voor injectie
canakinumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter
1. Wat is Ilaris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ilaris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ilaris?
De werkzame stof in Ilaris is canakinumab, een monoklonaal antilichaam dat behoort tot een groep geneesmiddelen die interleukineremmers worden genoemd. Het blokkeert in het lichaam de activiteit van een stof die interleukine-1 bèta (IL-1 bèta) wordt genoemd, die in verhoogde mate aanwezig is bij ontstekingsziekten.

Waarvoor wordt Ilaris gebruikt?
Ilaris wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:
- Periodieke koortssyndromen:
  - Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS),
  - Tumor necrosis factor-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS),
  - Hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD),
  - Familiaire mediterrane koorts (FMF).
- De ziekte van Still, waaronder de ziekte van Still op volwassen leeftijd (*Adult-Onset Still's Disease*, AOSD) en systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA)
- Jichtartritis

Hieronder vindt u meer informatie over deze ziektes.

Periodieke koortssyndromen
Ilaris wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder voor de behandeling van:

- Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS) – dit is een groep van auto-inflammatoire aandoeningen, waaronder:
  - Muckle-Wells syndroom (MWS),
  - "Neonatal-onset multisystem inflammatory disease" (NOMID), ook wel "chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome" (CINCA) genoemd,
  - Ernstige vormen van "familial cold autoinflammatory syndrome" (FCAS) / "familial cold urticaria" (FCU) die verschijnselen en klachten vertonen die verder gaan dan de door kou-geïnduceerde urticariële huiduitslag (huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes).
- Tumor necrosis factor-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS),
- Hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS) ook bekend als mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD),
- Familiaire mediterrane koorts (FMF): Ilaris wordt gebruikt voor de behandeling van FMF. Ilaris kan zo nodig samen met colchicine gebruikt worden.

Bij patiënten met periodieke koortssyndromen (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF) maakt het lichaam te veel IL-1 bèta aan. Dit kan klachten zoals koorts, hoofdpijn, vermoeidheid, huiduitslag of pijnlijke gewrichten en spieren veroorzaken. Door de activiteit van IL-1 bèta te blokkeren, kan Ilaris deze klachten verbeteren.

Ziekte van Still
Ilaris wordt gebruikt bij volwassenen, jongvolwassenen en kinderen voor het behandelen van actieve ziekte van Still, waaronder de ziekte van Still op volwassen leeftijd (*adult-onset Still's disease*, AOSD) en systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA) bij patiënten van 2 jaar en ouder als andere behandelingen niet voldoende hebben gewerkt. Ilaris kan alleen worden gebruikt of in combinatie met methotrexaat.

De ziekte van Still, waaronder SJIA en AOSD, is een ontstekingsziekte die pijn, zwelling en ontsteking van één of meerdere gewrichten kan geven, evenals huiduitslag en koorts. Een eiwit dat ontsteking stimuleert genaamd IL-1 bèta speelt een belangrijke rol in de ontsteking bij de ziekte van Still. Ilaris blokkeert de werking van IL-1 bèta wat de verschijnselen en klachten van de ziekte van Still kan verbeteren.

Jichtartritis
Ilaris wordt bij volwassenen gebruikt om de verschijnselen van veelvuldige aanvallen van jichtartritis te behandelen als andere behandelingen niet voldoende hebben gewerkt.

Jichtartritis wordt veroorzaakt door de vorming van urinezuurkristallen. Deze kristallen veroorzaken een overmatige productie van IL-1 bèta. Dit kan vervolgens leiden tot plotselinge, hevige pijn, roodheid, warmte en zwelling van een gewricht (bekend als een aanval van jichtartritis). Door het blokkeren van de werking van IL-1 bèta, kan Ilaris een verbetering van deze verschijnselen geven.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve en ernstige infectie of u vermoedt dat u die heeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als een van het volgende op u van toepassing is:
- als u nu een infectie heeft of als u vaak infecties heeft gehad of een aandoening zoals een bekend laag aantal witte bloedcellen waardoor u meer kans heeft op het krijgen van infecties.
- als u tuberculose heeft of heeft gehad of direct contact met iemand met een actieve tuberculose-infectie. Uw arts kan met een specifieke test controleren of u tuberculose heeft.
- als u verschijnselen van een leveraandoening heeft, zoals een gele huid en geel oogwit, misselijkheid, verlies van eetlust, donkergekleurde urine en lichtgekleurde ontlasting.
- als u vaccinaties nodig heeft. U wordt geadviseerd om geen vaccinaties te ondergaan met een type vaccin dat een levend vaccin wordt genoemd, wanneer u behandeld wordt met Ilaris (zie ook “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Vertel het onmiddellijk aan uw arts
- als u na het gebruik van Ilaris ooit last heeft gehad van een atypische, wijdverspreide huiduitslag of huidafschilfering.
  De ernstige huidreactie, DRESS (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen), werd zelden gemeld bij de behandeling met Ilaris, vooral bij patiënten met systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA). Zoek onmiddellijk medische hulp als u een atypische, wijdverspreide huiduitslag krijgt, die kan optreden in combinatie met hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren.

<u>Ziekte van Still</u>
- Bij patiënten met de ziekte van Still kan zich een aandoening ontwikkelen genaamd macrofaagactivatiesyndroom (MAS), welke levensbedreigend kan zijn. Uw arts zal u controleren op mogelijke uitlokkende factoren van MAS, waaronder infecties en het opnieuw activeren van de onderliggende ziekte van Still (opvlamming).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en SJIA**: Ilaris kan worden gebruikt bij kinderen van 2 jaar en ouder.
- **Jichtartritis**: Ilaris wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Ilaris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
- Levende vaccins: U wordt geadviseerd geen vaccinaties te ondergaan met een type vaccin dat een levend vaccin wordt genoemd, wanneer u met Ilaris wordt behandeld. Voordat u start met de behandeling met Ilaris, kan uw arts mogelijk uw vaccinatiegeschiedenis willen controleren en u vaccinaties geven die u heeft gemist. Als u gevaccineerd dient te worden met een levend vaccin na de start van behandeling met Ilaris, bespreek dit dan met uw arts. Een levend vaccin moet gewoonlijk 3 maanden na uw laatste injectie met Ilaris en 3 maanden vóór de volgende worden gegeven.
- Geneesmiddelen die tumornecrosefactor (TNF)-remmers worden genoemd zoals etanercept, adalimumab of infliximab. Deze worden voornamelijk gebruikt bij reumatische ziekten en auto-immuunziekten. Ze dienen niet gelijktijdig met Ilaris te worden gebruikt omdat dit het risico op infecties kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- U wordt geadviseerd om te voorkomen dat u zwanger wordt en u moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken terwijl u Ilaris gebruikt en gedurende minstens 3 maanden na de laatste Ilaris behandeling. Het is belangrijk om uw arts te vertellen als u zwanger bent of als u zwanger denkt te zijn of als u van plan bent een baby te krijgen. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van Ilaris tijdens de zwangerschap met u bespreken.
- Als u canakinumab heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, is het belangrijk dat u dat aan de arts of verpleegkundige van uw baby vertelt voordat er vaccinaties aan uw baby worden gegeven. Uw baby mag geen levende vaccins krijgen tot ten minste 16 weken na uw laatste dosis canakinumab voor de geboorte.
- Het is niet bekend of Ilaris in de moedermelk van de mens terechtkomt. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van Ilaris voor het geven van borstvoeding met u bespreken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Behandeling met Ilaris kan u een tollend gevoel (duizeligheid of vertigo) of hevige vermoeidheid (asthenie) geven. Dit kan uw rijvaardigheid of het gebruik van gereedschap of machines beïnvloeden. Als u een tollend gevoel ervaart of zich vermoeid voelt, rij dan niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u zich weer normaal voelt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Houd uw arts op de hoogte van uw gezondheidstoestand en eventuele klachten voordat u Ilaris gebruikt of krijgt toegediend (zie rubriek 2). Uw arts kan besluiten uw behandeling uit te stellen of te onderbreken, maar alleen als dit noodzakelijk is.

Ilaris is bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit betekent dat het met een korte naald in het vetweefsel net onder de huid wordt geïnjecteerd.

Wanneer u jichtartritis heeft, vindt uw behandeling plaats onder toezicht van een arts met een gespecialiseerde opleiding. Ilaris mag alleen door een professionele zorgverlener worden geïnjecteerd.

Wanneer u CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF of de ziekte van Still (AOSD of SJIA) heeft, kunt u zichzelf injecteren met Ilaris na de juiste training, of kan een verzorger het voor u injecteren.

Hoeveel Ilaris te gebruiken
<u>*Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS)*</u>
De aanbevolen startdosis van Ilaris is:

- *Volwassenen en kinderen in de leeftijd van 4 jaar en ouder*
  - 150 mg voor patiënten die meer dan 40 kg wegen
  - 2 mg/kg voor patiënten die tussen de 15 kg en 40 kg wegen
  - 4 mg/kg voor patiënten die tussen de 7,5 kg en minder dan 15 kg wegen
- *Kinderen in de leeftijd van 2 of 3 jaar*
  - 4 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht van 7,5 kg of meer

Ilaris wordt iedere 8 weken als een enkelvoudige dosis geïnjecteerd.

- Als u na 7 dagen niet goed genoeg op de behandeling heeft gereageerd, dan kan uw arts u nog een dosis van 150 mg of 2 mg/kg geven.
- Als u op de tweede dosis goed genoeg reageert, zal uw behandeling worden voortgezet met 300 mg of 4 mg/kg iedere 8 weken.
- Als u niet goed genoeg reageert op de tweede dosis, kan een derde dosis Ilaris van 300 mg of 4 mg/kg worden gegeven.
- Als u op de derde dosis goed genoeg reageert, zal uw behandeling worden voortgezet met 600 mg of 8 mg/kg iedere 8 weken.

Bij kinderen met een startdosis van 4 mg/kg die na 7 dagen niet goed genoeg hebben gereageerd, kan de arts een tweede dosis van 4 mg/kg geven. Als het kind hier goed genoeg op reageert, kan de behandeling worden voortgezet met een dosering van 8 mg/kg iedere 8 weken.

<u>Tumor necrosis factor-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS), hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD) en familiaire mediterrane koorts (FMF)</u>
De aanbevolen startdosis van Ilaris is:
- *Volwassenen en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder*
  - 150 mg voor patiënten die meer dan 40 kg wegen
  - 2 mg/kg voor patiënten die tussen de 7,5 kg en minder dan 40 kg wegen

Ilaris wordt iedere 4 weken als een enkelvoudige dosis geïnjecteerd.

- Als u na 7 dagen niet goed genoeg op de behandeling heeft gereageerd, dan kan uw arts u nog een dosis van 150 mg of 2 mg/kg geven.
- Als u hier goed genoeg op reageert, zal uw behandeling worden voortgezet met 300 mg of 4 mg/kg iedere 4 weken.

<u>Ziekte van Still (SJIA en AOSD)</u>
De aanbevolen dosis van Ilaris voor patiënten met de ziekte van Still met een lichaamsgewicht van 7,5 kg en hoger is 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg). Ilaris wordt iedere 4 weken als een enkelvoudige dosis geïnjecteerd.

<u>Jichtartritis</u>
Uw arts zal met u de noodzaak bespreken om met een urinezuurverlagende therapie te starten of om deze aan te passen met als doel de urinezuurspiegel in uw bloed te verlagen.

De aanbevolen dosis van Ilaris voor volwassen patiënten met jichtartritis is 150 mg als een enkele dosis op het moment van een aanval van jichtartritis.

Als u nog een behandeling met Ilaris nodig heeft en verlichting kreeg van de laatste dosis, moet u ten minste 12 weken wachten voor de volgende dosis.

Zelf Ilaris injecteren of een patiënt injecteren met Ilaris
Wanneer u een patiënt bent met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF of de ziekte van Still (AOSD of SJIA), of een verzorger bent van een patiënt met één van deze aandoeningen, dan kunt u injecties met Ilaris zelf toedienen na de juiste training van de correcte injecteertechniek.
- De patiënt of de verzorger en de arts dienen samen te besluiten wie de injecties met Ilaris zal toedienen.
- De arts of verpleegkundige zal laten zien hoe injecties met Ilaris toe te dienen.
- Probeer niet zelf een injectie toe te dienen als u niet op de juiste manier getraind bent of als u er niet zeker van bent hoe u het moet doen.
- Ilaris 150 mg/ml oplossing voor injectie wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig, individueel gebruik.
- Gebruik nooit de overgebleven oplossing opnieuw.

Lees de rubriek “Instructies voor gebruik” aan het einde van deze bijsluiter voor instructies hoe injecties met Ilaris toe te dienen. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoelang moet u Ilaris gebruiken

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF of de ziekte van Still (AOSD of SJIA)**: U moet het gebruik van Ilaris zolang voortzetten als de arts u vertelt.
- **Jichtartritis**: Wanneer u een aanval van jichtartritis heeft, zult u een enkele dosis van Ilaris krijgen. Als u een nieuwe aanval ervaart, kan uw arts overwegen om u een nieuwe dosis van Ilaris te geven maar niet eerder dan 12 weken na de voorgaande dosis.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Als u per ongeluk meer Ilaris injecteert dan de aanbevolen dosis, is het waarschijnlijk niet ernstig, maar u moet uw arts, apotheker of verpleegkundige zo snel mogelijk informeren.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als u CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF of de ziekte van Still (AOSD of SJIA) heeft en vergeten bent om een dosis van Ilaris te injecteren, injecteer dan de volgende dosis zodra u er aan denkt. Neem daarna contact op met de arts om te bespreken wanneer u de volgende dosis moet injecteren. U dient dan, zoals ervoor, de injecties met de aanbevolen intervallen voort te zetten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Als u stopt met uw behandeling met Ilaris dan kan uw aandoening verslechteren. Stop niet met het gebruik van Ilaris tenzij uw arts u zegt dit te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Als u een van de hieronder genoemde bijwerkingen ervaart, informeer dan onmiddellijk uw arts:

- Koorts die langer dan 3 dagen duurt of een ander verschijnsel dat wijst op een ernstige infectie. Dit kan onder meer zijn bibberen, koude rillingen, zich niet lekker voelen, verlies van eetlust, pijn in het lichaam gewoonlijk in combinatie met plotseling ziek worden, keelpijn of zweertjes in de mond, hoesten, slijm, pijn in de borstkas, moeite met ademhalen, oorpijn, langdurige hoofdpijn of plaatselijke roodheid, warmte of zwelling van uw huid of ontsteking van het bindweefsel (cellulitis). Deze klachten kunnen het gevolg zijn van een ernstige infectie, een ongewone infectie (opportunistische infectie) of kunnen gerelateerd zijn aan een laag aantal witte bloedcellen (leukopenie of neutropenie genoemd). Uw arts kan uw bloed regelmatig controleren wanneer hij dit nodig vindt.
- Allergische reacties met uitslag en jeuk, en mogelijk ook netelroos, moeite met ademhalen of slikken, duizeligheid, ongebruikelijk bewustzijn van uw hartslag (hartkloppingen) of een lage bloeddruk.

Andere bijwerkingen van Ilaris zijn onder meer:
Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):
- Elk soort infecties. Deze kunnen omvatten:
  - Luchtweginfecties zoals infectie in de borst, griep, zere keel, loopneus, verstopte neus, niezen, gevoel van druk of pijn in de wangen of het voorhoofd met of zonder koorts (pneumonie, bronchitis, influenza, sinusitis, rhinitis, faryngitis, tonsillitis, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie).
  - Andere infecties zoals oorontsteking, huidinfectie (cellulitis), maagpijn en zich misselijk voelen (gastro-enteritis) en pijn bij plassen en vaak moeten plassen, met of zonder koorts (urineweginfectie).
- Pijn in de bovenbuik.
- Pijn in de gewrichten (arthralgie).
- Daling in het aantal witte bloedcellen (leukopenie).
- Afwijkende nierfunctietestresultaten (verminderde renale creatinineklaring, proteïnurie).
- Reactie op de plaats van injectie (zoals roodheid, zwelling, warmte en jeuk).

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):
- Candida – vaginale gistinfectie (vulvovaginale candidiasis).
- Een duizelig, draaierig gevoel (duizeligheid of vertigo).
- Pijn in de rug of spieren.
- Zich zwak of erg moe voelen (vermoeidheid, asthenie).
- Daling in het aantal witte bloedcellen die helpen bij het voorkomen van infecties (neutropenie).
- Afwijkend gehalte van triglyceriden in uw bloed (stoornis in het lipidenmetabolisme).
- Abnormale resultaten van leverfunctieonderzoek (verhoogde transaminases) of een hoog bilirubinegehalte in het bloed, met of zonder gele huid en ogen (hyperbilirubinemie).

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):
- Maagzuur (gastro-oesofageale refluxziekte).
- Daling in het aantal bloedcellen, die helpen bij het voorkomen van bloedingen (bloedplaatjes).

Informeer onmiddellijk uw arts of de arts van uw kind wanneer u een van deze verschijnselen bemerkt.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
- De oplossing moet onmiddellijk na het aanprikken van de stop van de injectieflacon om de injectie voor te bereiden worden gebruikt.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing niet helder tot bijna doorschijnend is of deeltjes bevat.
- Gooi ongebruikt geneesmiddel weg nadat de dosis is opgezogen.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

– De werkzame stof in dit middel is canakinumab. Eén injectieflacon bevat 150 mg canakinumab in 1 ml oplossing.
– De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, histidine, histidine hydrochloride monohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties.

Hoe ziet Ilaris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

– Ilaris wordt als een oplossing voor injectie geleverd in een 2 ml glazen injectieflacon.
– De oplossing is een heldere tot bijna doorschijnende vloeistof. Het is kleurloos tot enigszins bruingeel. Gebruik niet wanneer de vloeistof duidelijk zichtbare deeltjes bevat, troebel is of duidelijk bruin is.
– Ilaris is beschikbaar in verpakkingen die één injectieflacon bevatten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.

Instructies voor gebruik van Ilaris oplossing voor injectie

Lees deze instructies helemaal door voordat u gaat injecteren.
- Het is belangrijk om niet te proberen zelf een injectie toe te dienen totdat u bent getraind door uw zorgverlener.
- Zie ook rubriek 3, “Zelf Ilaris injecteren of een patiënt injecteren met Ilaris”.

Lees deze instructies helemaal door voordat u begint.

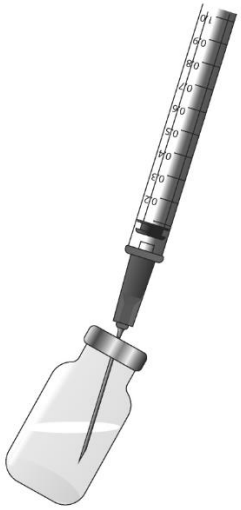
Noodzakelijke voorbereiding
- Zoek een schone plek om de injectie voor te bereiden en zelf toe te dienen.
- Was uw handen met zeep en water. Droog ze daarna af met een schone handdoek.
- Controleer de vervaldatum op de injectieflacon nadat u de injectieflacon uit de koelkast heeft gehaald. Gebruik deze niet na de vervaldatum die op het etiket en het doosje staat. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- Laat de injectieflacon ongeopend 10 minuten staan om de inhoud op kamertemperatuur te brengen. Probeer niet om de injectieflacon te verwarmen. Laat hem vanzelf opwarmen.
- Gebruik altijd nieuwe, ongeopende naalden en spuiten. Raak de naalden of de bovenkant van de injectieflacon niet aan.

Verzamel de benodigde onderdelen
Bijgesloten in de verpakking
- één injectieflacon met Ilaris oplossing voor injectie (houd deze gekoeld)

Niet bijgesloten in de verpakking
- één 1,0 ml spuit
- één naald (zoals 18 G of 21 G x 2 inch of vergelijkbaar, zoals verkrijgbaar in de handel) om de oplossing op te zuigen uit de injectieflacon (“opzuignaald”)
- één 27 G x 0,5 inch naald (of vergelijkbaar, zoals verkrijgbaar in de handel) om te injecteren (“injectienaald”)
- alcoholdoekjes
- schone, droge katoenen gaasjes
- een pleister
- een geschikte wegwerpcontainer voor gebruikte naalden, spuit en injectieflacon (naaldencontainer)

Mengen van Ilaris

	1. Verwijder het beschermkapje van de injectieflacon met Ilaris. Raak de stop van de injectieflacon niet aan. Maak de rubber stop van de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje. Open de verpakking met de spuit en de opzuignaald. - Bevestig de opzuignaald op de spuit. - Verwijder het kapje van de opzuignaald. - Steek de opzuignaald door het midden van de stop van de injectieflacon met Ilaris oplossing.

	2. Houd de injectieflacon schuin om er zeker van te zijn dat de benodigde hoeveelheid oplossing opgezogen kan worden in de spuit. LET OP: De benodigde hoeveelheid hangt af van de dosis die toegediend moet worden. Uw zorgverlener zal u uitleggen wat de juiste hoeveelheid voor u is. 3. Trek de zuiger van de spuit langzaam omhoog tot de juiste markering (de hoeveelheid die moet worden gegeven); de spuit wordt daarbij gevuld met Ilaris oplossing. Als er luchtbellen in de spuit zitten, verwijder deze bellen dan zoals door uw gezondheidszorgverlener is uitgelegd. Zorg ervoor dat de juiste hoeveelheid oplossing in de spuit zit. 4. Verwijder de spuit en de opzuignaald uit de injectieflacon. (Er kan mogelijk oplossing in de injectieflacon achterblijven.) Plaats het kapje weer op de opzuignaald, zoals uitgelegd door uw zorgverlener of apotheker. Verwijder de opzuignaald van de spuit en doe deze in de naaldencontainer. 5. Open de verpakking met de injectienaald en bevestig de naald op de spuit. Ga onmiddellijk verder met het toedienen van de injectie.

Het geven van de injectie

	6. Kies een injectieplaats op het bovenbeen, buik, bovenarm of billen. Gebruik geen plek met uitslag of waar de huid beschadigd is, of die gekneusd of gezwollen is. Injecteer niet in littekenweefsel omdat u hierdoor mogelijk niet al uw geneesmiddel krijgt. Vermijd het injecteren in een ader. 7. Maak de injectieplaats schoon met een nieuw alcoholdoekje. Laat de plek drogen. Haal het kapje van de injectienaald af. 8. Pak zacht de huid op bij de injectieplaats. Houd de spuit onder een hoek van 90 graden en steek de naald in een enkele, vloeiende beweging, recht naar beneden helemaal door de huid.
	9. Houd de naald helemaal in de huid terwijl u langzaam de zuiger van de spuit naar beneden duwt totdat de spuit leeg is. Laat de opgepakte huid los en trek de naald er recht uit. Gooi de naald en spuit weg in de naaldencontainer zonder het kapje er weer op te doen of de naald te verwijderen.

Na de injectie

	10. Wrijf niet over de plaats van injectie. Als er een bloeding optreedt, breng dan een schoon, droog gaasje op de plaats aan en druk zacht gedurende 1 tot 2 minuten of totdat het bloeden stopt. Plak er dan een pleister op.
	11. Gooi de naalden en spuit veilig weg in de naaldencontainer of zoals aangegeven door uw gezondheidszorgverlener of apotheker. Gebruik de spuiten of naalden nooit opnieuw. 12. Gooi de injectieflacon met eventueel overgebleven Ilaris oplossing op de juiste manier weg zoals aangegeven door uw gezondheidszorgverlener of apotheker. Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient volgens de lokale voorschriften weggegooid te worden. Gebruik de overgebleven oplossing nooit opnieuw. Houd de naaldencontainer buiten het bereik van kinderen. Verwijder deze zoals aangegeven door uw gezondheidszorgverlener of apotheker.