

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ilaris 150 mg/ml solução injetável

Ilaris 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ilaris 150 mg/ml solução injetável em frasco para injetáveis

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de canacinumab em 1 ml.

Ilaris 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de canacinumab em 1 ml.

Canacinumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de mieloma Sp2/0 de ratinhos através de tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

A solução injetável contém 0,4 mg/ml de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução injetável (injetável) em caneta pré-cheia (caneta SensoReady).

A solução é límpida a opalescente e incolor com ligeira coloração castanho-amarelada com um pH de aproximadamente 6,5 e osmolaridade de 350 a 450 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Síndromes febris periódicas

Ilaris é indicado para o tratamento das seguintes síndromes febris periódicas inflamatórias em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos:

Síndromes periódicas associadas à criopirina

Ilaris é indicado no tratamento dos síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) incluindo:

- Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
- Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID) / síndrome neuro-cutânea-articular crónica do lactente (CINCA),
- Formas graves da síndrome familiar auto-inflamatória ao frio (FCAS) / urticária familiar ao frio (FCU) apresentando sinais e sintomas para além da erupção cutânea urticariforme induzida pelo frio.

Síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TRAPS)

Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS).

Síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD)

Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD).

Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF)

Ilaris é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF). É recomendado que Ilaris seja administrado em combinação com colquicina, se apropriado.

Ilaris também é indicado para o tratamento de:

Doença de Still

Ilaris é indicado no tratamento da doença de Still ativa incluindo doença de Still do adulto (DSA) e artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) em doentes com idade igual ou superior a 2 anos que não responderam adequadamente a terapêutica anterior com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e corticosteroides sistêmicos. Ilaris pode ser administrado como monoterapia ou em associação com metotrexato.

Artrite gotosa

Ilaris é indicado para o tratamento sintomático de doentes adultos com crises de artrite gotosa frequentes (pelo menos 3 crises nos últimos 12 meses) e nos quais os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e a colquicina estão contraindicados, não são tolerados ou não proporcionam uma resposta adequada e para os quais ciclos repetidos de corticosteroides não são apropriados (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento para CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e doença de Still é para ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da indicação relevante.

No caso da artrite gotosa, o médico necessita de ser experiente na utilização de medicamentos biológicos e Ilaris deve ser administrado por um profissional de saúde.

Posologia

CAPS: Adultos, adolescentes e crianças com 2 ou mais anos de idade

A dose inicial de canacinumab recomendada para doentes com CAPS é:

Adultos, adolescentes e crianças com idade ≥ 4 anos:

- 150 mg para doentes com peso corporal > 40 kg
- 2 mg/kg para doentes com peso corporal ≥ 15 kg e ≤ 40 kg
- 4 mg/kg para doentes com peso corporal $\geq 7,5$ kg e < 15 kg

Crianças com 2 a < 4 anos de idade:

- 4 mg/kg para doentes com peso corporal $\geq 7,5$ kg

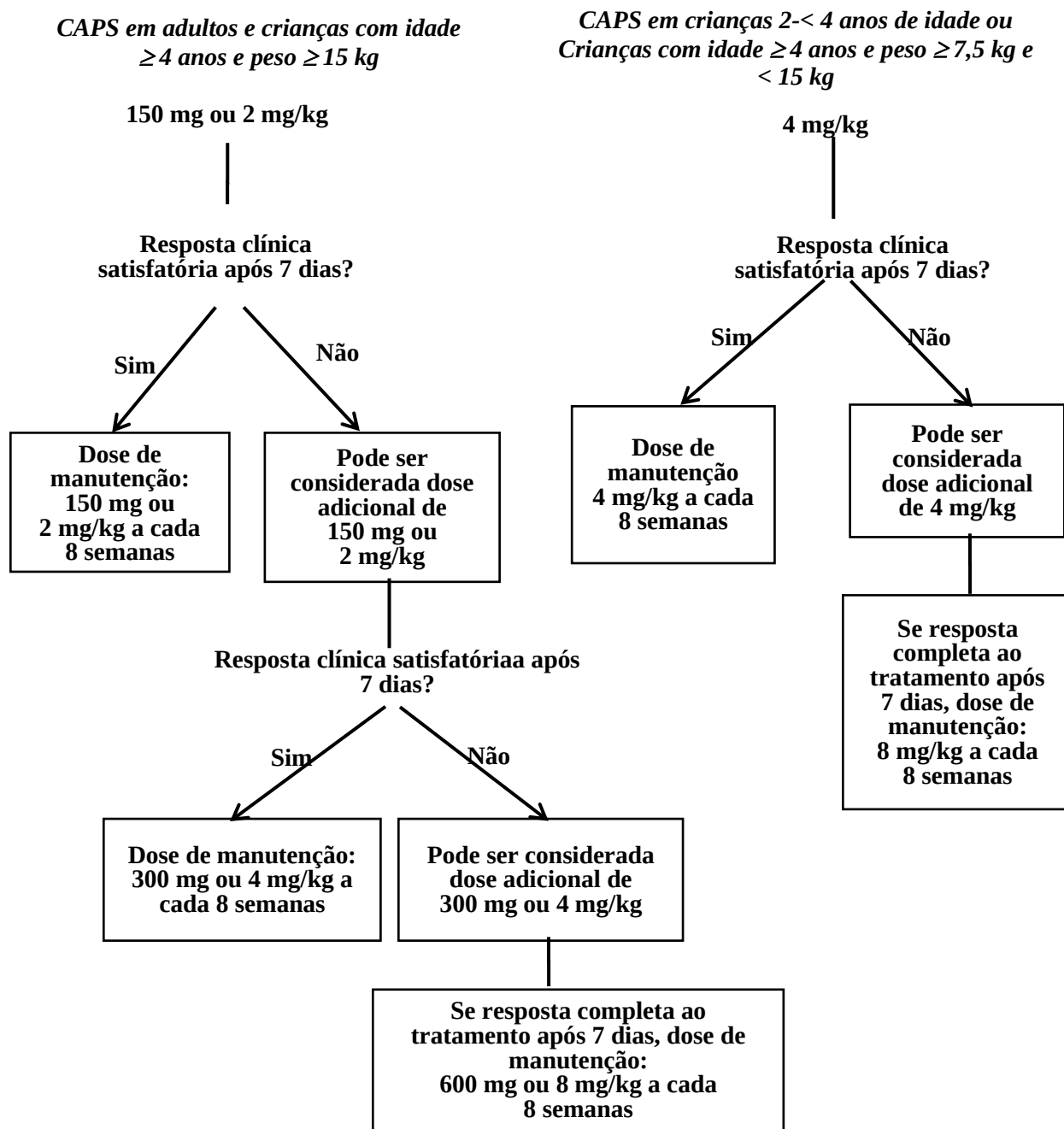
Este medicamento é administrado de oito em oito semanas por via subcutânea através de uma injeção de dose única.

Para doentes que recebam uma dose inicial de 150 mg ou 2 mg/kg, se não se obtiver uma resposta clínica satisfatória (resolução de erupção cutânea e de outros sintomas inflamatórios generalizados) 7 dias após o início do tratamento, pode-se considerar a administração de uma segunda dose de canacinumab de 150 mg ou 2 mg/kg. Se for obtida subsequentemente uma resposta completa ao tratamento, precisa de ser mantido o regime posológico intensificado de 300 mg ou 4 mg/kg a cada 8 semanas. Se não for atingida uma resposta clínica satisfatória 7 dias após este aumento de dose, pode considerar-se a administração de uma terceira dose de canacinumab de 300 mg ou 4 mg/kg. Se for atingida subsequentemente uma resposta completa ao tratamento, a manutenção do regime

intensificado de tratamento de 600 mg ou 8 mg/kg a cada 8 semanas é para ser considerada, com base na avaliação individual.

Para doentes que recebam uma dose inicial de 4 mg/kg, se não for atingida uma resposta clínica satisfatória 7 dias após o início do tratamento, pode considerar-se a administração de uma segunda dose de canacinumab de 4 mg/kg. Se for atingida subsequentemente uma resposta completa ao tratamento, a manutenção do regime intensificado de tratamento de 8 mg/kg a cada 8 semanas é para ser considerada, com base na avaliação individual.

A experiência clínica com intervalos de administração inferiores a 4 semanas ou com doses > 600 mg ou 8 mg/kg é limitada.



TRAPS, HIDS / MKD e FMF: Adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos

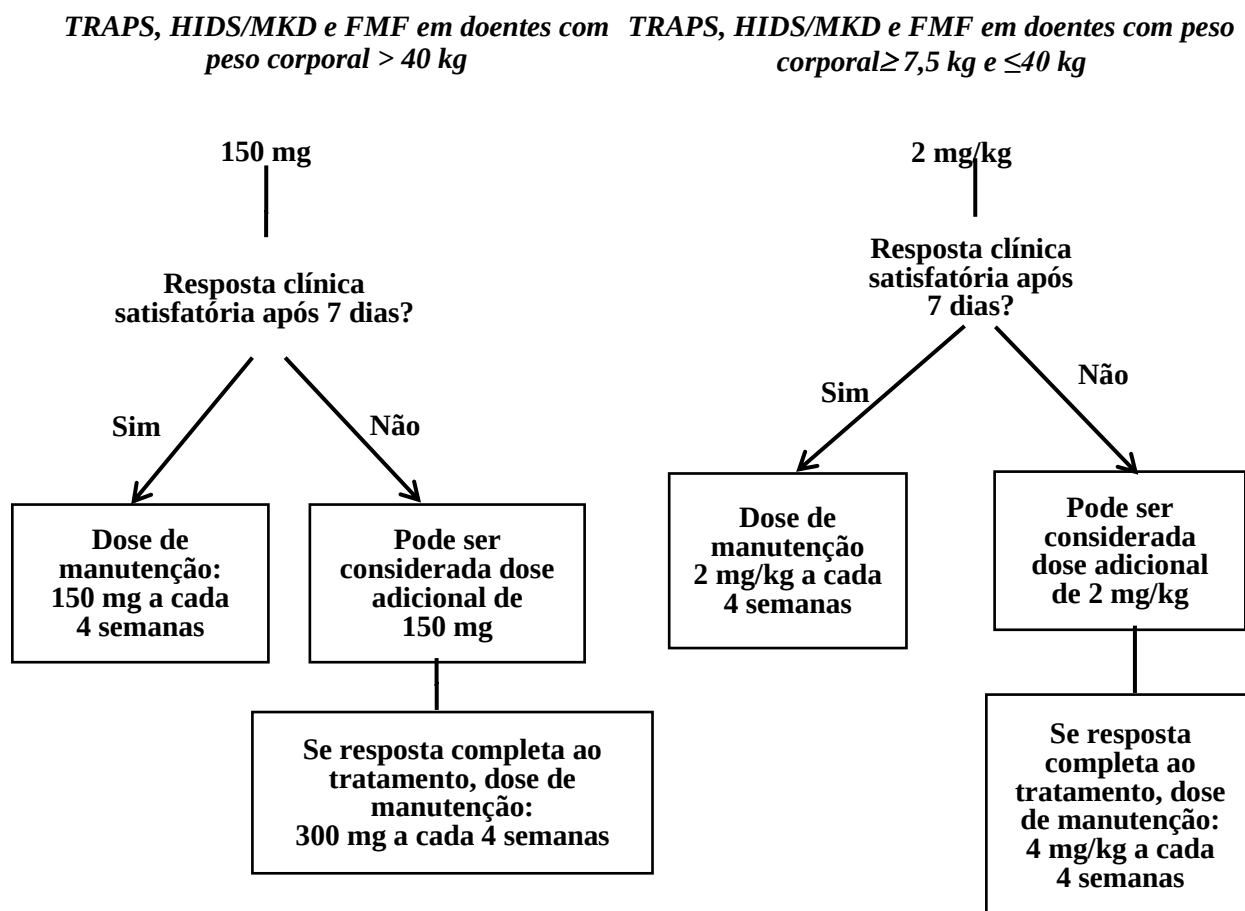
A dose inicial recomendada de canacinumab em doentes com TRAPS, HIDS / MKD e FMF é:

- 150 mg para doentes com peso corporal >40 kg
- 2 mg/kg para doentes com peso corporal $\geq 7,5$ kg e ≤ 40 kg

Este é administrado de quatro em quatro semanas em dose única por injeção subcutânea.

Se não for alcançada uma resposta clínica satisfatória 7 dias após o início do tratamento, pode-se considerar uma segunda dose de canacinumab de 150 mg ou 2 mg/kg. Se for atingida uma resposta completa ao tratamento, o regime posológico intensificado de 300 mg (ou 4 mg/kg para doentes com peso ≤ 40 kg) a cada 4 semanas tem de ser mantido.

Em doentes sem melhoria clínica, é recomendado que o médico assistente reconsidere a continuação do tratamento com canacinumab.



Doença de Still (AIJs e DSA)

A dose recomendada de canacinumab para doentes com Doença de Still e com peso corporal $\geq 7,5$ kg é de 4 mg/kg (até um máximo de 300 mg), administrada a cada quatro semanas por injeção subcutânea. Em doentes sem melhoria clínica, é recomendado que o médico assistente reconsidere a continuação do tratamento com canacinumab.

Artrite gotosa

A hiperuricemia precisa de ser gerida através da instituição ou otimização de terapêutica hipouricemiante (ULT). Canacinumab precisa de ser usado como uma terapêutica em SOS para tratar crises de artrite gotosa.

A dose recomendada de canacinumab para doentes adultos com artrite gotosa é de 150 mg administrados por via subcutânea como uma dose única durante uma crise. Para maximização do efeito, é recomendada a administração de canacinumab logo que possível após o início de uma crise de artrite gotosa.

Recomenda-se que os doentes que não respondam ao tratamento inicial não sejam de novo tratados com canacinumab. Nos doentes que respondam e necessitem de ser tratados novamente, é necessário um intervalo de, pelo menos, 12 semanas antes que possa ser administrada uma nova dose de canacinumab (ver secção 5.2).

Omissão de doses

Se uma injeção for esquecida em doentes com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs), esta deve ser administrada o mais rapidamente possível, sem esperar pela próxima dose prevista. As doses subsequentes devem ser administradas com os intervalos recomendados.

Populações especiais

População pediátrica

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF

A segurança e eficácia de canacinumab em doentes com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não podem ser feita qualquer recomendação posológica.

AIJs

A segurança e eficácia de canacinumab em doentes com AIJs com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Artrite gotosa

Não existe utilização relevante de canacinumab na população pediátrica para a indicação artrite gotosa.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose.

Compromisso hepático

Canacinumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Não pode ser efetuada recomendação de posologia.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal. No entanto, a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Cartão do Doente

Todos os prescritores de Ilaris devem estar familiarizados com o RCM e informar os doentes/cuidadores sobre o Cartão do Doente, explicando o que fazer caso apresentem qualquer sintoma de infeção ou síndrome de ativação macrofágica (SMA), ou em caso de vacinação antes do tratamento. O médico fornecerá o Cartão do Doente a cada doente/cuidador.

Modo de administração

Via subcutânea.

Os seguintes locais são adequados para injeção: coxa, abdómen, braço ou nádegas. Recomenda-se que seja selecionado um local de injeção diferente cada vez que o medicamento é injetado para evitar dores. Devem ser evitadas zonas de pele danificada, doridas ou cobertas por uma erupção cutânea. Deve ser evitada a injeção em cicatrizes, pois pode ocorrer exposição insuficiente a canacinumab.

Frasco para injetáveis

Cada frasco para injetáveis é para uso individual num único doente, para uma dose única.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e doença de Still (AIJs e DSA)

Após formação adequada acerca da técnica correta de injeção, os doentes ou os seus cuidadores podem injetar canacinumab se o médico considerar que tal é apropriado e receberão o acompanhamento médico que for necessário (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da administração do medicamento, ver secção 6.6.

Caneta pré-cheia

A caneta não pode ser agitada.

Cada caneta pré-cheia é para uso individual num único doente, para uma dose única.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e doença de Still (AIJs e DSA)

Após formação adequada acerca da técnica correta de injeção, os doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso superior a 40 kg, ou os seus cuidadores, podem injetar canacinumab se o médico determinar que é apropriado e com acompanhamento médico conforme necessário. Os doentes adolescentes podem necessitar da supervisão de um cuidador adulto para realizar a autoinjeção (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Infecções graves ativas (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

Canacinumab está associado com um aumento da incidência de infeções graves. Os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados no que diz respeito a sinais e sintomas de infeções durante e depois do tratamento com canacinumab (ver secção 4.8). Os médicos precisam de ter cuidado aquando da administração de canacinumab em doentes com infeções, história de infeções recorrentes, ou doenças subjacentes que os podem predispor a infeções.

Tratamento dos CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e doença de Still (AIJs e DSA)

O tratamento com canacinumab não pode ser iniciado ou continuado em doentes durante uma infeção ativa que requeira intervenção médica.

Tratamento da artrite gotosa

Canacinumab não pode ser administrado durante uma infeção ativa.

Não é recomendada a utilização concomitante de canacinumab com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) porque tal pode aumentar o risco de infeções graves (ver secção 4.5).

Foram notificados casos isolados de infeções não habituais ou oportunistas (incluindo aspergilose, infeções micobacterianas atípicas, herpes zoster) com canacinumab. A relação causal de canacinumab a estes eventos não pode ser excluída.

Triagem de tuberculose

Em aproximadamente 12% dos doentes com CAPS submetidos a um teste cutâneo PPD (derivados de proteínas purificadas) nos ensaios clínicos, os exames de seguimento apresentaram resultados positivos enquanto tomavam canacinumab, sem evidência clínica de tuberculose latente ou ativa.

Não é conhecido se a utilização de inibidores da interleucina-1 (IL-1), tais como canacinumab, aumenta o risco de reativação de tuberculose. Antes do início da terapêutica, todos os doentes têm de ser avaliados no que diz respeito à infeção por tuberculose latente e ativa. Particularmente em doentes adultos, recomenda-se que esta avaliação inclua uma história clínica detalhada. Recomenda-se a realização de testes de deteção apropriados (por ex. teste tuberculínico, doseamento da libertação de interferão gama (IGRA) ou raio X de tórax) em todos os doentes (podem aplicar-se recomendações locais). Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente no que diz respeito a sinais e sintomas de tuberculose durante e após o tratamento com canacinumab. Todos os doentes têm de ser instruídos no sentido de procurarem aconselhamento médico caso surjam sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose (por ex. tosse persistente, perda de peso, temperatura subfebril) durante o tratamento com canacinumab. No caso de conversão do teste PPD de negativo a positivo, especialmente em doentes de risco elevado, podem ser considerados meios alternativos de diagnóstico de tuberculose.

Neutropenia e leucopenia

Foi observada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos [CAN] $< 1,5 \times 10^9/l$) e leucopenia com medicamentos que inibem a IL-1, incluindo canacinumab. O tratamento com canacinumab não é para ser iniciado em doentes com neutropenia ou leucopenia. Recomenda-se que se avalie a contagem de leucócitos circulantes (CLC) incluindo as contagens de neutrófilos antes do início do tratamento e novamente após 1 a 2 meses. Para terapêutica crónica ou repetida, recomenda-se também que se avalie a CLC periodicamente durante o tratamento. Se um doente desenvolver neutropenia ou leucopenia, a CLC tem de ser monitorizada cuidadosamente e ser considerada a descontinuação do tratamento.

Neoplasias

Foram observados casos de neoplasia em doentes tratados com canacinumab. O risco de desenvolvimento de neoplasias com a anti-interleucina (IL)-1 é desconhecido.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com a terapêutica com canacinumab. A maioria destes acontecimentos foram ligeiros no que diz respeito à sua gravidade. Durante o desenvolvimento clínico de canacinumab, não foram notificadas reações anafilactóides ou anafiláticas, em mais de 2600 doentes atribuíveis ao tratamento com canacinumab. No entanto, não pode ser excluído o risco de reações de hipersensibilidade graves, que não é pouco frequente para proteínas injetáveis (ver secção 4.3).

Função hepática

Foram notificados em ensaios clínicos casos transitórios e assintomáticos de elevação das transaminases séricas ou da bilirrubina (ver secção 4.8).

Vacinação

Não existem dados disponíveis sobre o risco de transmissão secundária de infeção por vacinas vivas (atenuadas) em doentes a receber canacinumab. Por este motivo, não podem ser administradas vacinas vivas concomitantemente com canacinumab, exceto se os benefícios compensarem claramente os riscos (ver secção 4.5).

Antes de se iniciar a terapêutica com canacinumab é recomendado que os doentes adultos e pediátricos recebam todas as vacinas, conforme apropriado, incluindo vacina contra pneumococos e vacina da influenza inativada (ver secção 4.5).

Mutação no gene NLRP3 em doentes com CAPS

A experiência clínica em doentes com CAPS sem uma mutação confirmada no gene NLRP3 é limitada.

Síndrome de ativação macrofágica em doentes com doença de Still (AIJs e DSA)

A Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM) é uma doença conhecida que pode causar risco de vida, e que se pode desenvolver em doentes com doenças reumáticas, em particular doença de Still. Se ocorrer, ou se suspeitar de SAM, a avaliação e o tratamento têm de ser iniciados o mais cedo possível. Os médicos têm de estar atentos a sintomas de infeção ou agravamento da doença de Still, pois estes podem ser desencadeantes para SAM. Com base na experiência de ensaios clínicos, canacinumab não parece aumentar a incidência de SAM em doentes com doença de Still, mas não pode ser retirada uma conclusão definitiva.

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Foi notificada raramente reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em doentes tratados com Ilaris, predominantemente em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs). Os doentes com DRESS podem necessitar de hospitalização, uma vez que esta condição pode ser fatal. Se estiverem presentes sinais e sintomas de DRESS e não for possível estabelecer uma etiologia alternativa, Ilaris não pode ser readministrado e deve considerar-se um tratamento diferente.

Conteúdo de polissorbato 80

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 em cada 1 ml de solução injetável. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. O doente/cuidador tem de ser instruído a informar o médico se ele ou o seu filho têm alguma alergia conhecida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram investigadas em estudos formais interações entre canacinumab e outros medicamentos.

Foi associado um aumento da incidência de infeções graves com a administração de outro antagonista da IL-1 em combinação com inibidores do TNF. Não se recomenda a utilização de canacinumab com inibidores do TNF porque tal pode aumentar o risco de infeções graves.

A expressão das enzimas hepáticas do CYP450 pode ser suprimida pelas citocinas que estimulam a inflamação crónica, tal como a interleucina-1 beta (IL-1 beta). Deste modo, a expressão do CYP450 pode ser revertida quando é introduzida terapêutica inibitória de citocinas potente, tal como o canacinumab. Tal é clinicamente relevante para os substratos do CYP450 com uma janela terapêutica estreita onde a dose é ajustada individualmente. No início do tratamento com canacinumab em doentes tratados com este tipo de medicamento, é recomendada a monitorização terapêutica do efeito ou da concentração da substância ativa e o ajuste da dose individual do medicamento, conforme necessário.

Não existem dados disponíveis quer sobre os efeitos das vacinas vivas ou sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes a receber canacinumab. Por este motivo, não podem ser administradas vacinas vivas concomitantemente com canacinumab, exceto se os benefícios compensarem claramente os riscos. No caso da vacinação com vacinas vivas estar indicada após o início do tratamento com canacinumab, a recomendação é aguardar pelo menos 3 meses após a última injeção de canacinumab e antes da próxima injeção (ver secção 4.4).

Os resultados de um estudo em indivíduos adultos saudáveis demonstraram que uma dose única de canacinumab 300 mg não afetou a indução e persistência da resposta mediada por anticorpos após a vacinação contra a gripe ou com vacinas de proteínas glicosiladas meningocócicas.

Os resultados de um estudo aberto de 56 semanas em doentes com CAPS de idade igual ou inferior a 4 anos de idade e mais novos, demonstraram que todos os doentes que receberam vacinação não viva convencional da infância desenvolveram níveis protetores de anticorpos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção nos homens e nas mulheres

É recomendado que as mulheres utilizem medidas contraceptivas efetivas durante o tratamento com canacinumab e até 3 meses após a última dose.

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de canacinumab em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco para o feto/mãe. Recomenda-se, portanto, que as mulheres grávidas ou que desejam engravidar devem apenas ser tratadas após uma avaliação benefício-risco.

Estudos em animais indicam que o canacinumab atravessa a placenta e é detetável no feto. Não existem dados em humanos, mas como o canacinumab é uma imunoglobulina da classe G (IgG1), é expectável transferência transplacentária humana. O impacto clínico disto é desconhecido. No entanto, a administração de vacinas vivas a crianças recém-nascidas expostas a canacinumab *in utero* não é recomendada durante 16 semanas após a última dose de canacinumab da mãe antes do parto. É recomendado que as mulheres que recebem canacinumab durante a gravidez devem ser instruídas para informar o profissional de saúde que acompanha o bebé antes de qualquer vacina ser administrada à criança recém-nascida.

Amamentação

Desconhece-se se o canacinumab é excretado no leite materno. Recomenda-se, portanto, que a decisão acerca se se deve amamentar durante o tratamento com canacinumab deve ser tomada apenas após uma avaliação benefício-risco.

Estudos animais demonstraram que um anticorpo murino IL-1 beta antimurino não apresentou efeitos indesejáveis no desenvolvimento de ratinhos bebés lactentes e que o anticorpo foi transferido para eles (ver secção 5.3).

Fertilidade

Não foram realizados estudos formais acerca dos efeitos potenciais de canacinumab na fertilidade humana. O canacinumab não apresentou efeito sobre os parâmetros da fertilidade humana em saguis (*C. jacchus*). Um anticorpo murino IL-1 beta antimurino não apresentou efeitos indesejáveis na fertilidade em ratinhos machos ou fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ilaris sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. O tratamento com Ilaris pode resultar em tonturas/vertigens ou astenia (ver secção 4.8). Doentes que sofram destes sintomas durante o tratamento com Ilaris têm de aguardar que a situação se resolva completamente antes de executar tarefas que exijam discernimento ou habilidades motoras.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente foram infeções predominantemente do trato respiratório superior. Não se observou impacto no tipo ou na frequência das reações adversas com o tratamento de longa duração.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em doentes tratados com canacinumab (ver secções 4.3 e 4.4).

Foram notificadas infeções oportunistas em doentes tratados com canacinumab (ver secção 4.4).

Lista em formato tabelar de efeitos indesejáveis

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema MedDRA de classes de órgãos. Dentro de cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas são apresentadas por categoria de frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. As categorias de frequência são definidas usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Lista em formato tabelar de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Indicações: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, AIJs, artrite gotosa
Infeções e infestações	
Muito frequentes	Infeção do trato respiratório (incluindo pneumonia, bronquite, gripe, infeção viral, sinusite, rinite, faringite, amigdalite, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior) Otitite Celulite Gastroenterite Infeção do trato urinário
Frequentes	Candidíase vulvovaginal
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas/vertigens
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Dor abdominal superior ¹
Pouco frequentes	Refluxo gastro-esofágico ²
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Reação no local da injeção
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Artralgias ¹
Frequentes	Dor musculoesquelética ¹ Dorsalgias ²
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga/astenia ²
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Diminuição da depuração renal da creatinina ^{1,3} Proteinúria ^{1,4} Leucopenia ^{1,5}
Frequentes	Neutropenia ⁵
Pouco frequentes	Diminuição de contagem plaquetária ⁵
¹ Em AIJs ² Em artrite gotosa ³ Baseado na depuração de creatinina estimada, a maioria foi transitória ⁴ Na maioria representado traço transitório para 1+ proteinúria positiva por tira de teste ⁵ Ver abaixo informação adicional	

Doença de Still (AIJs e DSA)

Análise combinada AIJs e estudo DSA

Um total de 445 doentes com AIJs com idade entre 2 e <20 anos recebeu canacinumab em ensaios clínicos, incluindo 321 doentes com idade entre 2 e <12 anos, 88 doentes com idade entre 12 e <16 anos e 36 doentes com idade entre 16 e <20 anos. Uma análise de segurança combinada de todos os doentes com AIJs mostrou que no subgrupo de doentes jovens adultos com AIJs com 16 a ≤20 anos de idade, o perfil de segurança de canacinumab foi consistente com o observado em doentes com AIJs com menos de 16 anos de idade. O perfil de segurança de canacinumab em doentes com DSA num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo (GDE01T) em 36 doentes adultos (entre 22 e 70 anos) foi semelhante ao observado em doentes com AIJs.

Descrição de efeitos indesejáveis selecionados

Dados de longa duração e anomalias laboratoriais em doentes com CAPS

Durante os ensaios clínicos com canacinumab em doentes com CAPS, os valores médios de hemoglobina aumentaram e os relativos aos glóbulos brancos, neutrófilos e plaquetas diminuíram.

Foram observadas raramente elevações dos níveis das transaminases em doentes com CAPS.

Foram observadas elevações assintomáticas e ligeiras dos níveis séricos da bilirrubina em doentes com CAPS tratados com canacinumab sem elevações concomitantes das transaminases.

Nos estudos abertos de longa duração, com aumento de dose, foram notificados mais frequentemente casos de infeções (gastroenterite, infeção do trato respiratório, infeção do trato respiratório superior), vômitos e tonturas nos grupos que receberam 600 mg ou 8 mg/kg do que nos restantes grupos de tratamento.

Alterações laboratoriais em doentes com TRAPS, HIDS/MKD e FMF

Neutrófilos

Apesar de ocorrerem diminuições na contagem de neutrófilos $\geq$ Grau 2 em 6,5% dos doentes (frequente) e de ocorrerem diminuições de Grau 1 em 9,5% dos doentes, as diminuições são geralmente transitórias e a infeção associada a neutropenia não foi identificada como uma reacção adversa.

Plaquetas

Apesar de ocorrerem diminuições na contagem de plaquetas ($\geq$ Grau 2) em 0,6% dos doentes, a hemorragia não foi identificada como uma reacção adversa. Ocorreram diminuições ligeiras transitórias de Grau 1 nas plaquetas em 15,9% dos doentes sem quaisquer acontecimentos adversos hemorrágicos associados.

Anomalias laboratoriais em doentes com AIJs

Hematologia

No programa global de AIJs, foram notificadas diminuições transitórias da contagem de leucócitos circulantes (CLC) $\leq 0,8 \times \text{LLN}$ em 33 doentes (16,5%).

No programa global de AIJs, foram notificadas diminuições transitórias nas contagens absolutas de neutrófilos (CAN) para menos de $1 \times 10^9/\text{l}$ em 12 doentes (6,0%).

No programa global de AIJs, foram observadas diminuições no número de plaquetas ($< \text{LLN}$) em 19 doentes (9,5%).

ALT/AST

No programa global de AIJs, foram observados valores elevados de ALT e/ou AST $> 3 \times$ o limite superior normal (LSN) em 19 doentes (9,5%).

Anomalias laboratoriais em doentes com artrite gotosa

Hematologia

Foram notificadas diminuições da contagem de leucócitos circulantes (CLC) $\leq 0,8 \times$ o limite inferior do normal (LLN) em 6,7% dos doentes tratados com canacinumab comparado com 1,4% tratados com acetono de triamcinolona. Foram notificadas diminuições nas contagens absolutas de neutrófilos (CAN) para menos de $1 \times 10^9/\text{l}$ em 2% dos doentes em ensaios comparativos. Foram também observados casos isolados de contagens de CAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ (ver secção 4.4).

Foram observadas diminuições ligeiras ($< \text{LLN}$ e $> 75 \times 10^9/\text{l}$) e transitórias nas contagens de plaquetas numa maior incidência com canacinumab (12,7%) nos estudos clínicos com controlo ativo versus o comparador (7,7%) em doentes com artrite gotosa.

Ácido úrico

Foram observados aumentos dos níveis de ácido úrico (0,7 mg/dl às 12 semanas e 0,5 mg/dl às 24 semanas) após tratamento com canacinumab em ensaios clínicos comparativos na artrite gotosa. Num outro estudo, entre os doentes que tinham iniciado ULT, não foram observados aumentos do ácido úrico. Não foram observados aumentos do ácido úrico nos ensaios clínicos em populações sem artrite gotosa (ver secção 5.1).

ALT/AST

Foram observados aumentos médios e medianos nos valores de alanina aminotransferase (ALT) de 3,0 U/l e 2,0 U/l, respetivamente, e nos de aspartato aminotransferase (AST) de 2,7 U/l e 2,0 U/l, respetivamente, desde os valores iniciais até ao final do estudo nos grupos tratados com canacinumab versus o(s) grupo(s) tratado(s) com acetonido de triamcinolona; no entanto, a incidência de alterações clinicamente significativas ($\geq 3 \times$ o limite superior normal) foi superior para doentes tratados com acetonido de triamcinolona (2,5% para a AST e ALT) comparativamente com os doentes tratados com canacinumab (1,6% para a ALT e 0,8% para a AST).

Triglicéridos

Nos ensaios clínicos com controlo ativo na artrite gotosa, registou-se um aumento médio dos triglicéridos de +33,5 mg/dl em doentes tratados com canacinumab comparativamente com uma diminuição modesta de -3,1 mg/dl com acetonido de triamcinolona. A incidência de doentes com elevações dos triglicéridos $> 5 \times$ o limite superior normal (LSN) foi de 2,4% com canacinumab e 0,7% com acetonido de triamcinolona. O significado clínico desta observação é desconhecido.

Dados a longo prazo de um estudo observacional

Um total de 243 doentes com CAPS (85 doentes pediátricos com idades entre 2 e 17 anos e 158 doentes adultos com idade superior a 18 anos) foram tratados com canacinumab na prática clínica de rotina num estudo de registo a longo prazo (média de 3,8 anos de exposição a canacinumab). O perfil de segurança de canacinumab observado após tratamento a longo prazo neste contexto foi consistente com o que foi observado em estudos intervencionais em doentes com CAPS.

População pediátrica

Foram incluídos em todos os estudos intervencionais 80 doentes pediátricos com CAPS (2-17 anos de idade) administrados com canacinumab. Globalmente, não houve diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança e tolerabilidade de canacinumab em doentes pediátricos, comparativamente com a população total de CAPS (compreendendo doentes adultos e pediátricos, N=211), incluindo a frequência e gravidade total dos episódios infecciosos. Os eventos infecciosos notificados mais frequentemente foram infeções do trato respiratório superior.

Adicionalmente, 6 doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos foram avaliados num pequeno estudo clínico aberto. O perfil de segurança de canacinumab parece ser similar ao de doentes com 2 anos de idade e superior.

Foram incluídos no estudo de 16 semanas 120 doentes pediátricos com TRAPS, HIDS/MKD e FMF (2-17 anos de idade) administrados com canacinumab. Globalmente, não houve diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança e tolerabilidade de Ilaris em doentes pediátricos, comparativamente com a população total.

População idosa

Não foi observada diferença significativa no perfil de segurança em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência reportada com sobredosagem é limitada. Em ensaios clínicos iniciais, doentes e voluntários saudáveis receberam doses tão elevadas como 10 mg/kg, administradas por via intravenosa ou subcutânea, sem evidência de toxicidade aguda.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e seja imediatamente instituído o tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC08

Mecanismo de ação

O canacinumab é um anticorpo monoclonal humanizado, anticorpo anti-interleucina-1 beta (IL-1 beta) humana do isotipo IgG1/κ. O canacinumab liga-se com elevada afinidade especificamente à IL-1 beta humana e neutraliza a atividade biológica da IL-1 beta devido a bloquear a sua interação com os recetores IL-1, prevenindo deste modo a ativação génica da IL-1 beta e a produção de mediadores inflamatórios.

Efeitos farmacodinâmicos

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF

Em ensaios clínicos, os doentes com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF que apresentam produção excessiva e não controlada da IL-1 beta mostram uma resposta rápida e sustentada à terapêutica com canacinumab, i.e. parâmetros laboratoriais tais como níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) e proteína A amiloide sérica (SAA), contagens de neutrófilos e de plaquetas elevadas e leucocitose voltaram rapidamente aos valores normais.

Doença de Still (AIJs e DSA)

A doença de Still do adulto e a artrite idiopática juvenil sistémica são doenças inflamatórias graves, devidas a alteração da imunidade inata por intermédio de citocinas pró-inflamatórias, sendo uma das principais a IL-1 beta.

Características frequentes da AIJs e DSA incluem febre, rash, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, poliserisite e artrite. O tratamento com canacinumab resultou numa melhoria rápida e sustentada tanto das características articulares quer das características sistémicas da AIJs, com uma redução significativa do número de articulações inflamadas, pronta resolução da febre e redução dos marcadores de fase aguda na maioria dos doentes (ver Eficácia e segurança clínicas).

Artrite gotosa

Uma crise de artrite gotosa é causada por cristais de urato (urato monossódico monohidratado) na articulação e no tecido circundante, que ativam os macrófagos residentes a produzir IL-1 beta através do complexo “NALP3 inflamasoma”. A ativação dos macrófagos e a concomitante sobreprodução de IL-1 beta resulta numa resposta inflamatória dolorosa aguda. Outros ativadores do sistema imunitário inato, tais como agonistas endógenos de recetores “toll-like”, podem contribuir para a ativação da

transcrição do gene da IL-1 beta, iniciando uma crise de artrite gotosa. Após o tratamento com canacinumab, os marcadores inflamatórios PCR ou SAA e os sinais de inflamação aguda (por ex. dor, edema, rubor) na articulação afetada retrocedem rapidamente.

Eficácia e segurança clínicas

CAPS

A eficácia e a segurança de canacinumab foram demonstradas num total de 211 doentes adultos e pediátricos com vários graus de gravidade da doença e diferentes fenótipos CAPS (incluindo FCAS/FCU, MWS, e NOMID/CINCA). Foram incluídos no estudo principal apenas doentes com mutação NLRP3 confirmada.

No estudo de fase I/II, o tratamento com canacinumab teve um início de ação rápido, tendo ocorrido o desaparecimento ou uma melhoria clinicamente significativa dos sintomas num espaço de um dia após a administração. Os parâmetros laboratoriais, tais como PCR e SAA elevadas, neutrófilos e contagens de plaquetas elevadas normalizaram rapidamente nos dias seguintes à administração da injeção de canacinumab.

O estudo principal consistiu num estudo multicêntrico de três partes com a duração de 48 semanas, i.e. um período aberto de 8 semanas; um período aleatorizado, em dupla ocultação, com período de descontinuação do tratamento controlado com placebo de 24 semanas (Parte II), seguido por um período aberto de 16 semanas (Parte III). O objetivo do estudo foi determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade de canacinumab (150 mg ou 2 mg/kg de 8 em 8 semanas) em doentes com CAPS.

- Parte I: Foi observada uma resposta clínica e ao biomarcador completa a canacinumab (definida como composta por uma avaliação global do médico acerca da doença autoinflamatória e da pele $\leq$ mínima e valores PCR ou SAA < 10 mg/litro) em 97% dos doentes e surgiu num espaço de 7 dias após o início do tratamento. Foram observadas melhorias significativas aquando da avaliação médica da atividade da doença autoinflamatória: avaliação global da atividade da doença autoinflamatória, avaliação da doença cutânea (erupção cutânea urticariforme), artralguas, mialguas, cefaleias /enxaqueca, conjuntivite, fadiga/mal-estar, avaliação de outros sintomas relacionados, e avaliação dos sintomas pelo doente.
- Parte II: No período de descontinuação do estudo principal, o objetivo primário foi definido como sendo a proporção de doentes com uma recorrência/exacerbação: nenhum (0%) dos doentes aleatorizados para canacinumab apresentou exacerbação da doença, comparativamente a 81% dos doentes aleatorizados para placebo.
- Parte III: Os doentes tratados com placebo na Parte II que apresentaram exacerbação da doença reativaram e mantiveram as respostas clínica e serológica após terem entrado na extensão aberta do ensaio clínico com canacinumab.

Tabela 2 Resumo tabelar acerca da eficácia no ensaio de Fase III, período principal de descontinuação do tratamento controlado com placebo (Parte II)

Ensaio de Fase III, período principal de descontinuação do tratamento controlado com placebo (Parte II)			
	Canacinumab N=15 (n%)	Placebo N=16 (n%)	valor-p
Objetivo primário (exacerbação)			
Proporção de doentes com exacerbação da doença na Parte II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Marcadores inflamatórios*			
Proteína C-reativa, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Proteína A amiloide plasmática, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* variação média (mediana) a partir do início da Parte II			

Foram efetuados dois estudos de longa duração de Fase III, abertos, sem controlo. Um foi um estudo de segurança, tolerabilidade e eficácia do canacinumab em doentes com CAPS. A duração total do tratamento variou entre 6 meses a 2 anos. O outro foi um estudo aberto com canacinumab para avaliar a eficácia e segurança em doentes Japoneses com CAPS durante 24 semanas, com uma fase de extensão até 48 semanas. O objetivo primário foi avaliar a proporção de doentes que estiveram livres de recorrência à semana 24, incluindo os doentes cuja dose tinha sido aumentada.

Na análise combinada de eficácia destes dois estudos, 65,6% dos doentes que não tinham sido anteriormente tratados com canacinumab atingiram uma resposta completa com doses de 150 mg ou 2 mg/kg, enquanto 85,2% dos doentes atingiram resposta completa com qualquer dose. Dos doentes tratados com doses de 600 mg ou 8 mg/kg (ou mesmo superiores), 43,8% atingiram resposta completa. Menos doentes com idades entre 2 a < 4 anos atingiram resposta completa (57,1%) do que doentes pediátricos mais velhos e adultos. Dos doentes que atingiram uma resposta completa 89,3% mantiveram a resposta sem recorrências.

A experiência de doentes individuais que atingiram uma resposta completa após aumento da dose até 600 mg (8 mg/kg) a cada 8 semanas sugere que uma dose mais elevada pode ser benéfica em doentes que não atinjam uma resposta completa ou que não mantenham uma resposta completa com as doses recomendadas (150 mg ou 2 mg/kg para doentes com peso ≥ 15 kg e ≤ 40 kg). Foi administrada com mais frequência uma dose mais elevada a doentes com idades entre 2 a < 4 anos e a doentes com sintomas de NOMID/CINCA comparativamente com FCAS ou MWS.

Foi realizado um estudo observacional durante 6 anos para fornecer dados sobre a segurança e a eficácia a longo prazo do tratamento com canacinumab em doentes pediátricos e adultos com CAPS na prática clínica de rotina. O estudo incluiu 243 doentes com CAPS (incluindo 85 doentes com idade inferior a 18 anos). A atividade da doença foi avaliada como ausente ou leve/moderada em mais de 90% dos doentes em todas as avaliações pós-basais no estudo, e os marcadores serológicos médios da inflamação (PCR e SAA) foram normais (< 10 mg/litro) em todas as avaliações pós-basais. Embora aproximadamente 22% dos doentes que receberam canacinumab tenham necessitado de ajustes de dose, apenas uma pequena percentagem de doentes (1,2%) descontinuou o canacinumab devido à falta de efeito terapêutico.

População pediátrica

Os ensaios intervencionais CAPS com canacinumab incluíram um total de 80 doentes pediátricos com um intervalo de idades compreendido entre os 2 e os 17 anos (aproximadamente metade dos doentes foram tratados numa base de mg/kg). Em resumo, não existiram diferenças clinicamente significativas no perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade de canacinumab em doentes pediátricos comparativamente com a população total de CAPS. A maioria dos doentes pediátricos atingiu melhoria dos sintomas clínicos e marcadores objetivos de inflamação (por ex. SAA e PCR).

Um estudo aberto de 56 semanas foi realizado para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de canacinumab em doentes pediátricos com CAPS com idade ≤ 4 anos de idade. Dezassete doentes (incluindo 6 doentes com idade inferior a 2 anos) foram avaliados usando doses iniciais baseadas no peso de 2-8 mg/kg. O estudo avaliou também o efeito de canacinumab no desenvolvimento de anticorpos às vacinas convencionais da infância. Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia em doentes com idade inferior a 2 anos por comparação com doentes com 2 anos de idade ou superior. Todos os doentes que receberam vacinação não viva convencional da infância (N=7) desenvolveram níveis protetores de anticorpos.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

A eficácia e segurança de canacinumab para o tratamento de TRAPS, HIDS / MKD e FMF foram demonstradas num único estudo principal de Fase III (N2301) dividido em 4 partes que consiste em três coortes de doença separadas:

- Parte I: Os doentes em cada coorte de doença com idade igual ou superior a 2 anos entraram num período de rastreio de 12 semanas durante o qual foram avaliados para o início da exacerbação da doença.
- Parte II: Doentes no início da exacerbação foram aleatorizados num período de 16 semanas de tratamento controlado por placebo em dupla ocultação durante o qual receberam 150 mg canacinumab (2 mg/kg para doentes com peso corporal ≤ 40 kg) por via subcutânea (s.c.) ou placebo a cada 4 semanas. Doentes >28 dias mas <2 anos de idade foram autorizados a entrar no estudo diretamente num braço aberto da Parte II como doentes não aleatorizados (e foram excluídos da análise de eficácia primária).
- Parte III: Os doentes que completaram 16 semanas de tratamento e foram classificados como respondedores foram realeatorizados no período de descontinuação de 24 semanas de dupla ocultação durante o qual receberam canacinumab 150 mg (2 mg/kg para os doentes ≤ 40 kg) s.c. ou placebo a cada 8 semanas.
- Parte IV: Todos os doentes da Parte III tratados com canacinumab eram elegíveis para entrar num período de extensão de tratamento aberto de 72 semanas.

Um total de 185 doentes com idade igual ou superior a 28 dias foram incluídos e um total de 181 doentes com idade superior a 2 anos foram aleatorizados na parte II do estudo.

O objetivo primário de eficácia do período de tratamento aleatorizado (Parte II) foi a proporção dos respondedores dentro de cada cohort que tiveram resolução do índice de exacerbação da doença ao dia 15 e não tiveram um novo surto durante o restante período de tratamento de 16 semanas (definida como resposta completa). A resolução do índice de exacerbação da doença foi definido como tendo uma pontuação da atividade da doença através da Avaliação Global do Médico (PGA) <2 ("mínima ou nenhuma doença") e PCR dentro do intervalo normal (≤ 10 mg/l) ou diminuição $\geq 70\%$ do valor basal. Um novo surto foi definido como um PGA de pontuação ≥ 2 ("doença leve, moderada ou severa") e PCR ≥ 30 mg/l. Os objetivos secundários, todos baseados nos resultados da semana 16 (final da Parte II), incluiu a proporção de doentes que alcançaram uma pontuação PGA <2 , a proporção de doentes com remissão sorológica (definida como PCR ≤ 10 mg/l) e a proporção de doentes com um nível de SAA normalizado (definido como SAA ≤ 10 mg/l).

Para o objetivo primário de eficácia, canacinumab foi superior ao placebo para as três coortes de doença. Canacinumab também demonstrou eficácia superior em comparação com o placebo nos objetivos secundários da PGA <2 e PCR ≤ 10 mg/l nas três coortes. As proporções superiores de doentes tinham SAA (≤ 10 mg/l) normalizado à semana 16 com o tratamento canacinumab em comparação com placebo nas três coortes, com uma diferença estatisticamente significativa observada em doentes com TRAPS (ver abaixo Tabela 3 com os resultados do estudo).

Table 3 Resumo tabelar acerca da eficácia no ensaio de Fase III, período principal de tratamento aleatorizado controlado com placebo (Parte II)

Fase III, período principal de tratamento aleatorizado controlado com placebo (Parte II)			
	Canacinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valor de p
Objetivo primário (exacerbação da doença) - Proporção de doentes com exacerbação da doença ao dia 15 e não tiveram uma nova exacerbação durante o restante período de tratamento de 16 semanas			
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*
Objetivo secundário (Marcadores inflamatórios e de doença)			
Avaliação Global do Médico < 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**
Proteína C-reativa ≤ 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**
Proteína A amiloide plasmática ≤ 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=número de respondedores; N=número de doentes avaliáveis			
* Indica significância estatística (unilateral) no nível de 0,025 baseada em teste exato de Fisher			
** Indica significância estatística (unilateral) no nível de 0,025 com base no modelo de regressão logística com o grupo de tratamento e linha de base PGA, CRP ou SAA respetivamente, como variáveis explicativas para cada coorte			

Titulação

Na Parte II do estudo, os doentes tratados com canacinumab que tinham atividade da doença persistente receberam uma dose adicional de 150 mg (ou 2 mg/kg para doentes ≤ 40 kg) durante o primeiro mês. Esta dose adicional pode ser fornecida até 7 dias após a primeira dose de tratamento. Todos os doentes titulados permaneceram com aumento de dose de 300 mg (ou 4 mg/kg para doentes ≤ 40 kg) a cada 4 semanas.

Numa análise exploratória do objetivo primário, observou-se que, em doentes com uma resposta inadequada após a primeira dose, uma titulação durante o primeiro mês para uma dose de 300 mg (ou 4 mg/kg) a cada 4 semanas melhorou o controlo da exacerbação, reduziu a atividade da doença e normalizou os níveis de PCR e de SAA.

Doentes pediátricos:

Dois doentes HIDS/MKD não aleatorizados com idade > 28 dias mas < 2 anos foram incluídos no estudo e foi-lhes administrado canacinumab. Um doente apresentou resolução do índice de exacerbação ao dia 15 após receber uma dose única de canacinumab 2 mg/kg, mas interromperam o tratamento após esta primeira dose devido a acontecimento adverso grave (pancitopenia e insuficiência hepática). Este doente apresentou-se no início do estudo com uma história de púrpura trombocitopénica imunológica e uma condição médica ativa de função hepática anormal. Foi administrado ao segundo doente uma dose inicial de canacinumab 2 mg/kg e adicionalmente uma dose de 2 mg/kg na semana 3, e foi titulado na semana 5 para lhe ser administrada uma dose de 4 mg/kg a cada 4 semanas até ao final da Parte II do estudo. A resolução da exacerbação da doença foi alcançada à semana 5 e o doente não teve qualquer novo surto no final da Parte II do estudo (semana 16).

Doença de Still (AIJs e DSA)

AIJs

A eficácia de canacinumab no tratamento da AIJs ativa foi avaliada em dois estudos principais de fase III (G2305 e G2301). Os doentes incluídos tinham idades entre os 2 a < 20 anos (idade média de 8,5 anos e duração média da doença de 3,5 anos na *baseline*) e tinham doença ativa definida como ≥ 2 articulações com artite ativa, febre e PCR elevada.

Estudo G2305

O estudo G2305 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com duração de 4 semanas, que avaliou a eficácia de curta duração de canacinumab em 84 doentes aleatorizados para receber uma dose única de 4 mg/kg (até 300 mg) de canacinumab ou placebo. O objetivo primário foi a proporção de doentes que ao dia 15 que atingiram um mínimo de 30% de melhoria no critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR) pediátrico adaptado para incluir ausência de febre. O tratamento com canacinumab melhorou todas as pontuações de resposta do ACR pediátrico, comparado com placebo aos dias 15 e 29 (Tabela 4).

Tabela 4 Resposta ACR pediátrica e estado da doença aos dias 15 e 29

	Dia 15		Dia 29	
	Canacinumab N=43	Placebo N=41	Canacinumab 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%
Doença inativa	33%	0%	30%	0%
A diferença do tratamento vs placebo para todas as pontuações ACR foi significativa ($p \leq 0,0001$)				

Os resultados para os componentes do ACR pediátrico adaptado que incluíram componentes sistêmicos e artríticos foram consistentes com os resultados globais de resposta ACR. Ao dia 15, a variação média desde a *baseline* no número de articulações com artrite ativa e amplitude de movimento limitada foi de -67% e -73% para canacinumab (N=43), respetivamente, comparado com uma variação média de 0% e 0% para placebo (N=41). A variação média na pontuação de dor do doente (0-100 mm escala visual análoga) ao dia 15 foi de -50,0 mm para canacinumab (N=43), comparada com +4,5 mm para o placebo (N=25). A variação média na pontuação de dor entre os doentes tratados com canacinumab foi consistente ao dia 29.

Estudo G2301

O estudo G2301 foi um estudo de descontinuação de medicação, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo de prevenção de exacerbações por canacinumab. O estudo consistiu em duas partes com dois objetivos primários independentes (redução gradual da dose de corticosteroides com sucesso e tempo até exacerbação). Na Parte I (aberta) foram incluídos 177 doentes que receberam 4 mg/kg (até 300 mg) de canacinumab, administrados a cada 4 semanas, até 32 semanas. Os doentes da Parte II (dupla ocultação) receberam 4 mg/kg de canacinumab ou placebo, a cada 4 semanas, até terem ocorrido 37 episódios de exacerbação.

Redução gradual da dose de corticosteroides:

Do total de 128 doentes que entraram na Parte I a tomarem corticosteroides, 92 tentaram reduzir gradualmente a dose de corticosteroides. Cinquenta e sete (62%) dos 92 doentes que tentaram reduzir gradualmente as suas doses de corticosteroides conseguiram-no com sucesso e 42 (46%) descontinuaram os corticosteroides.

Tempo até exacerbação:

Na Parte II, os doentes a tomar canacinumab tiveram uma redução de 64% do risco de um episódio de exacerbação quando comparado com o grupo placebo (risco relativo de 0,36; 95% IC: 0,17 a 0,75; $p=0,0032$). Sessenta e três dos 100 doentes que entraram na Parte II, quer alocados a placebo ou a canacinumab não tiveram uma exacerbação durante o período de observação (até um máximo de 80 semanas).

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida nos estudos G2305 e G2301

O tratamento com canacinumab resultou em melhorias clinicamente relevantes na função física e qualidade de vida dos doentes. No estudo G2305, a melhoria da média da escala dos mínimos quadrados do *Childhood Health Assessment Questionnaire* foi de 0,69 para canacinumab vs. placebo, representando 3,6 vezes a diferença mínima clinicamente importante de 0,19 ($p=0,0002$). A mediana de melhoria desde os valores iniciais até ao final da Parte I do estudo G2301 foi 0,88 (79%). Foram reportadas melhorias estatisticamente significativas nas pontuações do *Child Health Questionnaire-PF50* para canacinumab vs placebo no estudo G2305 (físico $p=0,0012$; bem estar psicossocial $p=0,0017$).

Análise combinada de eficácia

Os dados das primeiras 12 semanas de tratamento com canacinumab dos estudos G2305, G2301 e do estudo de extensão foram combinados para avaliar a manutenção da eficácia. Estes dados mostraram melhorias semelhantes desde a *baseline* até à semana 12 nas respostas ACR pediátricas adaptadas e nos seus componentes às observadas no estudo controlado por placebo (G2305). À semana 12, as respostas ACR pediátricas adaptadas ACR30, 50, 70, 90 e 100 foram: 70%, 69%, 61%, 49% e 30%, respetivamente e 28% dos doentes tinham doença inativa ($N=178$).

Ainda que limitada, a evidência dos ensaios clínicos sugere que os doentes que não respondem ao tocilizumab ou a anacina podem responder ao canacinumab.

Estudo G2301E1

A eficácia observada nos estudos G2305 e G2301 foi mantida no estudo de extensão, aberto, de longa duração G2301E1. Dos 270 doentes com AIJs no estudo, 147 doentes haviam recebido tratamento com canacinumab nos estudos G2305 ou G2301 (Coorte I) e 123 doentes eram doentes não experimentados com canacinumab (Coorte II). Os doentes da Coorte I foram tratados por uma duração média de 3,2 anos (até 5,2 anos), e os doentes da Coorte II foram tratados por uma duração média de 1,8 anos (até 2,8 anos). No estudo de extensão, todos os doentes receberam canacinumab 4 mg/kg (até no máximo 300 mg) a cada 4 semanas. Em ambas as coortes, os doentes que foram respondedores bem controlados (retrospectivamente definido como ACR pediátrico adaptado ≥ 90) e que não necessitaram de corticosteroide concomitante foram autorizados a reduzir a dose de canacinumab para 2 mg/kg a cada 4 semanas (62/270; 23%).

Estudo G2306

O estudo G2306 foi um estudo aberto para avaliar a manutenção da resposta ao tratamento com a redução da dose de canacinumab (2 mg/kg a cada 4 semanas) ou prolongamento do intervalo de dose (4 mg/kg a cada 8 semanas) em doentes com AIJs a receberem canacinumab 4 mg/kg a cada 4 semanas. Setenta e cinco doentes entre os 2 e 22 anos de idade que mantinham o estado de doença inativa durante pelo menos 6 meses consecutivos (remissão clínica) com canacinumab em monoterapia, incluindo doentes que conseguiram manter o estado de doença inativa com a interrupção do uso concomitante de corticosteroides e/ou metotrexato durante pelo menos 4 semanas, foram aleatorizados para receber canacinumab 2 mg/kg a cada 4 semanas ($N = 38$) ou canacinumab 4 mg/kg a cada 8 semanas ($N = 37$). Após 24 semanas, 71% (27/38) dos doentes que receberam a dose reduzida (2 mg/kg a cada 4 semanas) e 84% (31/37) dos doentes que receberam o prolongamento do intervalo de dose (4 mg/kg a cada 8 semanas) foram capazes de manter o estado de doença inativa por 6 meses. Dos doentes em remissão clínica que continuaram com redução de dose adicional (1 mg/kg a cada 4 semanas) ou prolongamento do intervalo de dose (4 mg/kg a cada 12 semanas), 93% (26/28) e 91% (30/33) dos doentes, respetivamente, foram capazes de manter o estado de doença inativa por 6 meses. Os doentes que mantiveram o estado de doença inativa durante 6 meses adicionais com este regime de dose mais baixa foram autorizados a descontinuar o tratamento com canacinumab. No geral, 33%

(25/75) dos doentes aleatorizados para os braços de redução da dose ou de prolongamento do intervalo de dose foram capazes de descontinuar o tratamento com canacinumab e manter o estado de doença inativa durante 6 meses. A taxa de eventos adversos em ambos os braços de tratamento foi semelhante à taxa observada em doentes tratados com 4 mg/kg de canacinumab a cada 4 semanas.

DSA

A eficácia do canacinumab 4 mg/kg (até no máximo 300 mg) administrado a cada 4 semanas em doentes com *DSA* num estudo aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo em 36 doentes (22 a 70 anos) foi comparável à observada em doentes com AIJs. No estudo GDE01T, uma maior proporção de doentes (12/18, 66,7%) no grupo do canacinumab do que no grupo do placebo (7/17, 41,2%) demonstrou uma melhoria em relação à avaliação inicial no Score de Atividade da Doença 28 – Velocidade de Sedimentação (DAS28-VHS) de $> 1,2$ à semana 12, que não alcançou significância estatística (odds ratio 2,86, diferença de tratamento [%] 25,49 [IC95%: 9,43; 55,80]). Na semana 4, 7 de 18 doentes (38,9%) tratados com canacinumab já haviam atingido a remissão do DAS28-VHS versus 2 de 17 doentes (11,8%) no braço do placebo. Estes dados são consistentes com os resultados de uma análise de eficácia combinada de 418 doentes com AIJs, que mostrou que a eficácia do canacinumab num subconjunto de doentes com AIJs com idades entre 16 e < 20 anos ($n=34$) foi consistente com a eficácia observada em doentes com menos de 16 anos de idade ($n=384$).

Artrite gotosa

A eficácia de canacinumab para o tratamento de crises de artrite gotosa foi demonstrada em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, com controlo ativo em doentes com artrite gotosa frequente (≥ 3 crises nos últimos 12 meses) impedidos de usar AINE ou colquicina (devido a contraindicação, intolerância ou falta de eficácia). Os estudos tiveram duração de 12 semanas seguidas por uma extensão de 12 semanas em dupla ocultação. Um total de 225 doentes foram tratados com 150 mg de canacinumab por via subcutânea e 229 doentes foram tratados com 40 mg de acetonido de triamcinolona (TA) por via intramuscular no início do estudo e, posteriormente, quando tiveram uma nova crise. O número médio de crises de artrite gotosa nos 12 meses anteriores foi de 6,5. Mais de 85% dos doentes tinham co-morbilidades incluindo hipertensão (60%), diabetes (15%), doença cardíaca isquémica (12%), e doença renal crónica de grau ≥ 3 (25%). Aproximadamente um terço dos doentes incluídos (76 [33,8%] no grupo de canacinumab e 84 [36,7%] no grupo de acetonido de triamcinolona) tinham impossibilidade documentada (intolerância, contraindicação ou falta de resposta) para utilização quer de AINE quer de colquicina. Foi referido tratamento concomitante com ULT por 42% dos doentes à entrada no estudo.

Os dois objetivos primários foram: (i) intensidade da dor da artrite gotosa (escala análoga visual, VAS) às 72 horas após a dose, e (ii) tempo até à primeira nova crise de artrite gotosa.

Para a população global do estudo, a intensidade da dor foi inferior para canacinumab 150 mg, comparado com acetonido de triamcinolona às 72 horas (estatisticamente significativo). Canacinumab também reduziu o risco de crises subsequentes (ver Tabela 5).

Os resultados de eficácia em doentes impossibilitados de utilizar quer AINE quer colquicina e que se encontravam em ULT, tinham falhado a ULT ou tinham uma contraindicação para a ULT ($N=101$) foram consistentes com a população global do estudo com uma diferença estatisticamente significativa comparativamente com acetonido de triamcinolona na intensidade de dor às 72 horas ($-10,2$ mm, $p=0,0208$) e na redução do risco de crises subsequentes (*Hazard ratio* 0,39; $p=0,0047$ às 24 semanas).

Os resultados de eficácia para um subgrupo mais restrito, limitado aos atuais utilizadores de ULT ($N=62$) são apresentados na Tabela 5. O tratamento com canacinumab induziu uma redução da dor e reduziu o risco de crises subsequentes em doentes sob ULT e impossibilitados de utilizar quer AINE quer colquicina, ainda que as diferenças no tratamento observadas, comparativamente com o acetonido de triamcinolona, fossem menos pronunciadas do que com a população global do estudo.

Tabela 5 Eficácia para a população global do estudo e no subgrupo de doentes atualmente sob ULT e impossibilitados de utilizar quer AINE quer colquicina

Objetivo de eficácia	População global do estudo; N=454	Impossibilitados de utilizar quer AINE quer colquicina; em ULT N=62
Tratamento de crises de artrite gotosa, medido por intensidade de dor (VAS) às 72 h		
Diferença estimada do quadrado das médias para o acetonido de triamcinolona	-10,7	-3,8
IC	(-15,4; -6,0)	(-16,7; 9,1)
Valor p, unilateral	p < 0,0001*	p=0,2798
Redução do risco de crises subsequentes de artrite gotosa, medido por tempo até à primeira nova exacerbação (24 semanas)		
Hazard ratio para acetonido de triamcinolona	0,44	0,71
IC	(0,32; 0,60)	(0,29; 1,77)
Valor p, unilateral	p < 0,0001*	p=0,2337
* Denota valor p significativo $\leq 0,025$		

Os resultados de segurança mostraram uma incidência aumentada de efeitos adversos para o canacinumab, comparativamente com o acetonido de triamcinolona, com 66% vs 53% dos doentes a referirem qualquer efeito adverso e 20% vs 10% dos doentes a referirem um efeito adverso infeccioso durante as 24 semanas.

População idosa

Globalmente, o perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade de canacinumab e doentes idosos com idade ≥ 65 anos foi comparável ao de doentes com idade < 65 anos.

Doentes sob terapêutica hiperuricemiante (ULT)

Em ensaios clínicos, canacinumab foi administrado com segurança juntamente com ULT. Na população global do estudo, os doentes sob ULT tiveram uma diferença no tratamento menos pronunciada quer na redução da dor quer na redução no risco de crises subsequentes de artrite gotosa, comparativamente com doentes que não se encontravam sob ULT.

Imunogenicidade

Foram observados anticorpos contra canacinumab em aproximadamente 1,5%, 3% e 2% dos doentes tratados com canacinumab para CAPS, AIJs e artrite gotosa, respetivamente. Não foram detetados anticorpos neutralizantes. Não foi observada uma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos para a resposta clínica ou os efeitos indesejáveis.

Não foram observados anticorpos contra canacinumab em doentes com TRAPS, HIDS/MKD e FMF tratados com doses de 150 mg e 300 mg ao longo de 16 semanas de tratamento. Além disso, na DSA não foram observados anticorpos contra o canacinumab.

A deteção de uma resposta imunitária é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio utilizado e das condições de teste. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra o canacinumab com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode induzir em erro.

População pediátrica

O Titular da Autorização de Mercado completou quatro planos de investigação pediátrica para canacinumab (para CAPS, AIJs, FMF - HIDS / MKD e TRAPS respetivamente). Esta informação do medicamento foi atualizada para incluir os resultados dos estudos com canacinumab na população pediátrica.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canacinumab em todos os subgrupos da população pediátrica em artrite gotosa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

CAPS

Absorção

A concentração plasmática máxima de canacinumab (C_{max}) ocorreu aproximadamente 7 dias após a administração única por via subcutânea de 150 mg em doentes adultos com CAPS. O tempo médio de semivida foi de 26 dias. Os valores médios para C_{max} e área sob a curva extrapolada para o infinito (AUC_{inf}) após uma única dose subcutânea de 150 mg num doente adulto de CAPS típico (70 kg) foram 15,9 µg/ml e 708 µg*d/ml. A biodisponibilidade absoluta do canacinumab administrado subcutaneamente foi estimada ser de 66%. Os parâmetros de exposição (tais como AUC e C_{max}) aumentaram em proporção com a dose no intervalo de 0,30 a 10,0 mg/kg quando a administração foi feita por perfusão intravenosa, ou de 150 a 600 mg quando a administração foi feita por injeção subcutânea. Os valores de exposição previstos no estado de equilíbrio ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$), após administração subcutânea de 150 mg (ou 2 mg/kg, respetivamente) a cada 8 semanas, foram ligeiramente superiores na categoria de peso corporal de 40-70 kg (6,6 µg/ml, 2,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) comparativamente com as categorias de peso corporal < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml), e > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). A taxa de exposição acumulada esperada foi 1,3 vezes, após 6 meses de administração subcutânea de 150 mg de canacinumab a cada 8 semanas.

Distribuição

O canacinumab liga-se à IL-1 beta sérica. O volume de distribuição (V_d) do canacinumab variou de acordo com o peso corporal. Estimou-se ser 6,2 litros num doente com CAPS com peso corporal 70 kg.

Eliminação

A depuração aparente (CL/F) do canacinumab aumenta com o peso corporal. Estimou-se ser de 0,17 l/d num doente com CAPS com peso corporal 70 kg e 0,11 l/d num doente com AIJs com peso corporal 33 kg. Após ter em conta as diferenças de peso corporal, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas propriedades farmacocinéticas do canacinumab em doentes com CAPS e com AIJS.

Após administração repetida de canacinumab não houve indícios de depuração acelerada ou de alterações das propriedades farmacocinéticas dependentes do tempo. Não se observaram diferenças farmacocinéticas relacionadas com o género ou idade após a correção do peso corporal.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

A biodisponibilidade em doentes com TRAPS, HIDS/MKD e FMF não foi determinada de forma independente. A depuração aparente (CL/F) na população TRAPS, HIDS/MKD e FMF com peso corporal de 55 kg (0,14 l/d) foi comparável à população CAPS com peso corporal de 70 kg (0,17 l/d). O volume de distribuição aparente (V/F) foi 4,96 l para peso corporal de 55 kg.

Após administração repetida por via subcutânea de 150 mg a cada 4 semanas, a concentração mínima de canacinumab na semana 16 (C_{min}) foi estimada como sendo de $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. O *steady-state* estimado AUC_{tau} foi $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Doença de Still (AIJs e DSA)

A biodisponibilidade em doentes com AIJs não foi determinada independentemente. A depuração aparente por kg de peso corporal (CL/F por kg) foi comparável entre as populações de AIJs e de CAPS ($0,004 \text{ l/d por kg}$). O volume de distribuição aparente por kg (V/F por kg) foi de $0,14 \text{ l/kg}$. Dados de farmacocinética (PK) esparsa em doentes com DSA sugerem uma PK de canacinumab semelhante em comparação com AIJs e outras populações de doentes.

Após administração repetida de 4 mg/kg a cada 4 semanas a taxa de acumulação de canacinumab foi 1,6 vezes em doentes com AIJs. O estado de equilíbrio foi atingido após 110 dias. As médias globais previstas ($\pm DP$) para $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ e AUC_{ss4w} foram $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$; $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ e $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$, respetivamente.

O valor de AUC em cada grupo etário foi de 692, 615, 707 e $742 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ para 2-3, 4-5, 6-11, e 12-19 anos de idade, respetivamente. Quando estratificada por peso, observou-se uma exposição mediana inferior (30-40%) para $C_{min,ss}$ ($11,4$ vs $19 \mu\text{g/ml}$) e AUC_{ss} (594 vs $880 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) para a categoria de peso corporal inferior ($\leq 40 \text{ kg}$) vs a categoria de peso corporal superior ($> 40 \text{ kg}$).

Com base na análise do modelo farmacocinético populacional, a farmacocinética do canacinumab em doentes jovens adultos com AIJs com 16 a 20 anos de idade foi semelhante aos doentes com menos de 16 anos de idade. As exposições a canacinumab previstas no estado de equilíbrio com dosagem de 4 mg/kg (máximo de 300 mg) em doentes com idade superior a 20 anos foram comparáveis aos de doentes com AIJs com menos de 20 anos de idade.

População de artrite gotosa

A biodisponibilidade em doentes com artrite gotosa não foi determinada de forma independente. A depuração aparente por kg de peso corporal (CL/F por kg) foi comparável entre a população de gota e a de CAPS ($0,004 \text{ l/d/kg}$). A exposição média num doente típico de artrite gotosa (93 kg) após uma dose única subcutânea de 150 mg (C_{max} : $10,8 \mu\text{g/ml}$ e AUC_{inf} : $495 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) foi menor do que num doente típico de CAPS de 70 kg ($15,9 \mu\text{g/ml}$ e $708 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Isto é consistente com o aumento observado no CL/F com o peso corporal.

A taxa de acumulação esperada foi 1,1 vezes após administração subcutânea de 150 mg de canacinumab a cada 12 semanas.

População pediátrica

A concentração plasmática máxima de canacinumab ocorreu entre 2 a 7 dias (T_{max}) após a administração subcutânea única de 150 mg ou 2 mg/kg de canacinumab em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 4 anos. O tempo de semivida variou de 22,9 a 25,7 dias, sendo semelhante às propriedades farmacocinéticas observadas em adultos. Com base numa análise de modelação de população farmacocinética, a farmacocinética do canacinumab em crianças com idades dos 2 a > 4 anos foi semelhante à dos doentes com 4 anos de idade e mais velhos. Estima-se que a taxa de absorção subcutânea diminua com a idade e pareceu ser mais rápida em doentes mais novos. Em conformidade, o T_{max} foi mais curto (3,6 dias) nos doentes com AIJs mais novos (2-3 anos) comparado com doentes com AIJs mais velhos (12-19 anos; T_{max} 6 dias). A biodisponibilidade (AUC_{ss}) não foi afetada.

Uma análise farmacocinética adicional mostrou que a farmacocinética de canacinumab em 6 doentes pediátricos com CAPS com idade inferior a 2 anos foi similar à farmacocinética em doentes pediátricos de 2-4 anos de idade. Com base na análise do modelo farmacocinético da população, as posições em risco esperado após uma dose de 2 mg / kg foram comparáveis entre os grupos etários

pediátricos com CAPS, mas foram cerca de 40% menor em doentes pediátricos de peso corporal muito baixo (por exemplo 10 kg) do que em doentes adultos (dose de 150 mg). Isto é consistente com as observações de maior exposição em grupos de doentes de CAPS com peso corporal superior.

Em TRAPS, HIDS/MKD e FMF, os parâmetros de exposição (concentrações mínimas) foram comparáveis entre os grupos etários de 2 a <20 anos de idade após a administração subcutânea de canacinumab 2 mg/kg a cada 4 semanas.

As propriedades farmacocinéticas são semelhantes nas populações pediátricas com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e com AIJs.

População idosa

Não foram observadas alterações nos parâmetros farmacocinéticos ou volume de distribuição entre doentes idosos e doentes adultos com idade < 65 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de reatividade cruzada, toxicidade de dose repetida, imunotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não foram realizados estudos formais de carcinogenicidade com canacinumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Manitol (E 421)

Histidina

Histidina, cloridrato mono-hidratado

Polissorbato 80 (E 433)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis

3 anos.

Do ponto de vista microbiológico, o produto tem de ser usado imediatamente após primeira abertura.

Caneta pré-cheia

3 anos.

Após retirar do frigorífico, utilize no prazo de 14 dias (mas o mais tardar até ao prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP). Não conservar acima de 30°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Caneta pré-cheia

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Após retirar do frigorífico, utilize no prazo de 14 dias (mas o mais tardar até ao prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP). Não conservar acima de 30°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis

Solução injetável num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha de clorobutil laminada) e cápsula de fecho de abertura fácil (*flip-off*) (alumínio).

Embalagens contendo 1 frasco para injetáveis.

Caneta pré-cheia

Solução injetável em caneta pré-cheia fornecida numa seringa pré-cheia de utilização única preparada numa caneta de forma triangular com janela e rótulo transparentes. A seringa pré-cheia no interior da caneta é uma seringa de vidro de 1 ml, com uma agulha (27 G x 0,5” polegadas) e uma proteção rígida da agulha contendo composto de borracha de estireno butadieno, rolhada com um êmbolo de borracha revestido de silicone laminado com uma película protetora.

Embalagens contendo 1 caneta pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Frasco para injetáveis

Ilaris 150 mg/ml solução injetável é fornecido num frasco para injetáveis de utilização única.

Instruções de administração

Permitir que o frasco para injetáveis aqueça até à temperatura ambiente antes da injeção. A solução tem de estar praticamente livre de partículas visíveis e límpida a opalescente. A solução tem de ser incolor ou pode ter ligeira coloração castanho-amarelada. Utilizando uma agulha de calibre 18 G ou 21 G x 2” polegadas (ou similar disponível no mercado) e uma seringa de 1 ml, retirar cuidadosamente o volume necessário dependendo da dose a ser administrada. Após remoção do volume necessário, tape e remova a agulha de remoção da seringa e anexe uma agulha de calibre 27 G x 0,5” polegadas (ou similar disponível no mercado) para imediatamente injetar a solução por via subcutânea. São fornecidas instruções detalhadas de utilização no folheto informativo.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Caneta pré-cheia

Ilaris 150 mg solução injetável é fornecido numa caneta pré-cheia de utilização única.

Instruções de administração

Após retirar a embalagem do frigorífico, a caneta pré-cheia deve atingir a temperatura ambiente (não acima de 30°C) durante 30 minutos.

Antes da utilização, é recomendada uma inspeção visual da caneta pré-cheia. O líquido tem de ser límpido a opalescente. A sua cor pode variar de incolor a amarelo ligeiramente acastanhado. Pode ser visível uma pequena bolha de ar, o que é normal. Não utilizar se o líquido contiver partículas visíveis ou for nitidamente castanho. São fornecidas instruções detalhadas de utilização no folheto informativo.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frasco para injetáveis

EU/1/09/564/004

Caneta pré-cheia

EU/1/09/564/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de outubro de 2009

Data da última renovação: 6 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ilaris 150 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de canacinumab.

Após reconstituição, cada ml de solução contém 150 mg de canacinumab.

Canacinumab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de mieloma Sp2/0 de ratinhos através de tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 0,6 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

O pó é branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Síndromes febris periódicas

Ilaris é indicado para o tratamento das seguintes síndromes febris periódicas inflamatórias em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos:

Síndromes periódicas associadas à criopirina

Ilaris é indicado no tratamento dos síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) incluindo:

- Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
- Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID) / síndrome neuro-cutânea-articular crônica do lactente (CINCA),
- Formas graves da síndrome familiar auto-inflamatória ao frio (FCAS) / urticária familiar ao frio (FCU) apresentando sinais e sintomas para além da erupção cutânea urticariforme induzida pelo frio.

Síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TRAPS)

Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS).

Síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD)

Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD).

Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF)

Ilaris é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF). É recomendado que Ilaris seja administrado em combinação com colquicina, se apropriado.

Ilaris também é indicado para o tratamento de:

Doença de Still

Ilaris é indicado no tratamento da doença de Still ativa incluindo doença de Still do adulto (DSA) e artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJs) em doentes com idade igual ou superior a 2 anos que não responderam adequadamente a terapêutica anterior com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e corticosteroides sistêmicos. Ilaris pode ser administrado como monoterapia ou em associação com metotrexato.

Artrite gotosa

Ilaris é indicado para o tratamento sintomático de doentes adultos com crises de artrite gotosa frequentes (pelo menos 3 crises nos últimos 12 meses) e nos quais os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e a colquicina estão contraindicados, não são tolerados ou não proporcionam uma resposta adequada e para os quais ciclos repetidos de corticosteroides não são apropriados (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento para CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e doença de Still é para ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da indicação relevante.

No caso da artrite gotosa, o médico necessita de ser experiente na utilização de medicamentos biológicos e Ilaris deve ser administrado por um profissional de saúde.

Posologia

CAPS: Adultos, adolescentes e crianças com 2 ou mais anos de idade

A dose inicial de canacinumab recomendada para doentes com CAPS é:

Adultos, adolescentes e crianças com idade ≥ 4 anos:

- 150 mg para doentes com peso corporal > 40 kg
- 2 mg/kg para doentes com peso corporal ≥ 15 kg e ≤ 40 kg
- 4 mg/kg para doentes com peso corporal $\geq 7,5$ kg e < 15 kg

Crianças com 2 a < 4 anos de idade:

- 4 mg/kg para doentes com peso corporal $\geq 7,5$ kg

Este medicamento é administrado de oito em oito semanas por via subcutânea através de uma injeção de dose única.

Para doentes que recebam uma dose inicial de 150 mg ou 2 mg/kg, se não se obtiver uma resposta clínica satisfatória (resolução de erupção cutânea e de outros sintomas inflamatórios generalizados) 7 dias após o início do tratamento, pode-se considerar a administração de uma segunda dose de canacinumab de 150 mg ou 2 mg/kg. Se for obtida subsequentemente uma resposta completa ao tratamento, precisa de ser mantido o regime posológico intensificado de 300 mg ou 4 mg/kg a cada 8 semanas. Se não for atingida uma resposta clínica satisfatória 7 dias após este aumento de dose, pode considerar-se a administração de uma terceira dose de canacinumab de 300 mg ou 4 mg/kg. Se for atingida subsequentemente uma resposta completa ao tratamento, a manutenção do regime intensificado de tratamento de 600 mg ou 8 mg/kg a cada 8 semanas é para ser considerada, com base na avaliação individual.

Para doentes que recebam uma dose inicial de 4 mg/kg, se não for atingida uma resposta clínica satisfatória 7 dias após o início do tratamento, pode considerar-se a administração de uma segunda dose de canacinumab de 4 mg/kg. Se for atingida subsequentemente uma resposta completa ao tratamento, a manutenção do regime intensificado de tratamento de 8 mg/kg a cada 8 semanas é para ser considerada, com base na avaliação individual.

CAPS em adultos e crianças com idade ≥ 4 anos e peso ≥ 15 kg

150 mg ou 2 mg/kg

Resposta clínica satisfatória após 7 dias?

Sim

Dose de manutenção:
150 mg ou 2 mg/kg a cada 8 semanas

Não

Pode ser considerada dose adicional de 150 mg ou 2 mg/kg

Resposta clínica satisfatória após 7 dias?

Sim

Dose de manutenção:
300 mg ou 4 mg/kg a cada 8 semanas

Não

Pode ser considerada dose adicional de 300 mg ou 4 mg/kg

Se resposta completa ao tratamento após 7 dias, dose de manutenção:
600 mg ou 8 mg/kg a cada 8 semanas

CAPS em crianças 2- < 4 anos de idade ou Crianças com idade ≥ 4 anos e peso $\geq 7,5$ kg e < 15 kg

4 mg/kg

Resposta clínica satisfatória após 7 dias?

Sim

Dose de manutenção
4 mg/kg a cada 8 semanas

Não

Pode ser considerada dose adicional de 4 mg/kg

Se resposta completa ao tratamento após 7 dias, dose de manutenção:
8 mg/kg a cada 8 semanas

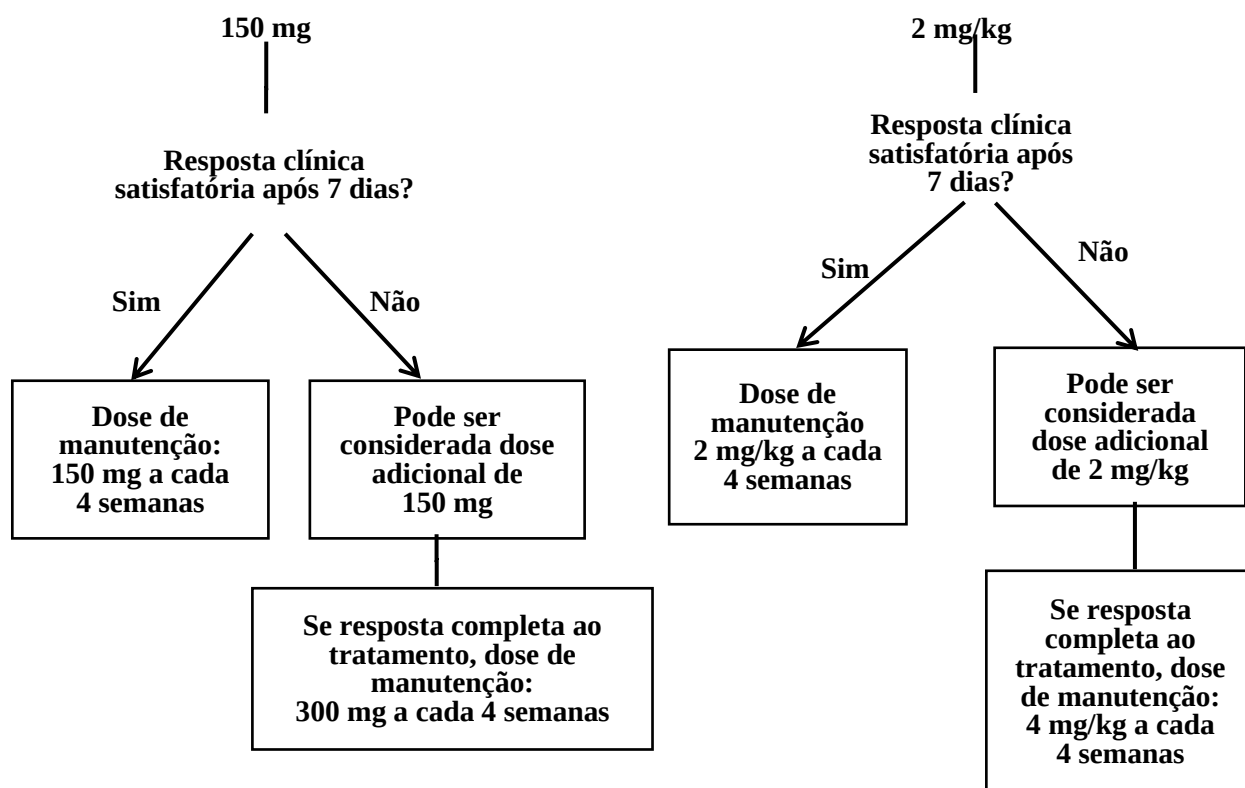
A dose inicial recomendada de canacinumab em doentes com TRAPS, HIDS / MKD e FMF é:

- 150 mg para doentes com peso corporal >40 kg
- 2 mg/kg para doentes com peso corporal $\geq 7,5$ kg e ≤ 40 kg

Se não for alcançada uma resposta clínica satisfatória 7 dias após o início do tratamento, pode-se considerar uma segunda dose de canacinumab de 150 mg ou 2 mg/kg. Se for atingida uma resposta completa ao tratamento, o regime posológico intensificado de 300 mg (ou 4 mg/kg para doentes com peso ≤ 40 kg) a cada 4 semanas tem de ser mantido.

Em doentes sem melhoria clínica, é recomendado que o médico assistente reconsidere a continuação do tratamento com canacinumab.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF em doentes com peso corporal > 40 kg **TRAPS, HIDS/MKD e FMF em doentes com peso corporal $\geq 7,5$ kg e ≤ 40 kg**



Doença de Still (AIJs e DSA)

A dose recomendada de canacinumab para doentes com Doença de Still e com peso corporal $\geq 7,5$ kg é de 4 mg/kg (até um máximo de 300 mg), administrada a cada quatro semanas por injeção subcutânea. Em doentes sem melhoria clínica, é recomendado que o médico assistente reconsidere a continuação do tratamento com canacinumab.

Artrite gotosa

A hiperuricemia precisa de ser gerida através da instituição ou otimização de terapêutica hipouricemiantes (ULT). Canacinumab precisa de ser usado como uma terapêutica em SOS para tratar crises de artrite gotosa.

A dose recomendada de canacinumab para doentes adultos com artrite gotosa é de 150 mg administrados por via subcutânea como uma dose única durante uma crise. Para maximização do efeito, é recomendada a administração de canacinumab logo que possível após o início de uma crise de artrite gotosa.

Recomenda-se que os doentes que não respondam ao tratamento inicial não sejam de novo tratados com canacinumab. Nos doentes que respondam e necessitem de ser tratados novamente, é necessário um intervalo de, pelo menos, 12 semanas antes que possa ser administrada uma nova dose de canacinumab (ver secção 5.2).

Omissão de doses

Se uma injeção for esquecida em doentes com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs), esta deve ser administrada o mais rapidamente possível, sem esperar pela próxima dose prevista. As doses subsequentes devem ser administradas com os intervalos recomendados.

Populações especiais

População pediátrica

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF

A segurança e eficácia de canacinumab em doentes com *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF* com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não podem ser feita qualquer recomendação posológica.

AIJs

A segurança e eficácia de canacinumab em doentes com AIJs com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Artrite gotosa

Não existe utilização relevante de canacinumab na população pediátrica para a indicação artrite gotosa.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose.

Compromisso hepático

Canacinumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Não pode ser efetuada recomendação de posologia.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal. No entanto, a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Cartão do Doente

Todos os prescritores de Ilaris devem estar familiarizados com o RCM e informar os doentes/cuidadores sobre o Cartão do Doente, explicando o que fazer caso apresentem qualquer sintoma de infeção ou síndrome de ativação macrofágica (SMA), ou em caso de vacinação antes do tratamento. O médico fornecerá o Cartão do Doente a cada doente/cuidador.

Modo de administração

Via subcutânea.

Os seguintes locais são adequados para injeção: coxa, abdómen, braço ou nádegas. Recomenda-se que seja selecionado um local de injeção diferente cada vez que o medicamento é injetado para evitar dores. Devem ser evitadas zonas de pele danificada, doridas ou cobertas por uma erupção cutânea. Deve ser evitada a injeção em cicatrizes, pois pode ocorrer exposição insuficiente a canacinumab.

Cada frasco para injetáveis é para uso individual num único doente, para uma dose única.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e doença de Still (AIJs e DSA)

Após formação adequada acerca da técnica correta de injeção, os doentes ou os seus cuidadores podem injetar canacinumab se o médico considerar que tal é apropriado e receberão o acompanhamento médico que for necessário (ver secção 6.6).

Para as instruções de reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Infeções graves ativas (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

Canacinumab está associado com um aumento da incidência de infeções graves. Os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados no que diz respeito a sinais e sintomas de infeções durante e depois do tratamento com canacinumab (ver secção 4.8). Os médicos precisam de ter cuidado aquando da administração de canacinumab em doentes com infeções, história de infeções recorrentes, ou doenças subjacentes que os podem predispor a infeções.

Tratamento dos CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e doença de Still (AIJs e DSA)

O tratamento com canacinumab não pode ser iniciado ou continuado em doentes durante uma infeção ativa que requeira intervenção médica.

Tratamento da artrite gotosa

Canacinumab não pode ser administrado durante uma infeção ativa.

Não é recomendada a utilização concomitante de canacinumab com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) porque tal pode aumentar o risco de infeções graves (ver secção 4.5).

Foram notificados casos isolados de infeções não habituais ou oportunistas (incluindo aspergilose, infeções micobacterianas atípicas, herpes zoster) com canacinumab. A relação causal de canacinumab a estes eventos não pode ser excluída.

Triagem de tuberculose

Em aproximadamente 12% dos doentes com CAPS submetidos a um teste cutâneo PPD (derivados de proteínas purificadas) nos ensaios clínicos, os exames de seguimento apresentaram resultados positivos enquanto tomavam canacinumab, sem evidência clínica de tuberculose latente ou ativa.

Não é conhecido se a utilização de inibidores da interleucina-1 (IL-1), tais como canacinumab, aumenta o risco de reativação de tuberculose. Antes do início da terapêutica, todos os doentes têm de ser avaliados no que diz respeito à infeção por tuberculose latente e ativa. Particularmente em doentes adultos, recomenda-se que esta avaliação inclua uma história clínica detalhada. Recomenda-se a realização de testes de deteção apropriados (por ex. teste tuberculínico, doseamento da libertação de interferão gama (IGRA) ou raio X de tórax) em todos os doentes (podem aplicar-se recomendações locais). Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente no que diz respeito a sinais e sintomas de tuberculose durante e após o tratamento com canacinumab. Todos os doentes têm de ser instruídos no sentido de procurarem aconselhamento médico caso surjam sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose (por ex. tosse persistente, perda de peso, temperatura subfebril) durante o tratamento com canacinumab. No caso de conversão do teste PPD de negativo a positivo, especialmente em doentes de risco elevado, podem ser considerados meios alternativos de diagnóstico de tuberculose.

Neutropenia e leucopenia

Foi observada neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos [CAN] $< 1,5 \times 10^9/l$) e leucopenia com medicamentos que inibem a IL-1, incluindo canacinumab. O tratamento com canacinumab não é para ser iniciado em doentes com neutropenia ou leucopenia. Recomenda-se que se avalie a contagem de leucócitos circulantes (CLC) incluindo as contagens de neutrófilos antes do início do tratamento e novamente após 1 a 2 meses. Para terapêutica crónica ou repetida, recomenda-se também que se avalie a CLC periodicamente durante o tratamento. Se um doente desenvolver neutropenia ou leucopenia, a CLC tem de ser monitorizada cuidadosamente e ser considerada a descontinuação do tratamento.

Neoplasias

Foram observados casos de neoplasia em doentes tratados com canacinumab. O risco de desenvolvimento de neoplasias com a anti-interleucina (IL)-1 é desconhecido.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com a terapêutica com canacinumab. A maioria destes acontecimentos foram ligeiros no que diz respeito à sua gravidade. Durante o desenvolvimento clínico de canacinumab, não foram notificadas reações anafilatóides ou anafiláticas, em mais de 2600 doentes atribuíveis ao tratamento com canacinumab. No entanto, não pode ser excluído o risco de reações de hipersensibilidade graves, que não é pouco frequente para proteínas injetáveis (ver secção 4.3).

Função hepática

Foram notificados em ensaios clínicos casos transitórios e assintomáticos de elevação das transaminases séricas ou da bilirrubina (ver secção 4.8).

Vacinação

Não existem dados disponíveis sobre o risco de transmissão secundária de infeção por vacinas vivas (atenuadas) em doentes a receber canacinumab. Por este motivo, não podem ser administradas vacinas vivas concomitantemente com canacinumab, exceto se os benefícios compensarem claramente os riscos (ver secção 4.5).

Antes de se iniciar a terapêutica com canacinumabé recomendado que os doentes adultos e pediátricos recebam todas as vacinas, conforme apropriado, incluindo vacina contra pneumococos e vacina da influenza inativada (ver secção 4.5).

Mutação no gene NLRP3 em doentes com CAPS

A experiência clínica em doentes com CAPS sem uma mutação confirmada no gene NLRP3 é limitada.

Síndrome de ativação macrofágica em doentes com doença de Still (AIJs e DSA)

A Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM) é uma doença conhecida que pode causar risco de vida, e que se pode desenvolver em doentes com doenças reumáticas, em particular doença de Still. Se ocorrer, ou se suspeitar de SAM, a avaliação e o tratamento têm de ser iniciados o mais cedo possível. Os médicos têm de estar atentos a sintomas de infeção ou agravamento da doença de Still, pois estes podem ser desencadeantes para SAM. Com base na experiência de ensaios clínicos, canacinumab não parece aumentar a incidência de SAM em doentes com doença de Still, mas não pode ser retirada uma conclusão definitiva.

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Foi notificada raramente reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em doentes tratados com Ilaris, predominantemente em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs). Os doentes com DRESS podem necessitar de hospitalização, uma vez que esta condição pode ser fatal. Se estiverem presentes sinais e sintomas de DRESS e não for possível estabelecer uma etiologia alternativa, Ilaris não pode ser readministrado e deve considerar-se um tratamento diferente.

Conteúdo de polissorbato 80

Este medicamento contém 0,6 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. O doente/cuidador tem de ser instruído a informar o médico se ele ou o seu filho têm alguma alergia conhecida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram investigadas em estudos formais interações entre canacinumab e outros medicamentos.

Foi associado um aumento da incidência de infeções graves com a administração de outro antagonista da IL-1 em combinação com inibidores do TNF. Não se recomenda a utilização de canacinumab com inibidores do TNF porque tal pode aumentar o risco de infeções graves.

A expressão das enzimas hepáticas do CYP450 pode ser suprimida pelas citocinas que estimulam a inflamação crónica, tal como a interleucina-1 beta (IL-1 beta). Deste modo, a expressão do CYP450 pode ser revertida quando é introduzida terapêutica inibitória de citocinas potente, tal como o canacinumab. Tal é clinicamente relevante para os substratos do CYP450 com uma janela terapêutica estreita onde a dose é ajustada individualmente. No início do tratamento com canacinumab em doentes tratados com este tipo de medicamento, é recomendada a monitorização terapêutica do efeito ou da concentração da substância ativa e o ajuste da dose individual do medicamento, conforme necessário.

Não existem dados disponíveis quer sobre os efeitos das vacinas vivas ou sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes a receber canacinumab. Por este motivo, não podem ser administradas vacinas vivas concomitantemente com canacinumab, exceto se os benefícios compensarem claramente os riscos. No caso da vacinação com vacinas vivas estar indicada após o início do tratamento com canacinumab, a recomendação é aguardar pelo menos 3 meses após a última injeção de canacinumab e antes da próxima injeção (ver secção 4.4).

Os resultados de um estudo em indivíduos adultos saudáveis demonstraram que uma dose única de canacinumab 300 mg não afetou a indução e persistência da resposta mediada por anticorpos após a vacinação contra a gripe ou com vacinas de proteínas glicosiladas meningocócicas.

Os resultados de um estudo aberto de 56 semanas em doentes com CAPS de idade igual ou inferior a 4 anos de idade e mais novos, demonstraram que todos os doentes que receberam vacinação não viva convencional da infância desenvolveram níveis protetores de anticorpos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção nos homens e nas mulheres

É recomendado que as mulheres utilizem medidas contraceptivas efetivas durante o tratamento com canacinumab e até 3 meses após a última dose.

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de canacinumab em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco para o feto/mãe. Recomenda-se, portanto, que as mulheres grávidas ou que desejam engravidar devem apenas ser tratadas após uma avaliação benefício-risco.

Estudos em animais indicam que o canacinumab atravessa a placenta e é detetável no feto. Não existem dados em humanos, mas como o canacinumab é uma imunoglobulina da classe G (IgG1), é expectável transferência transplacentária humana. O impacto clínico disto é desconhecido. No entanto, a administração de vacinas vivas a crianças recém-nascidas expostas a canacinumab *in utero* não é recomendada durante 16 semanas após a última dose de canacinumab da mãe antes do parto. É

recomendado que as mulheres que recebem canacinumab durante a gravidez devem ser instruídas para informar o profissional de saúde que acompanha o bebê antes de qualquer vacina ser administrada à criança recém-nascida.

Amamentação

Desconhece-se se o canacinumab é excretado no leite materno. Recomenda-se, portanto, que a decisão acerca se se deve amamentar durante o tratamento com canacinumab deve ser tomada apenas após uma avaliação benefício-risco.

Estudos animais demonstraram que um anticorpo murino IL-1 beta antimurino não apresentou efeitos indesejáveis no desenvolvimento de ratinhos bebês lactentes e que o anticorpo foi transferido para eles (ver secção 5.3).

Fertilidade

Não foram realizados estudos formais acerca dos efeitos potenciais de canacinumab na fertilidade humana. O canacinumab não apresentou efeito sobre os parâmetros da fertilidade humana em saguis (*C. jacchus*). Um anticorpo murino IL-1 beta antimurino não apresentou efeitos indesejáveis na fertilidade em ratinhos machos ou fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ilaris sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. O tratamento com Ilaris pode resultar em tonturas/vertigens ou astenia (ver secção 4.8). Doentes que sofram destes sintomas durante o tratamento com Ilaris têm de aguardar que a situação se resolva completamente antes de executar tarefas que exijam discernimento ou habilidades motoras.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente foram infeções predominantemente do trato respiratório superior. Não se observou impacto no tipo ou na frequência das reações adversas com o tratamento de longa duração.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em doentes tratados com canacinumab (ver secções 4.3 e 4.4).

Foram notificadas infeções oportunistas em doentes tratados com canacinumab (ver secção 4.4).

Lista em formato tabelar de efeitos indesejáveis

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema MedDRA de classes de órgãos. Dentro de cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas são apresentadas por categoria de frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. As categorias de frequência são definidas usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Lista em formato tabelar de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Indicações: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, AIJs, artrite gotosa
Infeções e infestações	
Muito frequentes	Infeção do trato respiratório (incluindo pneumonia, bronquite, gripe, infeção viral, sinusite, rinite, faringite, amigdalite, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior) Otite Celulite Gastroenterite Infeção do trato urinário
Frequentes	Candidíase vulvovaginal
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Tonturas/vertigens
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Dor abdominal (superior) ¹
Pouco frequentes	Refluxo gastro-esofágico ²
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Reação no local da injeção
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Artralgias ¹
Frequentes	Dor musculoesquelética ¹ Dorsalgias ²
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga/astenia ²
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Diminuição da depuração renal da creatinina ^{1,3} Proteinúria ^{1,4} Leucopenia ^{1,5}
Frequentes	Neutropenia ⁵
Pouco frequentes	Diminuição de contagem plaquetária ⁵
¹ Em AIJs ² Em artrite gotosa ³ Baseado na depuração de creatinina estimada, a maioria foi transitória ⁴ Na maioria representado traço transitório para 1+ proteinúria positiva por tira de teste ⁵ Ver abaixo informação adicional	

Doença de Still (AIJs e DSA)

Análise combinada AIJs e estudo DSA

Um total de 445 doentes com AIJs com idade entre 2 e <20 anos recebeu canacinumab em ensaios clínicos, incluindo 321 doentes com idade entre 2 e <12 anos, 88 doentes com idade entre 12 e <16 anos e 36 doentes com idade entre 16 e <20 anos. Uma análise de segurança combinada de todos os doentes com AIJs mostrou que no subgrupo de doentes jovens adultos com AIJs com 16 a ≤20 anos de idade, o perfil de segurança de canacinumab foi consistente com o observado em doentes com AIJs com menos de 16 anos de idade. O perfil de segurança de canacinumab em doentes com DSA num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo (GDE01T) em 36 doentes adultos (entre 22 e 70 anos) foi semelhante ao observado em doentes com AIJs.

Descrição de efeitos indesejáveis selecionados

Dados de longa duração e anomalias laboratoriais em doentes com CAPS

Durante os ensaios clínicos com canacinumab em doentes com CAPS, os valores médios de hemoglobina aumentaram e os relativos aos glóbulos brancos, neutrófilos e plaquetas diminuíram.

Foram observadas raramente elevações dos níveis das transaminases em doentes com CAPS.

Foram observadas elevações assintomáticas e ligeiras dos níveis séricos da bilirrubina em doentes com CAPS tratados com canacinumab sem elevações concomitantes das transaminases.

Nos estudos abertos de longa duração, com aumento de dose, foram notificados mais frequentemente casos de infeções (gastroenterite, infeção do trato respiratório, infeção do trato respiratório superior), vômitos e tonturas nos grupos que receberam 600 mg ou 8 mg/kg do que nos restantes grupos de tratamento.

Alterações laboratoriais em doentes com TRAPS, HIDS/MKD e FMF

Neutrófilos

Apesar de ocorrerem diminuições na contagem de neutrófilos $\geq$ Grau 2 em 6,5% dos doentes (frequente) e de ocorrerem diminuições de Grau 1 em 9,5% dos doentes, as diminuições são geralmente transitórias e a infeção associada a neutropenia não foi identificada como uma reacção adversa.

Plaquetas

Apesar de ocorrerem diminuições na contagem de plaquetas ($\geq$ Grau 2) em 0,6% dos doentes, a hemorragia não foi identificada como uma reacção adversa. Ocorreram diminuições ligeiras transitórias de Grau 1 nas plaquetas em 15,9% dos doentes sem quaisquer acontecimentos adversos hemorrágicos associados.

Anomalias laboratoriais em doentes com AIJs

Hematologia

No programa global de AIJs, foram notificadas diminuições transitórias da contagem de leucócitos circulantes (CLC) $\leq 0,8 \times \text{LLN}$ em 33 doentes (16,5%).

No programa global de AIJs, foram notificadas diminuições transitórias nas contagens absolutas de neutrófilos (CAN) para menos de $1 \times 10^9/\text{l}$ em 12 doentes (6,0%).

No programa global de AIJs, foram observadas diminuições no número de plaquetas ($< \text{LLN}$) em 19 doentes (9,5%).

ALT/AST

No programa global de AIJs, foram observados valores elevados de ALT e/ou AST $> 3 \times$ o limite superior normal (LSN) em 19 doentes (9,5%).

Anomalias laboratoriais em doentes com artrite gotosa

Hematologia

Foram notificadas diminuições da contagem de leucócitos circulantes (CLC) $\leq 0,8 \times$ o limite inferior do normal (LLN) em 6,7% dos doentes tratados com canacinumab comparado com 1,4% tratados com acetono de triamcinolona. Foram notificadas diminuições nas contagens absolutas de neutrófilos (CAN) para menos de $1 \times 10^9/\text{l}$ em 2% dos doentes em ensaios comparativos. Foram também observados casos isolados de contagens de CAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ (ver secção 4.4).

Foram observadas diminuições ligeiras ($< \text{LLN}$ e $> 75 \times 10^9/\text{l}$) e transitórias nas contagens de plaquetas numa maior incidência com canacinumab (12,7%) nos estudos clínicos com controlo ativo versus o comparador (7,7%) em doentes com artrite gotosa.

Ácido úrico

Foram observados aumentos dos níveis de ácido úrico (0,7 mg/dl às 12 semanas e 0,5 mg/dl às 24 semanas) após tratamento com canacinumab em ensaios clínicos comparativos na artrite gotosa. Num outro estudo, entre os doentes que tinham iniciado ULT, não foram observados aumentos do ácido úrico. Não foram observados aumentos do ácido úrico nos ensaios clínicos em populações sem artrite gotosa (ver secção 5.1).

ALT/AST

Foram observados aumentos médios e medianos nos valores de alanina aminotransferase (ALT) de 3,0 U/l e 2,0 U/l, respetivamente, e nos de aspartato aminotransferase (AST) de 2,7 U/l e 2,0 U/l, respetivamente, desde os valores iniciais até ao final do estudo nos grupos tratados com canacinumab versus o(s) grupo(s) tratado(s) com acetonido de triamcinolona; no entanto, a incidência de alterações clinicamente significativas (≥ 3 x o limite superior normal) foi superior para doentes tratados com acetonido de triamcinolona (2,5% para a AST e ALT) comparativamente com os doentes tratados com canacinumab (1,6% para a ALT e 0,8% para a AST).

Triglicéridos

Nos ensaios clínicos com controlo ativo na artrite gotosa, registou-se um aumento médio dos triglicéridos de +33,5 mg/dl em doentes tratados com canacinumab comparativamente com uma diminuição modesta de -3,1 mg/dl com acetonido de triamcinolona. A incidência de doentes com elevações dos triglicéridos > 5 x o limite superior normal (LSN) foi de 2,4% com canacinumab e 0,7% com acetonido de triamcinolona. O significado clínico desta observação é desconhecido.

Dados a longo prazo de um estudo observacional

Um total de 243 doentes com CAPS (85 doentes pediátricos com idades entre 2 e 17 anos e 158 doentes adultos com idade superior a 18 anos) foram tratados com canacinumab na prática clínica de rotina num estudo de registo a longo prazo (média de 3,8 anos de exposição a canacinumab). O perfil de segurança de canacinumab observado após tratamento a longo prazo neste contexto foi consistente com o que foi observado em estudos intervencionais em doentes com CAPS.

População pediátrica

Foram incluídos em todos os estudos intervencionais 80 doentes pediátricos com CAPS (2-17 anos de idade) administrados com canacinumab. Globalmente, não houve diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança e tolerabilidade de canacinumab em doentes pediátricos, comparativamente com a população total de CAPS (compreendendo doentes adultos e pediátricos, N=211), incluindo a frequência e gravidade total dos episódios infecciosos. Os eventos infecciosos notificados mais frequentemente foram infeções do trato respiratório superior.

Adicionalmente, 6 doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos foram avaliados num pequeno estudo clínico aberto. O perfil de segurança de canacinumab parece ser similar ao de doentes com 2 anos de idade e superior.

Foram incluídos no estudo de 16 semanas 120 doentes pediátricos com TRAPS, HIDS/MKD e FMF (2-17 anos de idade) administrados com canacinumab. Globalmente, não houve diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança e tolerabilidade de Ilaris em doentes pediátricos, comparativamente com a população total.

População idosa

Não foi observada diferença significativa no perfil de segurança em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência reportada com sobredosagem é limitada. Em ensaios clínicos iniciais, doentes e voluntários saudáveis receberam doses tão elevadas como 10 mg/kg, administradas por via intravenosa ou subcutânea, sem evidência de toxicidade aguda.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e seja imediatamente instituído o tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC08

Mecanismo de ação

O canacinumab é um anticorpo monoclonal humanizado, anticorpo anti-interleucina-1 beta (IL-1 beta) humana do isotipo IgG1/κ. O canacinumab liga-se com elevada afinidade especificamente à IL-1 beta humana e neutraliza a atividade biológica da IL-1 beta devido a bloquear a sua interação com os recetores IL-1, prevenindo deste modo a ativação génica da IL-1 beta e a produção de mediadores inflamatórios.

Efeitos farmacodinâmicos

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF

Em ensaios clínicos, os doentes com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF que apresentam produção excessiva e não controlada da IL-1 beta mostram uma resposta rápida e sustentada à terapêutica com canacinumab, i.e. parâmetros laboratoriais tais como níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) e proteína A amiloide sérica (SAA), contagens de neutrófilos e de plaquetas elevadas e leucocitose voltaram rapidamente aos valores normais.

Doença de Still (AIJs e DSA)

A doença de Still do adulto e a artrite idiopática juvenil sistémica são doenças inflamatórias graves, devidas a alteração da imunidade inata por intermédio de citocinas pró-inflamatórias, sendo uma das principais a IL-1 beta.

Características frequentes da AIJs e DSA incluem febre, rash, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, poliserisite e artrite. O tratamento com canacinumab resultou numa melhoria rápida e sustentada tanto das características articulares quer das características sistémicas da AIJs, com uma redução significativa do número de articulações inflamadas, pronta resolução da febre e redução dos marcadores de fase aguda na maioria dos doentes (ver Eficácia e segurança clínicas).

Artrite gotosa

Uma crise de artrite gotosa é causada por cristais de urato (urato monossódico monohidratado) na articulação e no tecido circundante, que ativam os macrófagos residentes a produzir IL-1 beta através do complexo “NALP3 inflamasoma”. A ativação dos macrófagos e a concomitante sobreprodução de IL-1 beta resulta numa resposta inflamatória dolorosa aguda. Outros ativadores do sistema imunitário inato, tais como agonistas endógenos de recetores “toll-like”, podem contribuir para a ativação da

transcrição do gene da IL-1 beta, iniciando uma crise de artrite gotosa. Após o tratamento com canacinumab, os marcadores inflamatórios PCR ou SAA e os sinais de inflamação aguda (por ex. dor, edema, rubor) na articulação afetada retrocedem rapidamente.

Eficácia e segurança clínicas

CAPS

A eficácia e a segurança de canacinumab foram demonstradas num total de 211 doentes adultos e pediátricos com vários graus de gravidade da doença e diferentes fenótipos CAPS (incluindo FCAS/FCU, MWS e NOMID/CINCA). Foram incluídos no estudo principal apenas doentes com mutação NLRP3 confirmada.

No estudo de fase I/II, o tratamento com canacinumab teve um início de ação rápido, tendo ocorrido o desaparecimento ou uma melhoria clinicamente significativa dos sintomas num espaço de um dia após a administração. Os parâmetros laboratoriais, tais como PCR e SAA elevadas, neutrófilos e contagens de plaquetas elevadas normalizaram rapidamente nos dias seguintes à administração da injeção de canacinumab.

O estudo principal consistiu num estudo multicêntrico de três partes com a duração de 48 semanas, i.e. um período aberto de 8 semanas; um período aleatorizado, em dupla ocultação, com período de descontinuação do tratamento controlado com placebo de 24 semanas (Parte II), seguido por um período aberto de 16 semanas (Parte III). O objetivo do estudo foi determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade de canacinumab (150 mg ou 2 mg/kg de 8 em 8 semanas) em doentes com CAPS.

- Parte I: Foi observada uma resposta clínica e ao biomarcador completa a canacinumab (definida como composta por uma avaliação global do médico acerca da doença autoinflamatória e da pele $\leq$ mínima e valores PCR ou SAA < 10 mg/litro) em 97% dos doentes e surgiu num espaço de 7 dias após o início do tratamento. Foram observadas melhorias significativas aquando da avaliação médica da atividade da doença autoinflamatória: avaliação global da atividade da doença autoinflamatória, avaliação da doença cutânea (erupção cutânea urticariforme), artralguas, mialguas, cefaleias /enxaqueca, conjuntivite, fadiga/mal-estar, avaliação de outros sintomas relacionados, e avaliação dos sintomas pelo doente.
- Parte II: No período de descontinuação do estudo principal, o objetivo primário foi definido como sendo a proporção de doentes com uma recorrência/exacerbação: nenhum (0%) dos doentes aleatorizados para canacinumab apresentou exacerbação da doença, comparativamente a 81% dos doentes aleatorizados para placebo.
- Parte III: Os doentes tratados com placebo na Parte II que apresentaram exacerbação da doença reativaram e mantiveram as respostas clínica e serológica após terem entrado na extensão aberta do ensaio clínico com canacinumab.

Tabela 2 Resumo tabelar acerca da eficácia no ensaio de Fase III, período principal de descontinuação do tratamento controlado com placebo (Parte II)

Ensaio de Fase III, período principal de descontinuação do tratamento controlado com placebo (Parte II)			
	Canacinumab N=15 (n%)	Placebo N=16 (n%)	valor-p
Objetivo primário (exacerbação)			
Proporção de doentes com exacerbação da doença na Parte II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Marcadores inflamatórios*			
Proteína C-reativa, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Proteína A amiloide plasmática, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* variação média (mediana) a partir do início da Parte II			

Foram efetuados dois estudos de longa duração de Fase III, abertos, sem controlo. Um foi um estudo de segurança, tolerabilidade e eficácia do canacinumab em doentes com CAPS. A duração total do tratamento variou entre 6 meses a 2 anos. O outro foi um estudo aberto com canacinumab para avaliar a eficácia e segurança em doentes Japoneses com CAPS durante 24 semanas, com uma fase de extensão até 48 semanas. O objetivo primário foi avaliar a proporção de doentes que estiveram livres de recorrência à semana 24, incluindo os doentes cuja dose tinha sido aumentada.

Na análise combinada de eficácia destes dois estudos, 65,6% dos doentes que não tinham sido anteriormente tratados com canacinumab atingiram uma resposta completa com doses de 150 mg ou 2 mg/kg, enquanto 85,2% dos doentes atingiram resposta completa com qualquer dose. Dos doentes tratados com doses de 600 mg ou 8 mg/kg (ou mesmo superiores), 43,8% atingiram resposta completa. Menos doentes com idades entre 2 a < 4 anos atingiram resposta completa (57,1%) do que doentes pediátricos mais velhos e adultos. Dos doentes que atingiram uma resposta completa 89,3% mantiveram a resposta sem recorrências.

A experiência de doentes individuais que atingiram uma resposta completa após aumento da dose até 600 mg (8 mg/kg) a cada 8 semanas sugere que uma dose mais elevada pode ser benéfica em doentes que não atinjam uma resposta completa ou que não mantenham uma resposta completa com as doses recomendadas (150 mg ou 2 mg/kg para doentes com peso ≥ 15 kg e ≤ 40 kg). Foi administrada com mais frequência uma dose mais elevada a doentes com idades entre 2 a < 4 anos e a doentes com sintomas de NOMID/CINCA comparativamente com FCAS ou MWS.

Foi realizado um estudo observacional durante 6 anos para fornecer dados sobre a segurança e a eficácia a longo prazo do tratamento com canacinumab em doentes pediátricos e adultos com CAPS na prática clínica de rotina. O estudo incluiu 243 doentes com CAPS (incluindo 85 doentes com idade inferior a 18 anos). A atividade da doença foi avaliada como ausente ou leve/moderada em mais de 90% dos doentes em todas as avaliações pós-basais no estudo, e os marcadores serológicos médios da inflamação (PCR e SAA) foram normais (< 10 mg/litro) em todas as avaliações pós-basais. Embora aproximadamente 22% dos doentes que receberam canacinumab tenham necessitado de ajustes de dose, apenas uma pequena percentagem de doentes (1,2%) descontinuou o canacinumab devido à falta de efeito terapêutico.

População pediátrica

Os ensaios intervencionais CAPS com canacinumab incluíram um total de 80 doentes pediátricos com um intervalo de idades compreendido entre os 2 e os 17 anos (aproximadamente metade dos doentes foram tratados numa base de mg/kg). Em resumo, não existiram diferenças clinicamente significativas no perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade de canacinumab em doentes pediátricos comparativamente com a população total de CAPS. A maioria dos doentes pediátricos atingiu melhoria dos sintomas clínicos e marcadores objetivos de inflamação (por ex. SAA e PCR).

Um estudo aberto de 56 semanas foi realizado para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de canacinumab em doentes pediátricos com CAPS com idade ≤ 4 anos de idade. Dezassete doentes (incluindo 6 doentes com idade inferior a 2 anos) foram avaliados usando doses iniciais baseadas no peso de 2-8 mg/kg. O estudo avaliou também o efeito de canacinumab no desenvolvimento de anticorpos às vacinas convencionais da infância. Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia em doentes com idade inferior a 2 anos por comparação com doentes com 2 anos de idade ou superior. Todos os doentes que receberam vacinação não viva convencional da infância (N=7) desenvolveram níveis protetores de anticorpos.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

A eficácia e segurança de canacinumab para o tratamento de TRAPS, HIDS / MKD e FMF foram demonstradas num único estudo principal de Fase III (N2301) dividido em 4 partes que consiste em três coortes de doença separadas:

- Parte I: Os doentes em cada coorte de doença com idade igual ou superior a 2 anos entraram num período de rastreio de 12 semanas durante o qual foram avaliados para o início da exacerbação da doença.
- Parte II: Doentes no início da exacerbação foram aleatorizados num período de 16 semanas de tratamento controlado por placebo em dupla ocultação durante o qual receberam 150 mg canacinumab (2 mg/kg para doentes com peso corporal ≤ 40 kg) por via subcutânea (s.c.) ou placebo a cada 4 semanas. Doentes >28 dias mas <2 anos de idade foram autorizados a entrar no estudo diretamente num braço aberto da Parte II como doentes não aleatorizados (e foram excluídos da análise de eficácia primária).
- Parte III: Os doentes que completaram 16 semanas de tratamento e foram classificados como respondedores foram realeatorizados no período de descontinuação de 24 semanas de dupla ocultação durante o qual receberam canacinumab 150 mg (2 mg/kg para os doentes ≤ 40 kg) s.c. ou placebo a cada 8 semanas.
- Parte IV: Todos os doentes da Parte III tratados com canacinumab eram elegíveis para entrar num período de extensão de tratamento aberto de 72 semanas.

Um total de 185 doentes com idade igual ou superior a 28 dias foram incluídos e um total de 181 doentes com idade superior a 2 anos foram aleatorizados na parte II do estudo.

O objetivo primário de eficácia do período de tratamento aleatorizado (Parte II) foi a proporção dos respondedores dentro de cada cohort que tiveram resolução do índice de exacerbação da doença ao dia 15 e não tiveram um novo surto durante o restante período de tratamento de 16 semanas (definida como resposta completa). A resolução do índice de exacerbação da doença foi definido como tendo uma pontuação da atividade da doença através da Avaliação Global do Médico (PGA) <2 ("mínima ou nenhuma doença") e PCR dentro do intervalo normal (≤ 10 mg/l) ou diminuição $\geq 70\%$ do valor basal. Um novo surto foi definido como um PGA de pontuação ≥ 2 ("doença leve, moderada ou severa") e PCR ≥ 30 mg/l. Os objetivos secundários, todos baseados nos resultados da semana 16 (final da Parte II), incluiu a proporção de doentes que alcançaram uma pontuação PGA <2 , a proporção de doentes com remissão sorológica (definida como PCR ≤ 10 mg/l) e a proporção de doentes com um nível de SAA normalizado (definido como SAA ≤ 10 mg/l).

Para o objetivo primário de eficácia, canacinumab foi superior ao placebo para as três coortes de doença. Canacinumab também demonstrou eficácia superior em comparação com o placebo nos objetivos secundários da PGA <2 e PCR ≤ 10 mg/l nas três coortes. As proporções superiores de doentes tinham SAA (≤ 10 mg/l) normalizado à semana 16 com o tratamento canacinumab em comparação com placebo nas três coortes, com uma diferença estatisticamente significativa observada em doentes com TRAPS (ver abaixo Tabela 3 com os resultados do estudo).

Table 3 **Resumo tabelar acerca da eficácia no ensaio de Fase III, período principal de tratamento aleatorizado controlado com placebo (Parte II)**

Fase III, período principal de tratamento aleatorizado controlado com placebo (Parte II)			
	Canacinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valor de p
Objetivo primário (exacerbação da doença) - Proporção de doentes com exacerbação da doença ao dia 15 e não tiveram uma nova exacerbação durante o restante período de tratamento de 16 semanas			
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*
Objetivo secundário (Marcadores inflamatórios e de doença)			
Avaliação Global do Médico < 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**
Proteína C-reativa ≤ 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**
Proteína A amiloide plasmática ≤ 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=número de respondedores; N=número de doentes avaliáveis			
* Indica significância estatística (unilateral) no nível de 0,025 baseada em teste exato de Fisher			
** Indica significância estatística (unilateral) no nível de 0,025 com base no modelo de regressão logística com o grupo de tratamento e linha de base PGA, CRP ou SAA respetivamente, como variáveis explicativas para cada coorte			

Titulação

Na Parte II do estudo, os doentes tratados com canacinumab que tinham atividade da doença persistente receberam uma dose adicional de 150 mg (ou 2 mg/kg para doentes ≤ 40 kg) durante o primeiro mês. Esta dose adicional pode ser fornecida até 7 dias após a primeira dose de tratamento. Todos os doentes titulados permaneceram com aumento de dose de 300 mg (ou 4 mg/kg para doentes ≤ 40 kg) a cada 4 semanas.

Numa análise exploratória do objetivo primário, observou-se que, em doentes com uma resposta inadequada após a primeira dose, uma titulação durante o primeiro mês para uma dose de 300 mg (ou 4 mg/kg) a cada 4 semanas melhorou o controlo da exacerbação, reduziu a atividade da doença e normalizou os níveis de PCR e de SAA.

Doentes pediátricos:

Dois doentes HIDS/MKD não aleatorizados com idade > 28 dias mas < 2 anos foram incluídos no estudo e foi-lhes administrado canacinumab. Um doente apresentou resolução do índice de exacerbação ao dia 15 após receber uma dose única de canacinumab 2 mg/kg, mas interromperam o tratamento após esta primeira dose devido a acontecimento adverso grave (pancitopenia e insuficiência hepática). Este doente apresentou-se no início do estudo com uma história de púrpura trombocitopénica imunológica e uma condição médica ativa de função hepática anormal. Foi administrado ao segundo doente uma dose inicial de canacinumab 2 mg/kg e adicionalmente uma dose de 2 mg/kg na semana 3, e foi titulado na semana 5 para lhe ser administrada uma dose de 4 mg/kg a cada 4 semanas até ao final da Parte II do estudo. A resolução da exacerbação da doença foi alcançada à semana 5 e o doente não teve qualquer novo surto no final da Parte II do estudo (semana 16).

Doença de Still (AIJs e DSA)

AIJs

A eficácia de canacinumab no tratamento da AIJs ativa foi avaliada em dois estudos principais de fase III (G2305 e G2301). Os doentes incluídos tinham idades entre os 2 a < 20 anos (idade média de 8,5 anos e duração média da doença de 3,5 anos na *baseline*) e tinham doença ativa definida como ≥ 2 articulações com artite ativa, febre e PCR elevada.

Estudo G2305

O estudo G2305 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com duração de 4 semanas, que avaliou a eficácia de curta duração de canacinumab em 84 doentes aleatorizados para receber uma dose única de 4 mg/kg (até 300 mg) de canacinumab ou placebo. O objetivo primário foi a proporção de doentes que ao dia 15 que atingiram um mínimo de 30% de melhoria no critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR) pediátrico adaptado para incluir ausência de febre. O tratamento com canacinumab melhorou todas as pontuações de resposta do ACR pediátrico, comparado com placebo aos dias 15 e 29 (Tabela 4).

Tabela 4 Resposta ACR pediátrica e estado da doença aos dias 15 e 29

	Dia 15		Dia 29	
	Canacinumab N=43	Placebo N=41	Canacinumab 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%
Doença inativa	33%	0%	30%	0%
A diferença do tratamento vs placebo para todas as pontuações ACR foi significativa ($p \leq 0,0001$)				

Os resultados para os componentes do ACR pediátrico adaptado que incluíram componentes sistêmicos e artríticos foram consistentes com os resultados globais de resposta ACR. Ao dia 15, a variação média desde a *baseline* no número de articulações com artrite ativa e amplitude de movimento limitada foi de -67% e -73% para canacinumab (N=43), respetivamente, comparado com uma variação média de 0% e 0% para placebo (N=41). A variação média na pontuação de dor do doente (0-100 mm escala visual análoga) ao dia 15 foi de -50,0 mm para canacinumab (N=43), comparada com +4,5 mm para o placebo (N=25). A variação média na pontuação de dor entre os doentes tratados com canacinumab foi consistente ao dia 29.

Estudo G2301

O estudo G2301 foi um estudo de descontinuação de medicação, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo de prevenção de exacerbações por canacinumab. O estudo consistiu em duas partes com dois objetivos primários independentes (redução gradual da dose de corticosteroides com sucesso e tempo até exacerbação). Na Parte I (aberta) foram incluídos 177 doentes que receberam 4 mg/kg (até 300 mg) de canacinumab, administrados a cada 4 semanas, até 32 semanas. Os doentes da Parte II (dupla ocultação) receberam 4 mg/kg de canacinumab ou placebo, a cada 4 semanas, até terem ocorrido 37 episódios de exacerbação.

Redução gradual da dose de corticosteroides:

Do total de 128 doentes que entraram na Parte I a tomarem corticosteroides, 92 tentaram reduzir gradualmente a dose de corticosteroides. Cinquenta e sete (62%) dos 92 doentes que tentaram reduzir gradualmente as suas doses de corticosteroides conseguiram-no com sucesso e 42 (46%) descontinuaram os corticosteroides.

Tempo até exacerbação:

Na Parte II, os doentes a tomar canacinumab tiveram uma redução de 64% do risco de um episódio de exacerbação quando comparado com o grupo placebo (risco relativo de 0,36; 95% IC: 0,17 a 0,75; $p=0,0032$). Sessenta e três dos 100 doentes que entraram na Parte II, quer alocados a placebo ou a canacinumab não tiveram uma exacerbação durante o período de observação (até um máximo de 80 semanas).

Resultados relacionados com a saúde e qualidade de vida nos estudos G2305 e G2301

O tratamento com canacinumab resultou em melhorias clinicamente relevantes na função física e qualidade de vida dos doentes. No estudo G2305, a melhoria da média da escala dos mínimos quadrados do *Childhood Health Assessment Questionnaire* foi de 0,69 para canacinumab vs. placebo, representando 3,6 vezes a diferença mínima clinicamente importante de 0,19 ($p=0,0002$). A mediana de melhoria desde os valores iniciais até ao final da Parte I do estudo G2301 foi 0,88 (79%). Foram reportadas melhorias estatisticamente significativas nas pontuações do *Child Health Questionnaire-PF50* para canacinumab vs placebo no estudo G2305 (físico $p=0,0012$; bem estar psicossocial $p=0,0017$).

Análise combinada de eficácia

Os dados das primeiras 12 semanas de tratamento com canacinumab dos estudos G2305, G2301 e do estudo de extensão foram combinados para avaliar a manutenção da eficácia. Estes dados mostraram melhorias semelhantes desde a *baseline* até à semana 12 nas respostas ACR pediátricas adaptadas e nos seus componentes às observadas no estudo controlado por placebo (G2305). À semana 12, as respostas ACR pediátricas adaptadas ACR30, 50, 70, 90 e 100 foram: 70%, 69%, 61%, 49% e 30%, respetivamente e 28% dos doentes tinham doença inativa ($N=178$).

Ainda que limitada, a evidência dos ensaios clínicos sugere que os doentes que não respondem ao tocilizumab ou a anacina podem responder ao canacinumab.

Estudo G2301E1

A eficácia observada nos estudos G2305 e G2301 foi mantida no estudo de extensão, aberto, de longa duração G2301E1. Dos 270 doentes com AIJs no estudo, 147 doentes haviam recebido tratamento com canacinumab nos estudos G2305 ou G2301 (Coorte I) e 123 doentes eram doentes não experimentados com canacinumab (Coorte II). Os doentes da Coorte I foram tratados por uma duração média de 3,2 anos (até 5,2 anos), e os doentes da Coorte II foram tratados por uma duração média de 1,8 anos (até 2,8 anos). No estudo de extensão, todos os doentes receberam canacinumab 4 mg/kg (até no máximo 300 mg) a cada 4 semanas. Em ambas as coortes, os doentes que foram respondedores bem controlados (retrospectivamente definido como ACR pediátrico adaptado ≥ 90) e que não necessitaram de corticosteroíde concomitante foram autorizados a reduzir a dose de canacinumab para 2 mg/kg a cada 4 semanas (62/270; 23%).

Estudo G2306

O estudo G2306 foi um estudo aberto para avaliar a manutenção da resposta ao tratamento com a redução da dose de canacinumab (2 mg/kg a cada 4 semanas) ou prolongamento do intervalo de dose (4 mg/kg a cada 8 semanas) em doentes com AIJs a receberem canacinumab 4 mg/kg a cada 4 semanas. Setenta e cinco doentes entre os 2 e 22 anos de idade que mantinham o estado de doença inativa durante pelo menos 6 meses consecutivos (remissão clínica) com canacinumab em monoterapia, incluindo doentes que conseguiram manter o estado de doença inativa com a interrupção do uso concomitante de corticosteroides e/ou metotrexato durante pelo menos 4 semanas, foram aleatorizados para receber canacinumab 2 mg/kg a cada 4 semanas ($N = 38$) ou canacinumab 4 mg/kg a cada 8 semanas ($N = 37$). Após 24 semanas, 71% (27/38) dos doentes que receberam a dose reduzida (2 mg/kg a cada 4 semanas) e 84% (31/37) dos doentes que receberam o prolongamento do intervalo de dose (4 mg/kg a cada 8 semanas) foram capazes de manter o estado de doença inativa por 6 meses. Dos doentes em remissão clínica que continuaram com redução de dose adicional (1 mg/kg a cada 4 semanas) ou prolongamento do intervalo de dose (4 mg/kg a cada 12 semanas), 93% (26/28) e 91% (30/33) dos doentes, respetivamente, foram capazes de manter o estado de doença inativa por 6 meses. Os doentes que mantiveram o estado de doença inativa durante 6 meses adicionais com este regime de dose mais baixa foram autorizados a descontinuar o tratamento com canacinumab. No geral, 33%

(25/75) dos doentes aleatorizados para os braços de redução da dose ou de prolongamento do intervalo de dose foram capazes de descontinuar o tratamento com canacinumab e manter o estado de doença inativa durante 6 meses. A taxa de eventos adversos em ambos os braços de tratamento foi semelhante à taxa observada em doentes tratados com 4 mg/kg de canacinumab a cada 4 semanas.

DSA

A eficácia do canacinumab 4 mg/kg (até no máximo 300 mg) administrado a cada 4 semanas em doentes com *DSA* num estudo aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo em 36 doentes (22 a 70 anos) foi comparável à observada em doentes com AIJs. No estudo GDE01T, uma maior proporção de doentes (12/18, 66,7%) no grupo do canacinumab do que no grupo do placebo (7/17, 41,2%) demonstrou uma melhoria em relação à avaliação inicial no Score de Atividade da Doença 28 – Velocidade de Sedimentação (DAS28-VHS) de $> 1,2$ à semana 12, que não alcançou significância estatística (odds ratio 2,86, diferença de tratamento [%] 25,49 [IC95%: 9,43; 55,80]). Na semana 4, 7 de 18 doentes (38,9%) tratados com canacinumab já haviam atingido a remissão do DAS28-VHS versus 2 de 17 doentes (11,8%) no braço do placebo. Estes dados são consistentes com os resultados de uma análise de eficácia combinada de 418 doentes com AIJs, que mostrou que a eficácia do canacinumab num subconjunto de doentes com AIJs com idades entre 16 e < 20 anos ($n=34$) foi consistente com a eficácia observada em doentes com menos de 16 anos de idade ($n=384$).

Artrite gotosa

A eficácia de canacinumab para o tratamento de crises de artrite gotosa foi demonstrada em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, com controlo ativo em doentes com artrite gotosa frequente (≥ 3 crises nos últimos 12 meses) impedidos de usar AINE ou colquicina (devido a contraindicação, intolerância ou falta de eficácia). Os estudos tiveram duração de 12 semanas seguidas por uma extensão de 12 semanas em dupla ocultação. Um total de 225 doentes foram tratados com 150 mg de canacinumab por via subcutânea e 229 doentes foram tratados com 40 mg de acetonido de triamcinolona (TA) por via intramuscular no início do estudo e, posteriormente, quando tiveram uma nova crise. O número médio de crises de artrite gotosa nos 12 meses anteriores foi de 6,5. Mais de 85% dos doentes tinham co-morbilidades incluindo hipertensão (60%), diabetes (15%), doença cardíaca isquémica (12%), e doença renal crónica de grau ≥ 3 (25%). Aproximadamente um terço dos doentes incluídos (76 [33,8%] no grupo de canacinumab e 84 [36,7%] no grupo de acetonido de triamcinolona) tinham impossibilidade documentada (intolerância, contraindicação ou falta de resposta) para utilização quer de AINE quer de colquicina. Foi referido tratamento concomitante com ULT por 42% dos doentes à entrada no estudo.

Os dois objetivos primários foram: (i) intensidade da dor da artrite gotosa (escala análoga visual, VAS) às 72 horas após a dose, e (ii) tempo até à primeira nova crise de artrite gotosa.

Para a população global do estudo, a intensidade da dor foi inferior para canacinumab 150 mg, comparado com acetonido de triamcinolona às 72 horas (estatisticamente significativo). Canacinumab também reduziu o risco de crises subsequentes (ver Tabela 5).

Os resultados de eficácia em doentes impossibilitados de utilizar quer AINE quer colquicina e que se encontravam em ULT, tinham falhado a ULT ou tinham uma contraindicação para a ULT ($N=101$) foram consistentes com a população global do estudo com uma diferença estatisticamente significativa comparativamente com acetonido de triamcinolona na intensidade de dor às 72 horas ($-10,2$ mm, $p=0,0208$) e na redução do risco de crises subsequentes (*Hazard ratio* 0,39; $p=0,0047$ às 24 semanas).

Os resultados de eficácia para um subgrupo mais restrito, limitado aos atuais utilizadores de ULT ($N=62$) são apresentados na Tabela 5. O tratamento com canacinumab induziu uma redução da dor e reduziu o risco de crises subsequentes em doentes sob ULT e impossibilitados de utilizar quer AINE quer colquicina, ainda que as diferenças no tratamento observadas, comparativamente com o acetonido de triamcinolona, fossem menos pronunciadas do que com a população global do estudo.

Tabela 5 Eficácia para a população global do estudo e no subgrupo de doentes atualmente sob ULT e impossibilitados de utilizar quer AINE quer colquicina

Objetivo de eficácia	População global do estudo; N=454	Impossibilitados de utilizar quer AINE quer colquicina; em ULT N=62
Tratamento de crises de artrite gotosa, medido por intensidade de dor (VAS) às 72 h		
Diferença estimada do quadrado das médias para o acetono de triamcinolona	-10,7	-3,8
IC	(-15,4; -6,0)	(-16,7; 9,1)
Valor p, unilateral	p < 0,0001*	p=0,2798
Redução do risco de crises subsequentes de artrite gotosa, medido por tempo até à primeira nova exacerbação (24 semanas)		
Hazard ratio para acetono de triamcinolona	0,44	0,71
IC	(0,32; 0,60)	(0,29; 1,77)
Valor p, unilateral	p < 0,0001*	p=0,2337
* Denota valor p significativo ≤ 0,025		

Os resultados de segurança mostraram uma incidência aumentada de efeitos adversos para o canacinumab, comparativamente com o acetono de triamcinolona, com 66% vs 53% dos doentes a referirem qualquer efeito adverso e 20% vs 10% dos doentes a referirem um efeito adverso infeccioso durante as 24 semanas.

População idosa

Globalmente, o perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade de canacinumab e doentes idosos com idade ≥ 65 anos foi comparável ao de doentes com idade < 65 anos.

Doentes sob terapêutica hiperuricemiante (ULT)

Em ensaios clínicos, canacinumab foi administrado com segurança juntamente com ULT. Na população global do estudo, os doentes sob ULT tiveram uma diferença no tratamento menos pronunciada quer na redução da dor quer na redução no risco de crises subsequentes de artrite gotosa, comparativamente com doentes que não se encontravam sob ULT.

Imunogenicidade

Foram observados anticorpos contra canacinumab em aproximadamente 1,5%, 3% e 2% dos doentes tratados com canacinumab para CAPS, AIJs e artrite gotosa, respetivamente. Não foram detetados anticorpos neutralizantes. Não foi observada uma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos para a resposta clínica ou os efeitos indesejáveis.

Não foram observados anticorpos contra canacinumab em doentes com TRAPS, HIDS/MKD e FMF tratados com doses de 150 mg e 300 mg ao longo de 16 semanas de tratamento. Além disso, na DSA não foram observados anticorpos contra o canacinumab.

A deteção de uma resposta imunitária é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio utilizado e das condições de teste. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra o canacinumab com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode induzir em erro.

População pediátrica

O Titular da Autorização de Mercado completou quatro planos de investigação pediátrica para canacinumab (para CAPS, AIJs, FMF - HIDS / MKD e TRAPS respetivamente). Esta informação do

medicamento foi atualizada para incluir os resultados dos estudos com canacinumab na população pediátrica.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com canacinumab em todos os sub-grupos da população pediátrica na artrite gotosa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

CAPS

Absorção

A concentração plasmática máxima de canacinumab (C_{max}) ocorreu aproximadamente 7 dias após a administração única por via subcutânea de 150 mg em doentes adultos com CAPS. O tempo médio de semivida foi de 26 dias. Os valores médios para C_{max} e área sob a curva extrapolada para o infinito (AUC_{inf}) após uma única dose subcutânea de 150 mg num doente adulto de CAPS típico (70 kg) foram 15,9 µg/ml e 708 µg*d/ml. A biodisponibilidade absoluta do canacinumab administrado subcutaneamente foi estimada ser de 66%. Os parâmetros de exposição (tais como AUC e C_{max}) aumentaram em proporção com a dose no intervalo de 0,30 a 10,0 mg/kg quando a administração foi feita por perfusão intravenosa, ou de 150 a 600 mg quando a administração foi feita por injeção subcutânea. Os valores de exposição previstos no estado de equilíbrio ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$), após administração subcutânea de 150 mg (ou 2 mg/kg, respetivamente) a cada 8 semanas, foram ligeiramente superiores na categoria de peso corporal de 40-70 kg (6,6 µg/ml, 2,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) comparativamente com as categorias de peso corporal < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml), e > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). A taxa de exposição acumulada esperada foi 1,3 vezes, após 6 meses de administração subcutânea de 150 mg de canacinumab a cada 8 semanas.

Distribuição

O canacinumab liga-se à IL-1 beta sérica. O volume de distribuição (V_d) do canacinumab variou de acordo com o peso corporal. Estimou-se ser 6,2 litros num doente com CAPS com peso corporal 70 kg.

Eliminação

A depuração aparente (CL/F) do canacinumab aumenta com o peso corporal. Estimou-se ser de 0,17 l/d num doente com CAPS com peso corporal 70 kg e 0,11 l/d num doente com AIJs com peso corporal 33 kg. Após ter em conta as diferenças de peso corporal, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas propriedades farmacocinéticas do canacinumab em doentes com CAPS e com AIJS.

Após administração repetida de canacinumab não houve indícios de depuração acelerada ou de alterações das propriedades farmacocinéticas dependentes do tempo. Não se observaram diferenças farmacocinéticas relacionadas com o género ou idade após a correção do peso corporal.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

A biodisponibilidade em doentes com TRAPS, HIDS/MKD e FMF não foi determinada de forma independente. A depuração aparente (CL/F) na população TRAPS, HIDS/MKD e FMF com peso corporal de 55 kg (0,14 l/d) foi comparável à população CAPS com peso corporal de 70 kg (0,17 l/d). O volume de distribuição aparente (V/F) foi 4,96 l para peso corporal de 55 kg.

Após administração repetida por via subcutânea de 150 mg a cada 4 semanas, a concentração mínima de canacinumab na semana 16 (C_{min}) foi estimada como sendo de $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. O *steady-state* estimado AUC_{tau} foi $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Doença de Still (AIJs e DSA)

A biodisponibilidade em doentes com AIJs não foi determinada independentemente. A depuração aparente por kg de peso corporal (CL/F por kg) foi comparável entre as populações de AIJs e de CAPS (0,004 l/d por kg). O volume de distribuição aparente por kg (V/F por kg) foi de 0,14 l/kg. Dados de farmacocinética (PK) esparsa em doentes com DSA sugerem uma PK de canacinumab semelhante em comparação com AIJs e outras populações de doentes.

Após administração repetida de 4 mg/kg a cada 4 semanas a taxa de acumulação de canacinumab foi 1,6 vezes em doentes com AIJs. O estado de equilíbrio foi atingido após 110 dias. As médias globais previstas ($\pm$ DP) para $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ e AUC_{ss4w} foram $14,7 \pm 8,8$ μ g/ml; $36,5 \pm 14,9$ μ g/ml e $696,1 \pm 326,5$ μ g*d/ml, respetivamente.

O valor de AUC em cada grupo etário foi de 692, 615, 707 e 742 μ g*d/ml para 2-3, 4-5, 6-11, e 12-19 anos de idade, respetivamente. Quando estratificada por peso, observou-se uma exposição mediana inferior (30-40%) para $C_{min,ss}$ (11,4 vs 19 μ g/ml) e AUC_{ss} (594 vs 880 μ g*d/ml) para a categoria de peso corporal inferior (≤ 40 kg) vs a categoria de peso corporal superior (> 40 kg).

Com base na análise do modelo farmacocinético populacional, a farmacocinética do canacinumab em doentes jovens adultos com AIJs com 16 a 20 anos de idade foi semelhante aos doentes com menos de 16 anos de idade. As exposições a canacinumab previstas no estado de equilíbrio com dosagem de 4 mg/kg (máximo de 300 mg) em doentes com idade superior a 20 anos foram comparáveis aos de doentes com AIJs com menos de 20 anos de idade.

População de artrite gotosa

A biodisponibilidade em doentes com artrite gotosa não foi determinada de forma independente. A depuração aparente por kg de peso corporal (CL/F por kg) foi comparável entre a população de gota e a de CAPS (0,004 l/d/kg). A exposição média num doente típico de artrite gotosa (93 kg) após uma dose única subcutânea de 150 mg (C_{max} : 10,8 μ g/ml e AUC_{inf} : 495 μ g*d/ml) foi menor do que num doente típico de CAPS de 70 kg (15,9 μ g/ml e 708 μ g*d/ml). Isto é consistente com o aumento observado no CL/F com o peso corporal.

A taxa de acumulação esperada foi 1,1 vezes após administração subcutânea de 150 mg de canacinumab a cada 12 semanas.

População pediátrica

A concentração plasmática máxima de canacinumab ocorreu entre 2 a 7 dias (T_{max}) após a administração subcutânea única de 150 mg ou 2 mg/kg de canacinumab em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 4 anos. O tempo de semivida variou de 22,9 a 25,7 dias, sendo semelhante às propriedades farmacocinéticas observadas em adultos. Com base numa análise de modelação de população farmacocinética, a farmacocinética do canacinumab em crianças com idades dos 2 a > 4 anos foi semelhante à dos doentes com 4 anos de idade e mais velhos. Estima-se que a taxa de absorção subcutânea diminua com a idade e pareceu ser mais rápida em doentes mais novos. Em conformidade, o T_{max} foi mais curto (3,6 dias) nos doentes com AIJs mais novos (2-3 anos) comparado com doentes com AIJs mais velhos (12-19 anos; T_{max} 6 dias). A biodisponibilidade (AUC_{ss}) não foi afetada.

Uma análise farmacocinética adicional mostrou que a farmacocinética de canacinumab em 6 doentes pediátricos com CAPS com idade inferior a 2 anos foi similar à farmacocinética em doentes pediátricos de 2-4 anos de idade. Com base na análise do modelo farmacocinético da população, as posições em risco esperado após uma dose de 2 mg / kg foram comparáveis entre os grupos etários pediátricos com CAPS, mas foram cerca de 40% menor em doentes pediátricos de peso corporal muito baixo (por exemplo 10 kg) do que em doentes adultos (dose de 150 mg). Isto é consistente com as observações de maior exposição em grupos de doentes de CAPS com peso corporal superior.

Em TRAPS, HIDS/MKD e FMF, os parâmetros de exposição (concentrações mínimas) foram comparáveis entre os grupos etários de 2 a <20 anos de idade após a administração subcutânea de canacinumab 2 mg/kg a cada 4 semanas.

As propriedades farmacocinéticas são semelhantes nas populações pediátricas com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e com AIJs.

População idosa

Não foram observadas alterações nos parâmetros farmacocinéticos ou volume de distribuição entre doentes idosos e doentes adultos com idade < 65 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de reatividade cruzada, toxicidade de dose repetida, imunotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não foram realizados estudos formais de carcinogenicidade com canacinumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sacarose
Histidina
Histidina, cloridrato mono-hidratado
Polissorbato 80 (E 433)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição, do ponto de vista microbiológico, o produto tem de ser usado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o período de acondicionamento em uso e as condições antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e normalmente não são superiores a 24 horas a 2°C - 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó para solução injetável num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha de clorobutil revestida) e cápsula de fecho de abertura fácil (*flip-off*) (alumínio).

Embalagens contendo 1 frasco para injetáveis ou embalagens múltiplas contendo 4 (4x1) frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ilaris 150 mg pó para solução injetável é fornecido num frasco para injetáveis de utilização única para uso individual.

Instruções para reconstituição

Utilizando uma técnica asséptica, reconstitua cada frasco para injetáveis de canacinumab à temperatura ambiente (tipicamente 15°C a 25°C) injetando lentamente 1 ml de água para preparações injetáveis com uma seringa de 1 ml e uma agulha de calibre 18 G x 2" polegadas (50 mm). Gire o frasco para injetáveis devagar fazendo um ângulo de cerca de 45° durante aproximadamente 1 minuto e deixe repousar durante cerca de 5 minutos. Depois inverta suavemente o frasco para injetáveis dez vezes. Se possível, evite tocar na rolha de borracha com os seus dedos. Deixe repousar durante 15 minutos à temperatura ambiente para obter uma solução límpida a opalescente. Não agite. Não utilize caso existam partículas presentes na solução.

Bata de lado no frasco para injetáveis para remover qualquer líquido residual da cápsula de fecho. A solução não pode ter partículas visíveis e deve ser límpida a opalescente. A solução tem de ser incolor ou ter uma coloração castanho-amarelada. Se a solução tiver uma descoloração castanha distinta, não pode ser usada. Caso não seja usada imediatamente após a reconstituição, a solução tem de ser mantida a 2 °C a 8 °C e utilizada num espaço de 24 horas.

Instruções de administração

Retire cuidadosamente o volume necessário dependendo da dose a ser administrada (0,1 ml a 1 ml) e injete subcutaneamente usando uma agulha de calibre 27 G x 0,5" polegadas (13 mm).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/564/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de outubro de 2009

Data da última renovação: 6 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pó para solução injetável

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Solução injetável

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Solução injetável em caneta pré-cheia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve assegurar que, antes do lançamento, todos os médicos que se espera que prescrevam/utilizem Ilaris recebam um conjunto de informação para o médico contendo o seguinte:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Cartão do Doente

Cartão do Doente

Principais mensagens da medida adicional de minimização do risco:

Os doentes receberão um cartão de doente que os alertará sobre os riscos associados à utilização de canacinumab, tais como o risco de infeções.

Materiais educacionais para os doentes

De forma a aumentar a compreensão da utilização segura e eficaz do Ilaris, os médicos devem disponibilizar ao doente ou ao seu cuidador um cartão do doente que destaque os seguintes aspetos:

Conteúdo: Cartão do doente

Infeção

- O aumento do risco de infeções, incluindo infeções graves, associadas ao tratamento com canacinumab.
- A necessidade de informar o profissional de saúde e de procurar assistência médica imediata se o doente apresentar febre com duração superior a 3 dias ou outros sintomas que possam ser devidos a uma infeção tais como: (A) febre prolongada, tosse ou dor de cabeça; (B) vermelhidão localizada, calor ou inchaço da pele; ou (C) tosse persistente, perda de peso e febre baixa.
- Para síndromes febris periódicas e doença de Still: não é recomendado tratar com canacinumab se o doente tiver uma infeção ativa que exija intervenção médica.
- Para a artrite gotosa: não se recomenda tratar com canacinumab se o doente tiver uma infeção ativa.

Vacinação

- A necessidade dos doentes falarem com o seu médico sobre quaisquer vacinas de que possam necessitar antes de iniciarem o tratamento com canacinumab.

Gravidez

- Se recebeu canacinumab durante a gravidez, é importante que informe o médico ou enfermeiro do bebé antes de lhe serem administradas quaisquer vacinas. O seu bebé não deve receber vacinas vivas até, pelo menos, 16 semanas após ter recebido a sua última dose de canacinumab antes do parto.

Síndrome de ativação macrofágica (apenas doença de Still)

- Os doentes com doença de Still podem desenvolver uma condição chamada síndrome de ativação dos macrófagos (um tipo de glóbulos brancos) (SAM), que pode colocar a vida em risco. Os doentes são monitorizados quanto a fatores desencadeantes conhecidos da SAM que incluem infeções e agravamento da doença de Still.

Além disso, também é fornecido espaço para o profissional de saúde introduzir detalhes dos doentes e do tratamento com canacinumab (dose, data da primeira dose de canacinumab administrada, etc.) e espaço para os detalhes do prescriptor.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ilaris 150 mg/ml solução injetável
canacinumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de canacinumab por 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém manitol, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Utilizar imediatamente após primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/564/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ilaris 150 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Ilaris 150 mg/ml injetável
canacinumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA – caneta pré-cheia****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ilaris 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
canacinumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de canacinumab por 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém manitol, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia SensoReady

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

Após retirar do frigorífico, utilize no prazo de 14 dias (mas o mais tardar até ao prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP). Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/564/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ilaris 150 mg injetável
canacinumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Caneta SensoReady

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ilaris 150 mg pó para solução injetável
canacinumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de canacinumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: sacarose; histidina; histidina, cloridrato mono-hidratado; polissorbato 80

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

A solução reconstituída deve, idealmente, ser administrada imediatamente, mas pode ser administrada até 24h se conservada no frigorífico.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/564/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ilaris 150 mg pó para solução injetável
canacinumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de canacinumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: sacarose; histidina; histidina, cloridrato mono-hidratado; polissorbato 80

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

Embalagem múltipla: 4 (4x1) frascos para injetáveis.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

A solução reconstituída deve, idealmente, ser administrada imediatamente, mas pode ser administrada até 24h se conservada no frigorífico.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/564/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ilaris 150 mg pó para solução injetável
canacinumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de canacinumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: sacarose; histidina; histidina, cloridrato mono-hidratado; polissorbato 80

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

1 frasco para injetáveis. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser comercializado em separado.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

A solução reconstituída deve, idealmente, ser administrada imediatamente, mas pode ser administrada até 24h se conservada no frigorífico.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/564/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Ilaris 150 mg pó para solução injetável
canacinumab
SC após reconstituição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ilaris 150 mg/ml solução injetável canacinumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Para além deste folheto, receberá um cartão do doente, que contém informação de segurança importante de que necessita antes e durante o tratamento com Ilaris.

O que contém este folheto:

1. O que é Ilaris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ilaris
3. Como utilizar Ilaris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ilaris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ilaris e para que é utilizado

O que é Ilaris

Ilaris contém a substância ativa canacinumab, um anticorpo monoclonal, que pertence ao grupo de medicamentos designados inibidores das interleucinas. Bloqueia a atividade de uma substância chamada interleucina-1 beta (IL-1 beta) no organismo, que está presente com níveis aumentados em doenças inflamatórias.

Para que é utilizado Ilaris

Ilaris é utilizado para o tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- Síndromes febris periódicas:
 - síndromes periódicas associados à criopirina (CAPS),
 - síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS)
 - síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) /deficiência de mevalonato quinase (MKD)
 - febre familiar do Mediterrâneo (FMF).
- Doença de Still incluindo doença de Still do adulto (DSA) e artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs)
- Artrite gotosa

É disponibilizado abaixo mais informação acerca destas doenças.

Síndromes febris periódicas

Ilaris é indicado em adultose crianças com idade igual ou superior a 2 anos no tratamento das seguintes doenças:

- Síndromes periódicas associados à criopirina (CAPS) – é um grupo de doenças autoinflamatórias, que incluem:
 - Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
 - Doença inflamatória multissistémica de início neonatal (NOMID), também designada por síndrome neuro-cutânea-articular crónica do lactente (CINCA),
 - Formas graves da síndrome familiar autoinflamatória ao frio (FCAS) / urticária familiar ao frio (FCU) apresentando sinais e sintomas para além da erupção cutânea urticariforme induzida pelo frio.

- Síndrome periódica associado ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS)
- Síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) também conhecida como deficiência de mevalonato quinase (MKD)
- Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF): Ilaris é utilizado para tratar FMF. Ilaris pode ser administrado em combinação com colquicina, se apropriado.

Nos doentes com síndromes febris periódicas (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF), o organismo produz demasiada IL-1 beta. Tal pode causar febre, dor de cabeça, fadiga (cansaço), erupção cutânea, dores nas articulações e nos músculos. Ao bloquear a atividade da IL-1 beta, Ilaris pode melhorar estes sintomas.

Doença de Still

Ilaris é indicado em adultos, adolescentes e crianças para o tratamento da doença de Still ativa incluindo doença de Still do adulto (DSA) e artrite idiopática juvenil sistémica em doentes com 2 anos de idade e mais velhos, se outros tratamentos não tiverem atuado suficientemente bem. Ilaris pode ser usado isoladamente ou em associação com metotrexato.

A doença de Still, incluindo AIJs e DSA, é uma doença inflamatória que causa dor, aumento (edema) e inflamação de uma ou mais articulações, bem como erupção cutânea e febre. Uma proteína pró-inflamatória chamada IL-1 beta desempenha um papel importante nos processos inflamatórios da doença de Still. Ilaris bloqueia a atividade da IL-1 beta, podendo melhorar os sinais e sintomas da doença de Still.

Artrite gotosa

Ilaris é indicado em adultos para tratar sintomas de crises frequentes de artrite gotosa, se outros tratamentos não tiverem sido suficientemente eficazes.

A artrite gotosa é causada pela formação de cristais de urato. Estes cristais causam uma produção excessiva de IL-1 beta que, por sua vez pode causar dor forte súbita, vermelhidão, calor e inchaço numa articulação (o que é conhecido como crise de gota). Ao bloquear a atividade da IL-1 beta, Ilaris pode levar a uma melhoria destes sintomas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ilaris

Não utilize Ilaris

- se tem alergia ao canacinumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem, ou suspeita ter, uma infeção grave e ativa.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Ilaris no caso de alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- se sofre presentemente de alguma infeção ou se teve infeções repetidas ou uma condição, tal como nível baixo de glóbulos brancos conhecido, que o torne mais suscetível a contrair infeções.
- se tem ou alguma vez teve tuberculose ou contacto direto com uma pessoa com uma infeção tuberculosa ativa. O seu médico pode verificar que tem tuberculose utilizando um teste específico.
- se tem sinais de uma doença hepática tais como pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite, urina descolorada e fezes de cor clara.
- se necessita de fazer qualquer vacinação. Aconselha-se que evite ser vacinado com um tipo de vacina designada por vacina viva enquanto estiver a ser tratado com Ilaris (ver também “Outros medicamentos e Ilaris”).
- Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 em cada 1 ml de solução injetável. Os polissorbitos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho têm alguma alergia conhecida.

Contacte imediatamente o seu médico

- se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea generalizada e atípica ou descamação da pele após tomar Ilaris.
A reação cutânea grave, DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos), foi notificada raramente em associação com o tratamento com Ilaris, predominantemente em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs). Consulte imediatamente um médico se notar uma erupção cutânea generalizada e atípica, que pode ocorrer em conjunto com temperatura corporal elevada e aumento dos gânglios linfáticos.

Doença de Still

- Os doentes com Doença de Still podem desenvolver uma condição chamada Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), que pode causar risco de vida. O seu médico irá monitorizá-lo para potenciais fatores desencadeantes de SAM que incluem infeções e reativação da Doença de Still subjacente (exacerbação).

Rastreabilidade

Sempre que receber/o seu filho receber uma nova embalagem de Ilaris, é importante que anote o nome do medicamento e a data de administração, juntamente com o número do lote, e guarde esta informação num local seguro.

Crianças e adolescentes

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e AIJs:** Ilaris pode ser usado em crianças com 2 anos de idade e mais velhas.
- **Artrite gotosa:** Ilaris não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Ilaris

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Vacinas vivas: Aconselha-se que evite ser vacinado com um tipo de vacina designada por vacina vivas enquanto estiver a ser tratado com Ilaris. O seu médico pode querer verificar o seu boletim de vacinas e administrar-lhe qualquer vacina que não tenha recebido antes de iniciar o tratamento com Ilaris. Se for necessário que seja vacinada com uma vacina viva após iniciar o tratamento com Ilaris, fale com o seu médico. Uma vacina viva deve ser administrada normalmente 3 meses após a sua última injeção de Ilaris e 3 meses antes da próxima injeção.
- Medicamentos chamados inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), como por exemplo etanercept, adalimumab ou infliximab. Estes medicamentos são usados predominantemente em doenças reumáticas e autoimunes. Não devem ser usados com Ilaris porque tal pode aumentar o risco de infeções.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- Aconselha-se que deve evitar ficar grávida e que tem de usar métodos de contraceção adequados enquanto utiliza Ilaris e até 3 meses depois do último tratamento com Ilaris. É importante que informe o seu médico se estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar. O seu médico irá discutir consigo os riscos potenciais de utilizar Ilaris durante a gravidez.
- Se recebeu canacinumab enquanto esteve grávida, é importante informar o médico ou enfermeiro do seu bebé antes de qualquer vacinação. O seu bebé não deve receber vacina vivas até pelo menos 16 semanas após ter recebido a sua última dose de canacinumab antes do parto.
- Não se sabe se Ilaris passa para o leite humano. O seu médico irá discutir consigo os riscos potenciais de utilizar Ilaris antes de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento com Ilaris pode causar-lhe uma sensação de andar à roda (tonturas ou vertigens) ou cansaço intenso (astenia). Este facto deve ser tido em conta ao considerar a sua capacidade para realizar tarefas que exijam discernimento ou capacidades motoras, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. Se tiver a sensação de andar à roda ou se se sentir cansado, não conduza ou utilize quaisquer instrumentos ou máquinas até se sentir normal novamente.

3. Como utilizar Ilaris

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mantenha o seu médico informado sobre a sua doença e quaisquer sintomas antes de utilizar ou lhe ser administrado Ilaris (ver secção 2). O seu médico pode decidir atrasar ou interromper o tratamento, mas apenas se necessário.

Ilaris destina-se a ser utilizado por via subcutânea. Tal significa que é injetado através de uma agulha curta no tecido adiposo localizado imediatamente debaixo da pele.

Se tiver artrite gotosa, o seu tratamento será supervisionado por um médico especialista. Ilaris apenas deve ser administrado por um profissional de saúde.

Se tiver CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs), pode injetar-se a si próprio com Ilaris após formação apropriada, ou um cuidador poderá fazê-lo por si.

Qual a quantidade de Ilaris a utilizar

Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)

A dose inicial recomendada de Ilaris é baseada no peso corporal:

- *Adultos, adolescentes e crianças com 4 anos de idade ou mais velhas*
 - 150 mg para doentes que pesem mais de 40 kg
 - 2 mg/kg para doentes que pesem entre 15 kg e 40 kg
 - 4 mg/kg para doentes que pesem entre 7,5 kg e 15 kg
- *Crianças com 2 ou 3 anos de idade*
 - 4 mg/kg para doentes com um peso corporal de 7,5 kg ou mais

Ilaris é injetado a cada 8 semanas, através de uma administração única.

- Se não tiver respondido suficientemente bem ao tratamento após 7 dias, o seu médico pode considerar administrar-lhe outra dose de 150 mg ou 2 mg/kg.
- Se responder suficientemente bem à segunda dose, o seu tratamento vai ser mantido com 300 mg ou 4 mg/kg, a cada 8 semanas.
- Se não responder suficientemente bem à segunda dose, uma terceira dose de Ilaris de 300 mg ou 4 mg/kg pode ser administrada.
- Se responder suficientemente bem à terceira dose, o seu tratamento vai ser mantido com a administração de 600 mg ou 8 mg/kg, a cada 8 semanas.

Para crianças que receberam uma dose inicial de 4 mg/kg e que não responderam suficientemente bem após 7 dias, o médico poderá prescrever uma segunda dose de 4 mg/kg. Se a criança responder suficientemente bem, o tratamento pode ser continuado com uma dose de 8 mg/kg a cada 8 semanas.

Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS), síndrome de hiperimunoglobulina D (HIDS)/deficiência de mevalonato quinase (MKD) e febre familiar do Mediterrâneo (FMF)

A dose inicial recomendada de Ilaris é baseada no peso corporal:

- *Adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos de idade*
 - 150 mg para doentes que pesem mais de 40 kg
 - 2 mg/kg para doentes que pesem entre 7,5 kg e 40 kg

Ilaris é injetado a cada 4 semanas através de uma administração única.

- Se não tiver respondido suficientemente bem ao tratamento após 7 dias, o seu médico pode prescrever-lhe outra dose de 150 mg ou 2 mg/kg.
- Se responder suficientemente bem a esta dose, o seu tratamento vai ser continuado com 300 mg ou 4 mg/kg a cada 4 semanas.

Doença de Still (AIJs e DSA)

A dose recomendada de Ilaris para doentes com doença de Still (DSA ou AIJs) com peso corporal de 7,5 kg e superior é de 4 mg/kg (até um máximo de 300 mg). Ilaris é injetado a cada 4 semanas em dose única.

Artrite gotosa

O seu médico discutirá consigo a necessidade de iniciar ou ajustar a terapêutica para baixar os seus níveis de ácido úrico no sangue.

A dose recomendada de Ilaris para doentes adultos com artrite gotosa é de 150 mg administrados com uma dose única no momento de uma crise de artrite gotosa.

Se necessitar de ser novamente tratado com Ilaris, e tiver tido alívio com a administração anterior, deve aguardar pelo menos 12 semanas antes da próxima administração.

Injetar Ilaris em si próprio ou injetar um doente com Ilaris

Se for um doente CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJS), ou um cuidador de doente com uma destas condições, poderá administrar as injeções de Ilaris em si próprio, após formação adequada acerca da técnica correta de injeção.

- O doente ou cuidador e o médico devem decidir em conjunto quem irá administrar as injeções de Ilaris.
- O médico ou enfermeiro irão demonstrar como administrar as injeções de Ilaris.
- Não tente auto-administrar uma injeção caso não tenha sido recebido formação adequada ou se não tiver a certeza de como o fazer.
- Ilaris 150 mg/ml solução injetável é fornecido num frasco para injetáveis de utilização única, para uso individual.
- Nunca reutilize os restos da solução.

Para saber como administrar as injeções de Ilaris, por favor leia no fim deste folheto informativo a secção “Instruções para utilização”. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver quaisquer perguntas.

Durante quanto tempo utilizar Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs):** Deve utilizar Ilaris durante o período de tempo que o médico lhe disser.
- **Artrite gotosa:** Se tiver uma crise de artrite gotosa, ser-lhe-á administrada uma única dose de Ilaris. Se tiver uma nova crise, o seu médico pode considerar administrar-lhe uma nova dose de Ilaris mas não antes de 12 semanas após a dose anterior.

Se utilizar mais Ilaris do que deveria

Se acidentalmente injetar mais Ilaris do que a dose recomendada, é pouco provável que seja grave, mas deve informar o mais rapidamente possível o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Ilaris

Se tiver CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs) e se esqueceu de injetar uma dose de Ilaris, injete a próxima dose logo que se lembre. Depois, fale com o médico para discutir quando deve injetar a próxima dose. Após esta situação, deve continuar a administrar as injeções com os intervalos recomendados.

Se parar de tomar Ilaris

Parar o seu tratamento com Ilaris pode agravar a sua condição. Não pare de tomar Ilaris a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis abaixo:

- Febre que dure mais de 3 dias ou quaisquer sintomas possivelmente sugerem uma infeção grave. Estes incluem tremores, arrepios, mal-estar, perda de apetite, dores no corpo, tipicamente associados com um início súbito de doença, garganta inflamada ou úlceras na boca, tosse, expetoração dor no peito, dificuldade em respirar, dor de ouvidos, dor de cabeça ou vermelhidão localizada prolongadas, sensação de calor ou inchaço da sua pele ou inflamação do tecido conjuntivo (celulite). Estes sintomas podem ser devidos a uma infeção grave, uma infeção pouco comum (infeção oportunista) ou estar relacionado com níveis baixos de glóbulos brancos (denominado leucopenia ou neutropenia). Se considerar necessário, o seu médico pode pedir regularmente análises sanguíneas.
- Reações alérgicas com erupção cutânea e comichão e possivelmente também urticária, dificuldade em respirar ou em engolir, sentir o coração a bater (palpitações) ou tensão arterial baixa.

Outros efeitos indesejáveis de Ilaris incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Infeções de qualquer tipo. Estas podem incluir:
 - Infeções respiratórias tais como infeção no peito, gripe, garganta inflamada, corrimento nasal, nariz entupido, espirros, sensação de pressão ou dor na cara ou testa com ou sem febre (pneumonia, bronquite, gripe, sinusite, rinite, faringite, amigdalite, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior).
 - Outras infeções tais como otite, infeção na pele (celulite), dor de estômago e sensação de enjoio (gastroenterite) e dor ao urinar e urinar frequentemente, com ou sem febre (infeção do trato urinário).
- Dor abdominal superior.
- Dores articulares (artralgias).
- Diminuição dos níveis de leucócitos (leucopenia).
- Resultados anormais dos testes da função renal (diminuição da depuração renal da creatinina, - proteinúria).
- Reação no local de administração (tal como vermelhidão, inchaço, sensação de calor e comichão).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Candida – infeção fúngica vaginal (candidíase vulvovaginal).
- Sentir-se tonto, sensação de andar à roda (tonturas ou vertigens).
- Dor nas costas ou músculos.

- Sensação de fraqueza ou de muito cansaço (fadiga, astenia).
- Diminuição dos níveis de leucócitos que ajudam a prevenir a infecção (neutropenia).
- Níveis anormais de triglicéridos no sangue (alteração do metabolismo lipídico).
- Resultados anormais dos testes da função hepática (aumento das transaminases) ou níveis elevados de bilirrubina no sangue, com ou sem pele e olhos amarelos (hiperbilirrubinemia).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Azia (refluxo gastro-esofágico).
- Diminuição dos níveis de células sanguíneas que ajudam a prevenir o sangramento (plaquetas).

Informe o seu médico ou o médico da sua criança imediatamente se notar algum destes sintomas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ilaris

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis na cartongem para proteger da luz.
- A solução deve ser utilizada imediatamente após a primeira perfuração da rolha do frasco para injetáveis para preparar a injeção.
- Não utilize este medicamento se verificar que a solução não é límpida a opalescente ou se contiver partículas.
- Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado após a dose ter sido injetada.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ilaris

- A substância ativa é o canacinumab. Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de canacinumab em 1 ml de solução.
- Os outros componentes são: manitol, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, polissorbato 80 (ver secção 2), água para injetáveis.

Qual o aspeto de Ilaris e conteúdo da embalagem

- Ilaris apresenta-se na forma de solução injetável num frasco para injetáveis de 2ml de vidro.
- A solução é límpida a opalescente. É incolor a ligeiramente castanho-amarelada. Não administre se o líquido contém partículas visíveis, está turvo ou é castanho..
- Ilaris encontra-se disponível em embalagens contendo apenas um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Instruções de utilização de Ilaris solução injetável

Leia estas instruções na totalidade antes de começar.

- É importante que não tente injetar-se até que tenha sido treinado pelo seu profissional de saúde.
- Ver também a secção 3, “Injetar Ilaris em si próprio ou injetar um doente com Ilaris”.

Preparação essencial

- Escolha um local limpo onde possa preparar e auto-administrar a injeção.
- Lave as mãos com sabão e água, depois seque numa toalha limpa.
- Após retirar o frasco para injetáveis do frigorífico, verifique o prazo de validade no frasco para injetáveis. Não utilize após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Deixe o frasco para injetáveis estar fechado durante 10 minutos para o conteúdo ficar à temperatura ambiente. Não tente aquecer o frasco para injetáveis. Deixe aquecer naturalmente.
- Utilize sempre agulhas e seringas novas e não abertas. Não toque nas agulhas ou no topo do frasco para injetáveis.

Reúna todos os elementos necessários

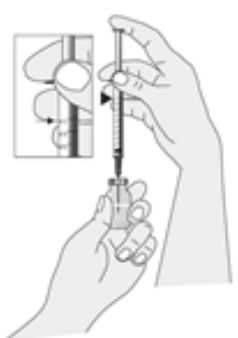
Incluídos na embalagem

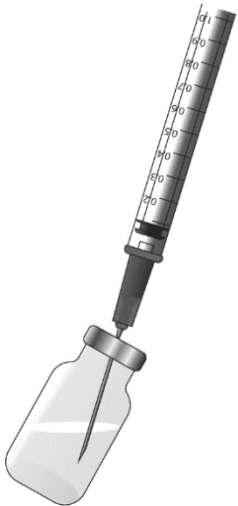
- um frasco para injetáveis de Ilaris solução injetável (mantenha no frigorífico)

Não incluídos na embalagem

- uma seringa de 1,0 ml
- uma agulha (tais como calibre 18 G ou 21 G x 2” polegadas ou similar, consoante disponível no mercado) para retirar a solução do frasco para injetáveis (“agulha de remoção”)
- uma agulha para injeção (“agulha de injeção”) de calibre 27 G x 0,5” polegadas (ou similar disponível no mercado)
- toalhetes embebidos em álcool
- toalhetes de algodão, limpos e secos
- penso adesivo
- um recipiente adequado para eliminação de agulhas usadas, seringas e frascos para injetáveis (recipiente para objetos cortantes)

Preparação da injeção

	1. Retire a cápsula do frasco para injetáveis de Ilaris. Não toque na rolha do frasco para injetáveis. Limpe a rolha de borracha do frasco para injetáveis com um toalhete embebido em álcool. Abra os invólucros contendo a seringa e a agulha de remoção. - Coloque a agulha de remoção na seringa. - Retire a cápsula da agulha de remoção. - Pressione a agulha de remoção no frasco para injetáveis da solução de Ilaris através do centro da rolha de borracha.
---	--

	- Incline ligeiramente o frasco para injetáveis para assegurar que a quantidade necessária de solução pode ser retirada para a seringa. NOTA: A quantidade necessária depende da dose a administrar. O seu prestador de cuidados de saúde irá ensiná-lo acerca da quantidade adequada para si. - Empurre devagar o êmbolo da seringa até à marca correta (quantidade a ser disponibilizada por instruções do prestador de cuidados de saúde), enchendo a seringa com a solução de Ilaris. Se existirem bolhas de ar na seringa, remova-as de acordo com as instruções dadas pelo seu prestador de cuidados de saúde. Assegure-se que a seringa contém a quantidade adequada de solução. - Remova a seringa e a agulha de remoção do frasco para injetáveis. (É possível que permaneça solução no frasco para injetáveis). Torne a tapar a agulha de remoção de acordo com as instruções dadas pelo seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico. Remova a agulha de remoção da seringa e coloque no recipiente para objetos cortantes. - Abra o invólucro que contém a agulha de injeção e insira-a na seringa. Administre a injeção imediatamente.
---	--

Administração da injeção

	- Escolha um local de injeção na parte superior da coxa, abdómen, na parte superior do braço ou nádegas. Não escolha uma área da pele com erupções, feridas, com nódos negros ou com dermatite (irritação). Não injete em cicatrizes porque pode significar que pode não ter sido administrado todo o medicamento. Evite injetar numa veia. - Limpe o local de injeção com um novo toalhete embebido em álcool. Deixe a área secar. Destape a agulha de injeção. - Aperte suavemente a pele no local de administração. Segure a seringa fazendo um ângulo de 90 graus e num movimento suave único, empurre a agulha para baixo de forma a penetrar totalmente na pele.
	Mantenha a agulha totalmente na pele enquanto empurra devagar o êmbolo da seringa para baixo até a seringa estar vazia. Liberte a pele e puxe a agulha para fora. Elimine a agulha e a seringa no recipiente para objetos cortantes sem voltar a tapar ou a remover a agulha.

Após a injeção

	10. Não esfregue o local onde fez a injeção. Se sangrar, coloque um toalhete de algodão limpo e seco sobre essa área, e pressione suavemente durante 1 ou 2 minutos, ou até parar de sangrar. Depois coloque um penso adesivo.
	11. Elimine de forma segura as agulhas e a seringa no recipiente para objetos cortantes ou de acordo com o que o seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico lhe disseram. Nunca volte a utilizar as seringas ou agulhas. 12. Elimine corretamente os frascos para injetáveis contendo a solução restante de Ilaris (caso exista), conforme indicado pelo seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Nunca utilize a solução remanescente. Mantenha o recipiente para objetos cortantes fora da vista e do alcance das crianças. Elimine-o de acordo com o que seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico lhe disseram.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ilaris 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia canacinumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Para além deste folheto, receberá um cartão do doente, que contém informação de segurança importante de que necessita antes e durante o tratamento com Ilaris.

O que contém este folheto:

1. O que é Ilaris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ilaris
3. Como utilizar Ilaris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ilaris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ilaris e para que é utilizado

O que é Ilaris

Ilaris contém a substância ativa canacinumab, um anticorpo monoclonal, que pertence ao grupo de medicamentos designados inibidores das interleucinas. Bloqueia a atividade de uma substância chamada interleucina-1 beta (IL-1 beta) no organismo, que está presente com níveis aumentados em doenças inflamatórias.

Para que é utilizado Ilaris

Ilaris é utilizado para o tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- Síndromes febris periódicas:
 - síndromes periódicas associados à criopirina (CAPS),
 - síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS)
 - síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) /deficiência de mevalonato quinase (MKD)
 - febre familiar do Mediterrâneo (FMF).
- Doença de Still incluindo doença de Still do adulto (DSA) e artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs)
- Artrite gotosa

É disponibilizado abaixo mais informação acerca destas doenças.

Síndromes febris periódicas

Ilaris é indicado em adultose crianças com idade igual ou superior a 2 anos no tratamento das seguintes doenças:

- Síndromes periódicas associados à criopirina (CAPS) – é um grupo de doenças autoinflamatórias, que incluem:
 - Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
 - Doença inflamatória multissistémica de início neonatal (NOMID), também designada por síndrome neuro-cutânea-articular crónica do lactente (CINCA),
 - Formas graves da síndrome familiar autoinflamatória ao frio (FCAS) / urticária familiar ao frio (FCU) apresentando sinais e sintomas para além da erupção cutânea urticariforme induzida pelo frio.

- Síndrome periódica associado ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS)
- Síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) também conhecida como deficiência de mevalonato quinase (MKD)
- Febre familiar do Mediterrâneo (FMF): Ilaris é utilizado para tratar FMF. Ilaris pode ser administrado em combinação com colquicina, se apropriado.

Nos doentes com síndromes febris periódicas (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF), o organismo produz demasiada IL-1 beta. Tal pode causar febre, dor de cabeça, fadiga (cansaço), erupção cutânea, dores nas articulações e nos músculos. Ao bloquear a atividade da IL-1 beta, Ilaris pode melhorar estes sintomas.

Doença de Still

Ilaris é indicado em adultos, adolescentes e crianças para o tratamento da doença de Still ativa incluindo doença de Still do adulto (DSA) e artrite idiopática juvenil sistémica em doentes com 2 anos de idade e mais velhos, se outros tratamentos não tiverem atuado suficientemente bem. Ilaris pode ser usado isoladamente ou em associação com metotrexato.

A doença de Still, incluindo AIJs e DSA, é uma doença inflamatória que causa dor, aumento (edema) e inflamação de uma ou mais articulações, bem como erupção cutânea e febre. Uma proteína pró-inflamatória chamada IL-1 beta desempenha um papel importante nos processos inflamatórios da doença de Still. Ilaris bloqueia a atividade da IL-1 beta, podendo melhorar os sinais e sintomas da doença de Still.

Artrite gotosa

Ilaris é indicado em adultos para tratar sintomas de crises frequentes de artrite gotosa, se outros tratamentos não tiverem sido suficientemente eficazes.

A artrite gotosa é causada pela formação de cristais de urato. Estes cristais causam uma produção excessiva de IL-1 beta que, por sua vez pode causar dor forte súbita, vermelhidão, calor e inchaço numa articulação (o que é conhecido como crise de gota). Ao bloquear a atividade da IL-1 beta, Ilaris pode levar a uma melhoria destes sintomas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ilaris

Não utilize Ilaris

- se tem alergia ao canacinumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem, ou suspeita ter, uma infeção grave e ativa.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Ilaris no caso de alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- se sofre presentemente de alguma infeção ou se teve infeções repetidas ou uma condição, tal como nível baixo de glóbulos brancos conhecido, que o torne mais suscetível a contrair infeções.
- se tem ou alguma vez teve tuberculose ou contacto direto com uma pessoa com uma infeção tuberculosa ativa. O seu médico pode verificar que tem tuberculose utilizando um teste específico.
- se tem sinais de uma doença hepática tais como pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite, urina descolorada e fezes de cor clara.
- se necessita de fazer qualquer vacinação. Aconselha-se que evite ser vacinado com um tipo de vacina designada por vacina viva enquanto estiver a ser tratado com Ilaris (ver também “Outros medicamentos e Ilaris”).
- Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 em cada 1 ml de solução injetável. Os polissorbitos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho têm alguma alergia conhecida.

Contacte imediatamente o seu médico

- se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea generalizada e atípica ou descamação da pele após tomar Ilaris.
A reação cutânea grave, DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos), foi notificada raramente em associação com o tratamento com Ilaris, predominantemente em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs). Consulte imediatamente um médico se notar uma erupção cutânea generalizada e atípica, que pode ocorrer em conjunto com temperatura corporal elevada e aumento dos gânglios linfáticos.

Doença de Still

- Os doentes com Doença de Still podem desenvolver uma condição chamada Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), que pode causar risco de vida. O seu médico irá monitorizá-lo para potenciais fatores desencadeantes de SAM que incluem infeções e reativação da Doença de Still subjacente (exacerbação).

Rastreabilidade

Sempre que receber/o seu filho receber uma nova embalagem de Ilaris, é importante que anote o nome do medicamento e a data de administração, juntamente com o número do lote, e guarde esta informação num local seguro.

Crianças e adolescentes

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e AIJs:** Ilaris pode ser usado em crianças com 2 anos de idade e mais velhas.
- **Artrite gotosa:** Ilaris não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Ilaris

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Vacinas vivas: Aconselha-se que evite ser vacinado com um tipo de vacina designada por vacina vivas enquanto estiver a ser tratado com Ilaris. O seu médico pode querer verificar o seu boletim de vacinas e administrar-lhe qualquer vacina que não tenha recebido antes de iniciar o tratamento com Ilaris. Se for necessário que seja vacinada com uma vacina viva após iniciar o tratamento com Ilaris, fale com o seu médico. Uma vacina viva deve ser administrada normalmente 3 meses após a sua última injeção de Ilaris e 3 meses antes da próxima injeção.
- Medicamentos chamados inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), como por exemplo etanercept, adalimumab ou infliximab. Estes medicamentos são usados predominantemente em doenças reumáticas e autoimunes. Não devem ser usados com Ilaris porque tal pode aumentar o risco de infeções.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- Aconselha-se que deve evitar ficar grávida e que tem de usar métodos de contraceção adequados enquanto utiliza Ilaris e até 3 meses depois do último tratamento com Ilaris. É importante que informe o seu médico se estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar. O seu médico irá discutir consigo os riscos potenciais de utilizar Ilaris durante a gravidez.
- Se recebeu canacinumab enquanto esteve grávida, é importante informar o médico ou enfermeiro do seu bebé antes de qualquer vacinação. O seu bebé não deve receber vacina vivas até pelo menos 16 semanas após ter recebido a sua última dose de canacinumab antes do parto.
- Não se sabe se Ilaris passa para o leite humano. O seu médico irá discutir consigo os riscos potenciais de utilizar Ilaris antes de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento com Ilaris pode causar-lhe uma sensação de andar à roda (tonturas ou vertigens) ou cansaço intenso (astenia). Este facto deve ser tido em conta ao considerar a sua capacidade para realizar tarefas que exijam discernimento ou capacidades motoras, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. Se tiver a sensação de andar à roda ou se se sentir cansado, não conduza ou utilize quaisquer instrumentos ou máquinas até se sentir normal novamente.

3. Como utilizar Ilaris

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mantenha o seu médico informado sobre a sua doença e quaisquer sintomas antes de utilizar ou lhe ser administrado Ilaris (ver secção 2). O seu médico pode decidir atrasar ou interromper o tratamento, mas apenas se necessário.

Ilaris destina-se a ser utilizado por via subcutânea. Tal significa que é injetado através de uma agulha curta no tecido adiposo localizado imediatamente debaixo da pele.

Se tiver artrite gotosa, o seu tratamento será supervisionado por um médico especialista. Ilaris apenas deve ser administrado por um profissional de saúde.

Se tiver CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs), e tiver idade igual ou superior a 12 anos e pesar mais de 40 kg, pode injetar-se a si próprio com Ilaris após formação apropriada, ou um cuidador poderá fazê-lo por si.

Qual a quantidade de Ilaris a utilizar

Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)

A dose inicial recomendada de Ilaris é:

- *Adultos, adolescentes e crianças com 4 anos de idade ou mais velhas*
 - 150 mg para doentes que pesem mais de 40 kg
 - 2 mg/kg para doentes que pesem entre 15 kg e 40 kg
 - 4 mg/kg para doentes que pesem entre 7,5 kg e 15 kg
- *Crianças com 2 ou 3 anos de idade*
 - 4 mg/kg para doentes com um peso corporal de 7,5 kg ou mais

Ilaris é injetado a cada 8 semanas, através de uma administração única.

- Se não tiver respondido suficientemente bem ao tratamento após 7 dias, o seu médico pode considerar administrar-lhe outra dose de 150 mg ou 2 mg/kg.
- Se responder suficientemente bem à segunda dose, o seu tratamento vai ser mantido com 300 mg ou 4 mg/kg, a cada 8 semanas.
- Se não responder suficientemente bem à segunda dose, uma terceira dose de Ilaris de 300 mg ou 4 mg/kg pode ser administrada.
- Se responder suficientemente bem à terceira dose, o seu tratamento vai ser mantido com a administração de 600 mg ou 8 mg/kg, a cada 8 semanas.

Para crianças que receberam uma dose inicial de 4 mg/kg e que não responderam suficientemente bem após 7 dias, o médico poderá prescrever uma segunda dose de 4 mg/kg. Se a criança responder suficientemente bem, o tratamento pode ser continuado com uma dose de 8 mg/kg a cada 8 semanas.

Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS), síndrome de hiperimunoglobulina D (HIDS)/deficiência de mevalonato quinase (MKD) e febre familiar do Mediterrâneo (FMF)

A dose inicial recomendada de Ilaris é:

- *Adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos de idade*
 - 150 mg para doentes que pesem mais de 40 kg
 - 2 mg/kg para doentes que pesem entre 7,5 kg e 40 kg

Ilaris é injetado a cada 4 semanas através de uma administração única.

- Se não tiver respondido suficientemente bem ao tratamento após 7 dias, o seu médico pode prescrever-lhe outra dose de 150 mg ou 2 mg/kg.
- Se responder suficientemente bem a esta dose, o seu tratamento vai ser continuado com 300 mg ou 4 mg/kg a cada 4 semanas.

Doença de Still (AIJs e DSA)

A dose recomendada de Ilaris para doentes com doença de Still (DSA ou AIJs) com peso corporal de 7,5 kg e superior é de 4 mg/kg (até um máximo de 300 mg). Ilaris é injetado a cada 4 semanas em dose única.

Artrite gotosa

O seu médico discutirá consigo a necessidade de iniciar ou ajustar a terapêutica para baixar os seus níveis de ácido úrico no sangue.

A dose recomendada de Ilaris para doentes adultos com artrite gotosa é de 150 mg administrados com uma dose única no momento de uma crise de artrite gotosa.

Se necessitar de ser novamente tratado com Ilaris, e tiver tido alívio com a administração anterior, deve aguardar pelo menos 12 semanas antes da próxima administração.

Injetar Ilaris em si próprio ou injetar um doente com Ilaris

Se for um doente de idade igual ou superior a 12 anos e pesar mais de 40 kg com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJS), ou um cuidador de doente com uma destas condições, poderá administrar as injeções de Ilaris em si próprio, após formação adequada acerca da técnica correta de injeção. Os doentes adolescentes podem necessitar da supervisão de um cuidador adulto para realizar a autoinjeção.

- O doente ou cuidador e o médico devem decidir em conjunto quem irá administrar as injeções de Ilaris.
- O médico ou enfermeiro irão demonstrar como administrar as injeções de Ilaris.
- Não tente auto-administrar uma injeção caso não tenha sido recebido formação adequada ou se não tiver a certeza de como o fazer.
- Ilaris 150 mg solução injetável é fornecido numa caneta pré-cheia de utilização única, para uso individual.
- Nunca reutilize os restos da solução.

Para saber como administrar as injeções de Ilaris, por favor leia no fim deste folheto informativo a secção “Instruções para utilização da caneta SensoReady de Ilaris 150 mg”. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver quaisquer perguntas.

Durante quanto tempo utilizar Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs):** Deve utilizar Ilaris durante o período de tempo que o médico lhe disser.
- **Artrite gotosa:** Se tiver uma crise de artrite gotosa, ser-lhe-á administrada uma única dose de Ilaris. Se tiver uma nova crise, o seu médico pode considerar administrar-lhe uma nova dose de Ilaris mas não antes de 12 semanas após a dose anterior.

Se utilizar mais Ilaris do que deveria

Se acidentalmente injetar mais Ilaris do que a dose recomendada, é pouco provável que seja grave, mas deve informar o mais rapidamente possível o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Ilaris

Se tiver CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs) e se esqueceu de injetar uma dose de Ilaris, injete a próxima dose logo que se lembre. Depois, fale com o médico para discutir quando deve injetar a próxima dose. Após esta situação, deve continuar a administrar as injeções com os intervalos recomendados.

Se parar de tomar Ilaris

Parar o seu tratamento com Ilaris pode agravar a sua condição. Não pare de tomar Ilaris a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis abaixo:

- Febre que dure mais de 3 dias ou quaisquer sintomas possivelmente sugerem uma infeção grave. Estes incluem tremores, arrepios, mal-estar, perda de apetite, dores no corpo, tipicamente associados com um início súbito de doença, garganta inflamada ou úlceras na boca, tosse, expetoração dor no peito, dificuldade em respirar, dor de ouvidos, dor de cabeça ou vermelhidão localizada prolongadas, sensação de calor ou inchaço da sua pele ou inflamação do tecido conjuntivo (celulite). Estes sintomas podem ser devidos a uma infeção grave, uma infecção pouco comum (infecção oportunista) ou estar relacionado com níveis baixos de glóbulos brancos (denominado leucopenia ou neutropenia). Se considerar necessário, o seu médico pode pedir regularmente análises sanguíneas.
- Reações alérgicas com erupção cutânea e comichão e possivelmente também urticária, dificuldade em respirar ou em engolir, sentir o coração a bater (palpitações) ou tensão arterial baixa.

Outros efeitos indesejáveis de Ilaris incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Infecções de qualquer tipo. Estas podem incluir:
 - Infecções respiratórias tais como infeção no peito, gripe, garganta inflamada, corrimento nasal, nariz entupido, espirros, sensação de pressão ou dor na cara ou testa com ou sem febre (pneumonia, bronquite, gripe, sinusite, rinite, faringite, amigdalite, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior).
 - Outras infeções tais como otite, infeção na pele (celulite), dor de estômago e sensação de enjojo (gastroenterite) e dor ao urinar e urinar frequentemente, com ou sem febre (infeção do trato urinário).
- Dor abdominal superior.
- Dores articulares (artralgias).
- Diminuição dos níveis de leucócitos (leucopenia).
- Resultados anormais dos testes da função renal (diminuição da depuração renal da creatinina, - proteinúria).
- Reação no local de administração (tal como vermelhidão, inchaço, sensação de calor e comichão).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Candida – infecção fúngica vaginal (candidíase vulvovaginal).
- Sentir-se tonto, sensação de andar à roda (tonturas ou vertigens).
- Dor nas costas ou músculos.
- Sensação de fraqueza ou de muito cansaço (fadiga, astenia).
- Diminuição dos níveis de leucócitos que ajudam a prevenir a infecção (neutropenia).
- Níveis anormais de triglicéridos no sangue (alteração do metabolismo lipídico).
- Resultados anormais dos testes da função hepática (aumento das transaminases) ou níveis elevados de bilirrubina no sangue, com ou sem pele e olhos amarelos (hiperbilirrubinemia).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Azia (refluxo gastro-esofágico).
- Diminuição dos níveis de células sanguíneas que ajudam a prevenir o sangramento (plaquetas).

Informe o seu médico ou o médico da sua criança imediatamente se notar algum destes sintomas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ilaris

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento:

- se o líquido contiver partículas visíveis ou for nitidamente castanho.
- após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no rótulo da caneta, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
 - o se o medicamento tiver estado fora do frigorífico (abaixo de 30°C) durante mais de 14 dias.
- se o selo de segurança tiver sido quebrado.
- se a caneta tiver um aspeto danificado.
- se a caneta tiver caído com a tampa removida.

Manter a caneta dentro da embalagem de origem até estar pronta a utilizar para proteger da luz.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Não agitar.

Se necessário, Ilaris pode ser conservada a uma temperatura inferior a 30°C até 14 dias.

Este medicamento é apenas para utilização única.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

- Qual a composição de Ilaris
- A substância ativa é o canacinumab. Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de canacinumab em 1 ml de solução.

- Os outros componentes são: manitol, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, polissorbato 80 (ver secção 2), água para injetáveis.

Qual o aspeto de Ilaris e conteúdo da embalagem

- Ilaris apresenta-se na forma de solução injetável em caneta pré-cheia.
- A solução é límpida a opalescente. É incolor a ligeiramente castanho-amarelada. Não administre se o líquido contém partículas visíveis ou é castanho..
- Ilaris encontra-se disponível em embalagens contendo 1 caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Instruções para administração de Ilaris 150 mg caneta SensoReady

canacinumab

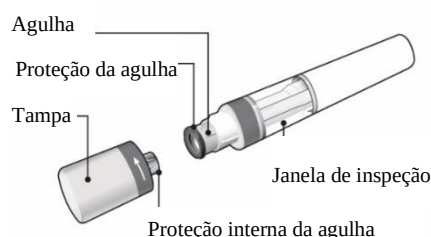


Leia TODAS as instruções até ao fim antes de injetar.

Estas instruções são para ajudá-lo a injetar corretamente a caneta SensoReady de Ilaris 150 mg.

É importante que não tente injetar-se ou ser injetado por um cuidador até que tenha sido treinado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

A caneta SensoReady de Ilaris 150 mg:



Caneta SensoReady de Ilaris 150 mg com a tampa retirada. **Não** retire a tampa até que esteja pronto para injetar.

Conserve a embalagem da caneta num frigorífico entre 2°C e 8°C e fora da vista e do alcance das crianças.

Após retirar a caneta Ilaris do frigorífico, utilize-a no prazo de 14 dias (mas o mais tardar até ao prazo de validade impresso na embalagem exterior) e não a conserve acima de 30°C. Escreva a data em que a caneta Ilaris foi retirada do frigorífico no campo de data da embalagem exterior.

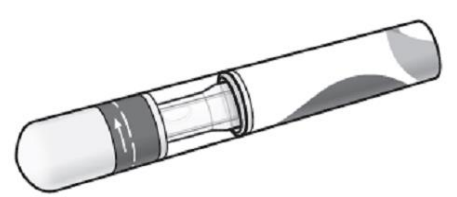
- **Não** utilize a caneta se o medicamento tiver estado fora do frigorífico (abaixo de 30°C) durante mais de 14 dias.
- **Não** utilize a caneta se o medicamento tiver sido conservado acima de 30°C.
- **Não** congele a caneta.
- Mantenha a caneta dentro da embalagem de origem até estar pronta a utilizar para proteger da luz.
- **Não** agite a caneta.
- **Não** utilize a caneta se esta tiver caído com a tampa removida.
- **Não** utilize a caneta se for sensível ao látex.

Retire a embalagem exterior que contém a caneta do frigorífico e deixe fechada durante 30 minutos para atingir a temperatura ambiente (abaixo de 30°C).

O que é necessário para a injeção

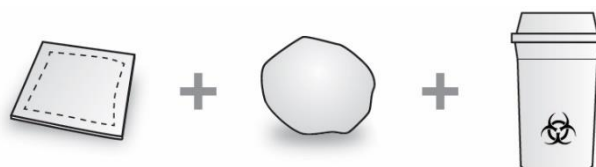
Incluído na embalagem:

- Uma caneta pré-cheia SensoReady nova e não utilizada de Ilaris 150 mg.

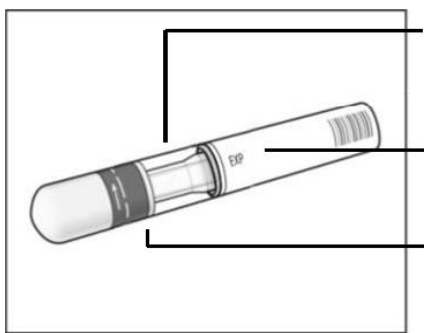


Não incluído na embalagem:

- Toalhete com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Contentor para objetos cortantes.

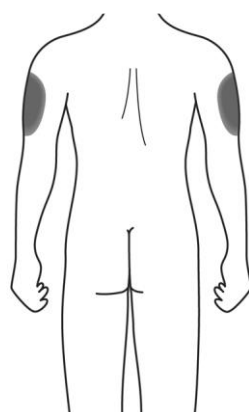
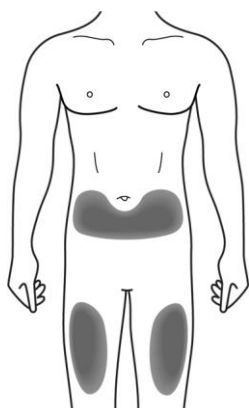


Antes da injeção



1. Verificações importantes de segurança antes de injetar:

- O líquido tem de ser límpido a opalescente. A sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado.
 - **Não** utilize a caneta se o líquido contém partículas facilmente visíveis, está turvo ou nitidamente castanho. Poderá observar uma pequena bolha de ar, o que é normal.
 - **Não** utilize a caneta se o prazo de validade expirou.
 - **Não** utilize a caneta se esta estiver fora do frigorífico durante mais de 14 dias.
 - **Não** utilize se o selo de segurança foi quebrado.
 - **Não** utilize a caneta se esta parecer danificada.
- Contacte o seu farmacêutico se a caneta falhar em alguma destas verificações.



2a. Escolha o local da injeção:

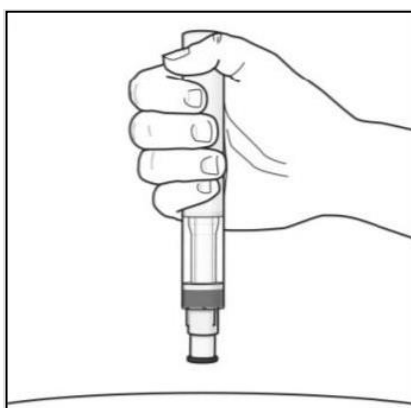
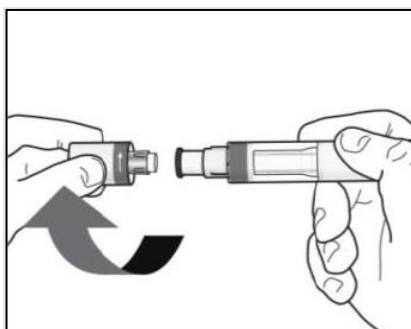
- O local recomendado é a frente das coxas. Também poderá administrar na parte inferior do abdômen, mas **não** na área de 5 centímetros à volta do umbigo
- Escolha um local diferente para cada vez que administre uma injeção a si próprio.
- **Não** injete em áreas onde a pele é suave, está ferida, vermelha, a descamar ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.

2b. Apenas para cuidadores e Profissionais de Saúde:

- Se for um cuidador ou um profissional de saúde a administrar-lhe a injeção, pode ser também administrada na parte exterior dos braços.



Injeção



3. Limpe o local da injeção:

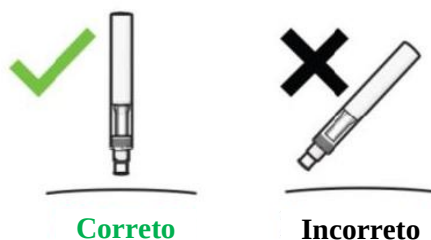
- Lave as mãos com sabão e água quente.
- Usando um movimento circular, limpe o local da injeção com o toalhete embebido em álcool. Deixe secar antes de injetar.
- **Não** sopre ou toque na área limpa antes da injeção.

4. Retire a tampa:

- Retire a tampa apenas quando estiver pronto para administrar a caneta.
- Rode a tampa na direção das setas.
- Uma vez retirada, deite fora a tampa. **Não** tente recolocar a tampa.
- Administre a caneta no período de 5 minutos após a remoção da tampa.
- Pode ver algumas gotas de solução saírem da agulha. Isto é normal.

5. Segure a caneta:

- Segure a caneta a 90 graus em relação ao local de injeção limpo.

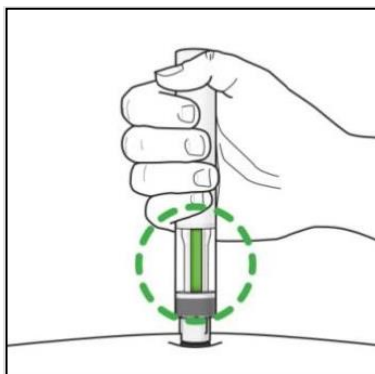
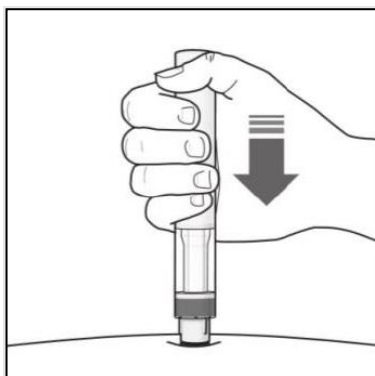


DEVE LER ISTO ANTES DA INJEÇÃO.

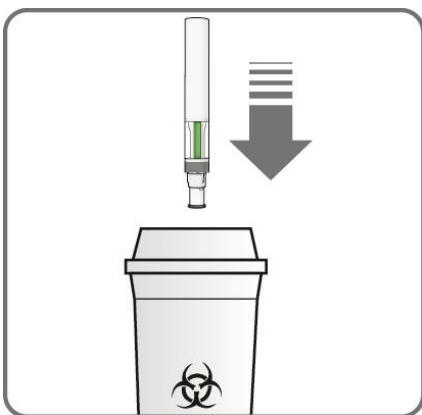
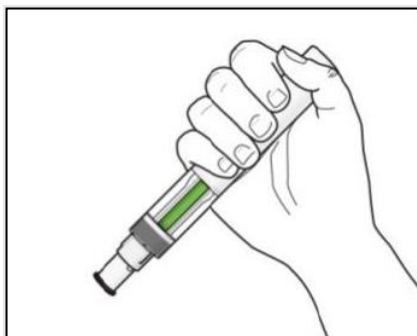
Durante a injeção irá ouvir 2 cliques altos.

O primeiro clique indica que a injeção começou. Alguns segundos depois um segundo clique irá indicar que a injeção está quase a terminar.

Deve continuar a segurar a caneta com firmeza contra a sua pele até ver um indicador verde preencher a janela e parar de se mover.



Após a injeção



6. Iniciar a injeção:

- Pressione a caneta com firmeza contra a sua pele para iniciar a injeção.
- O **primeiro clique** indica que a injeção começou.
- **Continue a segurar** a caneta com firmeza contra a sua pele.
- O **indicador verde** mostra o progresso da sua injeção.

7. Finalizar a injeção:

- Escute o **segundo clique**. Este indica que a injeção está **quase** a terminar.
- Verifique que o **indicador verde** preenche a janela e que parou de se mover.
- A caneta pode agora ser retirada.

8. Verifique que o indicador verde preenche a janela:

- Isto indica que o medicamento foi administrado. Contacte o meu médico se o indicador verde não é visível.
- Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção e segurá-la durante 10 segundos. **Não** esfregue o local da injeção. Pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

9. Eliminar a caneta pré-cheia de Ilaris 150 mg:

- Deite fora a caneta num contentor para objetos cortantes (isto é, num contentor fechado e resistente a perfurações, ou similar).
- Não tente reutilizar a caneta.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ilaris 150 mg pó para solução injetável canacinumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Para além deste folheto, receberá um cartão do doente, que contém informação de segurança importante de que necessita antes e durante o tratamento com Ilaris.

O que contém este folheto:

1. O que é Ilaris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ilaris
3. Como utilizar Ilaris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ilaris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ilaris e para que é utilizado

O que é Ilaris

Ilaris contém a substância ativa canacinumab, um anticorpo monoclonal, que pertence ao grupo de medicamentos designados inibidores das interleucinas. Bloqueia a atividade de uma substância chamada interleucina-1 beta (IL-1 beta) no organismo, que está presente com níveis aumentados em doenças inflamatórias.

Para que é utilizado Ilaris

Ilaris é utilizado para o tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- Síndromes febris periódicas:
 - síndromes periódicas associados à criopirina (CAPS),
 - síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS)
 - síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) /deficiência de mevalonato quinase (MKD)
 - febre familiar do Mediterrâneo (FMF).
- Doença de Still incluindo doença de Still do adulto (DSA) e artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs)
- Artrite gotosa

É disponibilizado abaixo mais informação acerca destas doenças.

Síndromes febris periódicas

Ilaris é indicado em adultose crianças com idade igual ou superior a 2 anos no tratamento das seguintes doenças:

- Síndromes periódicas associados à criopirina (CAPS) – é um grupo de doenças autoinflamatórias, que incluem:
 - Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
 - Doença inflamatória multissistémica de início neonatal (NOMID), também designada por síndrome neuro-cutânea-articular crónica do lactente (CINCA),
 - Formas graves da síndrome familiar autoinflamatória ao frio (FCAS) / urticária familiar ao frio (FCU) apresentando sinais e sintomas para além da erupção cutânea urticariforme induzida pelo frio.

- Síndrome periódica associado ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS)
- Síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) também conhecida como deficiência de mevalonato quinase (MKD)
- Febre familiar do Mediterrâneo (FMF): Ilaris é utilizado para tratar FMF. Ilaris pode ser administrado em combinação com colchicina, se apropriado.

Nos doentes com síndromes febris periódicas (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF), o organismo produz demasiada IL-1 beta. Tal pode causar febre, dor de cabeça, fadiga (cansaço), erupção cutânea, dores nas articulações e nos músculos. Ao bloquear a atividade da IL-1 beta, Ilaris pode melhorar estes sintomas.

Doença de Still

Ilaris é indicado em adultos, adolescentes e crianças para o tratamento da doença de Still ativa incluindo doença de Still do adulto (DSA) e artrite idiopática juvenil sistémica em doentes com 2 anos de idade e mais velhos, se outros tratamentos não tiverem atuado suficientemente bem. Ilaris pode ser usado isoladamente ou em associação com metotrexato.

A doença de Still, incluindo AIJs e DSA, é uma doença inflamatória que causa dor, aumento (edema) e inflamação de uma ou mais articulações, bem como erupção cutânea e febre. Uma proteína pró-inflamatória chamada IL-1 beta desempenha um papel importante nos processos inflamatórios da doença de Still. Ilaris bloqueia a atividade da IL-1 beta, podendo melhorar os sinais e sintomas da doença de Still.

Artrite gotosa

Ilaris é indicado em adultos para tratar sintomas de crises frequentes de artrite gotosa, se outros tratamentos não tiverem sido suficientemente eficazes.

A artrite gotosa é causada pela formação de cristais de urato. Estes cristais causam uma produção excessiva de IL-1 beta que, por sua vez pode causar dor forte súbita, vermelhidão, calor e inchaço numa articulação (o que é conhecido como crise de gota). Ao bloquear a atividade da IL-1 beta, Ilaris pode levar a uma melhoria destes sintomas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ilaris

Não utilize Ilaris

- se tem alergia ao canacinumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem, ou suspeita ter, uma infeção grave e ativa.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Ilaris no caso de alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- se sofre presentemente de alguma infeção ou se teve infeções repetidas ou uma condição, tal como nível baixo de glóbulos brancos conhecido, que o torne mais suscetível a contrair infeções.
- se tem ou alguma vez teve tuberculose ou contacto direto com uma pessoa com uma infeção tuberculosa ativa. O seu médico pode verificar que tem tuberculose utilizando um teste específico.
- se tem sinais de uma doença hepática tais como pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite, urina descolorada e fezes de cor clara.
- se necessita de fazer qualquer vacinação. Aconselha-se que evite ser vacinado com um tipo de vacina designada por vacina viva enquanto estiver a ser tratado com Ilaris (ver também “Outros medicamentos e Ilaris”).
- Este medicamento contém 0,6 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis. Os polissorbitos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho têm alguma alergia conhecida.

Contacte imediatamente o seu médico

- se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea generalizada e atípica ou descamação da pele após tomar Ilaris.
A reação cutânea grave, DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos), foi notificada raramente em associação com o tratamento com Ilaris, predominantemente em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs). Consulte imediatamente um médico se notar uma erupção cutânea generalizada e atípica, que pode ocorrer em conjunto com temperatura corporal elevada e aumento dos gânglios linfáticos.

Doença de Still

- Os doentes com Doença de Still podem desenvolver uma condição chamada Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), que pode causar risco de vida. O seu médico irá monitorizá-lo para potenciais fatores desencadeantes de SAM que incluem infeções e reativação da Doença de Still subjacente (exacerbação).

Rastreabilidade

Sempre que receber/o seu filho receber uma nova embalagem de Ilaris, é importante que anote o nome do medicamento e a data de administração, juntamente com o número do lote, e guarde esta informação num local seguro.

Crianças e adolescentes

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e AIJs:** Ilaris pode ser usado em crianças com 2 anos de idade e mais velhas.
- **Artrite gotosa:** Ilaris não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Ilaris

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Vacinas vivas: Aconselha-se que evite ser vacinado com um tipo de vacina designada por vacinas vivas enquanto estiver a ser tratado com Ilaris. O seu médico pode querer verificar o seu boletim de vacinas e administrar-lhe qualquer vacina que não tenha recebido antes de iniciar o tratamento com Ilaris. Se for necessário que seja vacinada com uma vacina viva após iniciar o tratamento com Ilaris, fale com o seu médico. Uma vacina viva deve ser administrada normalmente 3 meses após a sua última injeção de Ilaris e 3 meses antes da próxima injeção.
- Medicamentos chamados inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), como por exemplo etanercept, adalimumab ou infliximab. Estes medicamentos são usados predominantemente em doenças reumáticas e autoimunes. Não devem ser usados com Ilaris porque tal pode aumentar o risco de infeções.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- Aconselha-se que deve evitar ficar grávida e que tem de usar métodos de contraceção adequados enquanto utiliza Ilaris e até 3 meses depois do último tratamento com Ilaris. É importante que informe o seu médico se estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar. O seu médico irá discutir consigo os riscos potenciais de utilizar Ilaris durante a gravidez.
- Se recebeu canacinumab enquanto esteve grávida, é importante informar o médico ou enfermeiro do seu bebé antes de qualquer vacinação. O seu bebé não deve receber vacinas vivas até pelo menos 16 semanas após ter recebido a sua última dose de canacinumab antes do parto.
- Não se sabe se Ilaris passa para o leite humano. O seu médico irá discutir consigo os riscos potenciais de utilizar Ilaris antes de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento com Ilaris pode causar-lhe uma sensação de andar à roda (tonturas ou vertigens) ou cansaço intenso (astenia). Este facto deve ser tido em conta ao considerar a sua capacidade para realizar tarefas que exijam discernimento ou capacidades motoras, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. Se tiver a sensação de andar à roda ou se se sentir cansado, não conduza ou utilize quaisquer instrumentos ou máquinas até se sentir normal novamente.

3. Como utilizar Ilaris

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Mantenha o seu médico informado sobre a sua doença e quaisquer sintomas antes de utilizar ou lhe ser administrado Ilaris (ver secção 2). O seu médico pode decidir atrasar ou interromper o tratamento, mas apenas se necessário.

Ilaris destina-se a ser utilizado por via subcutânea. Tal significa que é injetado através de uma agulha curta no tecido adiposo localizado imediatamente debaixo da pele.

Se tiver artrite gotosa, o seu tratamento será supervisionado por um médico especialista. Ilaris apenas deve ser administrado por um profissional de saúde.

Se tiver CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs), pode injetar-se a si próprio com Ilaris após formação apropriada, ou um cuidador poderá fazê-lo por si.

Qual a quantidade de Ilaris a utilizar

Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)

A dose inicial recomendada de Ilaris é:

- *Adultos e crianças com 4 anos de idade ou mais velhas*
 - 150 mg para doentes que pesem mais de 40 kg
 - 2 mg/kg para doentes que pesem entre 15 kg e 40 kg
 - 4 mg/kg para doentes que pesem entre 7,5 kg e 15 kg
- *Crianças com 2 ou 3 anos de idade*
 - 4 mg/kg para doentes com um peso corporal de 7,5 kg ou mais

Ilaris é injetado a cada 8 semanas, através de uma administração única.

- Se não tiver respondido suficientemente bem ao tratamento após 7 dias, o seu médico pode administrar-lhe outra dose de 150 mg ou 2 mg/kg.
- Se responder suficientemente bem à segunda dose, o seu tratamento vai ser mantido com 300 mg ou 4 mg/kg, a cada 8 semanas.
- Se não responder suficientemente bem à segunda dose, uma terceira dose de Ilaris de 300 mg ou 4 mg/kg pode ser administrada.
- Se responder suficientemente bem à terceira dose, o seu tratamento vai ser mantido com a administração de 600 mg ou 8 mg/kg, a cada 8 semanas.

Para crianças que receberam uma dose inicial de 4 mg/kg e que não responderam suficientemente bem após 7 dias, o médico poderá prescrever uma segunda dose de 4 mg/kg. Se a criança responder suficientemente bem, o tratamento pode ser continuado com uma dose de 8 mg/kg a cada 8 semanas.

Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS), síndrome de hiperimunoglobulina D (HIDS)/deficiência de mevalonato quinase (MKD) e febre familiar do Mediterrâneo (FMF)

A dose inicial recomendada de Ilaris é:

- *Adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos de idade*
 - 150 mg para doentes que pesem mais de 40 kg
 - 2 mg/kg para doentes que pesem entre 7,5 kg e 40 kg

Ilaris é injetado a cada 4 semanas através de uma administração única.

- Se não tiver respondido suficientemente bem ao tratamento após 7 dias, o seu médico pode prescrever-lhe outra dose de 150 mg ou 2 mg/kg.
- Se responder suficientemente bem a esta dose, o seu tratamento vai ser continuado com 300 mg ou 4 mg/kg a cada 4 semanas.

Doença de Still (AIJs e DSA)

A dose recomendada de Ilaris para doentes com doença de Still (DSA ou AIJs) com peso corporal de 7,5 kg e superior é de 4 mg/kg (até um máximo de 300 mg). Ilaris é injetado a cada 4 semanas em dose única.

Artrite gotosa

O seu médico discutirá consigo a necessidade de iniciar ou ajustar a terapêutica para baixar os seus níveis de ácido úrico no sangue.

A dose recomendada de Ilaris para doentes adultos com artrite gotosa é de 150 mg administrados com uma dose única no momento de uma crise de artrite gotosa.

Se necessitar de ser novamente tratado com Ilaris, e tiver tido alívio com a administração anterior, deve aguardar pelo menos 12 semanas antes da próxima administração.

Injetar Ilaris em si próprio ou injetar um doente com Ilaris

Se for um doente CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJS), ou um cuidador de doente com uma destas condições, poderá administrar as injeções de Ilaris em si próprio, após formação adequada acerca da técnica correta de injeção.

- O doente ou cuidador e o médico devem decidir em conjunto quem irá administrar as injeções de Ilaris.
- O médico ou enfermeiro irão demonstrar como administrar as injeções de Ilaris.
- Não tente auto-administrar uma injeção caso não tenha sido recebido formação adequada ou se não tiver a certeza de como o fazer.
- Ilaris 150 mg pó para solução injetável é fornecido num frasco para injetáveis de utilização única, para uso individual.
- Nunca reutilize os restos da solução.

Para saber como administrar as injeções de Ilaris, por favor leia no fim deste folheto informativo a secção “Instruções para utilização”. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver quaisquer perguntas.

Durante quanto tempo utilizar Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs):** Deve utilizar Ilaris durante o período de tempo que o médico lhe disser.
- **Artrite gotosa:** Se tiver uma crise de artrite gotosa, ser-lhe-á administrada uma única dose de Ilaris. Se tiver uma nova crise, o seu médico pode considerar administrar-lhe uma nova dose de Ilaris mas não antes de 12 semanas após a dose anterior.

Se utilizar mais Ilaris do que deveria

Se acidentalmente injetar mais Ilaris do que a dose recomendada, é pouco provável que seja grave, mas deve informar o mais rapidamente possível o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Ilaris

Se tiver CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ou doença de Still (DSA ou AIJs) e se esqueceu de injetar uma dose de Ilaris, injete a próxima dose logo que se lembre. Depois, fale com o médico para discutir quando deve injetar a próxima dose. Após esta situação, deve continuar a administrar as injeções com os intervalos recomendados.

Se parar de tomar Ilaris

Parar o seu tratamento com Ilaris pode agravar a sua condição. Não pare de tomar Ilaris a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis abaixo:

- Febre que dure mais de 3 dias ou quaisquer sintomas possivelmente sugerem uma infeção grave. Estes incluem tremores, arrepios, mal-estar, perda de apetite, dores no corpo, tipicamente associados com um início súbito de doença, garganta inflamada ou úlceras na boca, tosse, expetoração dor no peito, dificuldade em respirar, dor de ouvidos, dor de cabeça ou vermelhidão localizada prolongadas, sensação de calor ou inchaço da sua pele ou inflamação do tecido conjuntivo (celulite). Estes sintomas podem ser devidos a uma infeção grave, uma infecção pouco comum (infecção oportunista) ou estar relacionado com níveis baixos de glóbulos brancos (denominado leucopenia ou neutropenia). Se considerar necessário, o seu médico pode pedir regularmente análises sanguíneas.
- Reações alérgicas com erupção cutânea e comichão e possivelmente também urticária, dificuldade em respirar ou em engolir, sentir o coração a bater (palpitações) ou tensão arterial baixa.

Outros efeitos indesejáveis de Ilaris incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Infecções de qualquer tipo. Estas podem incluir:
 - Infecções respiratórias tais como infeção no peito, gripe, garganta inflamada, corrimento nasal, nariz entupido, espirros, sensação de pressão ou dor na cara ou testa com ou sem febre (pneumonia, bronquite, gripe, sinusite, rinite, faringite, amigdalite, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior).
 - Outras infeções tais como otite, infeção na pele (celulite), dor de estômago e sensação de enjojo (gastroenterite) e dor ao urinar e urinar frequentemente, com ou sem febre (infeção do trato urinário).
- Dor abdominal superior.
- Dores articulares (artralgias).
- Diminuição dos níveis de leucócitos (leucopenia).
- Resultados anormais dos testes da função renal (diminuição da depuração renal da creatinina, - proteinúria).
- Reação no local de administração (tal como vermelhidão, inchaço, sensação de calor e comichão).

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Candida – infecção fúngica vaginal (candidíase vulvovaginal).
- Sentir-se tonto, sensação de andar à roda (tonturas ou vertigens).
- Dor nas costas ou músculos.
- Sensação de fraqueza ou de muito cansaço (fadiga, astenia).
- Diminuição dos níveis de leucócitos que ajudam a prevenir a infecção (neutropenia).
- Níveis anormais de triglicéridos no sangue (alteração do metabolismo lipídico).
- Resultados anormais dos testes da função hepática (aumento das transaminases) ou níveis elevados de bilirrubina no sangue, com ou sem pele e olhos amarelos (hiperbilirrubinemia).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Azia (refluxo gastro-esofágico).
- Diminuição dos níveis de células sanguíneas que ajudam a prevenir o sangramento (plaquetas).

Informe o seu médico ou o médico da sua criança imediatamente se notar algum destes sintomas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ilaris

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Após a mistura do medicamento (reconstituição), o medicamento deve ser usado imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, a solução deve ser armazenada no frigorífico (2°C – 8°C) e administrada em 24 horas.
- Não utilize este medicamento se verificar que a solução não é límpida a opalescente ou se contiver partículas.
- Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado após a dose ter sido injetada.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ilaris

- A substância ativa é o canacinumab. Cada frasco para injetáveis de pó contém 150 mg de canacinumab. Após reconstituição, cada ml de solução contém 150 mg de canacinumab.
- Os outros componentes são: sacarose, histidina, cloridrato mono-hidratado de histidina, polissorbato 80 (ver secção 2).

Qual o aspeto de Ilaris e conteúdo da embalagem

- Ilaris apresenta-se na forma de pó para solução injetável (150 mg num frasco para injetáveis de vidro de 6 ml).
- O pó é branco.
- Ilaris encontra-se disponível em embalagens contendo apenas um frasco para injetáveis ou embalagens múltiplas contendo quatro embalagens unitárias, cada uma das quais contendo um frasco para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Instruções de utilização de Ilaris pó para solução injetável

Por favor tenha em atenção que a preparação da injeção demora cerca de 30 minutos.
Ver também a secção 3, “Injetar Ilaris em si próprio ou injetar um doente com Ilaris”.

Leia estas instruções na totalidade antes de começar.

Preparação essencial

- Escolha um local limpo onde possa preparar e administrar a injeção.
- Lave as mãos com sabão e água.
- Verifique o prazo de validade no frasco para injetáveis e nas seringas. Não utilize após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Utilize sempre agulhas e seringas novas e não abertas. Evite tocar nas agulhas e no topo dos frascos para injetáveis.

Reúna todos os elementos necessários

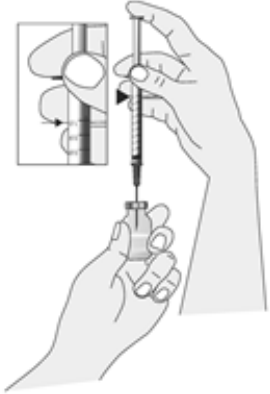
Incluídos na embalagem

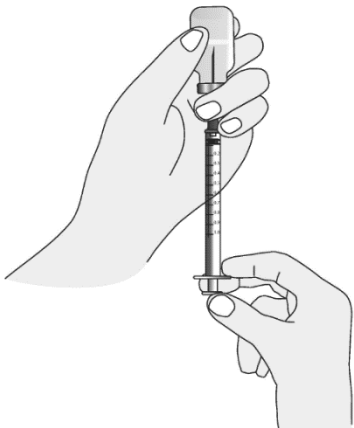
- um frasco para injetáveis de Ilaris pó para solução injetável (mantenha no frigorífico)

Não incluídos na embalagem

- um frasco para injetáveis de água para preparações injetáveis (“água”) (à temperatura ambiente)
- uma seringa de 1,0 ml
- uma agulha para reconstituição do pó (“agulha de transferência”) de calibre 18 G x 2” polegadas (50 mm)
- uma agulha para injeção (“agulha de injeção”) de calibre 27 G x 0,5” polegadas (13 mm)
- toalhetes embebidos em álcool
- toalhetes de algodão, limpos e secos
- penso adesivo
- um recipiente adequado para eliminação de agulhas usadas, seringas e frascos para injetáveis (recipiente para objetos cortantes)

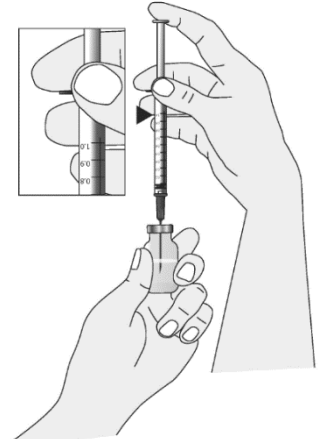
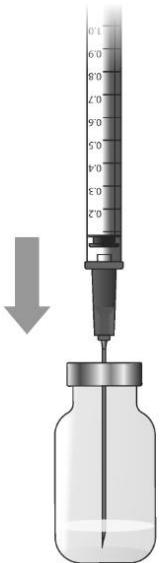
Misturar Ilaris

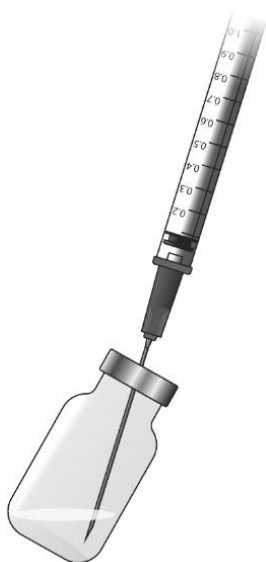
	1. Retire a cápsula do frasco para injetáveis de Ilaris e da água. Não toque nas rolhas dos frascos para injetáveis. Limpe as rolhas com o toalhete embebido em álcool. 2. Abra o invólucro que contém a seringa e a agulha de transferência (agulha de 50 mm) e coloque a agulha na seringa. 3. Remova cuidadosamente a proteção da agulha e coloque-a de lado. Puxe o êmbolo até à marca 1,0 ml, enchendo a seringa com ar. Insira a agulha no frasco para injetáveis com água através do centro da rolha de borracha. 4. Empurre suavemente o êmbolo completamente até abaixo até o ar ser injetado no frasco para injetáveis.
---	---

	5. Inverta o frasco para injetáveis e a seringa e coloque-os ao nível dos olhos. 6. Certifique-se que a extremidade da agulha está coberta pela água e puxe devagar o êmbolo da seringa até passar ligeiramente a marca do 1,0 ml. Se observar bolhas na seringa, remova-as de acordo com as instruções dadas pelo seu profissional de saúde ou farmacêutico. 7. Certifique-se que dentro da seringa está 1,0 ml de água, depois remova a agulha do frasco para injetáveis. (Vai permanecer água no frasco para injetáveis).
	8. Insira a agulha de transferência através do centro da rolha de borracha do frasco para injetáveis de Ilaris contendo pó, tendo cuidado para não tocar na agulha nem na rolha. Injete devagar a água no frasco para injetáveis de Ilaris contendo pó. 9. Remova cuidadosamente a agulha de transferência do frasco para injetáveis e tape a agulha de acordo com as instruções dadas pelo seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico.
	10. Sem tocar na rolha de borracha, rode devagar (não agite) o frasco para injetáveis num ângulo de cerca de 45 graus durante cerca de 1 minuto. Deixe repousar durante 5 minutos.

	11. Depois, inverta suavemente 10 vezes, novamente tendo cuidado para não tocar na rolha de borracha . 12. Deixe repousar durante cerca de 15 minutos à temperatura ambiente para obter uma solução límpida a opalescente. Não agite. Não utilize caso existam partículas presentes na solução. 13. Certifique-se que a solução está toda no fundo do frasco para injetáveis. Se permanecerem gotas na rolha, bata de lado no frasco para injetáveis para as retirar. A solução deve ser límpida a opalescente e não ter partículas visíveis. A solução deve ser incolor ou ter uma coloração castanho-amarelada. - Caso não seja utilizada imediatamente após a mistura, a solução deve ser armazenada no frigorífico (2°C a 8°C) e utilizada num espaço de 24 horas.
---	---

Preparação da injeção

	14. Limpe a rolha de borracha do frasco para injetáveis que contém a solução de Ilaris com um novo toalhete embebido em álcool. 15. Destape a agulha de transferência novamente. Puxe o êmbolo da seringa até à marca 1,0 ml, enchendo a seringa com ar. Insira a agulha no frasco para injetáveis da solução de Ilaris através do centro da rolha de borracha. A agulha não deve estar no líquido neste momento. Empurre suavemente o êmbolo completamente até baixo até todo o ar ser injetado no frasco para injetáveis. Não injete ar no líquido.
	16. Não inverta o frasco para injetáveis e a seringa, o frasco para injetáveis deve estar direito. Insira completamente a agulha no frasco para injetáveis até esta atingir o fundo.

	17. Incline ligeiramente o frasco para injetáveis para assegurar que a quantidade necessária de solução pode ser retirada para a seringa. 18. NOTA: A quantidade necessária depende da dose a administrar. O seu prestador de cuidados de saúde irá ensiná-lo acerca da quantidade adequada para si. 19. Empurre devagar o êmbolo da seringa até à marca correta (quantidade a administrar), enchendo a seringa com a solução de Ilaris. Se existirem bolhas de ar na seringa, remova-as de acordo com as instruções dadas pelo seu prestador de cuidados de saúde. Assegure-se que a seringa contém a quantidade adequada de solução. 20. Remova a seringa e a agulha do frasco para injetáveis. (É possível que permaneça solução no frasco para injetáveis). Torne a tapar a agulha de acordo com as instruções dadas pelo seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico. Remova a agulha de transferência da seringa. Coloque a agulha de transferência no recipiente para objetos cortantes. 21. Abra o invólucro que contém a agulha de injeção e insira-a na seringa. Coloque de parte a seringa.
---	---

Administração da injeção

	22. Escolha um local de injeção na parte superior da coxa, abdómen, na parte superior do braço ou nádegas. Não escolha uma área da pele com erupções, feridas, com nódulos negros ou com dermatite (irritação). Não injete em cicatrizes porque pode significar que pode não ter sido administrado todo o medicamento. Evite injetar numa veia. 23. Limpe o local de injeção com um novo toalhete embebido em álcool. Deixe a área secar. Destape a agulha de injeção. 24. Aperte suavemente a pele no local de administração. Segure a seringa fazendo um ângulo de 90 graus e num movimento suave único, empurre a agulha para baixo de forma a penetrar totalmente na pele .
	25. Mantenha a agulha totalmente na pele enquanto empurra devagar o êmbolo da seringa para baixo até a seringa estar vazia. Liberte a pele e puxe a agulha para fora. Elimine a agulha e a seringa no recipiente para objetos cortantes sem voltar a tapar ou a remover a agulha.

Após a injeção

	26. Não esfregue o local onde fez a injeção. Se sangrar, coloque um toallete de algodão limpo e seco sobre essa área, e pressione suavemente durante 1 ou 2 minutos, ou até parar de sangrar. Depois coloque um penso adesivo.
	27. Elimine de forma segura as agulhas e a seringa no recipiente para objetos cortantes ou de acordo com o que o seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico lhe disseram. Nunca volte a utilizar as seringas ou agulhas. 28. Elimine corretamente os frascos para injetáveis contendo a solução restante de Ilaris (caso exista), conforme indicado pelo seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Mantenha o recipiente para objetos cortantes fora do alcance das crianças. Elimine-o de acordo com o que seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico lhe disseram.