

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă

Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă în flacon

Fiecare flacon conține canakinumab 150 mg în 1 ml.

Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține canakinumab 150 mg în 1 ml.

Canakinumab este un anticorp monoclonal 100% uman produs în celulele de tip mieloma Sp2/0 la șoarece prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Soluția injectabilă conține 0,4 mg/ml polisorbit 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție injectabilă (injecție) în stilou injector (pen) preumplut (SensoReady Pen).

Soluția este limpede până la opalescentă și incoloră până la ușor galben-maronie, cu pH de aproximativ 6,5 și osmolalitate între 350 și 450 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sindroame febrile periodice

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă:

Sindroame periodice asociate cu criopirină

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA)
- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.

Sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindromului periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TNF) (TRAPS).

Sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD)

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindromului hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD).

Febră familială mediteraneană (FMF)

Ilaris este indicat pentru tratamentul febrei familiale mediteraneene (FMF). Se recomandă ca Ilaris să fie administrat în asociere cu colchicina, dacă este cazul.

De asemenea, Ilaris este indicat pentru tratamentul:

Boala Still

Ilaris este indicat pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemici. Ilaris poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu metotrexat.

Artrită gutoasă

Ilaris este indicat pentru tratamentul simptomatic al pacienților adulți cu episoade frecvente de artrită gutoasă (cel puțin 3 episoade în 12 luni anterioare) la care medicamentele antiinflamatorii nesteroideene (AINS) și colchicinele sunt contraindicate, nu sunt tolerate sau nu asigură un răspuns adecvat și la care nu sunt adecvate ciclurile repetate de corticosteroizi (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și boala Still, tratamentul trebuie inițiat și supervizat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul indicației relevante.

Pentru artrita gutoasă, medicul trebuie să aibă experiență în utilizarea produselor biologice, iar Ilaris trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății.

Doze

CAPS: Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste

Doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu CAPS este:

Adulți, adolescenți și copii ≥ 4 ani:

- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 15 kg și ≤ 40 kg
- 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală $\geq 7,5$ kg și < 15 kg

Copii cu vârsta de 2 până la < 4 ani:

4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală $\geq 7,5$ kg

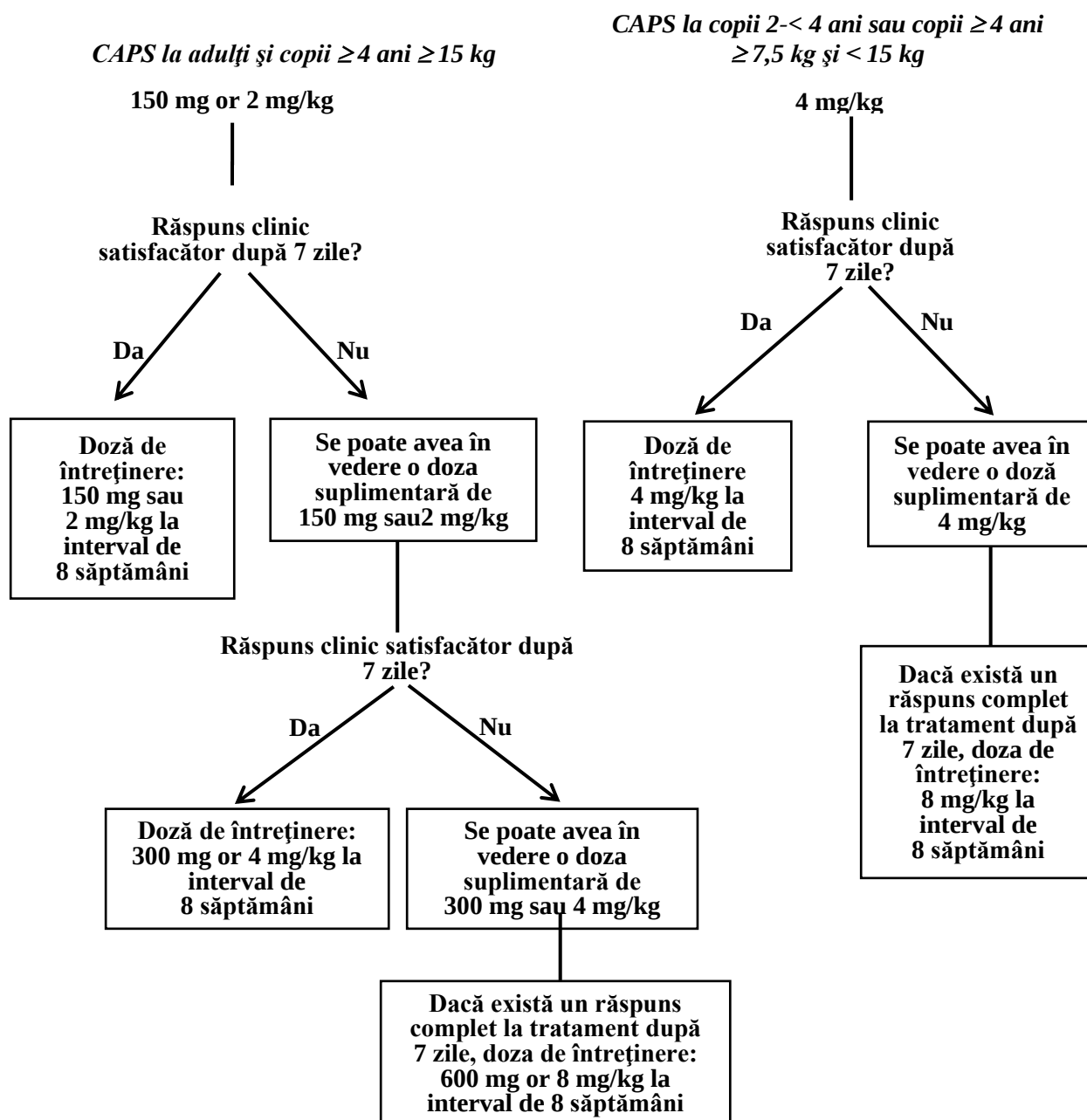
Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.

La pacienții cărora li se administrează o doză inițială 150 mg sau 2 mg/kg, dacă nu se obține niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupțiilor cutanate și a altor simptome inflamatorii generalizate) după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kg administrate la intervale de 8 săptămâni. Dacă nu a fost obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la administrarea acestei doze crescute, poate fi avută în vedere o a treia doză de canakinumab de 300 mg sau 4 mg/kg. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de

tratament cu doze crescute de 600 mg sau 8 mg/kg la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

La pacienții cu o doză inițială de 4 mg/kg, dacă nu s-a obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere o a doua doză de canakinumab 4 mg/kg. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kg la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

Experiența clinică cu privire la administrarea dozelor la intervale de mai puțin de 4 săptămâni sau la doze peste 600 mg sau 8 mg/kg este limitată.



TRAPS, HIDS/MKD și FMF: Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 și peste această vârstă

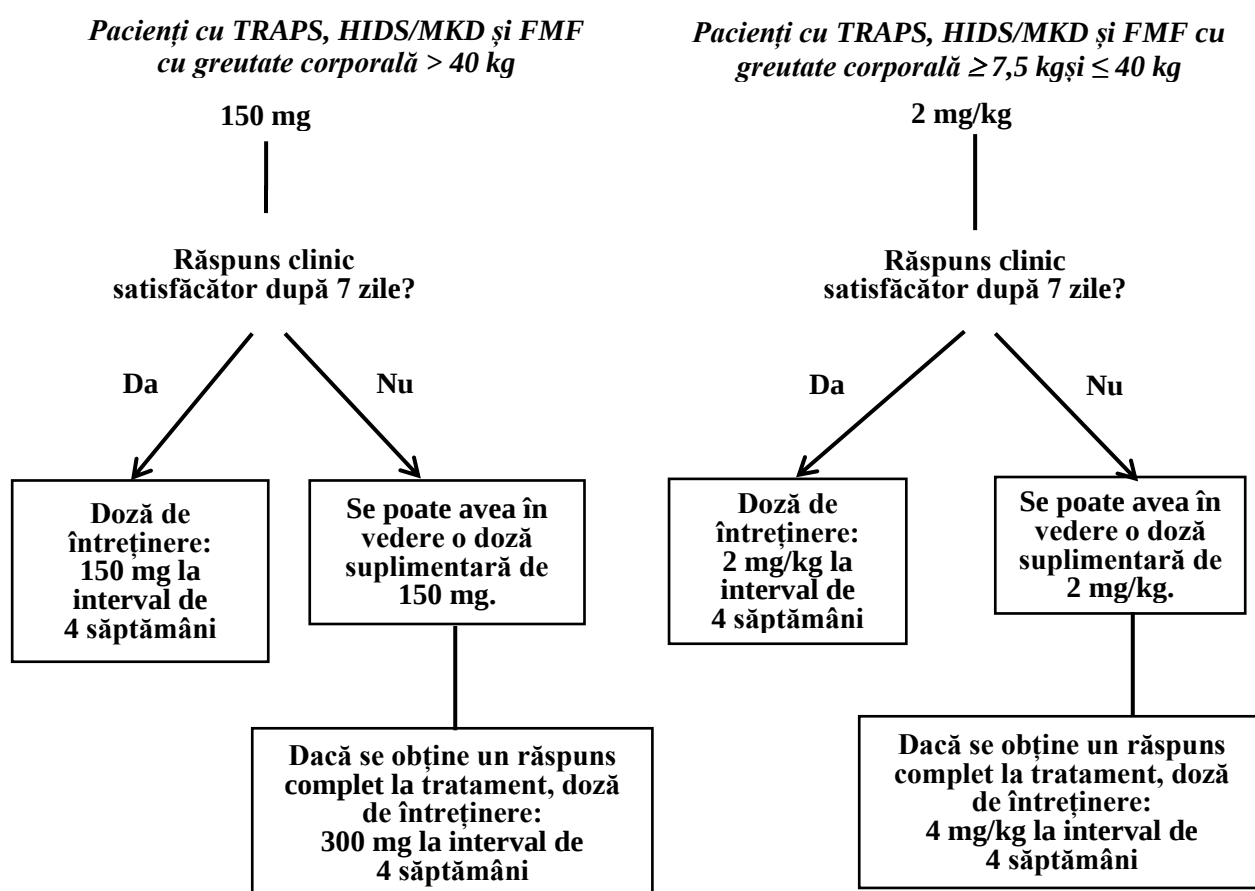
Doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF este:

- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală între $\geq 7,5$ kg și ≤ 40 kg

Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată.

Dacă nu a fost obținut un răspuns clinic satisfăcător la 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema de tratament cu doze crescute de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≤ 40 kg), administrate la interval de 4 săptămâni.

La pacienții care nu prezintă ameliorări clinice, se recomandă ca medicul curant să reevalueze administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab.



Boala Still (SJIA și BSDA)

Doza recomandată de canakinumab la pacienții cu boala Still, cu o greutate corporală de $\geq 7,5$ kg, este de 4 mg/kg (până la maximum 300 mg) administrată la interval de patru săptămâni prin injecție subcutanată. La pacienții care nu prezintă ameliorări clinice, se recomandă ca medicul curant să reevalueze tratamentul continuu cu canakinumab.

Artrita gutoasă

Tratamentul hiperuricemiei cu terapie adecvata de reducere a uraților trebuie instituit sau optimizat (TRU). Canakinumab trebuie utilizat ca terapie la cerere pentru tratarea episoadelor de artrită gutoasă.

Doza recomandată de canakinumab la pacienții adulți cu artrită gutoasă este de 150 mg administrată subcutanat în doză unică în timpul unui episod. Pentru un efect maxim, se recomandă administrarea canakinumab cât mai curând posibil după instalarea unui episod de artrită gutoasă.

Se recomandă ca pacienții care nu răspund la tratamentul inițial să nu fie tratați din nou cu canakinumab. La pacienții care răspund la tratament și necesită repetarea tratamentului, trebuie să existe un interval de cel puțin 12 săptămâni înainte de administrarea unei noi doze de canakinumab (vezi pct. 5.2).

Doze omise

Dacă este omisă o doză la pacienții cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (AOSD sau SJIA), aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, fără a aștepta până la următoarea doză programată. Dozele ulterioare trebuie administrate la intervalele recomandate.

Grupe speciale de populație

Copii și adolescenți

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF

Siguranța și eficacitatea canakinumab la pacienții cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF, cu vârsta de 2 ani și peste nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

SJIA

Siguranța și eficacitatea canakinumab la pacienții cu SJIA cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Artrita gutoasă

Canakinumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul artritei gutoase.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Canakinumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Totuși, experiența clinică la astfel de pacienți este limitată.

Cardul Pacientului

Toți medicii care prescriu Ilaris trebuie să cunoască RCP-ul și să informeze pacienții/apartinătorii cu privire la Cardul pacientului, care explică ce trebuie să facă aceștia în cazul în care prezintă orice simptom de infecție sau sindrom de activare macrofagică (SAM) sau în cazul vaccinărilor anterioare tratamentului. Medicul va furniza Cardul pacientului fiecărui pacient/apartinător.

Mod de administrare

Pentru administrarea subcutanată.

Locurile adecvate pentru injectare sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a brațului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injectare, de fiecare dată când se administrează o injecție, pentru a evita apariția durerii. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate și zonele cu echimoze sau acoperite de erupții cutanate tranzitorii. Trebuie evitată injectarea în țesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab.

Flacon

Fiecare flacon este pentru administrare unică, la un singur pacient, pentru administrarea unei doze unice.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și boala Still (AOSD și SJIA)

După o instruire adecvată privind tehnica corectă de injectare, pacienții sau persoanele care au grijă de aceștia lor pot administra singuri canakinumab, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, împreună cu monitorizare medicală, după cum este necesar (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

Stilou injector (pen) preumplut

Stiloul nu trebuie agitat.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut este destinat unei singure utilizări, la un singur pacient, pentru o singură doză.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și boala Still (AOSD și SJIA)

După o instruire adecvată în tehnica corectă de injectare, pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste și cu greutatea peste 40 kg sau persoanele care au grijă de aceștia pot injecta canakinumab, dacă medicul stabilește că este adecvat și cu urmărire medicală, după cum este necesar. Pacienții adolescenți pot necesita supravegherea unui persoane adulte pentru autoinjectare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Canakinumab este asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Pacienții trebuie monitorizați atent, pentru detectarea semnelor și simptomelor infecțiilor în timpul și după tratamentul cu canakinumab (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării canakinumab la pacienți cu infecții, antecedente de infecții recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispune la infecții.

Tratamentul CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și bolii Still (SJIA și BSDA)

Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat sau continuat la pacienții cu infecții active care necesită intervenție medicală.

Tratamentul artritei gutoase

Canakinumab nu trebuie administrat în timpul unei infecții active.

Utilizarea concomitentă de canakinumab cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (FNT) nu este recomandată, din cauză că poate crește riscul de infecții grave (vezi pct. 4.5).

Au fost raportate cazuri izolate de infecții neobișnuite sau oportuniste (inclusiv aspergiloză, infecții micobacteriene atipice, herpes zoster) pe durata tratamentului cu canakinumab. Relația cauzală dintre canakinumab și aceste evenimente nu poate fi exclusă.

Screening pentru tuberculoză

La aproximativ 12% dintre pacienții cu CAPS la care s-a efectuat testul cutanat PPD (derivat proteic purificat) în cadrul studiilor clinice, testarea ulterioară a dus la un rezultat pozitiv în timpul tratamentului cu canakinumab, fără a exista dovezi clinice de infecție latentă sau activă cu tuberculoză.

Nu se cunoaște dacă administrarea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1), cum este canakinumab, crește riscul de reactivare a tuberculozei. Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienții adulți, se recomandă ca această evaluare să includă o anamneză detaliată. Se recomandă efectuarea unor teste de screening adecvate (de exemplu, test cutanat la tuberculină, test de eliberare de interferon gamma sau radiografie toracică) la toți pacienții (pot fi aplicabile recomandările locale). Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu canakinumab și după oprirea acestuia. Toți pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă apar semnele sau simptomele de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, temperatură subfebrilă) în timpul tratamentului cu canakinumab. În cazul conversiei de la un rezultat negativ la unul pozitiv al testului PPD, mai ales la pacienții cu risc mare, pot fi luate în considerare testele alternative de screening pentru infecția cu tuberculoză.

Neutropenie și leucopenie

Frecvent, s-au observat apariția neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] $< 1,5 \times 10^9/l$) și leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat la pacienții cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 1 până la 2 luni. În cazul terapiei cronice sau repetate, se recomandă, de asemenea, evaluarea periodică a numărului de leucocite în timpul tratamentului. Dacă la un pacient apare neutropenie sau leucopenie, numărul de leucocite trebuie strict monitorizat și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Neoplazii

Au fost raportate neoplazii la pacienții tratați cu canakinumab. Nu se cunoaște riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară. În timpul programului de dezvoltare clinică a canakinumab nu au fost raportate reacții anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2 600 pacienți. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobișnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus (vezi pct. 4.3).

Funcție hepatică

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri tranzitorii și asimptomatice de creștere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei (vezi pct. 4.8).

Vaccinări

Nu există date disponibile privind riscul transmisiei secundare a infecției prin vaccinuri vii (atenuate) la pacienți cărora li se administrează canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile (vezi pct. 4.5).

Înainte de inițierea terapiei cu canakinumab, se recomandă ca pacienților adulți, copii și adolescenți să li se administreze toate vaccinurile, după caz, incluzând vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat (vezi pct. 4.5).

Mutație a genei NLRP3 la pacienții cu CAPS

Experiența clinică la pacienții cu CAPS fără mutație confirmată la nivelul genei NLRP3 este limitată.

Sindrom de activare macrofagică la pacienții cu boala Still (*SJIA* și *BSDA*)

Sindromul de activare macrofagică (MAS) este o tulburare cunoscută, cu potențial letal, care poate apărea la pacienții cu afecțiuni reumatice, mai ales boala Still. Dacă apare sau este suspectată MAS, evaluarea și tratamentul trebuie începute cât mai repede posibil. Medicii trebuie să fie atenți la simptome ale infecției sau agravarea bolii Still, deoarece acestea sunt factori cunoscuți care declanșează MAS. Pe baza experienței provenite din studii clinice, canakinumab nu pare să crească incidența MAS la pacienți cu boala Still, cu toate acestea, nu se poate ajunge la o concluzie definitivă.

Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)

Reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) a fost rareori raportată la pacienții tratați cu Ilaris, apărând în special la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIs). Pacienții cu sindrom DRESS pot necesita spitalizare, întrucât această afecțiune poate fi letală. Dacă sunt prezente semne și simptome de sindrom DRESS și nu poate fi stabilită o altă etiologie, administrarea Ilaris nu trebuie reluată și trebuie luat în considerare un alt tratament.

Conținutul de polisorbata 80

Acest medicament conține 0,4 mg de polisorbata 80 în fiecare 1 ml de soluție injectabilă. Polisorbata pot provoca reacții alergice. Pacientul/apartinătorul trebuie să fie instruit să informeze medicul dacă prezintă alergii cunoscute sau în cazul în care copilul său are alergii cunoscute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile dintre canakinumab și alte medicamente nu au fost investigate în studii formale.

O incidență crescută a infecțiilor grave a fost asociată cu administrarea unui alt blocant IL-1 în asociere cu inhibitori ai FNT. Utilizarea canakinumab cu inhibitori ai FNT nu este recomandată, pentru că acest lucru poate crește riscul de infecții grave.

Acțiunea enzimelor hepatice CYP450 poate fi suprimată de citokinele care stimulează inflamația cronică, cum este interleukină-1-beta (beta IL-1). Astfel, acțiunea CYP450 poate fi inversată atunci când se introduce terapia care inhibă puternic citokinele, cum este tratamentul cu canakinumab. Acest lucru are relevanță clinică pentru substraturile CYP450, cu indice terapeutic îngust; în aceste cazuri doza este ajustată individual. La inițierea administrării de canakinumab, la pacienții tratați cu acest tip de medicament se recomandă monitorizarea efectului terapeutic sau a concentrației plasmatice a substanței active, iar doza individuală de medicament trebuie ajustată, după cum este necesar.

Nu sunt disponibile date privind efectele vaccinării cu vaccin viu sau ale transmisiei secundare a infecției prin vaccinuri vii la pacienții tratați cu canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile. În cazul în care este indicată vaccinarea cu vaccinuri vii după inițierea tratamentului cu canakinumab, se recomandă păstrarea unui interval de timp de cel puțin 3 luni între ultima administrare de canakinumab și utilizarea următoarei doze (vezi pct. 4.4).

Rezultatele unui studiu la subiecți adulți sănătoși au demonstrat faptul că o doză unică de canakinumab 300 mg nu a afectat inducerea și persistența răspunsurilor anticorpilor după vaccinarea cu vaccinul antigripal sau antimeningococic pe bază de proteine glicozilate.

Rezultatele unui studiu deschis, cu durata de 56 săptămâni, la pacienții cu CAPS, cu vârsta de 4 ani și sub această vârstă, au demonstrat faptul că toți pacienții cărora li s-au administrat vaccinurile non-vii, standard ale copilăriei, au dezvoltat niveluri de protecție ale anticorpilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Se recomandă femeilor să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu canakinumab și timp de până la 3 luni după administrarea ultimei doze.

Sarcina

Există un număr limitat de date cu privire la utilizarea canakinumabului la gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive, directe sau indirecte, cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul pentru făt/mamă. Ca urmare, se recomandă ca gravidele sau femeile care vor să rămână gravide să fie tratate numai după o evaluare detaliată a raportului beneficiu/risc.

Studiile la animale indică faptul că substanța activă canakinumab traversează placenta și poate fi detectată la făt. Nu sunt disponibile date la om, dar canakinumab este o imunoglobulină din clasa G (IgG1), prin urmare, este de așteptat să aibă loc transferul transplacentar la om. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fapt. Cu toate acestea, nu este recomandată administrarea vaccinurilor vii la nou-născuții expuși la canakinumab *in utero* timp de 16 săptămâni de la ultima doză de canakinumab administrată mamei înainte de naștere. Se recomandă ca femeile cărora li s-a administrat canakinumab în timpul sarcinii să fie instruite să informeze profesionistul din domeniul sănătății înainte de administrarea oricăror vaccinuri la nou-născut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă canakinumab este excretat în laptele matern. Ca urmare, se recomandă ca decizia privind alăptarea în timpul terapiei cu canakinumab să fie luată numai după o evaluare detaliată a raportului beneficiu/risc.

Studiile la animale au arătat că un anticorp murin anti-murin beta IL-1 nu determină efecte adverse asupra dezvoltării puilor de șoarece alăptați și că acest anticorp le-a fost transferat prin lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii formale privind potențialul efect al canakinumab asupra fertilității la om. Canakinumab nu a avut niciun efect asupra parametrilor fertilității masculine la maimuțele *C. jacchus*. Un anticorp murin anti-murin beta IL-1 nu a avut efecte adverse asupra fertilității șoarecilor masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ilaris are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Tratamentul cu Ilaris poate duce la amețeli/vertij sau astenie (vezi pct. 4.8) Pacienții care prezintă astfel de simptome în timpul tratamentului cu Ilaris trebuie să aștepte vindecarea completă a acestuia, înainte de a efectua activități care necesită judecată sau abilități motorii.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost infecții, predominant la nivelul căilor respiratorii superioare. Nu s-a observat niciun impact asupra tipului sau frecvenței reacțiilor adverse la administrarea tratamentului pe termen lung.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la Ilaris la pacienții tratați cu canakinumab (vezi pct. 4.3 și 4.4).

La pacienții tratați cu canakinumab au fost raportate infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt grupate după categoria de frecvență, cele mai frecvente fiind menționate primele. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Listă tabelară a reacțiilor adverse

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Indicații: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artrită gutoasă
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii (inclusiv pneumonie, bronșită, gripă, infecție virală, sinuzită, rinită, faringită, amigdalită, rinofaringită, infecție a căilor respiratorii superioare) Infecție auriculară Celulită Gastroenterită Infecție a căilor urinare
Frecvente	Candidoză vulvovaginală
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală/vertij
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Durere în partea superioară a abdomenului ¹
Mai puțin frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Reacție la locul de injectare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie ¹
Frecvente	Durere musculo-scheletică ¹ Dorsalgie ²
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Fatigabilitate/astenie ²
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Scădere a valorilor clearance-ului creatininei ^{1,3} Proteinurie ^{1,4} Leucopenie ^{1,5}
Frecvente	Neutropenie ⁵
Mai puțin frecvente	Număr scăzut de plachete ⁵
¹ În SJIA ² În artrita gutoasă ³ Pe baza estimării clearance-ului creatininei, cele mai multe au fost tranzitorii. ⁴ Cele mai multe au reprezentat urme tranzitorii până la 1+ rezultat pozitiv la testul de prezență a proteinelor în urină efectuat cu bandă reactivă. ⁵ A se vedea alte informații de mai jos.	

Boala Still (SJIA și BSDA)

Analiză centralizată SJIA și BSDA

Un total de 445 pacienți cu SJIA, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 20 ani, au utilizat canakinumab în studii clinice, inclusiv 321 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 12 ani, 88 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 16 ani și 36 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 16 și sub 20 ani. O analiză centralizată a tuturor pacienților cu SJIA a evidențiat faptul că, în subgrupa de pacienți adolescenți și adulți tineri, diagnosticați cu SJIA, cu vârsta cuprinsă între 16 și sub 20 ani, profilul de siguranță al canakinumab a corespuns cu observațiile provenite de la pacienții cu SJIA cu vârsta sub 16 ani. Profilul de siguranță al canakinumab la pacienții cu BSDA într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GDE01T) la 36 pacienți adulți (cu vârsta cuprinsă între 22 și 70 ani) a fost similar celui observat la pacienții cu SJIA.

Descrierea reacții adverse selectate

Date obținute pe termen lung și anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator la pacienții cu CAPS

În timpul studiilor clinice cu canakinumab la pacienții cu CAPS, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile și trombocite a scăzut.

La pacienții cu CAPS au fost observate rar creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor.

La pacienții cu CAPS tratați cu canakinumab, au fost observate creșteri asimptomatice și ușoare ale bilirubinemiei, fără creșteri concomitente ale valorilor serice ale transaminazelor.

În cadrul studiilor deschise, pe termen lung, cu creștere a dozei, reacții ca infecțiile (gastroenterită, infecție a căilor respiratorii, infecție a căilor respiratorii superioare), vărsături și amețeli au fost mai frecvent raportate în cadrul grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kg decât în alte grupuri.

Valori anormale ale rezultatelor analizelor de laborator la pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF

Neutrofile

Deși scăderi $\geq$ grad 2 ale numărului de neutrofile au apărut la 6,5% dintre pacienți (frecvente) și scăderi de grad 1 au apărut la 9,5% dintre pacienți, scăderile au fost, în general, tranzitorii și infecția asociată cu neutropenie nu a fost identificată ca reacție adversă.

Plachete

Deși scăderi ale numărului de plachete ($\geq$ grad 2) au apărut la 0,6% dintre pacienți, hemoragia nu a fost identificată ca reacție adversă. Scăderea ușoară și trecătoare de grad 1 a numărului de plachete a avut loc la 15,9% dintre pacienți, fără evenimente adverse asociate de tip hemoragie.

Anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator la pacienții cu SJIA

Hematologie

Per total, în cadrul programului SJIA, scăderi tranzitorii ale numărului de leucocite (WBC) $\leq 0,8 \times$ LNI au fost raportate la 33 pacienți (16,5%).

Per total, în cadrul programului SJIA, scăderile tranzitorii ale numărului absolut de neutrofile (NAN) la sub $1 \times 10^9/l$ au fost raportate la 12 pacienți (6,0%).

Per total, în cadrul programului SJIA, au fost observate scăderi tranzitorii ale numărului de trombocite ($< LNI$) la 19 pacienți (9,5%).

ALT/AST

Per total, în cadrul programului SJIA, s-au raportat valori mari ale ALT și/sau AST $> 3 \times$ limita normală superioară (LNS) la 19 pacienți (9,5%).

Anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator la pacienții cu artrită gutoasă

Hematologie

A fost raportat un număr scăzut de leucocite (WBC) $\leq 0,8 \times$ limita normală inferioară (LNI) la 6,7% dintre pacienții tratați cu canakinumab comparativ cu 1,4% tratați cu triamcinolon acetonid. Scăderea numărului absolut de neutrofile (NAN) la sub $1 \times 10^9/l$ a fost raportată la 2% dintre pacienții din studiile comparative. De asemenea, au fost observate cazuri izolate de număr absolut de neutrofile sub $0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4).

Au fost observate scăderi ușoare ($< LNI$ și $> 75 \times 10^9/l$) și tranzitorii ale numărului de trombocite cu o incidență mai mare (12,7%) la administrarea canakinumab în cadrul studiilor clinice activ-controlate față de comparator (7,7%) la pacienții cu artrită gutoasă.

Acid uric

Au fost observate creșteri tranzitorii ale concentrațiilor de acid uric (0,7 mg/dl la 12 săptămâni și 0,5 mg/dl la 24 săptămâni) după administrarea tratamentului cu canakinumab în cadrul studiilor comparative privind artrita gutoasă. În cadrul unui alt studiu, nu au fost observate creșteri ale concentrațiilor de acid uric în rândul pacienților care au început terapia cu TRU. Nu au fost observate creșteri ale concentrațiilor acidului uric în cadrul studiilor clinice la grupele de pacienți fără artrită gutoasă (vezi pct. 5.1).

ALT/AST

Au fost observate creșteri reduse medii și mediane ale alanin transaminazelor (ALT) de 3,0 U/l, respectiv 2,0 U/l și ale aspartat transaminazelor (AST) de 2,7 U/l, respectiv 2,0 U/l față de valoarea inițială până la sfârșitul studiului la grupurile în care s-a administrat canakinumab comparativ cu grupul(urile) în care s-a administrat triamcinolon acetonid. Cu toate acestea, incidența modificărilor semnificative din punct de vedere clinic ($\geq 3x$ limita normală superioară) a fost mai mare pentru pacienții tratați cu triamcinolon acetonid (2,5% atât pentru AST, cât și pentru ALT) comparativ cu pacienții tratați cu canakinumab (1,6% pentru ALT și 0,8% pentru AST).

Trigliceride

În studiile activ-controlate, privind artrita gutoasă, a existat o creștere medie a concentrațiilor trigliceridelor de 33,5 mg/dl la pacienții tratați cu canakinumab comparativ cu o scădere modestă de -3,1 mg/dl la administrarea triamcinolon acetonei. Incidența pacienților care au prezentat creșteri ale valorilor trigliceridelor $> 5x$ limita normală superioară (LNS) a fost de 2,4% la administrarea canakinumab și de 0,7% la administrarea triamcinolon acetonei. Semnificația clinică a acestei observații este necunoscută.

Date pe termen lung din studiul observațional

Un număr total de 243 pacienți cu CAPS (85 pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 2 până la ≤ 17 ani și 158 pacienți adulți cu vârsta ≥ 18 ani) au fost tratați cu canakinumab în practica clinică de rutină, aceștia fiind incluși într-un studiu tip registru pe termen lung (medie de 3,8 ani de expunere la canakinumab). Profilul de siguranță al canakinumab observat după tratamentul pe termen lung, în acest cadru, a corespuns celui observat în studiile intervenționale efectuate la pacienții cu CAPS.

Copii și adolescenți

În studiile intervenționale au fost incluși 80 pacienți copii și adolescenți cu CAPS (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani) cărora li s-a administrat canakinumab. Per total, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește profilul de siguranță și tolerabilitate al canakinumab la pacienți copii și adolescenți comparativ cu populația generală cu CAPS (care a inclus pacienți adulți și copii, N=211), inclusiv frecvența și severitatea generale ale episoadelor infecțioase. Infecțiile căilor respiratorii superioare au fost infecțiile cel mai frecvent raportate.

Suplimentar, 6 pacienți copii cu vârsta sub 2 ani au fost evaluați în cadrul unui studiu clinic deschis, de mici dimensiuni. Profilul de siguranță al canakinumab a părut similar celui al pacienților cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă.

La 102 pacienți cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF (cu vârsta cuprinsă între 2-17 ani) li s-a administrat canakinumab într-un studiu cu durată de 16 săptămâni. Per total, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește profilul de siguranță și tolerabilitate al canakinumab la pacienții copii și adolescenți, comparativ cu populația generală.

Pacienți vârstnici

Nu există nicio diferență semnificativă în cadrul profilului de siguranță, observată la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența raportată privind supradozajul este limitată. În primele studii clinice, la pacienții și voluntarii sănătoși s-au administrat doze de 10 mg/kg, intravenos sau subcutanat, fără dovezi de toxicitate acută.

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC08

Mecanism de acțiune

Canakinumabul este un anticorp monoclonal 100% uman anti-interleukină-1 beta (beta IL-1) al izotopului IgG1/κ. Canakinumabul se leagă cu afinitate mare și specifică de beta IL-1 umană și neutralizează activitatea biologică a beta IL-1 umane prin blocarea interacțiunii acestuia cu receptorii IL-1, împiedicând astfel activarea genei induse de beta IL-1 și producerea mediatorilor inflamației.

Efecte farmacodinamice

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF

În studiile clinice, la pacienții cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF care prezintă o supraproducție necontrolată de beta IL-1 s-a demonstrat un răspuns rapid și susținut la terapia cu canakinumab, adică parametri de laborator, cum sunt concentrațiile plasmatice mari de proteină C-reactivă (PCR) și amiloid plasmatic A (APA), numărul mare de neutrofile și trombocite și leucocitoza, revin rapid în limita valorilor normale.

Boala Still (SJIA și BSDA)

Boala Still cu debut la vârsta adultă și artrita idiopatică juvenilă sistemică sunt afecțiuni autoinflamatorii grave, cauzate de imunitatea înăscută prin intermediul citokinelor pro-inflamatorii, dintre care esențială este IL-1-beta.

Caracteristicile frecvente ale SJIA și BSDA includ febră, erupții cutanate tranzitorii, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, poliserozită și artrită. Tratamentul cu canakinumab a determinat îmbunătățirea rapidă și susținută a caracteristicilor atât articulare, cât și sistemice ale SJIA, cu scăderea semnificativă a numărului de articulații inflamate, dispariția imediată a febrei și reducerea reactanților fazei acute la majoritatea pacienților (vezi Eficacitate și siguranța clinică).

Artrită gutoasă

Un episod de artrită gutoasă este cauzat de cristalele de urat (urat monosodic monohidrat) la nivelul articulațiilor și țesuturilor adiacente care activează celulele macrofage rezidente pentru a produce IL-1 beta prin intermediul complexului “NALP3 inflammasome”. Activarea macrofagelor și supraproducția concomitentă de IL-1 beta conduce la un răspuns inflamator dureros acut. Alți activatori ai sistemului

imunitar înăscut, cum sunt agoniștii endogeni ai receptorilor toll-like, pot contribui la activarea transcripțională a genei IL-1 beta, declanșând episodul de artrită gutoasă. În urma tratamentului cu canakinumab, markerii inflamatorii PCR sau SAA și semnele inflamației acute (de exemplu, durere, edem, eritem) de la nivelul articulației afectate dispar rapid.

Eficacitate și siguranță clinică

CAPS

Eficacitatea și siguranța canakinumab au fost demonstrate la un total de 211 pacienți adulți și copii și adolescenți, cu diverse grade de severitate a bolii și fenotipuri de CAPS diferite (incluzând FCAS/FCU, MWS și NOMID/CINCA). Numai pacienții cu mutație NLRP3 confirmată au fost incluși în studiul pivot.

În studiul faza I/II, tratamentul cu canakinumab a avut o acțiune cu debut rapid, cu dispariția sau ameliorarea semnificativă din punct de vedere clinic a simptomelor în decurs de o zi de la administrare. Parametri de laborator, cum sunt concentrațiile plasmatice mari de PCR și APA, numărul mare de neutrofile și trombocite, au revenit rapid în limita valorilor normale, în decurs de câteva zile de la administrarea injectabilă de canakinumab.

Studiul pivot a constatat într-un studiu multi-centric cu durata de 48 de săptămâni, constituit din trei părți, adică o perioadă de studiu deschis cu durata de 8 săptămâni (Partea I), o perioadă de studiu randomizat, dublu-orb și controlat placebo, cu durata de 24 săptămâni și posibilitate de retragere din studiu (Partea II), urmată de o perioadă de studiu deschis cu durata de 16 săptămâni (Partea III). Scopul studiului a fost de a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea canakinumab (150 mg sau 2 mg/kg la intervale de 8 săptămâni) la pacienții cu CAPS.

- Partea I: la 97% dintre pacienți a fost observat un răspuns clinic și serologic complet la canakinumab (definit ca și combinație între evaluarea globală a medicului privind boala autoimună inflamatorie și bolile cutanate $\leq$ minim și valorile PCR sau APA < 10 mg/litru), care a apărut în decurs de 7 zile de la începerea tratamentului. În evaluarea medicului, au fost observate îmbunătățiri semnificative cu privire la evoluția afecțiunii autoimune inflamatorii: evaluarea globală privind evoluția afecțiunii autoimune inflamatorii, evaluarea bolii cutanate (erupții cutanate de tip urticarian), artralgie, mialgie, cefalee/migrenă, conjunctivită, oboseală/stare generală de rău, evaluarea altor simptome aferente și evaluarea simptomelor de către pacient.
- Partea II: în perioada cu posibilitate de retragere din studiul pivot, criteriul principal final de evaluare a fost definit ca fiind proporția de pacienți cu o revenire/acutizare a bolii; niciunul (0%) dintre pacienții cărora li s-a administrat randomizat canakinumab nu au prezentat o acutizare a bolii, comparativ cu 81% dintre pacienți cărora li s-a administrat randomizat placebo.
- Partea III: pacienți cărora li s-a administrat placebo în Partea II care au prezentat o acutizare a bolii, au revenit în studiu, iar după ce au fost introduși în studiul deschis cu canakinumab răspunsul clinic și serologic s-a menținut.

Tabelul 2 Rezumat privind eficacitatea în cadrul studiului pivot de fază III, perioada placebo controlată cu posibilitate de retragere din studiu (Partea II)

Studiul pivot de fază III, perioada placebo controlată cu posibilitate de retragere din studiu (Partea II)			
	Canakinumab N=15 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Valoare p
Criteriul principal final de evaluare (acutizare)			
Proporția de pacienți cu acutizare a bolii în Partea II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Markeri ai inflamației*			
Proteină C reactivă, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amiloid plasmatic A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modificare medie (mediană) de la începutul Părții II			

Au fost efectuate două studii deschise, pe termen lung, de fază III. Unul a fost un studiu privind siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea canakinumab la pacienții cu CAPS. Durata totală a tratamentului a variat între 6 luni și 2 ani. Celălalt studiu a fost un studiu deschis privind canakinumab pentru a evalua eficacitatea și siguranța la pacienții japonezi cu CAPS, timp de 24 de săptămâni, cu o extensie de până la 48 de săptămâni. Obiectivul principal a fost evaluarea proporției de pacienți care nu a prezentat recidiva bolii în săptămâna 24, inclusiv pacienții a căror doză a fost mărită.

În cadrul analizei centralizate privind eficacitatea pentru aceste două studii, 65,6% dintre pacienții care nu au fost tratați anterior cu canakinumab au obținut un răspuns complet la administrarea unei doze de 150 mg sau 2 mg/kg, în timp ce 85,2% dintre pacienți au obținut un răspuns complet indiferent de doză. Dintre pacienții tratați cu 600 mg sau 8 mg/kg (sau chiar cu doze mai mari), 43,8% au obținut un răspuns complet. Mai puțini pacienți cu vârsta de 2 până la < 4 ani au obținut un răspuns complet (57,1%) comparativ cu pacienți copii și adolescenți cu vârste mai mari sau cu pacienți adulți. Dintre pacienții care au obținut un răspuns complet, 89.3% au menținut răspunsul, fără recidivă.

Experiența provenită de la pacienții individuali care au obținut un răspuns complet în urma creșterii dozei la 600 mg (8 mg/kg), la intervale de 8 săptămâni, sugerează că o doză mai mare poate fi benefică la pacienții care nu obțin un răspuns complet sau care nu mențin un răspuns complet la administrarea dozelor recomandate (150 mg sau 2 mg/kg pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 15 kg și ≤ 40 kg). A fost administrată mai frecvent o doză crescută la pacienții cu vârsta 2 la < 4 ani și la pacienții cu simptome NOMID/CINCA comparativ cu FCAS sau MWS.

A fost efectuat un studiu observațional de tip registru, cu durata de 6 ani, pentru a furniza date privind siguranța și eficacitatea pe termen lung ale tratamentului cu canakinumab la pacienții copii, adolescenți și adulți cu CAPS în practica clinică de rutină. Studiul a inclus 243 pacienți cu CAPS (inclusiv 85 pacienți cu vârsta sub 18 ani). Activitatea bolii a fost estimată ca fiind absentă sau ușoară/moderată la mai mult de 90% dintre pacienții, la toate momentele din timp din studiu de după momentul inițial. Valorile mediane ale marker-ilor serologici ai inflamației (PCR și SAA) au fost normale (< 10 mg/litru) la toate momentele din timp de după momentul inițial. Deși aproximativ 22% dintre pacienții cărora li s-a administrat canakinumab au necesitat ajustarea dozei, numai un procent mic de pacienți (1,2%) a întrerupt definitiv administrarea canakinumab din cauza absenței efectului terapeutic.

Copii și adolescenți

Studiile intervenționale cu privire la CAPS în cadrul cărora s-a administrat canakinumab au inclus un total de 80 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani (la aproximativ jumătate dintre ei s-au administrat doze exprimate în mg/kg). Per total, la copii și adolescenți, nu au existat diferențe

semnificative în ce privește profilul de eficacitate, siguranță și tolerabilitate al canakinumab comparativ cu populația generală cu CAPS. Majoritatea pacienților copii și adolescenți au prezentat o îmbunătățire a simptomelor clinice și a markerilor obiectivi ai inflamației (de exemplu, SAA și PCR).

A fost efectuat un studiu deschis, cu durata de 56 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea canakinumab la pacienții copii și adolescenți cu CAPS cu vârsta ≤ 4 ani. Au fost evaluați șaptesprezece pacienți (inclusiv 6 pacienți cu vârsta sub 2 ani), utilizând doze inițiale de 2-8 mg/kg, stabilite în funcție de greutate. De asemenea, studiul a evaluat efectul canakinumab asupra dezvoltării anticorpilor la vaccinarea standard din copilărie. Nu au fost observate diferențe în ce privește siguranța sau eficacitatea, la pacienții cu vârsta sub 2 ani comparativ cu pacienții cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă. Toți pacienții cărora li s-au administrat vaccinurile non-vii, standard ale copilăriei (N=7) au dezvoltat niveluri de protecție ale anticorpilor.

TRAPS, HIDS/MKD și FMF

Eficacitatea și siguranța canakinumab în tratarea TRAPS, HIDS/MKD și FMF au fost demonstrate într-un singur studiu pivot, de fază III, cu desfășurare în 4 părți (N2301), care a inclus trei cohorte, separate în funcție de boală.

- Partea I: pacienții din fiecare cohortă, cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, au început o perioadă de screening, de 12 săptămâni, în care au fost evaluați cu privire la debutul acutizării bolii.
- Partea II: pacienții aflați la debutul acutizării bolii au fost randomizați pentru o perioadă de tratament, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, de 16 săptămâni, în care li s-au administrat fie canakinumab 150 mg (2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≤ 40 kg) subcutanat (s.c.), fie placebo, la interval de 4 săptămâni. Pacienților cu vârsta de > 28 zile, dar < 2 ani, li s-a permis participarea la studiu direct într-un braț de tratament în regim deschis, din Partea II, ca pacienți ne-randomizați (și au fost excluși din analiza primară a eficacității).
- Partea III: pacienții care au finalizat 16 săptămâni de tratament și au fost clasificați ca respondenți au fost randomizați din nou pentru o perioadă de tratament dublu-orb, de 24 săptămâni, de retragere, în care li s-a administrat canakinumab 150 mg (2 mg/kg pentru pacienții ≤ 40 kg) s.c. sau placebo, la interval de 8 săptămâni.
- Partea IV: toți pacienții din Partea III tratați cu canakinumab au fost eligibili pentru a intra într-o perioadă de extensie în care s-a administrat tratament în regim deschis, de 72 săptămâni.

Au fost înrolați un total de 185 pacienți, cu vârsta de 28 zile și peste această vârstă, și un total de 181 pacienți, cu vârsta de 28 zile și peste au fost randomizați în partea II a studiului.

Criteriul final principal de eficacitate al perioadei în care s-a administrat tratament randomizat (Partea II) a fost procentajul de respondenți din cadrul fiecărei cohorte la care s-a rezolvat acutizarea bolii în ziua 15 și care nu au prezentat o nouă acutizare în restul perioadei de tratament de 16 săptămâni (definită ca răspuns complet). Rezolvarea acutizării bolii a fost definită ca având un scor al evaluării globale a medicului/Physician's Global Assessment (PGA) privind activitatea bolii < 2 („cu boală minimă sau fără boală”) și o valoare PCR în intervalul normal (≤ 10 mg/l) sau o scădere a acesteia $\geq 70\%$ față de momentul inițial. O nouă acutizare a fost definită ca un scor PGA ≥ 2 („boală ușoară, moderată sau severă”) sau o valoare a PCR ≥ 30 mg/l. Criteriile finale secundare, toate bazate pe rezultate la săptămâna 16 (sfârșitul Părții II), au inclus procentajul de pacienți care au obținut un scor PGA < 2 , procentajul de pacienți cu remisie demonstrată serologic (definită ca PCR ≤ 10 mg/l) și procentajul de pacienți cu valoare SAA normalizată (definit ca SAA ≤ 10 mg/l).

În ceea ce privește criteriul final principal privind eficacitatea, canakinumab a fost superior placebo în toate cele trei cohorte clasificate în funcție de afecțiuni. De asemenea, canakinumab a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriile finale secundare PGA < 2 și PCR ≤ 10 mg/l în toate cele trei cohorte. Procentaje mai mari de pacienți au avut o valoare normalizată a SAA (≤ 10 mg/l) în săptămâna 16 la administrarea tratamentului cu canakinumab, comparativ cu placebo, în toate cele trei cohorte, cu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic observată la pacienții cu TRAPS (vezi Tabelul 3 de mai jos, cu rezultatele studiului).

Tabelul 3 Rezumat sub formă de tabel privind eficacitatea în studiul de fază III, perioada de tratament pivot, randomizat, controlat cu placebo (Partea II)

Studiu de fază III, perioada de tratament randomizat, controlat cu placebo (Partea II)			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-value
Criteriu final principal (acutizarea bolii) – Procentaj de pacienți la care s-a rezolvat acutizarea bolii în ziua 15 și care nu au prezentat o nouă acutizare în restul perioadei de tratament de 16 săptămâni			
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*
Criterii finale secundare (markeri ai bolii și inflamatori)			
Evaluarea globală a pacientului			
< 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**
Proteina reactivă C ≤ 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**
Amiloid A în ser ≤ 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=număr de respondenți; N=număr de pacienți care pot fi evaluați			
* indică semnificația statistică (unilaterală) la nivelul de 0,025 pe baza testului exact Fisher			
** indică semnificația statistică (unilaterală) la nivelul de 0,025 pe baza modelului de regresie logistic cu grup de tratament, respectiv PGA, PCR sau SAA, ca variabile explanatorii pentru fiecare cohortă			

Creștere a dozei

În Partea II a studiului, la pacienții tratați cu canakinumab care au avut o activitate persistentă a bolii s-a administrat o doză suplimentară de 150 mg (sau 2 mg/kg pentru pacienții ≤ 40 kg) în prima lună. Această doză suplimentară poate fi administrată la numai 7 zile de la prima doză de tratament. Toți pacienții cărora li s-a crescut doza au fost tratați în continuare cu doza mărită de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienții ≤ 40 kg), la interval de 4 săptămâni.

Într-o analiză exploratorie a criteriului final principal, s-a observat că, la pacienții cu răspuns inadecvat după prima doză, creșterea dozei după prima lună la o doză de 300 mg (sau 4 mg/kg), la interval de 4 săptămâni, a îmbunătățit în continuare controlul acutizării, a scăzut activitatea bolii și a normalizat valorile PCR și SAA.

Pacienți copii și adolescenți:

Doi pacienți nerandomizați, cu HIDS/MKD, cu vârsta cuprinsă între > 28 zile, dar < 2 ani, au fost incluși în studiu și li s-a administrat canakinumab. La un pacient s-a rezolvat acutizarea până în ziua 15, după ce i s-a administrat o singură doză de canakinumab 2 mg/kg, dar acesta a întrerupt tratamentul după această primă doză din cauza unor evenimente adverse grave (pancitopenie și insuficiență hepatică). Acest pacient s-a prezentat la înrolarea în studiu cu antecedente de purpură imună trombocitopenică și o afecțiune medicală activă asociată disfuncției hepatice. Celui de-al doilea pacient i s-a administrat o doză inițială de canakinumab 2 mg/kg și o doză suplimentară de 2 mg/kg în săptămâna 3, și i s-a crescut doza în săptămâna 5 pentru a i se administra o doză de 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni, până la sfârșitul Părții II a studiului. Rezolvarea episodului acut avut loc până în săptămâna 5 și pacientul nu a prezentat o nouă acutizare la sfârșitul Părții II a studiului (săptămâna 16).

Boala Still (SJIA și BSDA)

SJIA

Eficacitatea canakinumab pentru tratamentul SJIA active a fost evaluată în cadrul a două studii pivot de fază 3 (G2305 și G2301). Pacienții înrolați aveau vârste cuprinse între 2 până la < 20 ani (vârsta medie de 8,5 ani și durată medie a bolii de 3,5 ani la momentul inițial) și aveau boală activă definită ca ≥ 2 articulații cu artrită activă, febră și valori mari ale PCR.

Studiul G2305

Studiul G2305 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 4 săptămâni, care a evaluat eficacitatea pe termen scurt a canakinumab la 84 pacienți randomizați pentru a li se administra o doză unică de 4 mg/kg (până la 300 mg) de canakinumab sau placebo. Criteriul primar a fost procentul de pacienți în ziua 15 care au obținut un nivel de ameliorare de minimum 30% conform criteriului de răspuns la copii și adolescenți al Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology (ACR)), adaptat pentru a include absența febrei. Tratamentul cu canakinumab a îmbunătățit scorurile aferente răspunsului ACR la toți pacienții copii și adolescenți comparativ cu placebo în zilele 15 și 29 (Tabelul 4).

Tabelul 4 Răspunsul ACR la copii și adolescenți și stadiul bolii în zilele 15 și 29

	Ziua 15		Ziua 29	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Boală inactivă	33%	0%	30%	0%
Diferențe aferente tratamentului pentru toate scorurile ACR au fost semnificative ($p \leq 0,0001$)				

Rezultatele pentru componentele ACR, adaptate, pediatrie, care au inclus componente sistemice și artritice, au fost conforme cu rezultatele generale ale răspunsului ACR. În ziua 15, modificarea mediană față de momentul inițial privind numărul de articulații cu artrită activă și interval limitat de mișcare a fost de -67%, respectiv -73% pentru canakinumab (N=43) comparativ cu o modificare mediană de 0% respectiv 0% pentru placebo (N=41). Modificarea mediană privind scorul de durere al pacientului (scara analogă vizuală 0-100 mm) în ziua 15 a fost -50,0 mm pentru canakinumab (N=43) comparativ cu +4,5 mm pentru placebo (N=25). Modificarea medie privind scorul durerii în rândul pacienților tratați cu canakinumab a fost conformă în ziua 29.

Studiul G2301

Studiul G2301 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu încetarea administrării medicamentului, privind prevenirea acutizării cauzate de canakinumab. Studiul a constatat în două părți cu criterii finale primare independente (reducerea treptată, reușită, a dozei de corticosteroizi și timpul până la acutizare). În Partea I (deschisă) au fost înscrși 177 pacienți și li s-au administrat 4 mg/kg (până la 300 mg) canakinumab la intervale de 4 săptămâni, timp de până la 32 săptămâni. Pacienților din Partea II a studiului (dublu-orb) li s-a administrat fie canakinumab 4 mg/kg, fie placebo la intervale de 4 săptămâni până la apariția a 37 evenimente constând în acutizare.

Reducerea treptată, reușită, a dozei de corticosteroizi:

Dintr-un total de 128 pacienți care au intrat în Partea I a studiului luând corticosteroizi, 92 au încercat reducerea treptată a dozei de corticosteroizi. La cincizeci și șapte (62%) dintre cei 92 pacienți care au încercat reducerea treptată a dozei a putut fi redusă cu succes doza de corticosteroizi, iar 42 (46%) pacienți au întrerupt administrarea corticosteroizilor.

Timpul până la acutizare:

Pacienților cărora li s-a administrat canakinumab în Partea II a studiului au prezentat un risc redus de 64% de apariție a unui eveniment costând în acutizare comparativ cu grupul placebo (risc relativ de 0,36; ÎI 95%: 0,17 până la 0,75; $p=0,0032$). Șaizeci și trei dintre cei 100 pacienți care au intrat în Partea II, indiferent dacă li s-a administrat placebo sau canakinumab, nu au prezentat acutizare pe perioada de observație (până la maximum 80 săptămâni).

Rezultate privind starea de sănătate și calitatea vieții în cadrul studiilor G2305 și G2301

Tratamentul cu canakinumab a dus la îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic ale funcției fizice ale pacienților și ale calității vieții acestora. În studiul G2305, îmbunătățirea mediilor celor mai mici pătrate din cadrul Chestionarului pentru evaluarea sănătății copilului (Childhood Health Assessment Questionnaire) a fost de 0,69 pentru canakinumab comparativ cu placebo reprezentând 3,6 ori diferența minimă importantă din punct de vedere clinic de 0,19 ($p=0,0002$). Îmbunătățirea mediană față de valoarea inițială până la sfârșitul Părții I a studiului G2301 a fost de 0,88 (79%). Au fost raportate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic pentru canakinumab ale scorurilor din cadrul Chestionarului pentru evaluarea sănătății copilului PF50 comparativ cu placebo în cadrul studiului G2305 (fizic $p=0,0012$; bunăstare psiho-socială $p=0,0017$).

Analiza centralizată a eficacității

Au fost centralizate date provenite din primele 12 săptămâni de administrare a tratamentului cu canakinumab din cadrul studiilor G2305, G2301 și extensie pentru a se evalua menținerea eficacității. Aceste date au indicat îmbunătățiri similare față de valoarea inițială până în săptămâna 12 în cadrul răspunsurilor ACR adaptate, pediatrice, și componentele sale la pacienții observați în cadrul studiului controlat cu placebo (G2305). În săptămâna 12, răspunsurile adaptate pediatrice ACR30, 50, 70, 90 și 100 au fost: 70%, 69%, 61%, 49%, respectiv 30%, iar 28% dintre pacienți aveau boala inactivă ($N=178$).

Deși limitate, dovezile provenite din studiile clinice sugerează faptul că pacienții care nu răspund la tocilizumab sau anakinra pot răspunde la canakinumab.

Studiul G2301E1

Eficacitatea observată în studiile G2305 și G2301 a fost menținută în cadrul unui studiu de tip extensie, deschis, pe termen lung G2301E1. Dintre cei 270 pacienți cu SJIA din studiu, la 147 pacienți s-a administrat tratament cu canakinumab în studiile G2305 sau G2301 (Cohorta I) iar la 123 pacienți nu s-a administrat deloc tratament cu canakinumab (Cohorta II). Pacienții din Cohorta I au fost tratați pe o perioadă mediană de 3,2 ani (până la 5,2 ani) și pacienții din Cohorta II au fost tratați pe o perioadă mediană de 1,8 ani (până la 2,8 ani). În extensia studiului, toți pacienții au utilizat canakinumab 4 mg/kg (până la maximum 300 mg) la interval de 4 săptămâni. În ambele cohorte, pacienților care au prezentat un răspuns bine-controlat (retrospectiv definit ca ACR adaptat, pediatric ≥ 90) și nu au necesitat un tratament concomitent cu corticosteroizi li s-a permis reducerea dozei de canakinumab până la 2 mg/kg, la interval de 4 săptămâni (62/270; 23%).

Studiul G2306

Studiul G2306 a fost un studiu deschis efectuat pentru a evalua menținerea răspunsului la tratament la scăderea dozei de canakinumab (2 mg/kg la interval de 4 săptămâni) sau la prelungirea intervalului de administrare a dozelor (4 mg/kg la interval de 8 săptămâni) la pacienții cu SJIA la care a fost administrat canakinumab 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni. Șaizeci și cinci pacienți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 22 ani, care au menținut status-ul de boală inactivă timp de minimum 6 luni consecutive (remisie clinică) la administrarea canakinumab în monoterapie, inclusiv pacienți care au putut menține status-ul de boală inactivă la întreruperea definitivă a utilizării concomitente de corticosteroizi și/sau metotrexat timp de minimum 4 săptămâni, au fost randomizați pentru a li se administra canakinumab 2 mg/kg la interval de 4 săptămâni ($N=38$) sau canakinumab 4 mg/kg la interval de 8 săptămâni ($N=37$). După 24 săptămâni, 71% (27/38) dintre pacienții la care s-a administrat doza redusă (2 mg/kg la interval de 4 săptămâni) și 84% (31/37) dintre pacienții la care s-a administrat tratamentul pentru o perioadă prelungită (4 mg/kg la interval de 8 săptămâni) au putut să mențină status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Dintre pacienții în remisie clinică la care s-a

continuat scăderea ulterioară a dozei (1 mg/kg la interval de 4 săptămâni) sau prelungirea intervalului de administrare a dozelor (4 mg/kg la interval de 12 săptămâni), 93% (26/28), respectiv 91% (30/33 pacienți au putut menține status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Pacienții care au menținut status-ul de boală inactivă timp de alte 6 luni, cu administrarea celei mai scăzute scheme de dozare, au putut să întrerupă definitiv administrarea canakinumab. Per total, 33% (25/75) dintre pacienții care au fost randomizați în brațele de tratament cu scăderea dozei sau cu prelungirea intervalului de administrare a dozelor au putut să întrerupă definitiv tratamentul cu canakinumab și să mențină status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Incidența reacțiilor adverse în ambele brațe de tratament a fost similară celei observate la pacienții tratați cu canakinumab 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni.

BSDA

Eficacitatea dozei de canakinumab 4 mg/kg (până la maximum 300 mg), administrată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu BSDA, într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 36 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 22 și 70 ani) a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu SJIA. În studiul GDE01T, un procentaj mai mare de pacienți (12/18, 66,7%) din grupa în care s-a administrat canakinumab, comparativ cu grupa în care s-a administrat placebo (7/17, 41,2%), a demonstrat o ameliorare față de valoarea inițială a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), în funcție de Scorul 28 al activității bolii (Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR)) de peste 1,2 ori în săptămâna 12, ceea ce nu a atins o semnificație statistică (risc relativ 2,86, diferență de tratament [%] 25,49 [Î 95%: 9,43, 55,80]). Până în săptămâna 4, 7 din 18 pacienți (38,9%) tratați cu canakinumab obținuseră deja o remisie a DAS28-ESR, comparativ cu 2 din 17 pacienți (11,8%) la care s-a administrat placebo. Aceste date au corespuns rezultatelor unei analize centralizate privind eficacitatea la 418 pacienți cu SJIA, ceea ce a evidențiat faptul că eficacitatea canakinumab într-un subset de pacienți cu SJIA, cu vârsta cuprinsă între 16 și sub 20 ani (n=34), a corespuns eficacității observate la pacienții cu vârsta sub 16 ani (n=384).

Artrita gutoasă

Eficacitatea canakinumab pentru tratarea episoadelor de artrită gutoasă acută a fost demonstrată în două studii multicentrice, randomizate, dublu-oarbe, activ-controlate, la pacienții cu artrită gutoasă frecventă (≥ 3 episoade în 12 luni anterioare) la care nu s-a putut administra AINS sau colchicine (din cauza contraindicației, intoleranțe sau lipsei eficacității). Studiile au avut o durată de 12 săptămâni, urmate de o prelungire dublu-oarbă de 12 săptămâni. A fost tratat un total de 225 pacienți cu canakinumab 150 mg administrat subcutanat, iar 229 pacienți au fost tratați cu triamcinolon acetamid (TA) 40 mg administrat intramuscular la intrarea în studiu și ulterior, când au prezentat un nou episod. Numărul mediu de episoade de artrită gutoasă în cele 12 luni anterioare a fost de 6,5. Peste 85% dintre pacienți au prezentat comorbiditate, inclusiv hipertensiune arterială (60%), diabet (15%), boală cardiacă ischemică (12%) și boală renală cronică, nivel ≥ 3 (25%). Aproximativ o treime dintr-o pacienții înrolați (76 [33,8%] din grupul în cadrul căruia s-a administrat canakinumab și 84 [36,7%] din grupul în cadrul căruia s-a administrat triamcinolon acetamid) a prezentat o imposibilitate documentată (intoleranță, contraindicație sau lipsa răspunsului) de a utiliza concomitent AINS și colchicine. Tratamentul concomitent cu TRU a fost raportat de 42% dintre pacienți la intrarea în studiu.

Obiectivele finale co-principale au fost: (i) intensitatea durerii cauzate de artrita gutoasă (scală vizuală analogă, SVA) la 72 de ore de la administrarea dozei, și (ii) timpul până la un nou episod de artrită gutoasă.

Pentru întreaga populație generală a studiului, intensitatea durerii a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic pentru canakinumab 150 mg comparativ cu triamcinolon acetamid la 72 de ore. De asemenea, canakinumab a redus riscul apariției episoadelor ulterioare (vezi Tabelul 5).

Rezultatele eficacității la pacienții care nu pot utiliza AINS și colchicine și care erau sub tratament cu TRU, la care tratamentul cu TRU a eșuat sau pentru care TRU erau contraindicate (N=101) au fost consecvente la întreaga populație generală a studiului, cu o diferență semnificativă din punct de vedere

comparativ cu triamcinolon acetamid în ce privește intensitatea durerii la 72 ore (-10,2 mm, $p=0,0208$) și reducerea riscului de apariție a episoadelor ulterioare (risc relativ 0,39, $p=0,0047$ la 24 săptămâni).

Rezultatele privind eficacitatea pentru o subgrupă mai stringentă, limitată la utilizarea curentă a TRU (N=62), sunt prezentate în Tabelul 5. Tratamentul cu canakinumab a determinat o scădere a durerii și o scădere a riscului de apariție a episoadelor ulterioare la pacienții care utilizează TRU și care nu pot utiliza concomitent AINS și colchicine, deși diferența observată comparativ cu triamcinolon acetamid a fost mai pronunțată decât la populația generală a studiului.

Tabelul 5 Eficacitatea la populația generală a studiului și la o subgrupă de pacienți care utilizează TRU în prezent și care nu pot utiliza și AINS și colchicine

Criteriu final de eficacitate	Populația generală a studiului; N=454	Pacienți care nu pot utiliza AINS și colchicine; tratați cu TRU N=62
Tratamentul episoadelor de artrită gutoasă, evaluate după intensitatea durerii (VAS) la 72 h		
Diferența estimată a mediei celor mai mici pătrate comparativ cu triamcinolon acetamid	-10,7	-3,8
ÎI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
valoare p, unilaterală	$p < 0,0001^*$	$p=0,2798$
Reducerea riscului apariției episoadelor ulterioare de artrită gutoasă, evaluată după timpul până la un prim nou episod brusc (24 săptămâni)		
Risc relativ la triamcinolon acetamid	0,44	0,71
ÎI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
valoare p, unilaterală	$p < 0,0001^*$	$p=0,2337$
* Denotă o valoare p semnificativă $\leq 0,025$		

Rezultatele privind siguranța au evidențiat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea canakinumab comparativ cu triamcinolon acetamid, 66% comparativ cu 53% dintre pacienți raportând orice reacție adversă și 20% comparativ cu 10% dintre pacienți raportând o reacție adversă, infecție, în decurs de 24 săptămâni.

Pacienți vârstnici

Per total, profilul de eficacitate, siguranță și tolerabilitate al canakinumab la pacienți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste a fost comparabil cu cel al pacienților cu vârsta sub 65 de ani.

Pacienți tratați cu terapie de reducere a uraților (TRU)

În cadrul studiilor clinice, canakinumab a fost administrat în siguranță concomitent cu TRU. În cadrul întregii populații generale a studiului, pacienții cu TRU au prezentat o diferență mai puțin pronunțată în cadrul tratamentului atât în ce privește reducerea nivelului de durere, cât și în ce privește reducerea riscului de apariție a atacurilor ulterioare de artrită gutoasă comparativ cu pacienții care nu sunt tratați cu TRU.

Imunogenicitate

Au fost observați anticorpi împotriva canakinumab la aproximativ 1,5%, 3% și 2% dintre pacienții tratați cu canakinumab pentru CAPS, SJIA, respectiv artrită gutoasă. Nu au fost identificați anticorpi de neutralizare. Nu s-a observat nicio corelație evidentă între dezvoltarea de anticorpi la răspunsul clinic sau reacțiile adverse.

Nu a fost observată prezența anticorpilor împotriva canakinumab la pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF, tratați cu doze de 150 mg și 300 mg, pe o perioadă de peste 16 săptămâni de tratament. De asemenea, în AOSD nu au fost observați anticorpi împotriva canakinumab.

Detectarea unui răspuns imun depinde în mare măsură de sensibilitatea și specificitatea testului utilizat și a condițiilor de testare. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor împotriva canakinumab cu incidența anticorpilor împotriva altor medicamente poate fi înșelătoare.

Copii și adolescenți

Deținătorul autorizației de punere pe piață a finalizat patru planuri de investigație cu canakinumab la copii și adolescenți (pentru indicațiile CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD, respectiv TRAPS). Aceste informații privind medicamentul au fost actualizate pentru a include rezultatele studiilor cu canakinumab efectuate la copii și adolescenți.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu canakinumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în artrita guttoasă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

CAPS

Absorbție

La pacienții adulți cu CAPS, concentrația plasmatică maximă de canakinumab (C_{max}) a apărut în aproximativ 7 zile de la prima administrare subcutanată a dozei unice de 150 mg. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 26 de zile. Valorile medii ale C_{max} și ale curbei concentrației plasmatice în funcție de timp extrapolate la infinit (ASC_{inf}) după administrarea subcutanată a unei doze unice de 150 mg la un pacient adult tipic cu CAPS (70 kg) au fost de 15,9 $\mu\text{g/ml}$ și 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Biodisponibilitatea absolută a canakinumab administrat subcutanat a fost estimată la 66%. Parametrii expunerii (cum sunt ASC și C_{max}) au crescut proporțional cu doza, în intervalul de doze de 0,30 până la 10,0 mg/kg, cu administrare prin perfuzie intravenoasă, sau de 150 până la 600 mg, cu administrare prin injectare subcutanată. Valorile anticipate ale expunerii ($C_{min,se}$, $C_{max,se}$, $ASC_{se,8w}$) după administrarea subcutanată a 150 mg (sau respectiv 2 mg/kg) la intervale de 8 săptămâni au fost ușor mai mari în categoria de greutate 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) comparativ cu categoriile de greutate < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) și > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Raportul anticipat al acumulării a fost de 1,3 ori mai mare după un interval de 6 luni de administrare subcutanată a 150 mg canakinumab la intervale de 8 săptămâni.

Distribuție

Canakinumab se leagă la IL-1 beta din ser. Volumul de distribuție (V_{ss}) al canakinumab a variat în funcție de greutatea corporală. Acesta a fost estimat la 6,2 litri, la un pacient cu CAPS, cu greutatea de 70 kg.

Eliminare

Clearance-ul aparent (Cl/F) al canakinumab crește odată cu masa corporală. Acesta este estimat la 0,17 l/zi la un pacient cu CAPS, cu o masă corporală de 70 kg, și la 0,11 l/zi la un pacient cu SJIA, cu o masă corporală de 33 kg. După luarea în considerare a diferențelor de masă corporală, nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește proprietățile farmacocinetice ale canakinumab între pacienții cu CAPS și SJIA.

Nu a existat niciun indiciu al clearance-ului accelerat sau al modificării în funcție de timp a proprietăților farmacocinetice ale canakinumab după administrarea de doze repetate. Nu au fost observate diferențe legate de sex sau vârstă, după efectuarea corecției cu privire la greutate.

TRAPS, HIDS/MKD și FMF

Biodisponibilitatea la pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF nu a fost determinată în mod specific. Clearance-ul aparent (Cl/F) la populația cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF, cu o greutate corporală de 55 kg (0,14 l/d), a fost comparabil cu cel al populației cu CAPS cu o greutate corporală de 70 kg (0,17 l/d). Volumul aparent de distribuție (V/F) a fost de 4,96 l, la persoane cu o greutate corporală de 55 kg.

După administrarea subcutanată repetată a dozei de 150 mg, la interval de 4 săptămâni, concentrația plasmatică minimă de canakinumab în săptămâna 16 (C_{min}) a fost estimată la $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. ASC_{tau} estimată la starea de echilibru a fost de $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$.

Boala Still (SJIA și BSDA)

Biodisponibilitatea la pacienții SJIA nu a fost determinată în mod independent. Clearance-ul aparent per kg corp (Cl/F per kg) a fost comparabil între pacienții cu SJIA și cei cu CAPS (0,004 l/d per kg). Volumul aparent de distribuție per kg (V/F per kg) a fost de 0,14 l/kg. Date limitate privind profilul farmacocinetic la pacienții cu BSDA sugerează un profil farmacocinetic similar al canakinumab, comparativ cu cel observat la pacienții cu SJIA și la alte populații de pacienți.

După administrarea repetată a 4 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, raportul de acumulare a fost de 1,6 ori mai mare la pacienții cu SJIA. Starea de echilibru a fost atinsă după 110 zile. Media totală anticipată ($\pm$ DS) pentru $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ și ASC_{ss4w} a fost de $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$, respectiv $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$.

ASC_{ss} aferentă fiecărei grupe de vârstă a fost de 692, 615, 707 și $742 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$ la pacienții cu vârste de 2-3, 4-5, 6-11, respectiv 12-19 ani. Când este stratificată pe categorii, s-a observat o medie mai mică (30-40%) a expunerii pentru $C_{min,ss}$ ($11,4$ comparativ cu $19 \mu\text{g/ml}$) și ASC_{ss} (594 comparativ cu $880 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) pentru o categorie mai mică a masei corporale (≤ 40 kg) comparativ cu o categorie mai mare a masei corporale (> 40 kg).

Pe baza analizei modelului farmacocinetic populațional, farmacocinetica substanței active canakinumab la pacienții adulți tineri cu SJIA, cu vârsta cuprinsă între 16 și 20 ani, a fost similară cu cea observată la pacienții cu vârsta sub 16 ani. Expunerile anticipate la canakinumab la starea de echilibru, în cazul administrării unei doze de 4 mg/kg (maximum 300 mg) la pacienții cu vârsta peste 20 ani, au fost comparabile cu cele observate la pacienții cu SJIA cu vârsta sub 20 ani.

Populația cu artrită gutoasă

Biodisponibilitatea la pacienții cu artrită gutoasă nu a fost determinată în mod independent. Clearance-ul aparent per kg corp (Cl/F pe kg) a fost comparabil între populația cu gută și cea cu CAPS (0,004 l/d/kg). Expunerea media la un pacient tipic cu artrită gutoasă (93 kg) după administrarea subcutanată a unei singure doze de 150 mg (C_{max} : $10,8 \mu\text{g/ml}$ și ASC_{inf} : $495 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) a fost mai mică decât la un pacient tipic cu CAPS, cu o greutate corporală de 70 kg ($15,9 \mu\text{g/ml}$ și $708 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$). Acest lucru corespunde creșterii observate a Cl/F odată cu greutatea corporală.

Raportul anticipat al acumulării a fost de 1,1 ori mai mare după administrarea subcutanată a 150 mg canakinumab la intervale de 12 săptămâni.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta de 4 ani și peste această vârstă, concentrațiile plasmatice maxime ale canakinumab au apărut între zilele 2 și 7 după administrarea subcutanată de canakinumab în doză unică de 150 mg sau de 2 mg/kg. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 22,9 și 25,7 zile, similar cu proprietățile farmacocinetice observate la adulți. Pe baza analizei populaționale farmacocinetice, farmacocinetica canakinumab la copii cu vârsta de la 2 și până la 4 ani

a fost similară celei a pacienților cu vârsta de 4 ani și peste. S-a estimat că rata de absorbție subcutanată a scăzut odată cu vârsta și a părut mai rapidă la cei mai tineri pacienți. Ca urmare, T_{max} a fost mai mic (3,6 zile) la pacienții mai tineri cu SJIA (2-3 ani) comparativ cu pacienții mai vârstnici cu SJIA (12-19 ani; T_{max} 6 zile). Biodisponibilitatea (ASC_{ss}) nu a fost afectată.

O analiză farmacocinetică suplimentară a evidențiat faptul că farmacocinetica canakinumab la 6 pacienți copii și adolescenți cu CAPS, cu vârsta sub 2 ani, a fost similară farmacocineticii la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 4 ani. Pe baza analizei modelului farmacocinetic populațional, expunerile anticipate după administrarea unei doze de 2 mg/kg au fost comparabile între categoriile de vârstă de copii și adolescenți cu CAPS, dar au fost cu aproximativ 40% mai mici la pacienții copii cu masă corporală foarte scăzută (de exemplu, 10 kg) decât la pacienții adulți (doza de 150 mg). Aceasta corespunde observațiilor privind expunerea mai mare la categoriile de pacienți cu CAPS cu masă corporală mai mare.

În TRAPS, HIDS/MKD și FMF, parametrii expunerii (concentrații plasmatice) au fost comparabili la categoriile de vârstă cuprinse între 2 până la < 20 ani, după administrarea subcutanată de canakinumab 2 mg/kg, la interval de 4 săptămâni.

Proprietățile farmacocinetice sunt similare la pacienții copii și adolescenți cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și SJIA.

Pacienți vârstnici

Nu s-a observat nicio modificare a parametrilor farmacocinetici privind clearance-ul sau volumul de distribuție între pacienții vârstnici și pacienții adulți cu vârsta sub 65 de ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de reactivitate încrucișată, toxicitate după administrarea de doze repetate, imunotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu canakinumab.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Histidină
Clorură de histidină monohidrat
Polisorbat 80 (E 433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon

3 ani.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere

Stilou injector (pen) preumplut

3 ani.

După scoaterea din frigider, a se utiliza în decurs de 14 zile (dar nu mai târziu de data de expirare înscrisă pe cutie după EXP). A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Stilou injector (pen) preumplut

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

După scoaterea din frigider, a se utiliza în decurs de 14 zile (dar nu mai târziu de data de expirare înscrisă pe cutie după EXP). A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon

Soluție injectabilă într-un flacon (din sticlă tip I), cu dop etanș (cauciuc clorobutilic laminat) și capac (aluminiiu).

Cutii care conțin 1 flacon.

Stilou injector (pen) preumplut

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, furnizat într-o seringă preumplută pentru o singură utilizare, asamblată într-un stilou injector triunghiular, cu fereastră transparentă și etichetă. Seringa preumplută din interiorul stiloului injector este o seringă din sticlă de 1 ml, cu un ac ascuțit (27 G x 0,5 inci) și o protecție rigidă pentru ac, care conține un compus din cauciuc butadienic din stiren, prevăzut cu un opritor pentru piston din cauciuc acoperit cu silicon, laminat cu o peliculă de barieră.

Ambalaje conținând 1 stilou injector (pen) preumplut.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacon

Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă este disponibil în flacon de unică folosință, pentru uz individual.

Instrucțiuni de administrare

Se va lăsa flaconul să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare. Soluția nu trebuie să conțină particule vizibile și trebuie să fie limpede până la opalescentă. Soluția trebuie să fie incoloră sau poate avea o nuanță ușor galben-maronie. Cu ajutorul unui ac de 18 G sau 21 G x 2 inci (sau similar, după cum este disponibil pe piață) și o seringă de 1 ml, se extrage cu atenție volumul necesar, în funcție de doza care va fi administrată. Odată extras volumul necesar, se pune capacul la loc și se îndepărtează de

pe seringă acul cu care s-a extras soluția și se atașează un ac de 27 G x 0,5 inci (sau similar, după cum este disponibil pe piață) pentru a injecta imediat subcutanat soluția. Instrucțiuni detaliate sunt furnizate în prospect.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Stilou injector (pen) preumplut

Ilaris 150 mg soluție injectabilă este furnizat într-un stilou injector (pen) preumplut, pentru o singură utilizare.

Instrucțiuni de administrare

După scoaterea cutiei din frigider, stiloul injector (pen) preumplut trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei (nu peste 30°C) timp de 30 de minute.

Înainte de utilizare, se recomandă o inspecție vizuală a stiloului injector (pen) preumplut. Lichidul trebuie să fie limpede până la opalescent. Culoarea sa poate varia de la incolor la galben ușor maroniu. O mică bulă de aer poate fi vizibilă, ceea ce este normal. A nu se utiliza dacă lichidul conține particule vizibile sau este de culoare distinct maronie. Instrucțiuni detaliate de utilizare sunt furnizate în prospect.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Flacon

EU/1/09/564/004

Stilou injector (pen) preumplut

EU/1/09/564/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 octombrie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține canakinumab* 150 mg.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține canakinumab 150 mg.

Canakinumab este un anticorp monoclonal 100% uman produs în celulele de tip mieloma Sp2/0 la șoarece prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 0,6 mg polisorbit 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sindroame febrile periodice

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă:

Sindroame periodice asociate cu criopirină

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/**sindromul** infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA)
- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.

Sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindromului periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TNF) (TRAPS).

Sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD)

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindromului hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD).

Febră familială mediteraneană (FMF)

Ilaris este indicat pentru tratamentul febrei familiale mediteraneene (FMF). Se recomandă ca Ilaris să fie administrat în asociere cu colchicina, dacă este cazul.

De asemenea, Ilaris este indicat pentru tratamentul:

Boala Still

Ilaris este indicat pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemici. Ilaris poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu metotrexat.

Artrită gutoasă

Ilaris este indicat pentru tratamentul simptomatic al pacienților adulți cu episoade frecvente de artrită gutoasă (cel puțin 3 episoade în 12 luni anterioare) la care medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și colchicinele sunt contraindicate, nu sunt tolerate sau nu asigură un răspuns adecvat și la care nu sunt adecvate ciclurile repetate de corticosteroizi (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și boala Still, tratamentul trebuie inițiat și supervizat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul indicației relevante.

Pentru artrita gutoasă, medicul trebuie să aibă experiență în utilizarea produselor biologice, iar Ilaris trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății.

Doze

CAPS: Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste

Doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu CAPS este:

Adulți, adolescenți și copii ≥ 4 ani:

- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 15 kg și ≤ 40 kg
- 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală $\geq 7,5$ kg și < 15 kg

Copii cu vârsta de 2 până la < 4 ani:

4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală $\geq 7,5$ kg

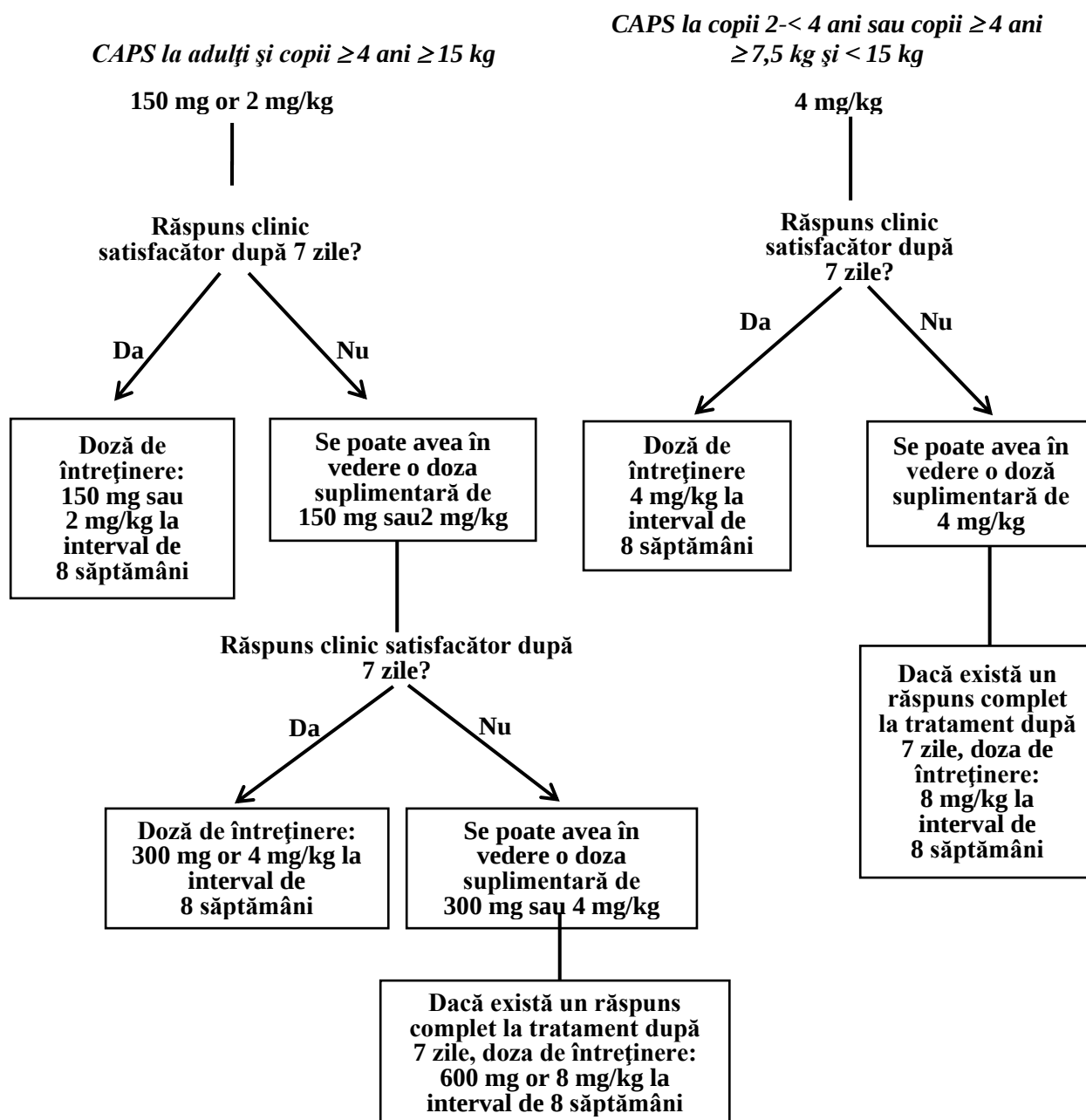
Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.

La pacienții cărora li se administrează o doză inițială 150 mg sau 2 mg/kg, dacă nu se obține niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupțiilor cutanate și a altor simptome inflamatorii generalizate) după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kg administrate la intervale de 8 săptămâni. Dacă nu a fost obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la administrarea acestei doze crescute, poate fi avută în vedere o a treia doză de canakinumab de 300 mg sau 4 mg/kg. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 600 mg sau 8 mg/kg la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

La pacienții cu o doză inițială de 4 mg/kg, dacă nu s-a obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere o a doua doză de canakinumab 4 mg/kg. Dacă ulterior

se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kg la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

Experiența clinică cu privire la administrarea dozelor la intervale de mai puțin de 4 săptămâni sau la doze peste 600 mg sau 8 mg/kg este limitată.



TRAPS, HIDS/MKD și FMF: Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 și peste această vârstă

Doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF este:

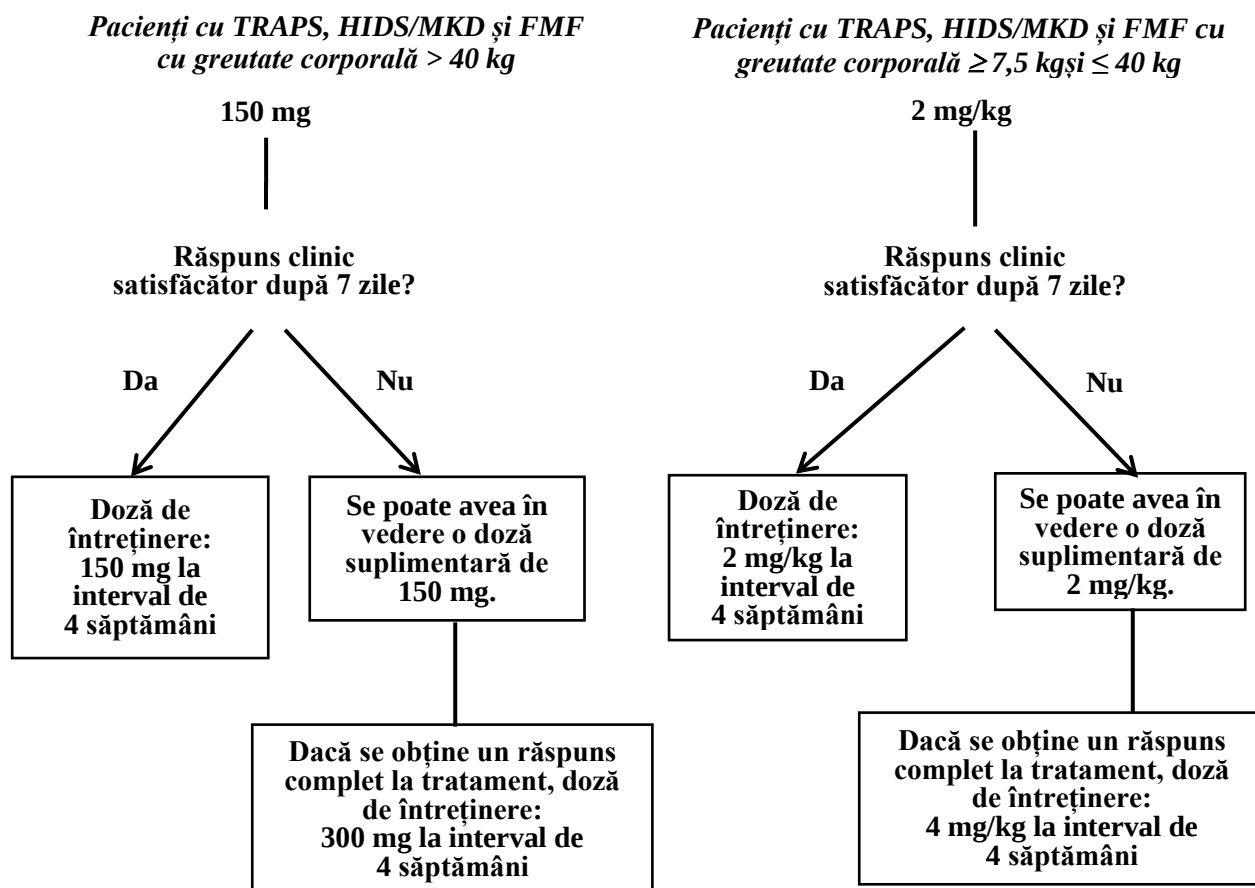
- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală între $\geq 7,5$ kg și ≤ 40 kg

Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată.

Dacă nu a fost obținut un răspuns clinic satisfăcător la 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema de tratament cu doze

crescute de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≤ 40 kg), administrate la interval de 4 săptămâni.

La pacienții care nu prezintă ameliorări clinice, se recomandă ca medicul curant să reevalueze administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab.



Boala Still (SJIA și BSDA)

Doza recomandată de canakinumab la pacienții cu boala Still, cu o greutate corporală de $\geq 7,5$ kg, este de 4 mg/kg (până la maximum 300 mg) administrată la interval de patru săptămâni prin injecție subcutanată. La pacienții care nu prezintă ameliorări clinice, se recomandă ca medicul curant să reevalueze tratamentul continuu cu canakinumab.

Artrita gutoasă

Trebuie instituit sau optimizat tratamentul hiperuricemiei cu terapie adecvată de reducere a uraților (TRU). Canakinumab trebuie utilizat ca terapie la cerere pentru tratarea episoadelor de artrită gutoasă.

Doza recomandată de canakinumab la pacienții adulți cu artrită gutoasă este de 150 mg administrată subcutanat în doză unică în timpul unui episod. Pentru un efect maxim, se recomandă administrarea canakinumab cât mai curând posibil după instalarea unui episod de artrită gutoasă.

Se recomandă ca pacienții care nu răspund la tratamentul inițial să nu fie tratați din nou cu canakinumab. La pacienții care răspund la tratament și necesită repetarea tratamentului, trebuie să existe un interval de cel puțin 12 săptămâni înainte de administrarea unei noi doze de canakinumab (vezi pct. 5.2).

Doze omise

Dacă este omisă o doză la pacienții cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (AOSD sau SJIA), aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, fără a aștepta până la următoarea doză programată. Dozele ulterioare trebuie administrate la intervalele recomandate.

Grupe speciale de populație

Copii și adolescenți

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF

Siguranța și eficacitatea canakinumab la pacienții cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF, cu vârsta de 2 ani și peste nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

SJIA

Siguranța și eficacitatea canakinumab la pacienții cu SJIA cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Artrita gutoasă

Canakinumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul artritei gutoase.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Canakinumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Totuși, experiența clinică la astfel de pacienți este limitată.

Cardul Pacientului

Toți medicii care prescriu Ilaris trebuie să cunoască RCP-ul și să informeze pacienții/apartinătorii cu privire la Cardul pacientului, care explică ce trebuie să facă aceștia în cazul în care prezintă orice simptom de infecție sau sindrom de activare macrofagică (SAM) sau în cazul vaccinărilor anterioare tratamentului. Medicul va furniza Cardul pacientului fiecărui pacient/apartinător

Mod de administrare

Pentru administrarea subcutanată.

Locurile adecvate pentru injectare sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a brațului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injectare, de fiecare dată când se administrează o injecție, pentru a evita apariția durerii. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate și zonele cu echimoze sau acoperite de erupții cutanate tranzitorii. Trebuie evitată injectarea în țesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab.

Fiecare flacon este pentru administrare unică, la un singur pacient, pentru administrarea unei doze unice.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și boala Still (AOSD și SJIA)

După o instruire adecvată privind tehnica corectă de injectare, pacienții sau persoanele care au grijă de aceștia pot administra singuri canakinumab, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, împreună cu monitorizare medicală, după cum este necesar (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Infecții active severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Canakinumab este asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Pacienții trebuie monitorizați atent, pentru a detectarea semnelor și simptomelor infecțiilor în timpul și după tratamentul cu canakinumab (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării canakinumab la pacienți cu infecții, antecedente de infecții recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispute la infecții.

Tratamentul CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și bolii Still (SJIA și BSDA)

Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat sau continuat la pacienții cu infecții active, care necesită intervenție medicală.

Tratamentul artritei gutoase

Canakinumab nu trebuie administrat în timpul unei infecții active.

Utilizarea concomitentă de canakinumab cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (FNT) nu este recomandată, din cauză că poate crește riscul de infecții grave (vezi pct. 4.5).

Au fost raportate cazuri izolate de infecții neobișnuite sau oportuniste (inclusiv aspergiloză, infecții micobacteriene atipice, herpes zoster) pe durata tratamentului cu canakinumab. Relația cauzală dintre canakinumab și aceste evenimente nu poate fi exclusă.

Screening pentru tuberculoză

La aproximativ 12% dintre pacienții cu CAPS la care s-a efectuat testul cutanat PPD (derivat proteic purificat) în cadrul studiilor clinice, testarea ulterioară a dus la un rezultat pozitiv în timpul tratamentului cu canakinumab, fără a exista dovezi clinice de infecție latentă sau activă cu tuberculoză.

Nu se cunoaște dacă administrarea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1), cum este canakinumab, crește riscul de reactivare a tuberculozei. Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienții adulți, se recomandă ca această evaluare să includă o anamneză detaliată. Se recomandă efectuarea unor teste de screening adecvate (de exemplu, test cutanat la tuberculină, test de eliberare de interferon gamma sau radiografie toracică) la toți pacienții (pot fi aplicabile recomandările locale). Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu canakinumab și după oprirea acestuia. Toți pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă apar semnele sau simptomele de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, temperatură subfebrilă) în timpul tratamentului cu canakinumab. În cazul conversiei de la un rezultat negativ la unul pozitiv al testului PPD, mai ales la pacienții cu risc mare, pot fi luate în considerare testele alternative de screening pentru infecția cu tuberculoză.

Neutropenie și leucopenie

Frecvent, s-au observat apariția neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] $< 1,5 \times 10^9/l$) și leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat la pacienții cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 1 până la 2 luni. În cazul terapiei cronice sau repetate, se recomandă, de asemenea, evaluarea periodică a numărului de leucocite în timpul tratamentului. Dacă la un pacient apare neutropenie sau leucopenie, numărul de leucocite trebuie strict monitorizat și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Neoplazii

Au fost raportate neoplazii la pacienții tratați cu canakinumab. Nu se cunoaște riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară. În timpul programului de dezvoltare clinică a canakinumab nu au fost raportate reacții anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2 600 pacienți. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobișnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus (vezi pct. 4.3).

Funcție hepatică

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri tranzitorii și asimptomatice de creștere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei (vezi pct. 4.8).

Vaccinări

Nu există date disponibile privind riscul transmisiei secundare a infecției prin vaccinuri vii (atenuate) la pacienți cărora li se administrează canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile (vezi pct. 4.5).

Înainte de inițierea terapiei cu canakinumab, se recomandă ca pacienților adulți, copii și adolescenți să li se administreze toate vaccinurile, după caz, incluzând vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat (vezi pct. 4.5).

Mutație a genei NLRP3 la pacienții cu CAPS

Experiența clinică la pacienții cu CAPS fără mutație confirmată la nivelul genei NLRP3 este limitată.

Sindrom de activare macrofagică la pacienții cu boala Still (*SJIA* și *BSDA*)

Sindromul de activare macrofagică (MAS) este o tulburare cunoscută, cu potențial letal, care poate apărea la pacienții cu afecțiuni reumatice, mai ales boala Still. Dacă apare sau este suspectată MAS, evaluarea și tratamentul trebuie începute cât mai repede posibil. Medicii trebuie să fie atenți la simptome ale infecției sau agravarea bolii Still, deoarece acestea sunt factori cunoscuți care declanșează MAS. Pe baza experienței provenite din studii clinice, canakinumab nu pare să crească incidența MAS la pacienți cu boala Still, cu toate acestea, nu se poate ajunge la o concluzie definitivă.

Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)

Reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) a fost rareori raportată la pacienții tratați cu Ilaris, apărând în special la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIs). Pacienții cu sindrom DRESS pot necesita spitalizare, întrucât această afecțiune poate fi letală. Dacă sunt prezente semne și simptome de sindrom DRESS și nu poate fi stabilită o altă etiologie, administrarea Ilaris nu trebuie reluată și trebuie luat în considerare un alt tratament.

Conținutul de polisorbate 80

Acest medicament conține 0,4 mg de polisorbate 80 în fiecare 1 ml de soluție injectabilă. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Pacientul/apartinătorul trebuie să fie instruit să informeze medicul dacă prezintă alergii cunoscute sau în cazul în care copilul său are alergii cunoscute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile dintre canakinumab și alte medicamente nu au fost investigate în studii formale.

O incidență crescută a infecțiilor grave a fost asociată cu administrarea unui alt blocant IL-1 în asociere cu inhibitori ai FNT. Utilizarea canakinumab cu inhibitori ai FNT nu este recomandată, pentru că acest lucru poate crește riscul de infecții grave.

Acțiunea enzimelor hepatice CYP450 poate fi suprimată de citokinele care stimulează inflamația cronică, cum este interleukină-1-beta (beta IL-1). Astfel, acțiunea CYP450 poate fi inversată atunci când se introduce terapia care inhibă puternic citokinele, cum este tratamentul cu canakinumab. Acest lucru are relevanță clinică pentru substraturile CYP450, cu indice terapeutic îngust; în aceste cazuri doza este ajustată individual. La inițierea administrării de canakinumab, la pacienții tratați cu acest tip de medicament se recomandă monitorizarea efectului terapeutic sau a concentrației plasmatice a substanței active, iar doza individuală de medicament trebuie ajustată, după cum este necesar.

Nu sunt disponibile date privind efectele vaccinării cu vaccin viu sau ale transmisiei secundare a infecției prin vaccinuri vii la pacienții tratați cu canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile. În cazul în care este indicată vaccinarea cu vaccinuri vii după inițierea tratamentului cu canakinumab, se recomandă păstrarea unui interval de timp de cel puțin 3 luni între ultima administrare de canakinumab și utilizarea următoarei doze (vezi pct. 4.4).

Rezultatele unui studiu la subiecți adulți sănătoși au demonstrat faptul că o doză unică de canakinumab 300 mg nu a afectat inducerea și persistența răspunsurilor anticorpilor după vaccinarea cu vaccinul antigripal sau antimeningococic pe bază de proteine glicozilate.

Rezultatele unui studiu deschis, cu durată de 56 săptămâni, la pacienții cu CAPS, cu vârsta de 4 ani și sub această vârstă, au demonstrat faptul că toți pacienții cărora li s-au administrat vaccinurile non-vii, standard ale copilărie, au dezvoltat niveluri de protecție ale anticorpilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Se recomandă femeilor să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu canakinumab și timp de până la 3 luni după administrarea ultimei doze.

Sarcina

Există un număr limitat de date cu privire la utilizarea canakinumabului la gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive, directe sau indirecte, cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere

(vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul pentru făt/mamă. Ca urmare, se recomandă ca gravidele sau femeile care vor să rămână gravide să fie tratate numai după o evaluare detaliată a raportului beneficiu/risc.

Studiile la animale indică faptul că substanța activă canakinumab traversează placenta și poate fi detectată la făt. Nu sunt disponibile date la om, dar canakinumab este o imunoglobulină din clasa G (IgG1), prin urmare, este de așteptat să aibă loc transferul transplacentar la om. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fapt. Cu toate acestea, nu este recomandată administrarea vaccinurilor vii la nou-născuții expuși la canakinumab *in utero* timp de 16 săptămâni de la ultima doză de canakinumab administrată mamei înainte de parturiție. Se recomandă ca femeile cărora li s-a administrat canakinumab în timpul sarcinii să fie instruite să informeze profesionistul din domeniul sănătății înainte de administrarea oricăror vaccinuri la nou-născut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă canakinumab este excretat în laptele matern. Ca urmare, se recomandă ca decizia privind alăptarea în timpul terapiei cu canakinumab să fie luată numai după o evaluare detaliată a raportului beneficiu/risc.

Studiile la animale au arătat că un anticorp murin anti-murin beta IL-1 nu determină efecte adverse asupra dezvoltării puilor de șoarece alăptați și că acest anticorp le-a fost transferat prin lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii formale privind potențialul efect al canakinumab asupra fertilității la om. Canakinumab nu a avut niciun efect asupra parametrilor fertilității masculine la maimuțele *C. jacchus*. Un anticorp murin anti-murin beta IL-1 nu a avut efecte adverse asupra fertilității șoarecilor masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ilaris are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Tratamentul cu Ilaris poate duce la amețeli/vertij sau astenie (vezi pct. 4.8) Pacienții care prezintă astfel de simptome în timpul tratamentului cu Ilaris trebuie să aștepte vindecarea completă a acestuia, înainte de a efectua activități care necesită judecată sau abilități motorii.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost infecții, predominant la nivelul căilor respiratorii superioare. Nu s-a observat niciun impact asupra tipului sau frecvenței reacțiilor adverse la administrarea tratamentului pe termen lung.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la Ilaris la pacienții tratați cu canakinumab (vezi pct. 4.3 și 4.4).

La pacienții tratați cu canakinumab au fost raportate infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt grupate după categoria de frecvență, cele mai frecvente fiind menționate primele. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente

($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Listă tabelară a reacțiilor adverse

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Indicații: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artrită gutoasă
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii (inclusiv pneumonie, bronșită, gripă, infecție virală, sinuzită, rinită, faringită, amigdalită, rinofaringită, infecție a căilor respiratorii superioare) Infecție auriculară Celulită Gastroenterită Infecție a căilor urinare
Frecvente	Candidoză vulvovaginală
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală/vertij
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Durere în partea superioară a abdomenului ¹
Mai puțin frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Reacție la locul de injecție
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie ¹
Frecvente	Durere musculo-scheletică ¹ Dorsalgie ²
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Fatigabilitate/astenie ²
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Scădere a valorilor clearance-ului creatininei ^{1,3} Proteinurie ^{1,4} Leucopenie ^{1,5}
Frecvente	Neutropenie ⁵
Mai puțin frecvente	Număr scăzut de plachete ⁵
¹ În SJIA ² În artrita gutoasă ³ Pe baza estimării clearance-ului creatininei, cele mai multe au fost tranzitorii. ⁴ Cele mai multe au reprezentat urme tranzitorii până la 1+ rezultat pozitiv la testul de prezență a proteinelor în urină efectuat cu bandă reactivă. ⁵ A se vedea alte informații de mai jos.	

Boala Still (SJIA și BSDA)

Analiză centralizată SJIA și BSDA

Un total de 445 pacienți cu SJIA, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 20 ani, au utilizat canakinumab în studii clinice, inclusiv 321 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 12 ani, 88 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 16 ani și 36 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 16 și sub 20 ani. O analiză centralizată a tuturor pacienților cu SJIA a evidențiat faptul că, în subgrupa de pacienți adolescenți și adulți tineri, diagnosticați cu SJIA, cu vârsta cuprinsă între 16 și sub 20 ani, profilul de siguranță al

canakinumab a corespuns cu observațiile provenite de la pacienții cu SJIA cu vârsta sub 16 ani. Profilul de siguranță al canakinumab la pacienții cu BSDA într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (GDE01T) la 36 pacienți adulți (cu vârsta cuprinsă între 22 și 70 ani) a fost similar celui observat la pacienții cu SJIA.

Descrierea reacții adverse selectate

Date obținute pe termen lung și anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator la pacienții cu CAPS

În timpul studiilor clinice cu canakinumab la pacienții cu CAPS, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile și trombocite a scăzut.

La pacienții cu CAPS au fost observate rar creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor.

La pacienții cu CAPS tratați cu canakinumab, au fost observate creșteri asimptomatice și ușoare ale bilirubinemiei, fără creșteri concomitente ale valorilor serice ale transaminazelor.

În cadrul studiilor deschise, pe termen lung, cu creștere a dozei, reacții ca infecțiile (gastroenterită, infecție a căilor respiratorii, infecție a căilor respiratorii superioare), vărsături și amețeli au fost mai frecvent raportate în cadrul grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kg decât în alte grupuri.

Valori anormale ale rezultatelor analizelor de laborator la pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF

Neutrofile

Deși scăderi $\geq$ grad 2 ale numărului de neutrofile au apărut la 6,5% dintre pacienți (frecvente) și scăderi de grad 1 au apărut la 9,5% dintre pacienți, scăderile au fost, în general, tranzitorii și infecția asociată cu neutropenie nu a fost identificată ca reacție adversă.

Plachete

Deși scăderi ale numărului de plachete ($\geq$ grad 2) au apărut la 0,6% dintre pacienți, hemoragia nu a fost identificată ca reacție adversă. Scăderea ușoară și trecătoare de grad 1 a numărului de plachete a avut loc la 15,9% dintre pacienți, fără evenimente adverse asociate de tip hemoragie.

Anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator la pacienții cu SJIA

Hematologie

Per total, în cadrul programului SJIA, scăderi tranzitorii ale numărului de leucocite ($WBC \leq 0,8 \times LNI$) au fost raportate la 33 pacienți (16,5%).

Per total, în cadrul programului SJIA, scăderile tranzitorii ale numărului absolut de neutrofile (NAN) la sub $1 \times 10^9/l$ au fost raportate la 12 pacienți (6,0%).

Per total, în cadrul programului SJIA, au fost observate scăderi tranzitorii ale numărului de trombocite ($< LNI$) la 19 pacienți (9,5%).

ALT/AST

Per total, în cadrul programului SJIA, s-au raportat valori mari ale ALT și/sau $AST > 3 \times$ limita normală superioară (LNS) la 19 pacienți (9,5%).

Anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator la pacienții cu artrită gutoasă

Hematologie

A fost raportat un număr scăzut de leucocite ($WBC \leq 0,8 \times$ limita normală inferioară (LNI) la 6,7% dintre pacienții tratați cu canakinumab comparativ cu 1,4% tratați cu triamcinolon acetonid. Scăderea numărului absolut de neutrofile (NAN) la sub $1 \times 10^9/l$ a fost raportată la 2% dintre pacienții din studiile comparative. De asemenea, au fost observate cazuri izolate de număr absolut de neutrofile sub $0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4).

Au fost observate scăderi ușoare ($< \text{LNI}$ și $> 75 \times 10^9/\text{l}$) și tranzitorii ale numărului de trombocite cu o incidență mai mare (12,7%) la administrarea canakinumab în cadrul studiilor clinice activ-controlate față de comparator (7,7%) la pacienții cu artrită gutoasă.

Acid uric

Au fost observate creșteri tranzitorii ale concentrațiilor de acid uric (0,7 mg/dl la 12 săptămâni și 0,5 mg/dl la 24 săptămâni) după administrarea tratamentului cu canakinumab în cadrul studiilor comparative privind artrita gutoasă. În cadrul unui alt studiu, nu au fost observate creșteri ale concentrațiilor de acid uric în rândul pacienților care au început terapia cu TRU. Nu au fost observate creșteri ale concentrațiilor acidului uric în cadrul studiilor clinice la grupele de pacienți fără artrită gutoasă (vezi pct. 5.1).

ALT/AST

Au fost observate creșteri reduse medii și mediane ale alanin transaminazelor (ALT) de 3,0 U/l, respectiv 2,0 U/l și ale aspartat transaminazelor (AST) de 2,7 U/l, respectiv 2,0 U/l față de valoarea inițială până la sfârșitul studiului la grupurile în care s-a administrat canakinumab comparativ cu grupul(urile) în care s-a administrat triamcinolon acetonid. Cu toate acestea, incidența modificărilor semnificative din punct de vedere clinic ($\geq 3 \times$ limita normală superioară) a fost mai mare pentru pacienții tratați cu triamcinolon acetonid (2,5% atât pentru AST, cât și pentru ALT) comparativ cu pacienții tratați cu canakinumab (1,6% pentru ALT și 0,8% pentru AST).

Trigliceride

În studiile activ-controlate, privind artrita gutoasă, a existat o creștere medie a concentrațiilor trigliceridelor de 33,5 mg/dl la pacienții tratați cu canakinumab comparativ cu o scădere modestă de -3,1 mg/dl la administrarea triamcinolon acetonidei. Incidența pacienților care au prezentat creșteri ale valorilor trigliceridelor $> 5 \times$ limita normală superioară (LNS) a fost de 2,4% la administrarea canakinumab și de 0,7% la administrarea triamcinolon acetonidei. Semnificația clinică a acestei observații este necunoscută.

Date pe termen lung din studiul observațional

Un număr total de 243 pacienți cu CAPS (85 pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 2 până la ≤ 17 ani și 158 pacienți adulți cu vârsta ≥ 18 ani) au fost tratați cu canakinumab în practica clinică de rutină, aceștia fiind incluși într-un studiu tip registru pe termen lung (medie de 3,8 ani de expunere la canakinumab). Profilul de siguranță al canakinumab observat după tratamentul pe termen lung, în acest cadru, a corespuns celui observat în studiile intervenționale efectuate la pacienții cu CAPS.

Copii și adolescenți

În studiile intervenționale au fost incluși 80 pacienți copii și adolescenți cu CAPS (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani) cărora li s-a administrat canakinumab. Per total, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește profilul de siguranță și tolerabilitate al canakinumab la pacienți copii și adolescenți comparativ cu populația generală cu CAPS (care a inclus pacienți adulți și copii, N=211), inclusiv frecvența și severitatea generale ale episoadelor infecțioase. Infecțiile căilor respiratorii superioare au fost infecțiile cel mai frecvent raportate.

Suplimentar, 6 pacienți copii cu vârsta sub 2 ani au fost evaluați în cadrul unui studiu clinic deschis, de mici dimensiuni. Profilul de siguranță al canakinumab a părut similar celui al pacienților cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă.

La 102 pacienți cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF (cu vârsta cuprinsă între 2-17 ani) li s-a administrat canakinumab într-un studiu cu durată de 16 săptămâni. Per total, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește profilul de siguranță și tolerabilitate al canakinumab la pacienții copii și adolescenți, comparativ cu populația generală.

Pacienți vârstnici

Nu există nicio diferență semnificativă în cadrul profilului de siguranță, observată la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența raportată privind supradozajul este limitată. În primele studii clinice, la pacienții și voluntarii sănătoși s-au administrat doze de 10 mg/kg, intravenos sau subcutanat, fără dovezi de toxicitate acută.

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC08

Mecanism de acțiune

Canakinumabul este un anticorp monoclonal 100% uman anti-interleukină-1 beta (beta IL-1) al izotopului IgG1/κ. Canakinumabul se leagă cu afinitate mare și specifică de beta IL-1 umană și neutralizează activitatea biologică a beta IL-1 umane prin blocarea interacțiunii acestuia cu receptorii IL-1, împiedicând astfel activarea genei induse de beta IL-1 și producerea mediatorilor inflamației.

Efecte farmacodinamice

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF

În studiile clinice, la pacienții cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF care prezintă o supraproducție necontrolată de beta IL-1 s-a demonstrat un răspuns rapid și susținut la terapia cu canakinumab, adică parametri de laborator, cum sunt concentrațiile plasmatice mari de proteină C-reactivă (PCR) și amiloid plasmatic A (APA), numărul mare de neutrofile și trombocite și leucocitoza, revin rapid în limita valorilor normale.

Boala Still (SJIA și BSDA)

Boala Still cu debut la vârsta adultă și artrita idiopatică juvenilă sistemică sunt afecțiuni autoinflamatorii grave, cauzate de imunitatea înăscută prin intermediul citokinelor pro-inflamatorii, dintre care esențială este IL-1-beta.

Caracteristicile frecvente ale SJIA și BSDA includ febră, erupții cutanate tranzitorii, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, poliserozită și artrită. Tratamentul cu canakinumab a determinat îmbunătățirea rapidă și susținută a caracteristicilor atât articulare, cât și sistemice ale SJIA, cu scăderea semnificativă a numărului de articulații inflamate, dispariția imediată a febrei și reducerea reactanților fazei acute la majoritatea pacienților (vezi Eficacitate și siguranța clinică).

Artrită gutoasă

Un episod de artrită gutoasă este cauzat de cristalele de urat (urat monosodic monohidrat) la nivelul articulațiilor și țesuturilor adiacente care activează celulele macrofage rezidente pentru a produce IL-1 beta prin intermediul complexului “NALP3 inflammasome”. Activarea macrofagelor și supraproducția concomitentă de IL-1 beta conduce la un răspuns inflamator dureros acut. Alți activatori ai sistemului imunitar înăscut, cum sunt agoniștii endogeni ai receptorilor toll-like, pot contribui la activarea transcripțională a genei IL-1 beta, declanșând episodul de artrită gutoasă. În urma tratamentului cu canakinumab, markerii inflamatorii PCR sau SAA și semnele inflamației acute (de exemplu, durere, edem, eritem) de la nivelul articulației afectate dispar rapid.

Eficacitate și siguranță clinică

CAPS

Eficacitatea și siguranța canakinumab au fost demonstrate la un total de 211 pacienți adulți și copii și adolescenți, cu diverse grade de severitate a bolii și fenotipuri de CAPS diferite (incluzând FCAS/FCU, MWS și NOMID/CINCA). Numai pacienții cu mutație NLRP3 confirmată au fost incluși în studiul pivot.

În studiul faza I/II, tratamentul cu canakinumab a avut o acțiune cu debut rapid, cu dispariția sau ameliorarea semnificativă din punct de vedere clinic a simptomelor în decurs de o zi de la administrare. Parametri de laborator, cum sunt concentrațiile plasmatice mari de PCR și APA, numărul mare de neutrofile și trombocite, au revenit rapid în limita valorilor normale, în decurs de câteva zile de la administrarea injectabilă de canakinumab.

Studiul pivot a constatat într-un studiu multi-centric cu durata de 48 de săptămâni, constituit din trei părți, adică o perioadă de studiu deschis cu durata de 8 săptămâni (Partea I), o perioadă de studiu randomizat, dublu-orb și controlat placebo, cu durata de 24 săptămâni și posibilitate de retragere din studiu (Partea II), urmată de o perioadă de studiu deschis cu durata de 16 săptămâni (Partea III). Scopul studiului a fost de a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea canakinumab (150 mg sau 2 mg/kg la intervale de 8 săptămâni) la pacienții cu CAPS.

- Partea I: la 97% dintre pacienți a fost observat un răspuns clinic și serologic complet la canakinumab (definit ca și combinație între evaluarea globală a medicului privind boala autoimună inflamatorie și bolile cutanate $\leq$ minim și valorile PCR sau APA < 10 mg/litru), care a apărut în decurs de 7 zile de la începerea tratamentului. În evaluarea medicului, au fost observate îmbunătățiri semnificative cu privire la evoluția afecțiunii autoimune inflamatorii: evaluarea globală privind evoluția afecțiunii autoimune inflamatorii, evaluarea bolii cutanate (erupții cutanate de tip urticarian), artralgie, mialgie, cefalee/migrenă, conjunctivită, oboseală/stare generală de rău, evaluarea altor simptome aferente și evaluarea simptomelor de către pacient.
- Partea II: în perioada cu posibilitate de retragere din studiul pivot, criteriul principal final de evaluare a fost definit ca fiind proporția de pacienți cu o revenire/acutizare a bolii; niciunul (0%) dintre pacienții cărora li s-a administrat randomizat canakinumab nu au prezentat o acutizare a bolii, comparativ cu 81% dintre pacienți cărora li s-a administrat randomizat placebo.
- Partea III: pacienți cărora li s-a administrat placebo în Partea II care au prezentat o acutizare a bolii, au revenit în studiu, iar după ce au fost introduși în studiul deschis cu canakinumab răspunsul clinic și serologic s-a menținut.

Tabelul 2 Rezumat privind eficacitatea în cadrul studiului pivot de fază III, perioada placebo controlată cu posibilitate de retragere din studiu (Partea II)

Studiul pivot de fază III, perioada placebo controlată cu posibilitate de retragere din studiu (Partea II)			
	Canakinumab N=15 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Valoare p
Criteriul principal final de evaluare (acutizare)			
Proporția de pacienți cu acutizare a bolii în Partea II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Markeri ai inflamației*			
Proteină C reactivă, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amiloid plasmatic A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modificare medie (mediană) de la începutul Părții II			

Au fost efectuate două studii deschise, pe termen lung, de fază III. Unul a fost un studiu privind siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea canakinumab la pacienții cu CAPS. Durata totală a tratamentului a variat între 6 luni și 2 ani. Celălalt studiu a fost un studiu deschis privind canakinumab pentru a evalua eficacitatea și siguranța la pacienții japonezi cu CAPS, timp de 24 de săptămâni, cu o extensie de până la 48 de săptămâni. Obiectivul principal a fost evaluarea proporției de pacienți care nu a prezentat recidiva bolii în săptămâna 24, inclusiv pacienții a căror doză a fost mărită.

În cadrul analizei centralizate privind eficacitatea pentru aceste două studii, 65,6% dintre pacienții care nu au fost tratați anterior cu canakinumab au obținut un răspuns complet la administrarea unei doze de 150 mg sau 2 mg/kg, în timp ce 85,2% dintre pacienți au obținut un răspuns complet indiferent de doză. Dintre pacienții tratați cu 600 mg sau 8 mg/kg (sau chiar cu doze mai mari), 43,8% au obținut un răspuns complet. Mai puțini pacienți cu vârsta de 2 până la < 4 ani au obținut un răspuns complet (57,1%) comparativ cu pacienți copii și adolescenți cu vârste mai mari sau cu pacienți adulți. Dintre pacienții care au obținut un răspuns complet, 89.3% au menținut răspunsul, fără recidivă.

Experiența provenită de la pacienții individuali care au obținut un răspuns complet în urma creșterii dozei la 600 mg (8 mg/kg), la intervale de 8 săptămâni, sugerează că o doză mai mare poate fi benefică la pacienții care nu obțin un răspuns complet sau care nu mențin un răspuns complet la administrarea dozelor recomandate (150 mg sau 2 mg/kg pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 15 kg și ≤ 40 kg). A fost administrată mai frecvent o doză crescută la pacienții cu vârsta 2 la < 4 ani și la pacienții cu simptome NOMID/CINCA comparativ cu FCAS sau MWS.

A fost efectuat un studiu observațional de tip registru, cu durata de 6 ani, pentru a furniza date privind siguranța și eficacitatea pe termen lung ale tratamentului cu canakinumab la pacienții copii, adolescenți și adulți cu CAPS în practica clinică de rutină. Studiul a inclus 243 pacienți cu CAPS (inclusiv 85 pacienți cu vârsta sub 18 ani). Activitatea bolii a fost estimată ca fiind absentă sau ușoară/moderată la mai mult de 90% dintre pacienții, la toate momentele din timp din studiu de după momentul inițial. Valorile mediane ale marker-ilor serologici ai inflamației (PCR și SAA) au fost normale (< 10 mg/litru) la toate momentele din timp de după momentul inițial. Deși aproximativ 22% dintre pacienții cărora li s-a administrat canakinumab au necesitat ajustarea dozei, numai un procent mic de pacienți (1,2%) a întrerupt definitiv administrarea canakinumab din cauza absenței efectului terapeutic.

Copii și adolescenți

Studiile intervenționale cu privire la CAPS în cadrul cărora s-a administrat canakinumab au inclus un total de 80 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani (la aproximativ jumătate dintre ei s-au administrat doze exprimate în mg/kg). Per total, la copii și adolescenți, nu au existat diferențe

semnificative în ce privește profilul de eficacitate, siguranță și tolerabilitate al canakinumab comparativ cu populația generală cu CAPS. Majoritatea pacienților copii și adolescenți au prezentat o îmbunătățire a simptomelor clinice și a markerilor obiectivi ai inflamației (de exemplu, SAA și PCR).

A fost efectuat un studiu deschis, cu durata de 56 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea canakinumab la pacienții copii și adolescenți cu CAPS cu vârsta ≤ 4 ani. Au fost evaluați șaptesprezece pacienți (inclusiv 6 pacienți cu vârsta sub 2 ani), utilizând doze inițiale de 2-8 mg/kg, stabilite în funcție de greutate. De asemenea, studiul a evaluat efectul canakinumab asupra dezvoltării anticorpilor la vaccinarea standard din copilărie. Nu au fost observate diferențe în ce privește siguranța sau eficacitatea, la pacienții cu vârsta sub 2 ani comparativ cu pacienții cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă. Toți pacienții cărora li s-au administrat vaccinurile non-vii, standard ale copilăriei (N=7) au dezvoltat niveluri de protecție ale anticorpilor.

TRAPS, HIDS/MKD și FMF

Eficacitatea și siguranța canakinumab în tratarea TRAPS, HIDS/MKD și FMF au fost demonstrate într-un singur studiu pivot, de fază III, cu desfășurare în 4 părți (N2301), care a inclus trei cohorte, separate în funcție de boală.

- Partea I: pacienții din fiecare cohortă, cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, au început o perioadă de screening, de 12 săptămâni, în care au fost evaluați cu privire la debutul acutizării bolii.
- Partea II: pacienții aflați la debutul acutizării bolii au fost randomizați pentru o perioadă de tratament, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, de 16 săptămâni, în care li s-au administrat fie canakinumab 150 mg (2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≤ 40 kg) subcutanat (s.c.), fie placebo, la interval de 4 săptămâni. Pacienților cu vârsta de > 28 zile, dar < 2 ani, li s-a permis participarea la studiu direct într-un braț de tratament în regim deschis, din Partea II, ca pacienți ne-randomizați (și au fost excluși din analiza primară a eficacității).
- Partea III: pacienții care au finalizat 16 săptămâni de tratament și au fost clasificați ca respondenți au fost randomizați din nou pentru o perioadă de tratament dublu-orb, de 24 săptămâni, de retragere, în care li s-a administrat canakinumab 150 mg (2 mg/kg pentru pacienții ≤ 40 kg) s.c. sau placebo, la interval de 8 săptămâni.
- Partea IV: toți pacienții din Partea III tratați cu canakinumab au fost eligibili pentru a intra într-o perioadă de extensie în care s-a administrat tratament în regim deschis, de 72 săptămâni.

Au fost înrolați un total de 185 pacienți, cu vârsta de 28 zile și peste această vârstă, și un total de 181 pacienți, cu vârsta de 28 zile și peste au fost randomizați în partea II a studiului.

Criteriul final principal de eficacitate al perioadei în care s-a administrat tratament randomizat (Partea II) a fost procentajul de respondenți din cadrul fiecărei cohorte la care s-a rezolvat acutizarea bolii în ziua 15 și care nu au prezentat o nouă acutizare în restul perioadei de tratament de 16 săptămâni (definită ca răspuns complet). Rezolvarea acutizării bolii a fost definită ca având un scor al evaluării globale a medicului/Physician's Global Assessment (PGA) privind activitatea bolii < 2 („cu boală minimă sau fără boală”) și o valoare PCR în intervalul normal (≤ 10 mg/l) sau o scădere a acesteia $\geq 70\%$ față de momentul inițial. O nouă acutizare a fost definită ca un scor PGA ≥ 2 („boală ușoară, moderată sau severă”) sau o valoare a PCR ≥ 30 mg/l. Criteriile finale secundare, toate bazate pe rezultate la săptămâna 16 (sfârșitul Părții II), au inclus procentajul de pacienți care au obținut un scor PGA < 2 , procentajul de pacienți cu remisie demonstrată serologic (definită ca PCR ≤ 10 mg/l) și procentajul de pacienți cu valoare SAA normalizată (definit ca SAA ≤ 10 mg/l).

În ceea ce privește criteriul final principal privind eficacitatea, canakinumab a fost superior placebo în toate cele trei cohorte clasificate în funcție de afecțiuni. De asemenea, canakinumab a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriile finale secundare PGA < 2 și PCR ≤ 10 mg/l în toate cele trei cohorte. Procentaje mai mari de pacienți au avut o valoare normalizată a SAA (≤ 10 mg/l) în săptămâna 16 la administrarea tratamentului cu canakinumab, comparativ cu placebo, în toate cele trei cohorte, cu o diferență semnificativă din punct de vedere statistic observată la pacienții cu TRAPS (vezi Tabelul 3 de mai jos, cu rezultatele studiului).

Tabelul 3 Rezumat sub formă de tabel privind eficacitatea în studiul de fază III, perioada de tratament pivot, randomizat, controlat cu placebo (Partea II)

Studiu de fază III, perioada de tratament randomizat, controlat cu placebo (Partea II)			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-value
Criteriu final principal (acutizarea bolii) – Procentaj de pacienți la care s-a rezolvat acutizarea bolii în ziua 15 și care nu au prezentat o nouă acutizare în restul perioadei de tratament de 16 săptămâni			
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*
Criterii finale secundare (markeri ai bolii și inflamatori)			
Evaluarea globală a pacientului			
< 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**
Proteina reactivă C ≤ 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**
Amiloid A în ser ≤ 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=număr de respondenți; N=număr de pacienți care pot fi evaluați			
* indică semnificația statistică (unilaterală) la nivelul de 0,025 pe baza testului exact Fisher			
** indică semnificația statistică (unilaterală) la nivelul de 0,025 pe baza modelului de regresie logistic cu grup de tratament, respectiv PGA, PCR sau SAA, ca variabile explanatorii pentru fiecare cohortă			

Creștere a dozei

În Partea II a studiului, la pacienții tratați cu canakinumab care au avut o activitate persistentă a bolii s-a administrat o doză suplimentară de 150 mg (sau 2 mg/kg pentru pacienții ≤ 40 kg) în prima lună. Această doză suplimentară poate fi administrată la numai 7 zile de la prima doză de tratament. Toți pacienții cărora li s-a crescut doza au fost tratați în continuare cu doza mărită de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienții ≤ 40 kg), la interval de 4 săptămâni.

Într-o analiză exploratorie a criteriului final principal, s-a observat că, la pacienții cu răspuns inadecvat după prima doză, creșterea dozei după prima lună la o doză de 300 mg (sau 4 mg/kg), la interval de 4 săptămâni, a îmbunătățit în continuare controlul acutizării, a scăzut activitatea bolii și a normalizat valorile PCR și SAA.

Pacienți copii și adolescenți:

Doi pacienți nerandomizați, cu HIDS/MKD, cu vârsta cuprinsă între > 28 zile, dar < 2 ani, au fost incluși în studiu și li s-a administrat canakinumab. La un pacient s-a rezolvat acutizarea până în ziua 15, după ce i s-a administrat o singură doză de canakinumab 2 mg/kg, dar acesta a întrerupt tratamentul după această primă doză din cauza unor evenimente adverse grave (pancitopenie și insuficiență hepatică). Acest pacient s-a prezentat la înrolarea în studiu cu antecedente de purpură imună trombocitopenică și o afecțiune medicală activă asociată disfuncției hepatice. Celui de-al doilea pacient i s-a administrat o doză inițială de canakinumab 2 mg/kg și o doză suplimentară de 2 mg/kg în săptămâna 3, și i s-a crescut doza în săptămâna 5 pentru a i se administra o doză de 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni, până la sfârșitul Părții II a studiului. Rezolvarea episodului acut avut loc până în săptămâna 5 și pacientul nu a prezentat o nouă acutizare la sfârșitul Părții II a studiului (săptămâna 16).

Boala Still (SJIA și BSDA)

SJIA

Eficacitatea canakinumab pentru tratamentul SJIA active a fost evaluată în cadrul a două studii pivot de fază 3 (G2305 și G2301). Pacienții înrolați aveau vârste cuprinse între 2 până la < 20 ani (vârsta medie de 8,5 ani și durata medie a bolii de 3,5 ani la momentul inițial) și aveau boală activă definită ca ≥ 2 articulații cu artrită activă, febră și valori mari ale PCR.

Studiul G2305

Studiul G2305 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 4 săptămâni, care a evaluat eficacitatea pe termen scurt a canakinumab la 84 pacienți randomizați pentru a li se administra o doză unică de 4 mg/kg (până la 300 mg) de canakinumab sau placebo. Criteriul primar a fost procentul de pacienți în ziua 15 care au obținut un nivel de ameliorare de minimum 30% conform criteriului de răspuns la copii și adolescenți al Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology (ACR)), adaptat pentru a include absența febrei. Tratamentul cu canakinumab a îmbunătățit scorurile aferente răspunsului ACR la toți pacienții copii și adolescenți comparativ cu placebo în zilele 15 și 29 (Tabelul 4).

Tabelul 4 Răspunsul ACR la copii și adolescenți și stadiul bolii în zilele 15 și 29

1)	2) Ziua 15			3) Ziua 29		
4)	5) Canakinuma b 6) N=43	7) Placebo 8) N=41		9) Canakinum ab 10) N=43	11) Placebo 12) N=41	
13) ACR30	14) 84%	15) 10%		16) 81%	17) 10%	
18) ACR50	19) 67%	20) 5%		21) 79%	22) 5%	
23) ACR70	24) 61%	25) 2%		26) 67%	27) 2%	
28) ACR90	29) 42%	30) 0%		31) 47%	32) 2%	
33) ACR100	34) 33%	35) 0%		36) 33%	37) 2%	
38) Boală inactivă	39) 33%	40) 0%		41) 30%	42) 0%	
43)	Diferențe aferente tratamentului pentru toate scorurile ACR au fost semnificative ($p \leq 0,0001$)					

Rezultatele pentru componentele ACR, adaptate, pediatrice, care au inclus componente sistemice și artritice, au fost conforme cu rezultatele generale ale răspunsului ACR. În ziua 15, modificarea mediană față de momentul inițial privind numărul de articulații cu artrită activă și interval limitat de mișcare a fost de -67%, respectiv -73% pentru canakinumab (N=43) comparativ cu o modificare mediană de 0% respectiv 0% pentru placebo (N=41). Modificarea mediană privind scorul de durere al pacientului (scara analogă vizuală 0-100 mm) în ziua 15 a fost -50,0 mm pentru canakinumab (N=43) comparativ cu +4,5 mm pentru placebo (N=25). Modificarea medie privind scorul durerii în rândul pacienților tratați cu canakinumab a fost conformă în ziua 29.

Studiul G2301

Studiul G2301 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu încetarea administrării medicamentului, privind prevenirea acutizării cauzate de canakinumab. Studiul a constatat în două părți cu criterii finale primare independente (reducerea treptată, reușită, a dozei de corticosteroizi și timpul până la acutizare). În Partea I (deschisă) au fost înscrși 177 pacienți și li s-au administrat 4 mg/kg (până la 300 mg) canakinumab la intervale de 4 săptămâni, timp de până la 32 săptămâni. Pacienților din Partea II a studiului (dublu-orb) li s-a administrat fie canakinumab 4 mg/kg, fie placebo la intervale de 4 săptămâni până la apariția a 37 evenimente constând în acutizare.

Reducerea treptată, reușită, a dozei de corticosteroizi:

Dintr-un total de 128 pacienți care au intrat în Partea I a studiului luând corticosteroizi, 92 au încercat reducerea treptată a dozei de corticosteroizi. La cincizeci și șapte (62%) dintre cei 92 pacienți care au încercat reducerea treptată a dozei a putut fi redusă cu succes doza de corticosteroizi, iar 42 (46%) pacienți au întrerupt administrarea corticosteroizilor.

Timpul până la acutizare:

Pacienților cărora li s-a administrat canakinumab în Partea II a studiului au prezentat un risc redus de 64% de apariție a unui eveniment costând în acutizare comparativ cu grupul placebo (risc relativ de 0,36; ÎI 95%: 0,17 până la 0,75; $p=0,0032$). Șaizeci și trei dintre cei 100 pacienți care au intrat în Partea II, indiferent dacă li s-a administrat placebo sau canakinumab, nu au prezentat acutizare pe perioada de observație (până la maximum 80 săptămâni).

Rezultate privind starea de sănătate și calitatea vieții în cadrul studiilor G2305 și G2301

Tratamentul cu canakinumab a dus la îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic ale funcției fizice ale pacienților și ale calității vieții acestora. În studiul G2305, îmbunătățirea mediilor celor mai mici pătrate din cadrul Chestionarului pentru evaluarea sănătății copilului (Childhood Health Assessment Questionnaire) a fost de 0,69 pentru canakinumab comparativ cu placebo reprezentând 3,6 ori diferența minimă importantă din punct de vedere clinic de 0,19 ($p=0,0002$). Îmbunătățirea mediană față de valoarea inițială până la sfârșitul Părții I a studiului G2301 a fost de 0,88 (79%). Au fost raportate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic pentru Ilaris ale scorurilor din cadrul Chestionarului pentru evaluarea sănătății copilului PF50 comparativ cu canakinumab în cadrul studiului G2305 (fizic $p=0,0012$; bunăstare psiho-socială $p=0,0017$).

Analiza centralizată a eficacității

Au fost centralizate date provenite din primele 12 săptămâni de administrare a tratamentului cu canakinumab din cadrul studiilor G2305, G2301 și extensie pentru a se evalua menținerea eficacității. Aceste date au indicat îmbunătățiri similare față de valoarea inițială până în săptămâna 12 în cadrul răspunsurilor ACR adaptate, pediatrice, și componentele sale la pacienții observați în cadrul studiului controlat cu placebo (G2305). În săptămâna 12, răspunsurile adaptate pediatrice ACR30, 50, 70, 90 și 100 au fost: 70%, 69%, 61%, 49%, respectiv 30%, iar 28% dintre pacienți aveau boala inactivă ($N=178$).

Deși limitate, dovezile provenite din studiile clinice sugerează faptul că pacienții care nu răspund la tocilizumab sau anakinra pot răspunde la canakinumab.

Studiul G2301E1

Eficacitatea observată în studiile G2305 și G2301 a fost menținută în cadrul unui studiu de tip extensie, deschis, pe termen lung G2301E1. Dintre cei 270 pacienți cu SJIA din studiu, la 147 pacienți s-a administrat tratament cu canakinumab în studiile G2305 sau G2301 (Cohorta I) iar la 123 pacienți nu s-a administrat deloc tratament cu canakinumab (Cohorta II). Pacienții din Cohorta I au fost tratați pe o perioadă mediană de 3,2 ani (până la 5,2 ani) și pacienții din Cohorta II au fost tratați pe o perioadă mediană de 1,8 ani (până la 2,8 ani). În extensia studiului, toți pacienții au utilizat canakinumab 4 mg/kg (până la maximum 300 mg) la interval de 4 săptămâni. În ambele cohorte, pacienților care au prezentat un răspuns bine-controlat (retrospectiv definit ca ACR adaptat, pediatric ≥ 90) și nu au necesitat un tratament concomitent cu corticosteroizi li s-a permis reducerea dozei de canakinumab până la 2 mg/kg, la interval de 4 săptămâni (62/270; 23%).

Studiul G2306

Studiul G2306 a fost un studiu deschis efectuat pentru a evalua menținerea răspunsului la tratament la scăderea dozei de canakinumab (2 mg/kg la interval de 4 săptămâni) sau la prelungirea intervalului de administrare a dozelor (4 mg/kg la interval de 8 săptămâni) la pacienții cu SJIA la care a fost administrat canakinumab 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni. Șaizeci și cinci pacienți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 22 ani, care au menținut status-ul de boală inactivă timp de minimum 6 luni consecutive (remisie clinică) la administrarea canakinumab în monoterapie, inclusiv pacienți care au putut menține status-ul de boală inactivă la întreruperea definitivă a utilizării concomitente de corticosteroizi și/sau metotrexat timp de minimum 4 săptămâni, au fost randomizați pentru a li se administra canakinumab 2 mg/kg la interval de 4 săptămâni ($N=38$) sau canakinumab 4 mg/kg la interval de 8 săptămâni ($N=37$). După 24 săptămâni, 71% (27/38) dintre pacienții la care s-a administrat doza redusă (2 mg/kg la interval de 4 săptămâni) și 84% (31/37) dintre pacienții la care s-a administrat tratamentul pentru o perioadă prelungită (4 mg/kg la interval de 8 săptămâni) au putut să mențină status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Dintre pacienții în remisie clinică la care s-a

continuat scăderea ulterioară a dozei (1 mg/kg la interval de 4 săptămâni) sau prelungirea intervalului de administrare a dozelor (4 mg/kg la interval de 12 săptămâni), 93% (26/28), respectiv 91% (30/33 pacienți au putut menține status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Pacienții care au menținut status-ul de boală inactivă timp de alte 6 luni, cu administrarea celei mai scăzute scheme de dozare, au putut să întrerupă definitiv administrarea canakinumab. Per total, 33% (25/75) dintre pacienții care au fost randomizați în brațele de tratament cu scăderea dozei sau cu prelungirea intervalului de administrare a dozelor au putut să întrerupă definitiv tratamentul cu canakinumab și să mențină status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Incidența reacțiilor adverse în ambele brațe de tratament a fost similară celei observate la pacienții tratați cu canakinumab 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni.

BSDA

Eficacitatea dozei de canakinumab 4 mg/kg (până la maximum 300 mg), administrată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu BSDA, într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 36 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 22 și 70 ani) a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu SJIA. În studiul GDE01T, un procentaj mai mare de pacienți (12/18, 66,7%) din grupa în care s-a administrat canakinumab, comparativ cu grupa în care s-a administrat placebo (7/17, 41,2%), a demonstrat o ameliorare față de valoarea inițială a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), în funcție de Scorul 28 al activității bolii (Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR)) de peste 1,2 ori în săptămâna 12, ceea ce nu a atins o semnificație statistică (risc relativ 2,86, diferență de tratament [%] 25,49 [Î 95%: 9,43, 55,80]). Până în săptămâna 4, 7 din 18 pacienți (38,9%) tratați cu canakinumab obținuseră deja o remisie a DAS28-ESR, comparativ cu 2 din 17 pacienți (11,8%) la care s-a administrat placebo. Aceste date au corespuns rezultatelor unei analize centralizate privind eficacitatea la 418 pacienți cu SJIA, ceea ce a evidențiat faptul că eficacitatea canakinumab într-un subset de pacienți cu SJIA, cu vârsta cuprinsă între 16 și sub 20 ani (n=34), a corespuns eficacității observate la pacienții cu vârsta sub 16 ani (n=384).

Artrita gutoasă

Eficacitatea canakinumab pentru tratarea episoadelor de artrită gutoasă acută a fost demonstrată în două studii multicentrice, randomizate, dublu-oarbe, activ-controlate, la pacienții cu artrită gutoasă frecventă (≥ 3 episoade în 12 luni anterioare) la care nu s-a putut administra AINS sau colchicine (din cauza contraindicației, intoleranțe sau lipsei eficacității). Studiile au avut o durată de 12 săptămâni, urmate de o prelungire dublu-oarbă de 12 săptămâni. A fost tratat un total de 225 pacienți cu canakinumab 150 mg administrat subcutanat, iar 229 pacienți au fost tratați cu triamcinolon acetamid (TA) 40 mg administrat intramuscular la intrarea în studiu și ulterior, când au prezentat un nou episod. Numărul mediu de episoade de artrită gutoasă în cele 12 luni anterioare a fost de 6,5. Peste 85% dintre pacienți au prezentat comorbiditate, inclusiv hipertensiune arterială (60%), diabet (15%), boală cardiacă ischemică (12%) și boală renală cronică, nivel ≥ 3 (25%). Aproximativ o treime dintr-o treime din pacienții înrolați (76 [33,8%] din grupul în cadrul căruia s-a administrat canakinumab și 84 [36,7%] din grupul în cadrul căruia s-a administrat triamcinolon acetamid) a prezentat o imposibilitate documentată (intoleranță, contraindicație sau lipsa răspunsului) de a utiliza concomitent AINS și colchicine. Tratamentul concomitent cu TRU a fost raportat de 42% dintre pacienți la intrarea în studiu.

Obiectivele finale co-principale au fost: (i) intensitatea durerii cauzate de artrita gutoasă (scală vizuală analogă, SVA) la 72 de ore de la administrarea dozei, și (ii) timpul până la un nou episod de artrită gutoasă.

Pentru întreaga populație generală a studiului, intensitatea durerii a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic pentru canakinumab 150 mg comparativ cu triamcinolon acetamid la 72 de ore. De asemenea, canakinumab a redus riscul apariției episoadelor ulterioare (vezi Tabelul 5).

Rezultatele eficacității la pacienții care nu pot utiliza AINS și colchicine și care erau sub tratament cu TRU, la care tratamentul cu TRU a eșuat sau pentru care TRU erau contraindicate (N=101) au fost consecvente la întreaga populație generală a studiului, cu o diferență semnificativă din punct de vedere

comparativ cu triamcinolon acetonid în ce privește intensitatea durerii la 72 ore (-10,2 mm, $p=0,0208$) și reducerea riscului de apariție a episoadelor ulterioare (risc relativ 0,39, $p=0,0047$ la 24 săptămâni).

Rezultatele privind eficacitatea pentru o subgrupă mai stringentă, limitată la utilizarea curentă a TRU (N=62), sunt prezentate în Tabelul 5. Tratamentul cu canakinumab a determinat o scădere a durerii și o scădere a riscului de apariție a episoadelor ulterioare la pacienții care utilizează TRU și care nu pot utiliza concomitent AINS și colchicine, deși diferența observată comparativ cu triamcinolon acetonid a fost mai pronunțată decât la populația generală a studiului.

Tabelul 5 Eficacitatea la populația generală a studiului și la o subgrupă de pacienți care utilizează TRU în prezent și care nu pot utiliza și AINS și colchicine

Criteriu final de eficacitate	Populația generală a studiului; N=454	Pacienți care nu pot utiliza AINS și colchicine; tratați cu TRU N=62
Tratamentul episoadelor de artrită gutoasă, evaluate după intensitatea durerii (VAS) la 72 h		
Diferența estimată a mediei celor mai mici pătrate comparativ cu triamcinolon acetonid	-10,7	-3,8
ÎI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
valoare p, unilaterală	$p < 0,0001^*$	$p=0,2798$
Reducerea riscului apariției episoadelor ulterioare de artrită gutoasă, evaluată după timpul până la un prim nou episod brusc (24 săptămâni)		
Risc relativ la triamcinolon acetonid	0,44	0,71
ÎI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
valoare p, unilaterală	$p < 0,0001^*$	$p=0,2337$
* Denotă o valoare p semnificativă $\leq 0,025$		

Rezultatele privind siguranța au evidențiat o incidență crescută a reacțiilor adverse la administrarea canakinumab comparativ cu triamcinolon acetonid, 66% comparativ cu 53% dintre pacienți raportând orice reacție adversă și 20% comparativ cu 10% dintre pacienți raportând o reacție adversă, infecție, în decurs de 24 săptămâni.

Pacienți vârstnici

Per total, profilul de eficacitate, siguranță și tolerabilitate al canakinumab la pacienți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste a fost comparabil cu cel al pacienților cu vârsta sub 65 de ani.

Pacienți tratați cu terapie de reducere a uraților (TRU)

În cadrul studiilor clinice, canakinumab a fost administrat în siguranță concomitent cu TRU. În cadrul întregii populații generale a studiului, pacienții cu TRU au prezentat o diferență mai puțin pronunțată în cadrul tratamentului atât în ce privește reducerea nivelului de durere, cât și în ce privește reducerea riscului de apariție a atacurilor ulterioare de artrită gutoasă comparativ cu pacienții care nu sunt tratați cu TRU.

Imunogenicitate

Au fost observați anticorpi împotriva canakinumab la aproximativ 1,5%, 3% și 2% dintre pacienții tratați cu canakinumab pentru CAPS, SJIA, respectiv artrită gutoasă. Nu au fost identificați anticorpi de neutralizare. Nu s-a observat nicio corelație evidentă între dezvoltarea de anticorpi la răspunsul clinic sau reacțiile adverse.

Nu a fost observată prezența anticorpilor împotriva canakinumab la pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF, tratați cu doze de 150 mg și 300 mg, pe o perioadă de peste 16 săptămâni de tratament. De asemenea, în AOSD nu au fost observați anticorpi împotriva canakinumab.

Detectarea unui răspuns imun depinde în mare măsură de sensibilitatea și specificitatea testului utilizat și a condițiilor de testare. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor împotriva canakinumab cu incidența anticorpilor împotriva altor medicamente poate fi înșelătoare.

Copii și adolescenți

Deținătorul autorizației de punere pe piață a finalizat patru planuri de investigație cu canakinumab la copii și adolescenți (pentru indicațiile CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD, respectiv TRAPS). Aceste informații privind medicamentul au fost actualizate pentru a include rezultatele studiilor cu canakinumab efectuate la copii și adolescenți.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu canakinumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în artrita guttoasă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

CAPS

Absorbție

La pacienții adulți cu CAPS, concentrația plasmatică maximă de canakinumab (C_{max}) a apărut în aproximativ 7 zile de la prima administrare subcutanată a dozei unice de 150 mg. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 26 de zile. Valorile medii ale C_{max} și ale curbei concentrației plasmatice în funcție de timp extrapolate la infinit (ASC_{inf}) după administrarea subcutanată a unei doze unice de 150 mg la un pacient adult tipic cu CAPS (70 kg) au fost de 15,9 $\mu\text{g/ml}$ și 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Biodisponibilitatea absolută a canakinumab administrat subcutanat a fost estimată la 66%. Parametrii expunerii (cum sunt ASC și C_{max}) au crescut proporțional cu doza, în intervalul de doze de 0,30 până la 10,0 mg/kg, cu administrare prin perfuzie intravenoasă, sau de 150 până la 600 mg, cu administrare prin injectare subcutanată. Valorile anticipate ale expunerii ($C_{min,se}$, $C_{max,se}$, $ASC_{se,8w}$) după administrarea subcutanată a 150 mg (sau respectiv 2 mg/kg) la intervale de 8 săptămâni au fost ușor mai mari în categoria de greutate 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) comparativ cu categoriile de greutate < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) și > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Raportul anticipat al acumulării a fost de 1,3 ori mai mare după un interval de 6 luni de administrare subcutanată a 150 mg canakinumab la intervale de 8 săptămâni.

Distribuție

Canakinumab se leagă la IL-1 beta din ser. Volumul de distribuție (V_{ss}) al canakinumab a variat în funcție de greutatea corporală. Acesta a fost estimat la 6,2 litri, la un pacient cu CAPS, cu greutatea de 70 kg.

Eliminare

Clearance-ul aparent (Cl/F) al canakinumab crește odată cu masa corporală. Acesta este estimat la 0,17 l/zi la un pacient cu CAPS, cu o masă corporală de 70 kg, și la 0,11 l/zi la un pacient cu SJIA, cu o masă corporală de 33 kg. După luarea în considerare a diferențelor de masă corporală, nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește proprietățile farmacocinetice ale canakinumab între pacienții cu CAPS și SJIA.

Nu a existat niciun indiciu al clearance-ului accelerat sau al modificării în funcție de timp a proprietăților farmacocinetice ale canakinumab după administrarea de doze repetate. Nu au fost observate diferențe legate de sex sau vârstă, după efectuarea corecției cu privire la greutate.

TRAPS, HIDS/MKD și FMF

Biodisponibilitatea la pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF nu a fost determinată în mod specific. Clearance-ul aparent (Cl/F) la populația cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF, cu o greutate corporală de 55 kg (0,14 l/d), a fost comparabil cu cel al populației cu CAPS cu o greutate corporală de 70 kg (0,17 l/d). Volumul aparent de distribuție (V/F) a fost de 4,96 l, la persoane cu o greutate corporală de 55 kg.

După administrarea subcutanată repetată a dozei de 150 mg, la interval de 4 săptămâni, concentrația plasmatică minimă de canakinumab în săptămâna 16 (C_{min}) a fost estimată la $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. ASC_{tau} estimată la starea de echilibru a fost de $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Boala Still (SJIA și BSDA)

Biodisponibilitatea la pacienții SJIA nu a fost determinată în mod independent. Clearance-ul aparent per kg corp (Cl/F per kg) a fost comparabil între pacienții cu SJIA și cei cu CAPS (0,004 l/d per kg). Volumul aparent de distribuție per kg (V/F per kg) a fost de 0,14 l/kg. Date limitate privind profilul farmacocinetic la pacienții cu BSDA sugerează un profil farmacocinetic similar al canakinumab, comparativ cu cel observat la pacienții cu SJIA și la alte populații de pacienți.

După administrarea repetată a 4 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, raportul de acumulare a fost de 1,6 ori mai mare la pacienții cu SJIA. Starea de echilibru a fost atinsă după 110 zile. Media totală anticipată ($\pm DS$) pentru $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ și ASC_{ss4w} a fost de $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$, respectiv $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

ASC_{ss} aferentă fiecărei grupe de vârstă a fost de 692, 615, 707 și $742 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ la pacienții cu vârste de 2-3, 4-5, 6-11, respectiv 12-19 ani. Când este stratificată pe categorii, s-a observat o medie mai mică (30-40%) a expunerii pentru $C_{min,ss}$ ($11,4$ comparativ cu $19 \mu\text{g/ml}$) și ASC_{ss} (594 comparativ cu $880 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) pentru o categorie mai mică a masei corporale (≤ 40 kg) comparativ cu o categorie mai mare a masei corporale (> 40 kg).

Pe baza analizei modelului farmacocinetic populațional, farmacocinetica substanței active canakinumab la pacienții adulți tineri cu SJIA, cu vârsta cuprinsă între 16 și 20 ani, a fost similară cu cea observată la pacienții cu vârsta sub 16 ani. Expunerile anticipate la canakinumab la starea de echilibru, în cazul administrării unei doze de 4 mg/kg (maximum 300 mg) la pacienții cu vârsta peste 20 ani, au fost comparabile cu cele observate la pacienții cu SJIA cu vârsta sub 20 ani.

Populația cu artrită gutoasă

Biodisponibilitatea la pacienții cu artrită gutoasă nu a fost determinată în mod independent. Clearance-ul aparent per kg corp (Cl/F pe kg) a fost comparabil între populația cu gută și cea cu CAPS (0,004 l/d/kg). Expunerea medie la un pacient tipic cu artrită gutoasă (93 kg) după administrarea subcutanată a unei singure doze de 150 mg (C_{max} : $10,8 \mu\text{g/ml}$ și ASC_{inf} : $495 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) a fost mai mică decât la un pacient tipic cu CAPS, cu o greutate corporală de 70 kg ($15,9 \mu\text{g/ml}$ și $708 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Acest lucru corespunde creșterii observate a Cl/F odată cu greutatea corporală.

Raportul anticipat al acumulării a fost de 1,1 ori mai mare după administrarea subcutanată a 150 mg canakinumab la intervale de 12 săptămâni.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta de 4 ani și peste această vârstă, concentrațiile plasmatiche maxime ale canakinumab au apărut între zilele 2 și 7 după administrarea subcutanată de canakinumab în doză unică de 150 mg sau de 2 mg/kg. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 22,9 și 25,7 zile, similar cu proprietățile farmacocinetice observate la adulți. Pe baza analizei populaționale farmacocinetice, farmacocinetica canakinumab la copii cu vârsta de la 2 și până la 4 ani

a fost similară celei a pacienților cu vârsta de 4 ani și peste. S-a estimat că rata de absorbție subcutanată a scăzut odată cu vârsta și a părut mai rapidă la cei mai tineri pacienți. Ca urmare, T_{max} a fost mai mic (3,6 zile) la pacienții mai tineri cu SJIA (2-3 ani) comparativ cu pacienții mai vârstnici cu SJIA (12-19 ani; T_{max} 6 zile). Biodisponibilitatea (ASC_{ss}) nu a fost afectată.

O analiză farmacocinetică suplimentară a evidențiat faptul că farmacocinetica canakinumab la 6 pacienți copii și adolescenți cu CAPS, cu vârsta sub 2 ani, a fost similară farmacocineticii la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 4 ani. Pe baza analizei modelului farmacocinetic populațional, expunerile anticipate după administrarea unei doze de 2 mg/kg au fost comparabile între categoriile de vârstă de copii și adolescenți cu CAPS, dar au fost cu aproximativ 40% mai mici la pacienții copii cu masă corporală foarte scăzută (de exemplu, 10 kg) decât la pacienții adulți (doza de 150 mg). Aceasta corespunde observațiilor privind expunerea mai mare la categoriile de pacienți cu CAPS cu masă corporală mai mare.

În TRAPS, HIDS/MKD și FMF, parametrii expunerii (concentrații plasmatice) au fost comparabili la categoriile de vârstă cuprinse între 2 până la < 20 ani, după administrarea subcutanată de canakinumab 2 mg/kg, la interval de 4 săptămâni.

Proprietățile farmacocinetice sunt similare la pacienții copii și adolescenți cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și SJIA.

Pacienți vârstnici

Nu s-a observat nicio modificare a parametrilor farmacocinetici privind clearance-ul sau volumul de distribuție între pacienții vârstnici și pacienții adulți cu vârsta sub 65 de ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de reactivitate încrucișată, toxicitate după administrarea de doze repetate, imunotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu canakinumab.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Histidină
Clorură de histidină monohidrat
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu a fost utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare anterioare utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie de peste 24 ore la 2°C - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere pentru soluție injectabilă într-un flacon (din sticlă tip I), cu dop etanș (cauciuc clorobutilic) și capac (aluminiu).

Cutii care conțin 1 flacon sau ambalaje colective care conțin 4 (4x1) flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă este disponibil în flacon de unică folosință, pentru uz individual.

Instrucțiuni pentru reconstituire

Utilizând o tehnică aseptică, pulberea din fiecare flacon canakinumab se reconstituie la temperatura camerei (de regulă, 15°C până la 25°C), prin injectarea lentă a 1 ml de apă pentru preparate injectabile, cu ajutorul unei seringi cu capacitatea de 1 ml, prevăzută cu ac de 18 G x 2 inci (50 mm). Se rotește încet flaconul timp de aproximativ 1 minut, la un unghi de aproximativ 45°, după care se așteaptă timp de aproximativ 5 minute. Ulterior, se întoarce încet flaconul cu susul în jos și invers de zece ori. Dacă este posibil, se va evita atingerea dopului din cauciuc cu degetele. Pentru a se obține o soluție limpede până la opalescentă, se așteaptă timp de aproximativ 15 minute, la temperatura camerei. Nu se agită. Dacă prezintă particule, soluția nu se utilizează.

Se lovește lateral flaconul, pentru a îndepărta orice cantitate de soluție rămasă pe dop. Soluția nu trebuie să conțină particule vizibile și trebuie să fie limpede până la opalescentă. Soluția trebuie să fie incoloră sau poate avea o ușoară nuanță maro-gălbuie. Dacă soluția prezintă o modificare de culoare, clar maronie, nu trebuie utilizată. Dacă nu este utilizată imediat după reconstituire, soluția trebuie păstrată la temperaturi de 2°C până la 8°C și administrată în decurs de 24 de ore.

Instrucțiuni de administrare

Se extrage cu atenție volumul necesar, în funcție de doza care va fi administrată (0,1 ml până la 1 ml) și se injectează subcutanat, utilizând un ac de 27 G x 0,5 inci (13 mm).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/564/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Pulbere pentru soluție injectabilă

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Soluție injectabilă

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

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

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se va asigura că, anterior lansării, toți medicii despre care se anticipează că vor prescrie/utiliza Ilaris primesc un pachet de informații pentru medici care conține următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Cardul pacientului

Cardul pacientului

Mesaje-cheie ale măsurii suplimentare de reducere la minimum a riscurilor:

Pacienților li se va furniza un card al pacientului, care îi va avertiza cu privire la riscurile asociate cu utilizarea canakinumab, cum este riscul de infecții.

Materiale educaționale pentru pacienți

Pentru a înțelege mai bine utilizarea sigură și eficientă a Ilaris, medicii trebuie să pună la dispoziția pacientului sau aparținătorului acestuia un card al pacientului, care să evidențieze următoarele aspecte:

Conținut: Cardul pacientului

Infecție

- Riscul crescut de infecții, inclusiv infecții grave, asociate cu tratamentul cu canakinumab.
- Necesitatea de a informa furnizorul de servicii medicale și de a solicita asistență medicală imediată în cazul în care pacientul prezintă febră care durează mai mult de 3 zile sau alte simptome care ar putea fi cauzate de o infecție, cum sunt: (A) febră prelungită, tuse sau cefalee; (B) înroșire localizată, căldură sau umflare la nivelul pielii; sau (C) tuse persistentă, scădere în greutate și febră de grad scăzut.
- În cazul sindroamelor de febră periodică și al bolii Still: nu se recomandă tratamentul cu canakinumab dacă pacientul are o infecție activă care necesită intervenție medicală.
- În cazul artritei gutoase: nu se recomandă tratamentul cu canakinumab dacă pacientul are o infecție activă.

Vaccinări

- necesitatea ca pacienții să discute cu medicul lor despre orice vaccinări de care ar putea avea nevoie înainte de începerea tratamentului cu canakinumab.

Sarcină

- În cazul în care vi s-a administrat canakinumab în timp ce erați gravidă, este important să informați medicul sau asistenta medicală înainte de administrarea oricăror vaccinări copilului dumneavoastră. Copilului dumneavoastră nu trebuie să i se administreze vaccinuri vii timp de cel puțin 16 săptămâni după ce vi s-a administrat ultima doză de canakinumab înainte de naștere.

Sindromul de activare macrofagică (numai boala Still)

- Pacienții cu boala Still pot dezvolta o afecțiune numită sindrom de activare macrofagică (un tip de celule albe din sânge) (MAS), care poate pune viața în pericol. Pacienții sunt monitorizați pentru factorii declanșatori cunoscuți ai MAS, care includ infecții și agravarea bolii de Still. În plus, se asigură un spațiu astfel încât personalul medical să introducă detalii privind pacienții și tratamentul cu canakinumab (doza, data administrării primei doze de canakinumab etc.) și spațiu pentru detalii privind prescriptorul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă
canakinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare flacon conține 150 mg canakinumab în 1 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: manitol, histidină, clorură de histidină monohidrat, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza imediat după prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/564/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ilaris 150 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ilaris 150 mg/ml injecție
canakinumab
S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – stilou injector (pen) preumplut****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ilaris 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
canakinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține canakinumab 150 mg în 1 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: manitol, histidină, clorură de histidină monohidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut SensoReady

5. MODUL ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Data scoaterii din frigider: .../.../...

După scoaterea stiloului de la frigider, a se utiliza în maximum 14 zile (dar nu mai târziu de data de expirare înscrisă pe cutie după EXP). A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/564/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Ilaris 150 mg injecție
canakinumab
S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Stilou SensoReady

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă
canakinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține canakinumab 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: zahăr, histidină, clorură de histidină monohidrat, polisorbit 80.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

1 flacon.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, dar, dacă este păstrată la frigider, aceasta poate fi utilizată în decurs de până la 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/564/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU AMBALAJ COLECTIV (INCLUZÂND CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă
canakinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține canakinumab 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: zahăr, histidină, clorură de histidină monohidrat, polisorbit 80.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

Ambalaj colectiv: 4 (4x1) flacoane.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, dar, dacă este păstrată la frigider, aceasta poate fi utilizată în decurs de până la 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/564/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ SECUNDAR AL AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă
canakinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține canakinumab 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: zahăr, histidină, clorură de histidină monohidrat, polisorbit 80.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

1 flacon. Component al unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, dar, dacă este păstrată la frigider, aceasta poate fi utilizată în decurs de până la 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/564/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă
canakinumab
s.c., după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă canakinumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Pe lângă acest prospect, vi se va da un card pentru pacient, care conține informații importante privind siguranța, de care aveți nevoie înainte și în timpul tratamentului cu Ilaris.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ilaris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ilaris
3. Cum să utilizați Ilaris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ilaris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ilaris și pentru ce se utilizează

Ce este Ilaris

Ilaris conține substanța activă, canakinumab, un anticorp monoclonal care aparține unei grupe de medicamente numite inhibitori de interleukină. Acesta blochează activitatea unei substanțe denumite beta interleukină-1 (beta IL-1) din organism, care este prezentă în concentrații crescute în bolile inflamatorii.

Pentru ce este utilizat Ilaris

Ilaris este utilizat pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:

- Sindroame febrile periodice:
 - Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS),
 - Sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS),
 - Sindromul hiperimmunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD),
 - Febră familială mediteraneană (FMF).
- Boala Still, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artrită idiopatică juvenilă sistemică (SJIA)
- Artrită gutoasă

Mai multe informații privind fiecare dintre aceste boli sunt furnizate mai jos.

Sindroame periodice asociate febrei

Ilaris este utilizat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani pentru tratamentul următoarelor:

- Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS) – acesta este un grup de boli autoinflamatorii, care includ:
 - Sindromul Muckle-Wells (MWS),
 - Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID), denumită și Sindromul infantil neurologic, articular și cutanat cronic (CINCA),

- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS) / sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.
- Sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)
- Sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS), cunoscut și sub denumirea de deficit de mevalonat kinază (MKD)
- Febră familială mediteraneană (FMF): Ilaris este utilizat pentru tratamentul FMF. Ilaris poate fi utilizat împreună cu colchicina, dacă este cazul.

La pacienții cu sindroame febrile periodice (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF), organismul produce prea multă beta IL-1. Acest lucru poate cauza febră, dureri de cap, oboseală, erupții trecătoare pe piele sau dureri ale articulațiilor și mușchilor. Prin blocarea activității beta IL-1, Ilaris poate ameliora aceste simptome.

Boala Still

Ilaris este utilizat la adulți, adolescenți și copii în tratamentul bolii Still, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artrita idiopatică juvenilă sistemică (SJIA), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste în cazul în care alte tratamente nu au funcționat suficient de bine. Ilaris poate fi utilizat singur sau împreună cu metotrexat.

Boala Still, inclusiv SJIA și BSDA, este o boală inflamatorie care poate cauza durere, umflare și inflamație a uneia sau mai multor articulații, precum și erupții trecătoare pe piele și febră. O proteină pro-inflamatorie, numită beta IL-1, joacă un rol important în procesele inflamatorii asociate cu boala Still. Ilaris blochează activitatea beta IL-1, ameliorând astfel semnele și simptomele bolii Still.

Artrita gutoasă

Ilaris este utilizat la adulți pentru a trata simptomele episoadelor frecvente de artrită gutoasă, dacă alte tratamente nu au funcționat suficient de bine.

Artrita gutoasă este cauzată de formarea de urat sub formă de cristale. Aceste cristale cauzează producerea excesivă de beta IL-1, care, la rândul său, poate duce la durere bruscă, severă, înroșire, senzație de căldură și umflare la nivelul articulațiilor (simptome cunoscute ca un episod de gută). Blocând activitatea beta IL-1, Ilaris poate duce la ameliorarea acestor simptome.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ilaris

Nu utilizați Ilaris

- dacă sunteți alergic la canakinumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sau sunteți suspectat că aveți o infecție activă și severă.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ilaris, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă oricare dintre situațiile următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră:

- dacă aveți o infecție, ați avut infecții care reapar sau o afecțiune, cum este un număr redus cunoscut de celule sanguine albe, care vă face mai susceptibil la infecții.
- dacă aveți sau ați avut vreodată tuberculoză sau contact direct cu o persoană cu infecție activă de tuberculoză. Medicul dumneavoastră poate să verifice dacă aveți tuberculoză, utilizând un test specific.
- dacă prezentați semne ale unei tulburări a ficatului, cum sunt îngălbenire a pielii și ochilor, greață, pierdere a poftei de mâncare, urină închisă la culoare și scaune de culoare deschisă.
- dacă aveți nevoie de orice vaccinări. Vi se recomandă să evitați să fiți vaccinat cu anumite tipuri de vaccinuri denumite „vaccinuri cu virusuri vii” în timpul tratamentului cu Ilaris (vezi și „Ilaris împreună cu alte medicamente”).

- Acest medicament conține 0,4 mg de polisorbitat 80 în fiecare 1 ml de soluție injectabilă. Polisorbitații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți orice alergii cunoscute.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră

- dacă vă apare vreodată o erupție extinsă pe piele, atipică sau o descuamare a pielii, după ce ați luat Ilaris.
- Această reacție gravă la nivelul pielii, sindromul DRESS (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice), a fost rareori raportată în asociere cu tratamentul cu Ilaris, apărând în special la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIs). Solicitați imediat asistență medicală dacă observați o erupție extinsă pe piele, atipică, care poate fi însoțită de temperatură mare a corpului și de ganglioni limfatici măriți.

Boala Still

- Pacienții cu boala Still pot manifesta o afecțiune numită sindromul activării macrofagice (MAS), care poate pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a identifica posibila factori care declanșează MAS, care includ infecții și reactivarea bolii Still existente (pusee).

Trasabilitate

De fiecare dată când dumneavoastră/copilului dumneavoastră vi se pune la dispoziție un nou ambalaj de Ilaris, este important să notați numele medicamentului și data administrării împreună cu numărul lotului și să păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Copii și adolescenți

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și SJIA:** Ilaris poate fi utilizat la copii cu vârsta de 2 ani și peste.
- **Artrită gutoasă:** Ilaris nu este recomandat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Ilaris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

- Vaccinuri cu virusuri vii: vi se recomandă să evitați vaccinarea cu un tip de vaccinuri denumite „vaccinuri cu virusuri vii”, în timp ce sunteți tratat cu Ilaris. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice fișa de vaccinare și să vă administreze orice vaccinuri pe care nu le-ați făcut, înainte de a începe tratamentul cu Ilaris. Dacă, după începerea tratamentului cu Ilaris, este necesară vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii, discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Un vaccin viu trebuie administrat, în mod normal, la un interval de 3 luni după administrarea ultimei injecții cu Ilaris și cu 3 luni înainte de utilizarea următoarei injecții.
- Medicamentele numite inhibitori ai factorului de necroză tumorală (FNT), cum sunt etanercept, adalimumab sau infliximab. Acestea sunt utilizate, în principal, în tratarea bolilor reumatice și autoimune. Acestea nu trebuie utilizate concomitent cu Ilaris, pentru că pot crește riscul de infecții.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și să utilizați metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Ilaris și timp de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a medicamentului. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al utilizării Ilaris în timpul sarcinii.
- Dacă vi s-a administrat canakinumab în timpul sarcinii, este important să informați medicul sau asistenta medicală a nou-născutului înainte de a i se administra acestuia orice vaccinuri. Copilului dumneavoastră nu trebuie să i se administreze vaccinuri vii decât după minimum 16 săptămâni de la ultima doză de canakinumab care v-a fost administrată înainte de naștere.

- Nu se cunoaște dacă Ilaris trece în laptele matern la om. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale utilizării Ilaris înainte de alăptare.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul cu Ilaris vă poate da senzația de învârtire (amețeli sau vertij) sau o stare de oboseală accentuată (astenie). Aceasta trebuie avută în vedere atunci când vă evaluați capacitatea de a efectua activități care necesită judecată sau abilități motorii. Dacă aveți vertij sau vă simțiți obosit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje, până când nu reveniți la o stare normală.

3. Cum să utilizați Ilaris

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Informați-l în permanență pe medicul dumneavoastră cu privire la starea dumneavoastră și la orice simptome, înainte de a utiliza sau de a vi se administra Ilaris (vezi pct. 2). Medicul dumneavoastră poate decide să întârzie sau să vă întrerupă tratamentul, dar numai dacă acest lucru este necesar.

Ilaris este destinat administrării subcutanate. Aceasta înseamnă că se injectează printr-un ac scurt în țesutul adipos, chiar sub piele.

Dacă aveți artrită gutoasă, tratamentul dumneavoastră va fi supravegheat de un medic care a beneficiat de instruire specializată. Ilaris trebuie injectat numai de un profesionist în domeniul sănătății.

Dacă aveți CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA or SJIA), vă puteți injecta singur Ilaris după ce ați fost instruit(ă) în mod corespunzător sau o persoană care are grijă de dumneavoastră vă poate administra injecția.

Cât Ilaris trebuie să utilizați

Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS)

Doza inițială recomandată de Ilaris este în funcție de greutatea corporală:

- *Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste*
 - 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală de peste 40 kg
 - 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală între 15 kg și 40 kg
 - 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală între 7,5 kg și 15 kg
- *Copii cu vârsta de 2 sau 3 ani*
 - 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală de 7,5 kg sau peste

Ilaris este injectat ca doză unică, la intervale de 8 săptămâni.

- Dacă după 7 zile nu ați răspuns suficient de bine la tratament, medicul dumneavoastră vă poate administra o doză repetată de 150 mg sau de 2 mg/kg.
- Dacă aveți un răspuns suficient de bun la această a doua doză, veți continua tratamentul cu doza de 300 mg sau 4 mg/kg, la interval de 8 săptămâni.
- Dacă nu aveți un răspuns suficient de bun la a doua doză, poate fi administrată a treia doză de Ilaris de 300 mg sau 4 mg/kg.
- Dacă aveți un răspuns suficient de bun la a treia doză, puteți continua tratamentul cu doza de 600 mg sau 8 mg/kg, la interval de 8 săptămâni.

În cazul copiilor cărora le este administrată o doză inițială de 4 mg/kg și care nu au avut un răspuns suficient de bun după 7 zile, medicul poate administra o a doua doză de 4 mg/kg. În cazul în care copilul are un răspuns suficient de bun la această doză, tratamentul poate fi continuat cu o doză de 8 mg/kg, la interval de 8 săptămâni.

Sindromul periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS), sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD) și febră familială mediteraneană (FMF)

Doza inițială recomandată de Ilaris este în funcție de greutatea corporală:

- *Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste această vârstă*
 - 150 mg la pacienți cu greutate corporală de peste 40 kg
 - 2 mg/kg la pacienți cu greutate corporală între 7,5 kg și 40 kg

Ilaris se injectează la interval de 4 săptămâni, ca doză unică.

- Dacă nu ați răspuns suficient de bine la tratament după 7 zile, medicul dumneavoastră vă poate administra o altă doză de 150 mg sau 2 mg/kg.
- Dacă răspundeți suficient de bine la această doză, vi se va administra în continuare tratamentul, cu o doză de 300 mg sau 4 mg/kg, la interval de 4 săptămâni.

Boala Still (SJIA și BSDA)

Doza recomandată de Ilaris la pacienții cu boala Still, cu greutate corporală de 7,5 kg și peste, este de 4 mg/kg (până la maximum 300 mg). Ilaris este injectat sub piele, la interval de 4 săptămâni ca doză unică.

Artrită gutoasă

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre nevoia de a începe sau de a modifica terapia de reducere a concentrației de urat în vederea scăderii concentrației de acid uric din sângele dumneavoastră.

Doza recomandată de Ilaris la pacienții adulți cu gută este de 150 mg, administrată în doză unică în timpul episodului de artrită gutoasă.

Dacă aveți nevoie de un alt tratament cu Ilaris și ultima doză v-a ameliorat starea, trebuie să așteptați cel puțin 12 săptămâni înainte de doza următoare.

Cum să vă injectați singur Ilaris sau cum să injectați Ilaris copilului dumneavoastră

Dacă sunteți pacient cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA sau SJIA) sau aveți grijă de un pacient cu una dintre aceste boli, puteți administra singur injecțiile cu Ilaris, după un instructaj corespunzător despre tehnica corectă de injectare.

- Pacientul sau persoana care are grijă de pacient și medicul trebuie să decidă împreună cine va administra injecțiile cu Ilaris.
- Medicul sau asistenta medicală vă vor arăta cum să administrați injecțiile cu Ilaris.
- Nu încercați să administrați o injecție singur dacă nu ați fost instruit corespunzător sau dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați.
- Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă este disponibil într-un flacon de unică folosință, pentru uz individual.
- Nu reutilizați niciodată soluția rămasă.

Pentru instrucțiuni despre cum să administrați injecțiile cu Ilaris, vă rugăm să citiți pct. "Instrucțiuni de utilizare" de la sfârșitul acestui prospect. Dacă aveți orice alte întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Cât timp trebuie să utilizați Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA sau SJIA):** Trebuie să continuați tratamentul cu Ilaris cât timp vă recomandă medicul.
- **Artrită gutoasă:** Dacă aveți un episod de artrită gutoasă, vi se va administra o doză unică de Ilaris. Dacă aveți un alt episod, medicul dumneavoastră poate avea în vedere administrarea unei noi doze de Ilaris, dar nu mai devreme de 12 săptămâni de la doza anterioară.

Dacă utilizați mai mult Ilaris decât trebuie

Dacă vă injectați din greșeală mai mult Ilaris decât doza recomandată, este foarte puțin probabil ca acest lucru să fie grav, dar trebuie să vă adresați cât mai curând posibil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Ilaris

Dacă aveți CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA sau SJIA) și ați uitat să injectați o doză de Ilaris, injectați doza următoare imediat ce vă amintiți. Discutați cu medicul pentru a vă spune când trebuie să vă injectați doza următoare. Ulterior, continuați cu injecțiile la intervalele recomandate, ca de obicei.

Dacă încetați să utilizați Ilaris

Oprirea tratamentului cu Ilaris poate duce la agravarea bolii dumneavoastră. Nu opriți administrarea Ilaris dacă medicul nu vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos:

- Febră care durează mai mult de 3 zile sau orice alte simptome care pot sugera o infecție. Acestea includ tremurat, frisoane, pierdere a pozei de mâncare, dureri asociate în mod obișnuit cu instalarea bruscă a bolii, durere în gât sau ulceratii la nivelul gurii, tuse, flegmă, durere în piept, dificultate la respirație, durere la nivelul urechilor, durere de cap prelungită sau înroșire, încălzire sau umflare localizată a pielii sau inflamație a țesutului de sub piele (celulită). Aceste simptome pot fi cauzate de o infecție severă, o infecție neobișnuită (infecție oportunistă) sau pot fi legate de un număr redus al globulelor albe (afecțiune numită leucopenie sau neutropenie). Medicul dumneavoastră vă poate verifica sângele în mod regulat, în cazul în care consideră necesar acest lucru.
- Reacții alergice însoțite de erupții trecătoare pe piele și mâncărime și, posibil, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli, conștientizarea neobișnuită a bătăilor inimii (palpitații) sau tensiune arterială mică.

Alte reacții adverse ale Ilaris includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecții de orice fel. Acestea pot include:
 - Infecții respiratorii, cum sunt infecție în piept, gripă, durere în gât, secreții nazale, nas înfundat, strănut, senzație de presiune sau durere la nivelul obrazilor sau frunții, cu sau fără febră (pneumonie, bronșită, gripă, sinuzită, rinită, faringită, amigdalită, rinofaringită, infecție a căilor respiratorii superioare).
 - Alte infecții, cum sunt infecție la nivelul urechii, infecție a pielii (celulită), durere de stomac și vărsături (gastroenterită) și urinare dureroasă și frecventă, însoțită sau nu de febră (infecție a căilor urinare).
- Durere în partea superioară a abdomenului.
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie).
- Scădere a numărului de leucocite (leucopenie).
- Valori anormale ale testelor funcției rinichilor (valoare scăzută a clearance-ului creatininei renale, proteinurie).
- Reacție la locul injectării (cum sunt înroșire, umflare, senzație de căldură și mâncărime).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Candida – infecție vaginală fungică (candidoză vulvovaginală).
- Amețeală, senzație de învârtire (amețeli sau vertij).
- Durere la nivelul spatelui sau mușchilor.
- Slăbiciune sau stare de oboseală accentuată (oboseală, astenie).
- Scădere a numărului de leucocite (celulele care contribuie la prevenirea infecției) din sânge (neutropenie).
- Valori anormale ale trigliceridelor din sângele dumneavoastră (tulburare a metabolizării grăsimilor).
- Valori anormale ale testelor funcției ficatului (valori crescute ale transaminazelor) sau valori crescute ale bilirubinei din sânge, cu sau fără îngălbenire a pielii și ochilor (hiperbilirubinemie).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Senzație de arsură la nivelul stomacului (reflux gastro-esofagian).
- Scădere a numărului de celule din sânge care ajută la prevenirea sângerării (plachete).

Spuneți imediat doctorului dumneavoastră sau doctorului care vă tratează copilul dacă observați oricare dintre aceste simptome.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ilaris

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- A se păstra flaconul în cutia exterioară, pentru a fi protejat de lumină.
- Soluția trebuie utilizată imediat după prima introducere a acului în dopul flaconului pentru a pregăti injecția.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede până la opalescentă sau conține particule.
- Orice medicament neutilizat trebuie eliminat după injectarea dozei.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ilaris

- Substanța activă este canakinumabul. Fiecare flacon conține canakinumab 150 mg în 1 ml de soluție.

- Celelalte componente sunt manitol, histidină, clorură de histidină monohidrat, polisorbat 80 (vezi pct. 2), apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Ilaris și conținutul ambalajului

- Ilaris este furnizat sub formă de soluție injectabilă, într-un flacon din sticlă de 2 ml.
- Soluția este un lichid limpede până la opalescent. Este incoloră până la ușor galnbe-maronie. Nu utilizați soluția dacă lichidul conține particule ușor vizibile, dacă este tulbure sau clar maroniu.
- Ilaris este disponibil în ambalaje care conțin un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farmaceutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare Ilaris soluție injectabilă

Citiți în întregime aceste instrucțiuni înainte de injectare.

- Este important să nu încercați să vă administrați singur medicamentul prin injectare până când nu ați fost instruit de un profesionist din domeniul sănătății.
- Vezi și pct. 3, ”Cum să-ți injectezi Ilaris singur sau cum să injectați Ilaris unui pacient”.

Pregătire

- Găsiți un loc curat, unde să pregătiți și să vă administrați singur injecția.
- Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun, apoi uscați-le cu un prosop curat.
- După ce ați scos flaconul din frigider, verificați data de expirare înscrisă pe flacon. Nu le utilizați după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Lăsați flaconul nedeschis timp de 10 minute pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei. Nu încercați să încălziți flaconul. Lăsați-l să se încălzească singur.
- Folosiți întotdeauna ace și seringi noi, sigilate. Nu atingeți acele sau partea superioară a flaconului.

Trebuie să aveți la îndemână articolele necesare

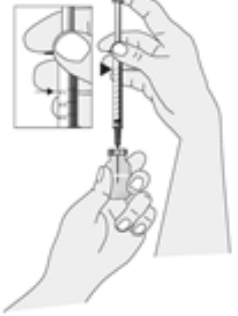
Incluse în ambalaj

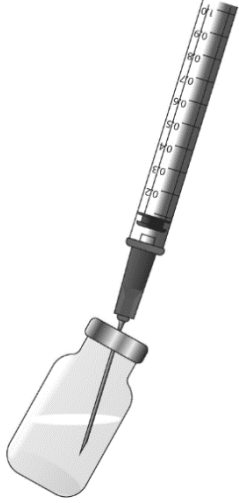
- un flacon Ilaris pulbere pentru soluție injectabilă (a se păstra la frigider).

Neincluse în ambalaj

- o seringă cu capacitatea de 1,0 ml
- un ac (de exemplu, un ac de 18 G sau 21 G x 2 inci sau similar, după cum sunt disponibile pe piață), pentru a extrage soluția din flacon („ac de extragere a soluției”)
- un ac de 27 G x 0,5 inci (sau similar, după cum sunt disponibile pe piață) pentru injectare („ac de injectare”)
- tampoane cu spirt medicinal
- tampoane curate, uscate, din vată
- un plastru
- un recipient adecvat pentru îndepărtarea acelor, seringii și flaconului utilizate (recipient pentru obiecte contaminate)

Pregătirea injecției

	1. Scoateți capacul de protecție de pe flaconul Ilaris. Nu atingeți dopul flaconului. Curățați cu un tampon cu spirt medicinal dopul din cauciuc al flaconului. Scoateți seringă și acul de extragere a soluției din ambalaj. - Atașați la seringă acul de extragere a soluției. - Scoateți capacul de pe acul de extragere a soluției. - Împingeți acul de extragere a soluției în flaconul cu soluție Ilaris, prin centrul dopului din cauciuc.
---	---

	2. Înclinați flaconul pentru a vă asigura că poate fi extras în seringă volumul necesar de soluție. NOTĂ: Volumul necesar depinde de doza ce va fi administrată. Personalul medical vă va instrui cu privire la cantitatea adecvată pentru dumneavoastră. 3. Trageți încet pistonul până la semnul corect (cantitatea ce va fi administrată conform instrucțiunilor personalului medical), umplând seringă cu soluție Ilaris. Dacă există bule de aer în seringă, scoateți-le așa cum v-a instruit personalul medical. Asigurați-vă că în seringă este cantitatea corectă de soluție. 4. Îndepărtați seringă împreună cu acul de extragere a soluției din flacon. (Este posibil să mai rămână soluție în flacon.) Puneți la loc acului de extragere a soluției, cum v-a instruit personalul medical sau farmacistul. Îndepărtați acul de extragere a soluției de la nivelul seringii și puneți-l în recipientul pentru materiale contaminate. 5. Desfaceți ambalajul care conține acul de injectare și atașați-l la seringă. Administrați imediat injecția.
---	--

Administrarea injecției

	6. Alegeți un loc de injectare la nivelul părții superioare a piciorului, abdomenului, părții superioare a brațului sau feselor. Nu injectați la nivelul unei porțiuni de piele care prezintă erupții, leziuni, vânătăi sau umflături. Nu injectați în țesut cicatrizat, deoarece acest lucru poate însemna că nu administrați tot medicamentul. Evitați injectarea într-o venă. 7. Curățați locul de injectare cu un tampon nou cu spirt medicinal. Lăsați zona să se usuce. Scoateți capacul acului de injectare. 8. Ridicați ușor pielea la nivelul locului de injectare. Țineți seringă la un unghi de 90 de grade și, cu o singură mișcare uniformă, împingeți acul direct și complet în piele.
	9. Țineți acul complet în piele în timp ce împingeți ușor pistonul seringii, până când seringă se golește. Lăsați pielea liberă și scoateți acul. Aruncați acul și seringă în recipientul pentru materiale contaminate, fără a pune la loc capacul pe ac și fără a scoate acul de la seringă.

După injecție

	10. Nu frecați locul de injectare. Dacă sângerăți, aplicați un tampon curat și uscat din vată pe zona respectivă și țineți apăsat ușor timp de 1 până la 2 minute sau până când se oprește sângerarea. Apoi aplicați un plastru.
	11. Aruncați în siguranță acele și seringă în recipientul pentru materiale contaminate sau conform recomandărilor personalului medical sau farmacistului. Niciodată nu refolosiți seringile sau acele. 12. Aruncați corespunzător flacoanele care conțin soluția Ilaris rămasă (dacă a mai rămas) conform instrucțiunilor personalului medical sau farmacistului. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Nu reutilizați niciodată soluția rămasă. Nu lăsați recipientul cu materiale contaminate la vederea și îndemâna copiilor. Aruncați-le conform instrucțiunilor personalului medical sau farmacistului.

Prospect: Informații pentru utilizator

Ilaris 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut canakinumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Pe lângă acest prospect, vi se va da un card pentru pacient, care conține informații importante privind siguranța, de care aveți nevoie înainte și în timpul tratamentului cu Ilaris.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ilaris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ilaris
3. Cum să utilizați Ilaris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ilaris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ilaris și pentru ce se utilizează

Ce este Ilaris

Ilaris conține substanța activă, canakinumab, un anticorp monoclonal care aparține unei grupe de medicamente numite inhibitori de interleukină. Acesta blochează activitatea unei substanțe denumite beta interleukină-1 (beta IL-1) din organism, care este prezentă în concentrații crescute în bolile inflamatorii.

Pentru ce este utilizat Ilaris

Ilaris este utilizat pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:

- Sindroame febrile periodice:
 - Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS),
 - Sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS),
 - Sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD),
 - Febră familială mediteraneană (FMF).
- Boala Still, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artrită idiopatică juvenilă sistemică (SJIA)
- Artrită gutoasă

Mai multe informații privind fiecare dintre aceste boli sunt furnizate mai jos.

Sindroame periodice asociate febrei

Ilaris este utilizat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani pentru tratamentul următoarelor:

- Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS) – acesta este un grup de boli autoinflamatorii, care includ:
 - Sindromul Muckle-Wells (MWS),
 - Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID), denumită și Sindromul infantil neurologic, articular și cutanat cronic (CINCA),

- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS) / sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.
- Sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)
- Sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS), cunoscut și sub denumirea de deficit de mevalonat kinază (MKD)
- Febră familială mediteraneană (FMF): Ilaris este utilizat pentru tratamentul FMF. Ilaris poate fi utilizat împreună cu colchicina, dacă este cazul.

La pacienții cu sindroame febrile periodice (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF), organismul produce prea multă beta IL-1. Acest lucru poate cauza febră, dureri de cap, oboseală, erupții trecătoare pe piele sau dureri ale articulațiilor și mușchilor. Prin blocarea activității beta IL-1, Ilaris poate ameliora aceste simptome.

Boala Still

Ilaris este utilizat la adulți, adolescenți și copii în tratamentul bolii Still, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artrita idiopatică juvenilă sistemică (SJIA), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste în cazul în care alte tratamente nu au funcționat suficient de bine. Ilaris poate fi utilizat singur sau împreună cu metotrexat.

Boala Still, inclusiv SJIA și BSDA, este o boală inflamatorie care poate cauza durere, umflare și inflamație a uneia sau mai multor articulații, precum și erupții trecătoare pe piele și febră. O proteină pro-inflamatorie, numită beta IL-1, joacă un rol important în procesele inflamatorii asociate cu boala Still. Ilaris blochează activitatea beta IL-1, ameliorând astfel semnele și simptomele bolii Still.

Artrita gutoasă

Ilaris este utilizat la adulți pentru a trata simptomele episoadelor frecvente de artrită gutoasă, dacă alte tratamente nu au funcționat suficient de bine.

Artrita gutoasă este cauzată de formarea de urat sub formă de cristale. Aceste cristale cauzează producerea excesivă de beta IL-1, care, la rândul său, poate duce la durere bruscă, severă, înroșire, senzație de căldură și umflare la nivelul articulațiilor (simptome cunoscute ca un episod de gută). Blocând activitatea beta IL-1, Ilaris poate duce la ameliorarea acestor simptome.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ilaris

Nu utilizați Ilaris

- dacă sunteți alergic la canakinumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sau sunteți suspectat că aveți o infecție activă și severă.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ilaris, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă oricare dintre situațiile următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră:

- dacă aveți o infecție, ați avut infecții care reapar sau o afecțiune, cum este un număr redus cunoscut de celule sanguine albe, care vă face mai susceptibil la infecții.
- dacă aveți sau ați avut vreodată tuberculoză sau contact direct cu o persoană cu infecție activă de tuberculoză. Medicul dumneavoastră poate să verifice dacă aveți tuberculoză, utilizând un test specific.
- dacă prezentați semne ale unei tulburări a ficatului, cum sunt îngălbenire a pielii și ochilor, greață, pierdere a poftei de mâncare, urină închisă la culoare și scaune de culoare deschisă.
- dacă aveți nevoie de orice vaccinări. Vi se recomandă să evitați să fiți vaccinat cu anumite tipuri de vaccinuri denumite „vaccinuri cu virusuri vii” în timpul tratamentului cu Ilaris (vezi și „Ilaris împreună cu alte medicamente”).

- Acest medicament conține 0,4 mg de polisorbat 80 în fiecare 1 ml de soluție injectabilă. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți orice alergii cunoscute.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră

- dacă vă apare vreodată o erupție extinsă pe piele, atipică sau o descuamare a pielii, după ce ați luat Ilaris.

Această reacție gravă la nivelul pielii, sindromul DRESS (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice), a fost rareori raportată în asociere cu tratamentul cu Ilaris, apărând în special la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIs). Solicitați imediat asistență medicală dacă observați o erupție extinsă pe piele, atipică, care poate fi însoțită de temperatură mare a corpului și de ganglioni limfatici măriți.

Boala Still

- Pacienții cu boala Still pot manifesta o afecțiune numită sindromul activării macrofagice (MAS), care poate pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a identifica posibila factori care declanșează MAS, care includ infecții și reactivarea bolii Still existente (pusee).

Trasabilitate

De fiecare dată când dumneavoastră/copilului dumneavoastră vi se pune la dispoziție un nou ambalaj de Ilaris, este important să notați numele medicamentului și data administrării împreună cu numărul lotului și să păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Copii și adolescenți

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și SJIA:** Ilaris poate fi utilizat la copii cu vârsta de 2 ani și peste.
- **Artrită gutoasă:** Ilaris nu este recomandat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Ilaris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

- Vaccinuri cu virusuri vii: vi se recomandă să evitați vaccinarea cu un tip de vaccinuri denumite „vaccinuri cu virusuri vii”, în timp ce sunteți tratat cu Ilaris. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice fișa de vaccinare și să vă administreze orice vaccinuri pe care nu le-ați făcut, înainte de a începe tratamentul cu Ilaris. Dacă, după începerea tratamentului cu Ilaris, este necesară vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii, discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Un vaccin viu trebuie administrat, în mod normal, la un interval de 3 luni după administrarea ultimei injecții cu Ilaris și cu 3 luni înainte de utilizarea următoarei injecții.
- Medicamentele numite inhibitori ai factorului de necroză tumorală (FNT), cum sunt etanercept, adalimumab sau infliximab. Acestea sunt utilizate, în principal, în tratarea bolilor reumatice și autoimune. Acestea nu trebuie utilizate concomitent cu Ilaris, pentru că pot crește riscul de infecții.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și să utilizați metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Ilaris și timp de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a medicamentului. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al utilizării Ilaris în timpul sarcinii.
- Dacă vi s-a administrat canakinumab în timpul sarcinii, este important să informați medicul sau asistenta medicală a nou-născutului înainte de a i se administra acestuia orice vaccinuri. Copilului dumneavoastră nu trebuie să i se administreze vaccinuri vii decât după minimum 16 săptămâni de la ultima doză de canakinumab care v-a fost administrată înainte de naștere.

- Nu se cunoaște dacă Ilaris trece în laptele matern la om. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale utilizării Ilaris înainte de alăptare.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul cu Ilaris vă poate da senzația de învârtire (amețeli sau vertij) sau o stare de oboseală accentuată (astenie). Aceasta trebuie avută în vedere atunci când vă evaluați capacitatea de a efectua activități care necesită judecată sau abilități motorii. Dacă aveți vertij sau vă simțiți obosit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje, până când nu reveniți la o stare normală.

3. Cum să utilizați Ilaris

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Informați-l în permanență pe medicul dumneavoastră cu privire la starea dumneavoastră și la orice simptome, înainte de a utiliza sau de a vi se administra Ilaris (vezi pct. 2). Medicul dumneavoastră poate decide să întârzie sau să vă întrerupă tratamentul, dar numai dacă acest lucru este necesar.

Ilaris este destinat administrării subcutanate. Aceasta înseamnă că se injectează printr-un ac scurt în țesutul adipos, chiar sub piele.

Dacă aveți artrită gutoasă, tratamentul dumneavoastră va fi supravegheat de un medic care a beneficiat de instruire specializată. Ilaris trebuie injectat numai de un profesionist în domeniul sănătății.

Dacă aveți CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA or SJIA) și vârsta de 12 ani sau peste această vârstă și o greutate corporală de peste 40 kg, vă puteți injecta singur Ilaris după ce ați fost instruit(ă) în mod corespunzător sau o persoană care are grijă de dumneavoastră vă poate administra injecția.

Cât Ilaris trebuie să utilizați

Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS)

Doza inițială recomandată de Ilaris este:

- *Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste*
 - 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală de peste 40 kg
 - 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală între 15 kg și 40 kg
 - 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală între 7,5 kg și 15 kg
- *Copii cu vârsta de 2 sau 3 ani*
 - 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală de 7,5 kg sau peste

Ilaris este injectat ca doză unică, la intervale de 8 săptămâni.

- Dacă după 7 zile nu ați răspuns suficient de bine la tratament, medicul dumneavoastră vă poate administra o doză repetată de 150 mg sau de 2 mg/kg.
- Dacă aveți un răspuns suficient de bun la această a doua doză, veți continua tratamentul cu doza de 300 mg sau 4 mg/kg, la interval de 8 săptămâni.
- Dacă nu aveți un răspuns suficient de bun la a doua doză, poate fi administrată a treia doză de Ilaris de 300 mg sau 4 mg/kg.
- Dacă aveți un răspuns suficient de bun la a treia doză, puteți continua tratamentul cu doza de 600 mg sau 8 mg/kg, la interval de 8 săptămâni.

În cazul copiilor cărora le este administrată o doză inițială de 4 mg/kg și care nu au avut un răspuns suficient de bun după 7 zile, medicul poate administra o a doua doză de 4 mg/kg. În cazul în care copilul are un răspuns suficient de bun la această doză, tratamentul poate fi continuat cu o doză de 8 mg/kg, la interval de 8 săptămâni.

Sindromul periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS), sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD) și febră familială mediteraneană (FMF)

Doza inițială recomandată de Ilaris este:

- *Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste această vârstă*
 - 150 mg la pacienți cu greutate corporală de peste 40 kg
 - 2 mg/kg la pacienți cu greutate corporală între 7,5 kg și 40 kg

Ilaris se injectează la interval de 4 săptămâni, ca doză unică.

- Dacă nu ați răspuns suficient de bine la tratament după 7 zile, medicul dumneavoastră vă poate administra o altă doză de 150 mg sau 2 mg/kg.
- Dacă răspundeți suficient de bine la această doză, vi se va administra în continuare tratamentul, cu o doză de 300 mg sau 4 mg/kg, la interval de 4 săptămâni.

Boala Still (SJIA și BSDA)

Doza recomandată de Ilaris la pacienții cu boala Still, cu greutate corporală de 7,5 kg și peste, este de 4 mg/kg (până la maximum 300 mg). Ilaris este injectat sub piele, la interval de 4 săptămâni ca doză unică.

Artrită gutoasă

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre nevoia de a începe sau de a modifica terapia de reducere a concentrației de urat în vederea scăderii concentrației de acid uric din sângele dumneavoastră.

Doza recomandată de Ilaris la pacienții adulți cu gută este de 150 mg, administrată în doză unică în timpul episodului de artrită gutoasă.

Dacă aveți nevoie de un alt tratament cu Ilaris și ultima doză v-a ameliorat starea, trebuie să așteptați cel puțin 12 săptămâni înainte de doza următoare.

Cum să vă injectați singur Ilaris sau cum să injectați Ilaris copilului dumneavoastră

Dacă sunteți pacient cu vârsta de 12 ani sau peste această vârstă și o greutate corporală de peste 40 kg, cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA sau SJIA) sau aveți grijă de un pacient cu una dintre aceste boli, puteți administra singur injecțiile cu Ilaris, după un instructaj corespunzător despre tehnica corectă de injectare. Pacienții adolescenți pot necesita supravegherea unei persoane adulte pentru a efectua auto-injectarea.

- Pacientul sau persoana care are grijă de pacient și medicul trebuie să decidă împreună cine va administra injecțiile cu Ilaris.
- Medicul sau asistenta medicală vă vor arăta cum să administrați injecțiile cu Ilaris.
- Nu încercați să administrați o injecție singur dacă nu ați fost instruit corespunzător sau dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați.
- Ilaris 150 mg soluție injectabilă este disponibil într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, pentru uz individual.

Pentru instrucțiuni despre cum să administrați injecțiile cu Ilaris, vă rugăm să citiți pct. "Instrucțiuni de utilizare a Ilaris 150 mg stilou SensoReady" de la sfârșitul acestui prospect. Dacă aveți orice alte întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Cât timp trebuie să utilizați Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA sau SJIA):** Trebuie să continuați tratamentul cu Ilaris cât timp vă recomandă medicul.
- **Artrită gutoasă:** Dacă aveți un episod de artrită gutoasă, vi se va administra o doză unică de Ilaris. Dacă aveți un alt episod, medicul dumneavoastră poate avea în vedere administrarea unei noi doze de Ilaris, dar nu mai devreme de 12 săptămâni de la doza anterioară.

Dacă utilizați mai mult Ilaris decât trebuie

Dacă vă injectați din greșală mai mult Ilaris decât doza recomandată, este foarte puțin probabil ca acest lucru să fie grav, dar trebuie să vă adresați cât mai curând posibil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Ilaris

Dacă aveți CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA sau SJIA) și ați uitat să injectați o doză de Ilaris, injectați doza următoare imediat ce vă amintiți. Discutați cu medicul pentru a vă spune când trebuie să vă injectați doza următoare. Ulterior, continuați cu injecțiile la intervalele recomandate, ca de obicei.

Dacă încetați să utilizați Ilaris

Oprirea tratamentului cu Ilaris poate duce la agravarea bolii dumneavoastră. Nu opriți administrarea Ilaris dacă medicul nu vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos:

- Febră care durează mai mult de 3 zile sau orice alte simptome care pot sugera o infecție. Acestea includ tremurat, frisoane, pierdere a pozei de mâncare, dureri asociate în mod obișnuit cu instalarea bruscă a bolii, durere în gât sau ulceratii la nivelul gurii, tuse, flegmă, durere în piept, dificultate la respirație, durere la nivelul urechilor, durere de cap prelungită sau înroșire, încălzire sau umflare localizată a pielii sau inflamație a țesutului de sub piele (celulită). Aceste simptome pot fi cauzate de o infecție severă, o infecție neobișnuită (infecție oportunistă) sau pot fi legate de un număr redus al globulelor albe (afecțiune numită leucopenie sau neutropenie). Medicul dumneavoastră vă poate verifica sângele în mod regulat, în cazul în care consideră necesar acest lucru.
- Reacții alergice însoțite de erupții trecătoare pe piele și mâncărime și, posibil, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli, conștientizarea neobișnuită a bătăilor inimii (palpitații) sau tensiune arterială mică.

Alte reacții adverse ale Ilaris includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecții de orice fel. Acestea pot include:
 - Infecții respiratorii, cum sunt infecție în piept, gripă, durere în gât, secreții nazale, nas înfundat, strănut, senzație de presiune sau durere la nivelul obrajilor sau frunții, cu sau fără febră (pneumonie, bronșită, gripă, sinuzită, rinită, faringită, amigdalită, rinofaringită, infecție a căilor respiratorii superioare).
 - Alte infecții, cum sunt infecție la nivelul urechii, infecție a pielii (celulită), durere de stomac și vărsături (gastroenterită) și urinare dureroasă și frecventă, însoțită sau nu de febră (infecție a căilor urinare).
- Durere în partea superioară a abdomenului.
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie).
- Scădere a numărului de leucocite (leucopenie).
- Valori anormale ale testelor funcției rinichilor (valoare scăzută a clearance-ului creatininei renale, proteinurie).
- Reacție la locul injectării (cum sunt înroșire, umflare, senzație de căldură și mâncărimi).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Candida – infecție vaginală fungică (candidoză vulvovaginală).
- Amețeală, senzație de învârtire (amețeli sau vertij).
- Durere la nivelul spatelui sau mușchilor.
- Slăbiciune sau stare de oboseală accentuată (oboseală, astenie).
- Scădere a numărului de leucocite (celulele care contribuie la prevenirea infecției) din sânge (neutropenie).
- Valori anormale ale trigliceridelor din sângele dumneavoastră (tulburare a metabolizării grăsimilor).
- Valori anormale ale testelor funcției ficatului (valori crescute ale transaminazelor) sau valori crescute ale bilirubinei din sânge, cu sau fără îngălbenire a pielii și ochilor (hiperbilirubinemie).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Senzație de arsură la nivelul stomacului (reflux gastro-esofagian).
- Scădere a numărului de celule din sânge care ajută la prevenirea sângerării (plachete).

Spuneți imediat doctorului dumneavoastră sau doctorului care vă tratează copilul dacă observați oricare dintre aceste simptome.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ilaris

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament:

- dacă lichidul conține particule vizibile sau are o culoare în mod distinctiv maronie.
- după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta stiloului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
 - o dacă medicamentul a fost scos din frigider (la temperaturi sub 30°C) timp de peste 14 zile.
- dacă sigiliul de siguranță este rupt.
- dacă stiloul arată deteriorat.
- dacă stiloul a fost scăpat pe jos, cu capacul scos.

A se păstra stiloul în ambalajul original până când este gata de utilizare pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A nu se agita.

Dacă este necesar, stiloul Ilaris în cutie poate fi păstrat la temperaturi sub 30°C timp de până la 14 zile.

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ilaris

- Substanța activă este canakinumabul. Un stilou injector (pen) preumplut conține canakinumab 150 mg în 1 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt manitol, histidină, clorură de histidină monohidrat, polisorbit 80 (vezi pct. 2), apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Ilaris și conținutul ambalajului

- Ilaris este furnizat sub formă de soluție injectabilă, într-un stilou injector (pen) preumplut.
- Soluția este un lichid limpede până la opalescent. Este incoloră până la ușor galben-maronie. Nu utilizați soluția dacă lichidul conține particule vizibile sau dacă este clar maroniu.
- Ilaris este disponibil în ambalaje care 1 stilou injector (pen) preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farmaceutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare a stiloului Ilaris 150 mg SensoReady

canakinumab

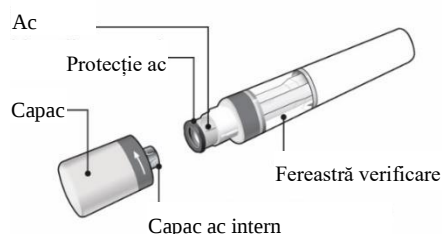


Citiți INTEGRAL aceste instrucțiuni înainte de injectare.

Aceste instrucțiuni sunt menite să vă ajute să injectați corect medicamentul cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut Ilaris 150 mg SensoReady.

Este important să nu încercați să vă administrați singur înainte de a fi instruit de medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist.

Stiloul Ilaris 150 mg SensoReady:



Stiloul Ilaris 150 mg SensoReady, cu capacul scos. **Nu** scoateți capacul înainte să fiți gata să administrați injectia.

Păstrați stiloul în cutie, la frigider, între 2°C și 8°C și nu lăsați la vederea și îndemâna copiilor.

După scoaterea stiloului Ilaris din frigider, utilizați-l în decurs de 14 zile (dar nu mai târziu de data de expirare înscrisă pe cutie) și nu-l păstrați la temperaturi de peste 30°C. Scrieți data la care stiloul Ilaris este scos din frigider în câmpul pentru dată de pe cutie.

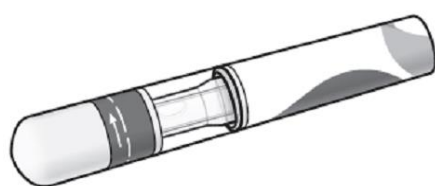
- **Nu** utilizați stiloul dacă medicamentul a fost scos din frigider (sub 30°C) mai mult de 14 zile.
- **Nu** utilizați dacă medicamentul a fost păstrat la temperaturi de peste 30°C.
- **Nu** congelați stiloul.
- Țineți stiloul în cutia originală până când este gata de utilizare pentru a fi protejat de lumină.
- **Nu** agitați stiloul.
- **Nu** utilizați stiloul dacă a fost scăpat pe jos cu capacul scos.
- **Nu** utilizați stiloul dacă aveți alergie la latex.

Scoateți cutia conținând stiloul din frigider și apoi stiloul din cutie și lăsați-l nedeschis, timp de 30 minute să ajungă la temperatura camerei (sub 30°C).

De ce aveți nevoie pentru injectare:

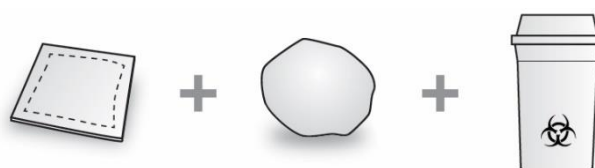
Incluse în ambalaj:

- Un stilou nou și neutilizat Ilaris 150 mg SensoReady

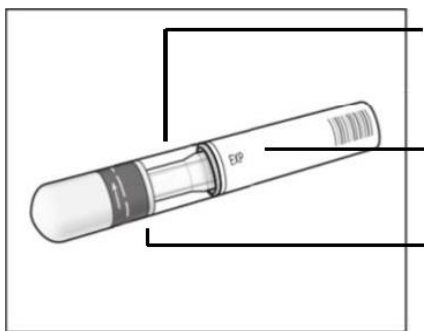


Neincluse în ambalaj:

- Tampon cu alcool medicinal.
- Vată sau pansament.
- Recipient de eliminare a deșeurilor medicale.

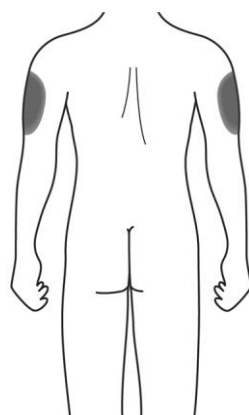
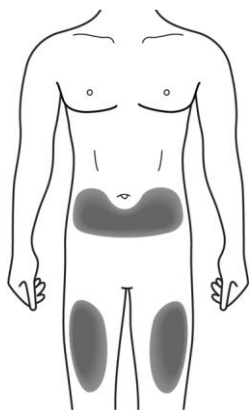


Înainte de injectare



1. Verificări importante de siguranță înainte de injectare:

- Soluția trebuie să fie limpede până la opalescentă. Culoarea acesteia poate varia de la incoloră până la ușor gălbuie.
 - **Nu** utilizați stiloul dacă soluția conține particule, este tulbure sau are o culoare maronie distinctă. Este posibil să fie vizibilă o bulă mică de aer, ceea ce este normal.
 - **Nu** utilizați stiloul dacă data de expirare a trecut.
 - **Nu** utilizați stiloul dacă a fost scos din frigider pe o perioadă mai lungă de 14 zile.
 - **Nu** utilizați dacă sigiliul de siguranță este rupt.
 - **Nu** utilizați stiloul dacă pare deteriorat.
- Contactați farmacistul dacă stiloul nu îndeplinește cerințele acestor verificări.



2a. Alegeți locul de administrare a injecției:

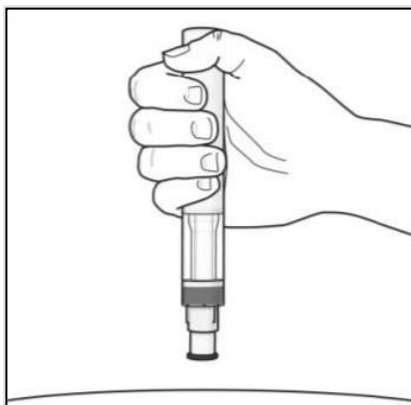
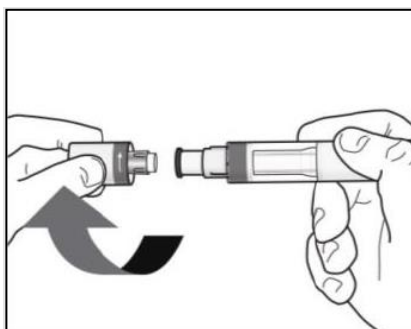
- Locul recomandat este în partea din față a coapselor. De asemenea, puteți administra injecția în partea inferioară a abdomenului, dar **nu** în zona de 5 centimetri din jurul ombilicului (buricului).
- De fiecare dată alegeți un alt loc pentru administrarea injecției.
- **Nu** injectați în zonele unde pielea este sensibilă, învinețită, înroșită, descuamată sau dură. Evitați zonele cu cicatrice sau vergeturi.

2b. Numai pentru aparținători și profesioniști din domeniul sănătății:

- Dacă injecția vă este administrată de un aparținător sau un profesionist din domeniul sănătății, administrarea se poate face și în partea superioară, exterioară, a brațelor.



Injecția



3. Curățarea locului de administrare:

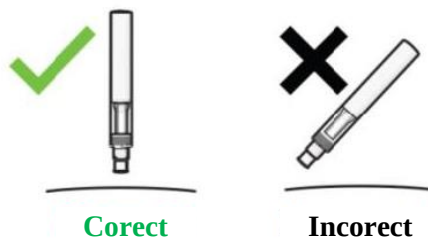
- Spălați-vă pe mâini cu apă fierbinte și săpun.
- Curățați locul de administrare a injecției cu mișcări circulare și un tampon cu alcool. Lăsați să se usuce înainte de a administra injecția.
- **Nu** suflați sau nu atingeți zona curățată înainte de a administra injecția.

4. Scoaterea capacului:

- Scoateți capacul numai când sunteți gata să utilizați stiloul.
- Răsuciți capacul în direcția indicată de săgeți.
- Odată scos, aruncați capacul. **Nu** îl puneți la loc.
- Utilizați stiloul în interval de 5 minute de la scoaterea capacului.
- Este posibil să vedeți câteva picături de soluție ieșind din ac. Acest lucru este normal.

5. Ținerea stiloului:

- Țineți stiloul la 90 de grade față de locul de administrare curățat.

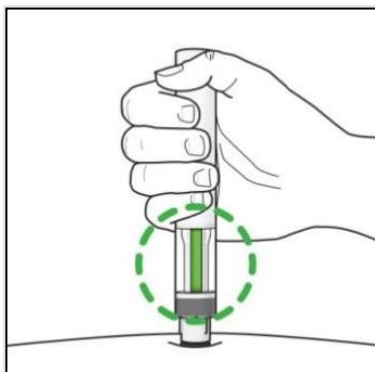
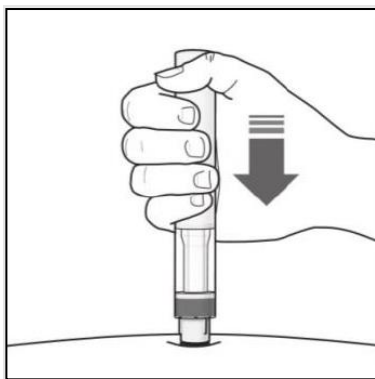


TREBUIE SĂ CITIȚI ACESTE INSTRUCȚIUNI ÎNAINTE DE ADMINISTRAREA INECȚIEI.

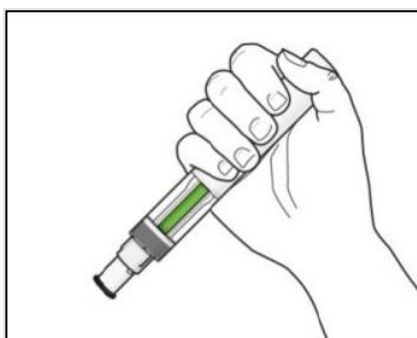
În timpul administrării injecției, veți auzi 2 clicuri sonore.

Primul clic indică faptul că injecția a început. Câteva secunde mai târziu, al doilea clic va indica faptul că injecția este aproape finalizată.

Trebuie să țineți stiloul ferm apăsat pe piele, până când vedeți că indicatorul verde a umplut fereastra și s-a oprit.



După injectare



6. Începerea administrării:

- Apăsați stiloul ferm pe piele pentru a începe injectarea.
- **Primul clic** indică faptul că injectarea a început.
- **Continuați să țineți** stiloul ferm apăsat pe piele.
- **Indicatorul verde** arată administrarea injecției.

7. Finalizarea injecției:

- Așteptați **cel de-al doilea clic**. Acesta indică faptul că injectarea este **aproape** finalizată.
- Verificați că **indicatorul verde** a umplut fereastra și s-a oprit.
- Stiloul poate fi acum îndepărtat.

8. Verificați dacă indicatorul verde a umplut fereastra:

- Acest lucru înseamnă că medicamentul a fost administrat. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă indicatorul verde nu este vizibil.
- Este posibil să apară o cantitate mică de sânge la locul de administrare. Puteți apăsa un tampon de vată sau pansament pe locul de administrare timp de 10 secunde. **Nu** frecați locul de administrare. Puteți acoperi locul de administrare cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

9. Eliminarea stiloului injector (pen) preumplut Ilaris 150 mg:

- Eliminați stiloul utilizat în recipientul pentru deșeuri medicale (și anume recipient rezistent la perforare, sigilabil sau similar).
- Nu încercați niciodată să reutilizați stiloul.

Prospect: Informații pentru utilizator

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă canakinumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Pe lângă acest prospect, vi se va da un card pentru pacient, care conține informații importante privind siguranța, de care aveți nevoie înainte și în timpul tratamentului cu Ilaris.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ilaris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ilaris
3. Cum să utilizați Ilaris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ilaris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ilaris și pentru ce se utilizează

Ce este Ilaris

Ilaris conține substanța activă, canakinumab, un anticorp monoclonal care aparține unei grupe de medicamente numite inhibitori de interleukină. Acesta blochează activitatea unei substanțe denumite beta interleukină-1 (beta IL-1) din organism, care este prezentă în concentrații crescute în bolile inflamatorii.

Pentru ce este utilizat Ilaris

Ilaris este utilizat pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:

- Sindroame febrile periodice:
 - Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS),
 - Sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS),
 - Sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD),
 - Febră familială mediteraneană (FMF).
- Boala Still, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artrită idiopatică juvenilă sistemică (SJIA)
- Artrită gutoasă

Mai multe informații privind fiecare dintre aceste boli sunt furnizate mai jos.

Sindroame periodice asociate febrei

Ilaris este utilizat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani pentru tratamentul următoarelor:

- Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS) – acesta este un grup de boli autoinflamatorii, care includ:
 - Sindromul Muckle-Wells (MWS),
 - Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID), denumită și Sindromul infantil neurologic, articular și cutanat cronic (CINCA),

- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS) / sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.
- Sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)
- Sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS), cunoscut și sub denumirea de deficit de mevalonat kinază (MKD)
- Febră familială mediteraneană (FMF): Ilaris este utilizat pentru tratamentul FMF. Ilaris poate fi utilizat împreună cu colchicina, dacă este cazul.

La pacienții cu sindroame febrile periodice (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD și FMF), organismul produce prea multă beta IL-1. Acest lucru poate cauza febră, dureri de cap, oboseală, erupții trecătoare pe piele sau dureri ale articulațiilor și mușchilor. Prin blocarea activității beta IL-1, Ilaris poate ameliora aceste simptome.

Boala Still

Ilaris este utilizat la adulți, adolescenți și copii în tratamentul bolii Still, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artrita idiopatică juvenilă sistemică (SJIA), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste în cazul în care alte tratamente nu au funcționat suficient de bine. Ilaris poate fi utilizat singur sau împreună cu metotrexat.

Boala Still, inclusiv SJIA și BSDA, este o boală inflamatorie care poate cauza durere, umflare și inflamație a uneia sau mai multor articulații, precum și erupții trecătoare pe piele și febră. O proteină pro-inflamatorie, numită beta IL-1, joacă un rol important în procesele inflamatorii asociate cu boala Still. Ilaris blochează activitatea beta IL-1, ameliorând astfel semnele și simptomele bolii Still.

Artrita gutoasă

Ilaris este utilizat la adulți pentru a trata simptomele episoadelor frecvente de artrită gutoasă, dacă alte tratamente nu au funcționat suficient de bine.

Artrita gutoasă este cauzată de formarea de urat sub formă de cristale. Aceste cristale cauzează producerea excesivă de beta IL-1, care, la rândul său, poate duce la durere bruscă, severă, înroșire, senzație de căldură și umflare la nivelul articulațiilor (simptome cunoscute ca un episod de gută). Blocând activitatea beta IL-1, Ilaris poate duce la ameliorarea acestor simptome.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ilaris

Nu utilizați Ilaris

- dacă sunteți alergic la canakinumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sau sunteți suspectat că aveți o infecție activă și severă.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ilaris, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă oricare dintre situațiile următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră:

- dacă aveți o infecție, ați avut infecții care reapar sau o afecțiune, cum este un număr redus cunoscut de celule sanguine albe, care vă face mai susceptibil la infecții.
- dacă aveți sau ați avut vreodată tuberculoză sau contact direct cu o persoană cu infecție activă de tuberculoză. Medicul dumneavoastră poate să verifice dacă aveți tuberculoză, utilizând un test specific.
- dacă prezentați semne ale unei tulburări a ficatului, cum sunt îngălbenire a pielii și ochilor, greață, pierdere a poftei de mâncare, urină închisă la culoare și scaune de culoare deschisă.
- dacă aveți nevoie de orice vaccinări. Vi se recomandă să evitați să fiți vaccinat cu anumite tipuri de vaccinuri denumite „vaccinuri cu virusuri vii” în timpul tratamentului cu Ilaris (vezi și „Ilaris împreună cu alte medicamente”).

- Acest medicament conține 0,6 mg de polisorbitat 80 în fiecare flacon. Polisorbitații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți orice alergii cunoscute.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră

- dacă vă apare vreodată o erupție extinsă pe piele, atipică sau o descumare a pielii, după ce ați luat Ilaris.

Această reacție gravă la nivelul pielii, sindromul DRESS (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice), a fost rareori raportată în asociere cu tratamentul cu Ilaris, apărând în special la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIs). Solicitați imediat asistență medicală dacă observați o erupție extinsă pe piele, atipică, care poate fi însoțită de temperatură mare a corpului și de ganglioni limfatici măriți.

Boala Still

- Pacienții cu boala Still pot manifesta o afecțiune numită sindromul activării macrofagice (MAS), care poate pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a identifica posibila factori care declanșează MAS, care includ infecții și reactivarea bolii Still existente (pusee).

Trasabilitate

De fiecare dată când dumneavoastră/copilului dumneavoastră vi se va pune la dispoziție un nou ambalaj de Ilaris, este important să notați numele medicamentului și data administrării împreună cu numărul lotului și să păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Copii și adolescenți

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF și SJIA:** Ilaris poate fi utilizat la copii cu vârsta de 2 ani și peste.
- **Artrită gutoasă:** Ilaris nu este recomandat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Ilaris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

- Vaccinuri cu virusuri vii: vi se recomandă să evitați vaccinarea cu un tip de vaccinuri denumite „vaccinuri cu virusuri vii”, în timp ce sunteți tratat cu Ilaris. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice fișa de vaccinare și să vă administreze orice vaccinuri pe care nu le-ați făcut, înainte de a începe tratamentul cu Ilaris. Dacă, după începerea tratamentului cu Ilaris, este necesară vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii, discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Un vaccin viu trebuie administrat, în mod normal, la un interval de 3 luni după administrarea ultimei injecții cu Ilaris și cu 3 luni înainte de utilizarea următoarei injecții.
- Medicamentele numite inhibitori ai factorului de necroză tumorală (FNT), cum sunt etanercept, adalimumab sau infliximab. Acestea sunt utilizate, în principal, în tratarea bolilor reumatice și autoimune. Acestea nu trebuie utilizate concomitent cu Ilaris, pentru că pot crește riscul de infecții.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și să utilizați metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Ilaris și timp de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a medicamentului. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al utilizării Ilaris în timpul sarcinii.
- Dacă vi s-a administrat canakinumab în timpul sarcinii, este important să informați medicul sau asistenta medicală a nou-născutului înainte de a i se administra acestuia orice vaccinuri. Copilului dumneavoastră nu trebuie să i se administreze vaccinuri vii decât după minimum 16 săptămâni de la ultima doză de canakinumab care v-a fost administrată înainte de naștere.

- Nu se cunoaște dacă Ilaris trece în laptele matern la om. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale utilizării Ilaris înainte de alăptare.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul cu Ilaris vă poate da senzația de învârtire (amețeli sau vertij) sau o stare de oboseală accentuată (astenie). Aceasta trebuie avută în vedere atunci când vă evaluați capacitatea de a efectua activități care necesită judecată sau abilități motorii. Dacă aveți vertij sau vă simțiți obosit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje, până când nu reveniți la o stare normală.

3. Cum să utilizați Ilaris

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Informați-l în permanență pe medicul dumneavoastră cu privire la starea dumneavoastră și la orice simptome, înainte de a utiliza sau de a vi se administra Ilaris (vezi pct. 2). Medicul dumneavoastră poate decide să întârzie sau să vă întrerupă tratamentul, dar numai dacă acest lucru este necesar.

Ilaris este destinat administrării subcutanate. Aceasta înseamnă că se injectează printr-un ac scurt în țesutul adipos, chiar sub piele.

Dacă aveți artrită gutoasă, tratamentul dumneavoastră va fi supravegheat de un medic care a beneficiat de instruire specializată. Ilaris trebuie injectat numai de un profesionist în domeniul sănătății.

Dacă aveți CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA or SJIA), vă puteți injecta singur Ilaris după ce ați fost instruit(ă) în mod corespunzător sau o persoană care are grijă de dumneavoastră vă poate administra injecția.

Cât Ilaris trebuie să utilizați

Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS)

Doza inițială recomandată de Ilaris este:

- *Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste*
 - 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală de peste 40 kg
 - 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală între 15 kg și 40 kg
 - 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală între 7,5 kg și sub 15 kg
- *Copii cu vârsta de 2 sau 3 ani*
 - 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală de 7,5 kg sau peste

Ilaris este injectat ca doză unică, la intervale de 8 săptămâni.

- Dacă după 7 zile nu ați răspuns suficient de bine la tratament, medicul dumneavoastră vă poate administra o altă doză de 150 mg sau de 2 mg/kg.
- Dacă aveți un răspuns suficient de bun la această a doua doză, veți continua tratamentul cu doza de 300 mg sau 4 mg/kg, la interval de 8 săptămâni.
- Dacă nu aveți un răspuns suficient de bun la a doua doză, poate fi administrată o a treia doză de Ilaris de 300 mg sau 4 mg/kg.
- Dacă aveți un răspuns suficient de bun la a treia doză, puteți continua tratamentul cu doza de 600 mg sau 8 mg/kg, la interval de 8 săptămâni.

În cazul copiilor cărora le este administrată o doză inițială de 4 mg/kg și care nu au avut un răspuns suficient de bun după 7 zile, medicul poate administra o a doua doză de 4 mg/kg. În cazul în care copilul are un răspuns suficient de bun la această doză, tratamentul poate fi continuat cu o doză de 8 mg/kg, la interval de 8 săptămâni.

Sindromul periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS), sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD) și febră familială mediteraneană (FMF)

Doza inițială recomandată de Ilaris este:

- *Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste această vârstă*
 - 150 mg la pacienți cu greutate corporală de peste 40 kg
 - 2 mg/kg la pacienți cu greutate corporală între 7,5 kg și 40 kg

Ilaris se injectează la interval de 4 săptămâni, ca doză unică.

- Dacă nu ați răspuns suficient de bine la tratament după 7 zile, medicul dumneavoastră vă poate administra o altă doză de 150 mg sau 2 mg/kg.
- Dacă răspundeți suficient de bine la această doză, vi se va administra în continuare tratamentul, cu o doză de 300 mg sau 4 mg/kg, la interval de 4 săptămâni.

Boala Still (SJIA și BSDA)

Doza recomandată de Ilaris la pacienții cu boala Still, cu greutate corporală de 7,5 kg și peste, este de 4 mg/kg (până la maximum 300 mg). Ilaris este injectat la interval de 4 săptămâni ca doză unică.

Artrită gutoasă

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre nevoia de a începe sau de a modifica terapia de reducere a concentrației de urat în vederea scăderii concentrației de acid uric din sângele dumneavoastră.

Doza recomandată de Ilaris la pacienții adulți cu gută este de 150 mg, administrată în doză unică în timpul episodului de artrită gutoasă.

Dacă aveți nevoie de un alt tratament cu Ilaris și ultima doză v-a ameliorat starea, trebuie să așteptați cel puțin 12 săptămâni înainte de doza următoare.

Cum să vă injectați singur Ilaris sau cum să injectați Ilaris copilului dumneavoastră

Dacă sunteți pacient cu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA sau SJIA) sau aveți grijă de un pacient cu una dintre aceste boli, puteți administra singur injecțiile cu Ilaris, după un instructaj corespunzător despre tehnica corectă de injectare.

- Pacientul sau persoana care are grijă de pacient și medicul trebuie să decidă împreună cine va administra injecțiile cu Ilaris.
- Medicul sau asistenta medicală vă vor arăta cum să administrați injecțiile cu Ilaris.
- Nu încercați să administrați o injecție singur dacă nu ați fost instruit corespunzător sau dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați.
- Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă este disponibil într-un flacon de unică folosință, pentru uz individual.
- Nu reutilizați niciodată soluția rămasă.

Pentru instrucțiuni despre cum să administrați injecțiile cu Ilaris, vă rugăm să citiți pct. "Instrucțiuni de utilizare" de la sfârșitul acestui prospect. Dacă aveți orice alte întrebări, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Cât timp trebuie să utilizați Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA sau SJIA):** Trebuie să continuați tratamentul cu Ilaris cât timp vă recomandă medicul.
- **Artrită gutoasă:** Dacă aveți un episod de artrită gutoasă, vi se va administra o doză unică de Ilaris. Dacă aveți un alt episod, medicul dumneavoastră poate avea în vedere administrarea unei noi doze de Ilaris, dar nu mai devreme de 12 săptămâni de la doza anterioară.

Dacă utilizați mai mult Ilaris decât trebuie

Dacă vă injectați din greșeală mai mult Ilaris decât doza recomandată, este foarte puțin probabil ca acest lucru să fie grav, dar trebuie să vă adresați cât mai curând posibil medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Ilaris

Dacă aveți CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF sau boala Still (BSDA sau SJIA) și ați uitat să injectați o doză de Ilaris, injectați doza următoare imediat ce vă amintiți. Discutați cu medicul pentru a vă spune când trebuie să vă injectați doza următoare. Ulterior, continuați cu injecțiile la intervalele recomandate, ca de obicei.

Dacă încetați să utilizați Ilaris

Oprirea tratamentului cu Ilaris poate duce la agravarea bolii dumneavoastră. Nu opriți administrarea Ilaris dacă medicul nu vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos:

- Febră care durează mai mult de 3 zile sau orice alte simptome care pot sugera o infecție. Acestea includ tremurat, frisoane, pierdere a pozei de mâncare, dureri asociate în mod obișnuit cu instalarea bruscă a bolii, durere în gât sau ulceratii la nivelul gurii, tuse, flegmă, durere în piept, dificultate la respirație, durere la nivelul urechilor, durere de cap prelungită sau înroșire, încălzire sau umflare localizată a pielii sau inflamație a țesutului de sub piele (celulită). Aceste simptome pot fi cauzate de o infecție severă, o infecție neobișnuită (infecție oportunistă) sau pot fi legate de un număr redus al globulelor albe (afecțiune numită leucopenie sau neutropenie). Medicul dumneavoastră vă poate verifica sângele în mod regulat, în cazul în care consideră necesar acest lucru.
- Reacții alergice însoțite de erupții trecătoare pe piele și mâncărime și, posibil, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli, conștientizarea neobișnuită a bătăilor inimii (palpitații) sau tensiune arterială mică.

Alte reacții adverse ale Ilaris includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecții de orice fel. Acestea pot include:
 - Infecții respiratorii, cum sunt infecție în piept, gripă, durere în gât, secreții nazale, nas înfundat, strănut, senzație de presiune sau durere la nivelul obrazilor sau frunții, cu sau fără febră (pneumonie, bronșită, gripă, sinuzită, rinită, faringită, amigdalită, rinofaringită, infecție a căilor respiratorii superioare).
 - Alte infecții, cum sunt infecție la nivelul urechii, infecție a pielii (celulită), durere de stomac și vărsături (gastroenterită) și urinare dureroasă și frecventă, însoțită sau nu de febră (infecție a căilor urinare).
- Durere în partea superioară a abdomenului.
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie).
- Scădere a numărului de leucocite (leucopenie).
- Valori anormale ale testelor funcției rinichilor (valoare scăzută a clearance-ului creatininei renale, proteinurie).
- Reacție la locul injectării (cum sunt înroșire, umflare, senzație de căldură și mâncărime).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Candida – infecție vaginală fungică (candidoză vulvovaginală).
- Amețeală, senzație de învârtire (amețeli sau vertij).
- Durere la nivelul spatelui sau mușchilor.
- Slăbiciune sau stare de oboseală accentuată (oboseală, astenie).
- Scădere a numărului de leucocite (celulele care contribuie la prevenirea infecției) din sânge (neutropenie).
- Valori anormale ale trigliceridelor din sângele dumneavoastră (tulburare a metabolizării grăsimilor).
- Valori anormale ale testelor funcției ficatului (valori crescute ale transaminazelor) sau valori crescute ale bilirubinei din sânge, cu sau fără îngălbenire a pielii și ochilor (hiperbilirubinemie).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Senzație de arsură la nivelul stomacului (reflux gastro-esofagian).
- Scădere a numărului de celule din sânge care ajută la prevenirea sângerării (plachete).

Spuneți imediat doctorului dumneavoastră sau doctorului care vă tratează copilul dacă observați oricare dintre aceste simptome.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ilaris

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
- După amestecare (reconstituire), medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizată imediat, soluția trebuie păstrată la frigider (2°C - 8°C) și utilizată în maximum 24 ore.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede până la opalescentă sau conține particule.
- Orice medicament neutilizat trebuie eliminat după injectarea dozei.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ilaris

- Substanța activă este canakinumabul. Fiecare flacon cu pulbere conține canakinumab 150 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține 150 mg canakinumab.

- Celelalte componente sunt: zahăr, histidină, clorură de histidină monohidrat, polisorbat 80 (vezi pct. 2).

Cum arată Ilaris și conținutul ambalajului

- Ilaris este furnizat sub formă de pulbere pentru soluție injectabilă (150 mg într-un flacon din sticlă de 6 ml).
- Pulberea este de culoare albă.
- Ilaris este disponibil în ambalaje care conțin un flacon sau în ambalaje colective cu patru ambalaje intermediare, fiecare conținând câte un flacon. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare Ilaris pulbere pentru soluție injectabilă

Vă rugăm să aveți în vedere că prepararea injecției durează aproximativ 30 minute.
Vezi și pct. 3, "Cum să-ți injectezi Ilaris singur sau cum să injectați Ilaris unui pacient".

Citiți aceste instrucțiuni integral, înainte de a începe administrarea.

Pregătire

- Găsiți un loc curat, unde să pregătiți și să administrați injecția.
- Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.
- Verificați datele de expirare înscrise pe flacon și pe seringi. Nu le utilizați după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Folosiți întotdeauna ace și seringi noi, sigilate. Evitați să atingeți acele și partea superioară a flacoanelor.

Trebuie să aveți la îndemână articolele necesare

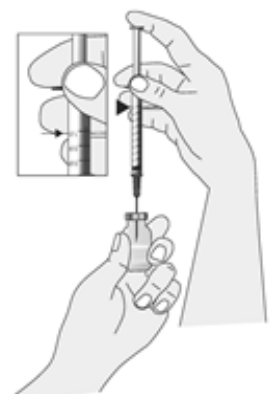
Incluse în ambalaj

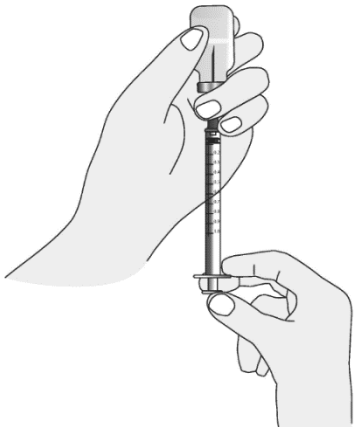
- un flacon Ilaris pulbere pentru soluție injectabilă (a se păstra la frigider).

Neincluse în ambalaj

- un flacon (sau fiolă) cu apă sterilă pentru preparate injectabile („apă”) (la temperatura camerei)
- o seringă cu capacitatea de 1,0 ml
- un ac de 18 G x 2 inci (50 mm) pentru reconstituirea pulberii („ac de transfer”)
- un ac de 27 G x 0,5 inci (13 mm) pentru injectare („ac de injectare”)
- tampoane cu spirt medicinal
- tampoane curate, uscate, din vată
- un plasture
- un recipient adecvat pentru îndepărtarea acelor, seringilor și flacoanelor utilizate (recipient pentru obiecte contaminate)

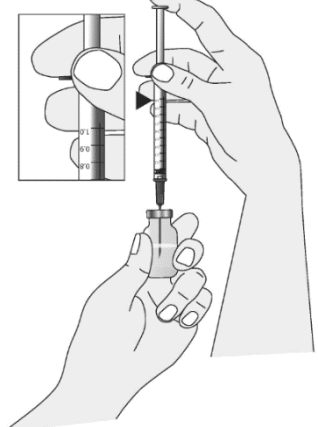
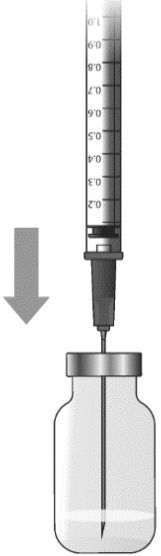
Cum se amestecă Ilaris

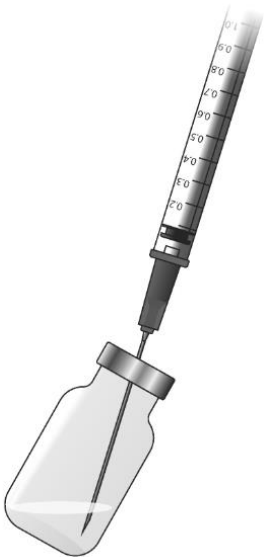
	1. Scoateți capacele flacoanelor cu Ilaris și apă. Nu atingeți dopurile flacoanelor. Curățați dopurile cu tampoanele cu spirt medicinal. 2. Deschideți ambalajul seringii și al acului de transfer (acul de 50 mm) și atașați acul la seringă. 3. Scoateți cu grijă capacul de pe acul de transfer și puneți-l deoparte. Trageți pistonul complet până la semnul de 1,0 ml, umplând seringă cu aer. Introduceți acul în flaconul cu apă prin centrul dopului din cauciuc. 4. Împingeți ușor pistonul, complet, până când aerul intră în flacon.
---	---

	5. Întoarceți flaconul și seringă cu susul în jos și aduceți-le în dreptul ochilor. 6. Asigurați-vă că vârful acului de transfer este acoperit cu apă și trageți lent pistonul în jos până trece puțin de semnul 1,0 ml. Dacă vedeți bule în seringă, scoateți bulele așa cum v-a instruit profesionistul din domeniul sănătății sau farmacistul. 7. Asigurați-vă că aveți în seringă 1,0 ml de apă, apoi scoateți acul din flacon. (Va mai rămâne apă în flacon.)
	8. Introduceți acul de transfer prin centrul dopului din cauciuc al flaconului cu Ilaris pulbere, având grijă să nu atingeți acul sau dopul. Injectați lent apa în flaconul cu Ilaris pulbere. 9. Îndepărtați cu atenție acul de transfer din flacon și puneți la loc capacul acului, așa cum v-a instruit personalul medical sau farmacistul.
	10. Fără a atinge dopul din cauciuc, rotiți încet (nu agitați) flaconul, la un unghi de aproximativ 45 de grade, timp de aproximativ 1 minut. Așteptați 5 minute.

	11. Acum, întoarceți ușor flaconul cu susul în jos și invers de zece ori, având grijă să nu atingeți dopul din cauciuc. 12. Pentru a obține o soluție limpede până la opalescentă, lăsați să stea aproximativ 15 minute, la temperatura camerei. Nu agitați. Nu utilizați soluția dacă prezintă particule. 13. Asigurați-vă că toată soluția se află pe fundul flaconului. Dacă rămân picături pe dopul din cauciuc, loviți flaconul pe lateral, ca să le faceți să cadă. Soluția trebuie să fie limpede până la opalescentă și fără particule vizibile. Soluția trebuie să fie incoloră sau poate avea o nuanță maroniu-galben deschis. - Dacă nu este folosită imediat după amestecare, soluția trebuie păstrată la frigider (2°C până la 8°C) și utilizată în decurs de 24 de ore.
---	--

Pregătirea injectiei

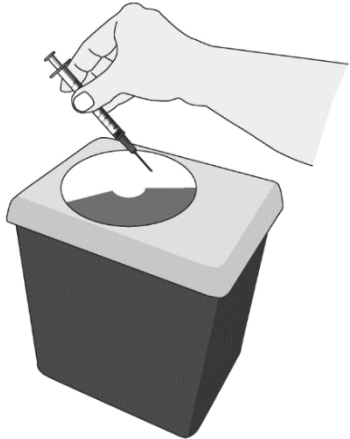
	14. Curățați cu un tampon nou cu spirt medicinal dopul etanș din cauciuc al flaconului care conține Ilaris soluție. 15. Scoateți din nou capacul acului de transfer. Trageți pistonul seringii în jos, până la semnul de 1,0 ml, umplând seringă cu aer. Introduceți acul seringii în flaconul cu soluție Ilaris, prin centrul dopului din cauciuc. În acest moment, acul nu trebuie să se afle în lichid. Împingeți pistonul lent și complet, până când tot aerul este injectat în flacon. Nu injectați aer în lichid.
	16. Nu întoarceți flaconul și seringă cu susul în jos, flaconul trebuie să stea drept. Introduceți acul complet în flacon, până ajunge la fundul acestuia.

	17. Înclinați flaconul pentru a vă asigura că poate fi extras în seringă volumul necesar de soluție. 18. NOTĂ: Volumul necesar depinde de doza ce va fi administrată. Personalul medical vă va instrui cu privire la cantitatea adecvată pentru dumneavoastră. 19. Trageți încet pistonul până la semnul corect (cantitatea care trebuie administrată), umplând seringă cu soluție Ilaris. Dacă există bule de aer în seringă, scoateți-le așa cum v-a instruit personalul medical. Asigurați-vă că în seringă este cantitatea corectă de soluție. 20. Îndepărtați seringă împreună cu acul din flacon. (Este posibil să mai rămână soluție în flacon.) Puneți la loc capacul acului de transfer, cum v-a instruit personalul medical sau farmacistul. Îndepărtați acul de transfer de la nivelul seringii. Puneți acul de transfer în recipientul pentru materiale contaminate. 21. Desfaceți ambalajul care conține acul de injectare și atașați-l la seringă. Puneți seringă deoparte.
---	---

Administrarea injecției

	22. Alegeți un loc de injectare la nivelul părții superioare a piciorului, abdomenului, părții superioare a brațului sau feselor. Nu injectați la nivelul unei porțiuni de piele care prezintă erupții, leziuni, vânătăi sau umflături. Nu injectați în țesut cicatrizat, deoarece acest lucru poate însemna că nu administrați tot medicamentul. Evitați injectarea într-o venă. 23. Curățați locul de injectare cu un tampon nou cu spirt medicinal. Lăsați zona să se usuce. Scoateți capacul acului de injectare. 24. Ridicați ușor pielea la nivelul locului de injectare. Țineți seringă la un unghi de 90 de grade și, cu o singură mișcare uniformă, împingeți acul direct și complet în piele.
	25. Țineți acul introdus complet în piele în timp ce împingeți ușor pistonul seringii, până când seringă se golește. Lăsați pielea liberă și scoateți acul. Aruncați acul și seringă în recipientul pentru materiale contaminate, fără a pune la loc capacul pe ac și fără a scoate acul de la seringă.

După injecție

	26. Nu frecați locul de injectare. Dacă sângerăți, aplicați un tampon curat și uscat din vată pe zona respectivă și țineți apăsat ușor timp de 1 până la 2 minute sau până când se oprește sângerarea. Apoi aplicați un plastru.
	27. Aruncați în siguranță acele și seringă în recipientul pentru materiale contaminate sau conform recomandărilor personalului medical sau farmacistului. Niciodată nu refolosiți seringile sau acele. 28. Aruncați corespunzător flacoanele care conțin apă și soluție Ilaris rămase (dacă a mai rămas) conform instrucțiunilor personalului medical sau farmacistului. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Nu lăsați recipientul cu materiale contaminate la îndemâna copiilor. Aruncați-le conform instrucțiunilor personalului medical sau farmacistului.