

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg kanakinumabu*.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 150 mg kanakinumabu.

* Ľudská monoklonálna protilátka produkovaná v myšacích myelómových bunkách Sp2/0 technológiou rekombinantnej DNA

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Prášok je biely.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Syndrómy periodickej horúčky

Ilaris je indikovaný na liečbu nasledujúcich autoinflamačných syndrómov periodickej horúčky u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 roky a starších:

Periodické syndrómy asociované s kryopyrínom

Ilaris je indikovaný na liečbu periodických syndrómov asociovaných s kryopyrínom (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS) vrátane:

- Muckleovho-Wellsovho syndrómu (MWS),
- multisystémovej zápalovej choroby novorodencov (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID) / chronického neurologického, kožného a kĺbového syndrómu u detí (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome, CINCA),
- ťažkých foriem familiárneho chladového autoinflamačného syndrómu (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) / familiárnej chladovej urtikárie (familial cold urticaria, FCU), prejavujúcej sa príznakmi a prejavmi presahujúcimi kožný exantém typu urtikárie vyvolanej chladom.

Periodický syndróm asociovaný s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome, TRAPS)

Ilaris je indikovaný na liečbu periodického syndrómu asociovaného s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (tumour necrosis factor, TNF) (TRAPS).

Syndróm hyperimmunoglobulinémie D (hyperimmunoglobulin D syndrome, HIDS)/deficitu mevalonátkinázy (mevalonate kinase deficiency, MKD)

Ilaris je indikovaný na liečbu syndrómu hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/deficitu mevalonátkinázy (MKD).

Familiárna stredomorská horúčka (familial mediterranean fever, FMF)

Ilaris je indikovaný na liečbu familiárnej stredomorskej horúčky (FMF). Ilaris sa má podávať v kombinácii s kolchicínom, ak je to vhodné.

Ilaris je tiež indikovaný na liečbu:

Stillova choroba

Ilaris je indikovaný na liečbu aktívnej Stillovej choroby vrátane Stillovej choroby s nástupom ochorenia v dospelosti (adult-onset Still's disease, AOSD) a systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (SJIA) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne reagovali na predchádzajúcu liečbu nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) a systémovými kortikosteroidmi. Ilaris sa môže podávať ako monoterapia alebo v kombinácii s metotrexátom.

Dnavá artritída

Ilaris je indikovaný na symptomatickú liečbu dospelých pacientov s častými záchvatmi dnavej artritídy (najmenej 3 záchvaty počas predošlých 12 mesiacov), u ktorých sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a kolchicín kontraindikované, netolerované alebo nevyvolávajú primeranú odpoveď a u ktorých nie je vhodná opakovaná liečba kortikosteroidmi (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pri CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a Stillovej chorobe má liečbu začať a viesť odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe príslušnej indikácie.

Pri dnavej artritíde má mať lekár skúsenosti s používaním biologických liekov a Ilaris má podávať zdravotnícky pracovník.

Dávkovanie

CAPS: Dospelí, dospievajúci a deti vo veku 2 rokov a staršie

Odporúčaná začiatková dávka kanakinumabu u pacientov s CAPS je:

Dospelí, dospievajúci a deti vo veku ≥ 4 roky:

- 150 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg
- 2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 15 kg a ≤ 40 kg
- 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou $\geq 7,5$ kg a < 15 kg

Deti vo veku 2 až < 4 roky:

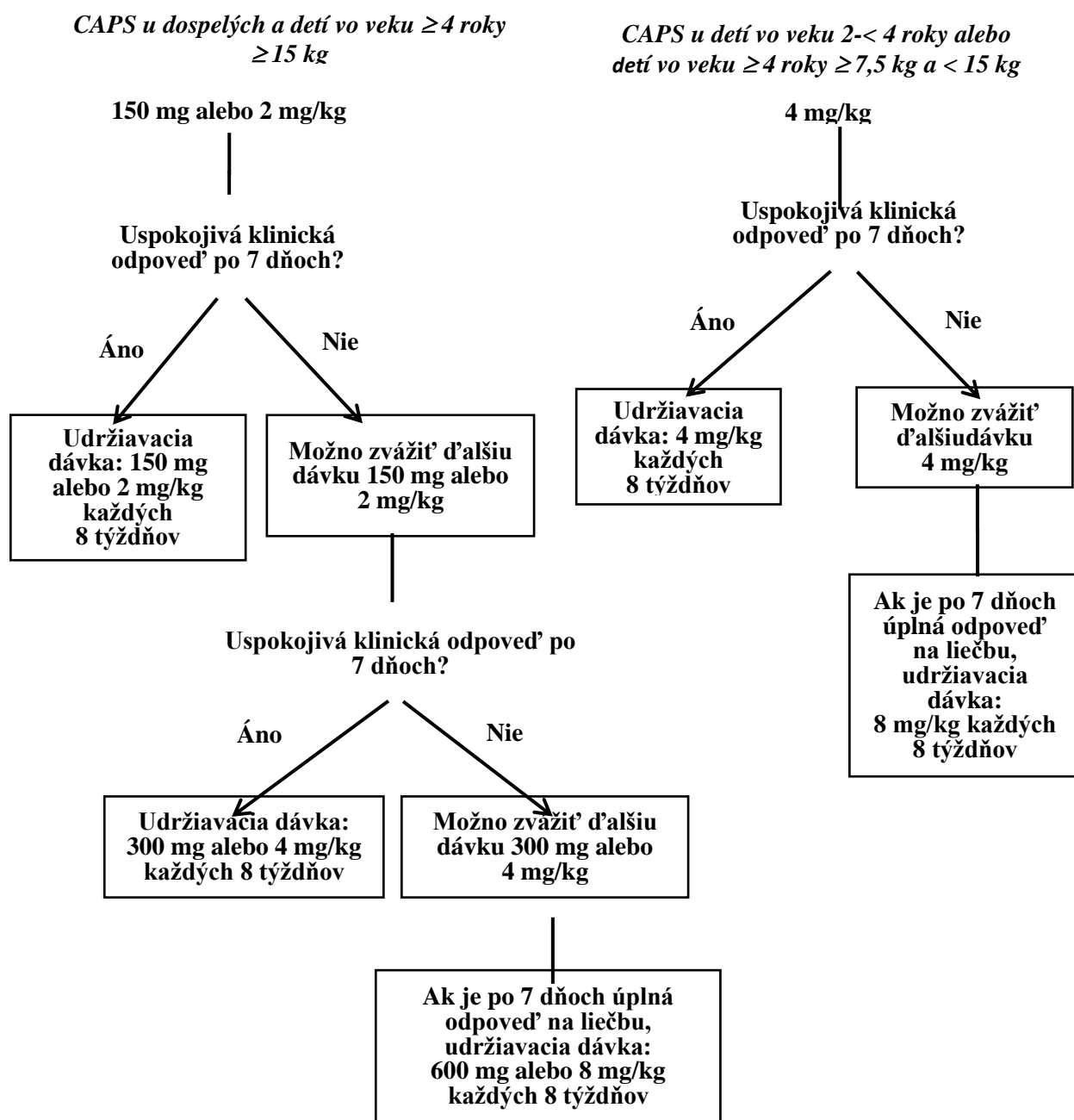
- 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou $\geq 7,5$ kg

Podáva sa každých osem týždňov ako jednorazová dávka subkutánnou injekciou.

Ak sa u pacientov so začiatkovou dávkou 150 mg alebo 2 mg/kg nedosiahne uspokojivá klinická odpoveď (vymiznutie exantému a iných generalizovaných symptómov zápalu) 7 dní po začatí liečby, možno zvážiť druhú dávku kanakinumabu – 150 mg alebo 2 mg/kg. Ak sa následne dosiahne úplná odpoveď na liečbu, má sa dodržiavať zintenzívnený režim dávkovania 300 mg alebo 4 mg/kg každých 8 týždňov. Ak sa uspokojivá klinická odpoveď nedosiahne 7 dní po tejto zvýšenej dávke, možno zvážiť tretiu dávku kanakinumabu 300 mg alebo 4 mg/kg. Ak sa následne dosiahne úplná odpoveď na liečbu, na základe individuálneho klinického posúdenia sa má zvážiť dodržiavanie zintenzívneného režimu dávkovania 600 mg alebo 8 mg/kg každých 8 týždňov.

Ak sa u pacientov so začiatkovou dávkou 4 mg/kg nedosiahne uspokojivá klinická odpoveď 7 dní po začatí liečby, môže sa zvážiť druhú dávku kanakinumabu 4 mg/kg. Ak sa následne dosiahne úplná odpoveď na liečbu, na základe individuálneho klinického posúdenia sa má zvážiť dodržiavanie zintenzívneného režimu dávkovania 8 mg/kg každých 8 týždňov.

Klinické skúsenosti s dávkovaním v intervaloch kratších ako 4 týždne alebo s dávkami vyššími ako 600 mg alebo 8 mg/kg sú obmedzené.



TRAPS, HIDS/MKD a FMF: Dospelí, dospelievajúci a deti vo veku 2 roky a staršie

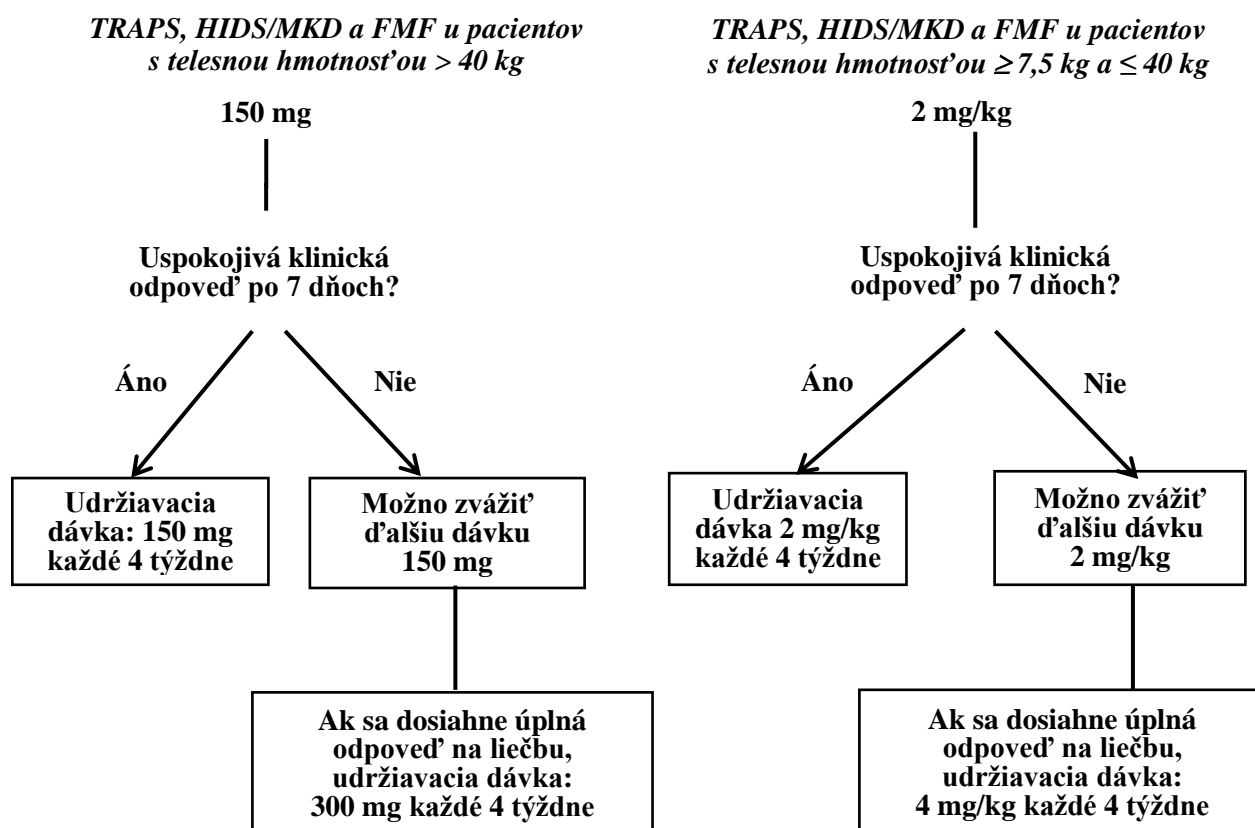
Odporúčaná začiatková dávka kanakinumabu u pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF je:

- 150 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg
- 2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou $\geq 7,5$ kg a ≤ 40 kg

Podáva sa každé štyri týždne ako jednorazová dávka subkutánnou injekciou.

Ak sa nedosiahne uspokojivá klinická odpoveď 7 dni od začatia liečby, možno zvážiť druhú dávku kanakinumabu 150 mg alebo 2 mg/kg. Ak sa následne dosiahne úplná odpoveď na liečbu, má sa dodržiavať zintenzívnený režim dávkovania 300 mg (alebo 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) každé 4 týždne.

Ošetrojúci lekár má prehodnotiť pokračovanie liečby kanakinumabom u pacientov bez klinického zlepšenia.



Stillová choroba (SJIA a AOSD)

Odporúčaná dávka kanakinumabu u pacientov so Stillovou chorobou s telesnou hmotnosťou $\geq 7,5$ kg je 4 mg/kg (maximálne 300 mg) podávaná subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Pokračovanie v liečbe kanakinumabom u pacientov bez klinického zlepšenia má prehodnotiť ošetrojúci lekár.

Dnavá artritída

Je potrebné začať alebo optimalizovať úpravu hyperurikémie náležitou liečbou na zníženie urátu (urate lowering therapy, ULT). Kanakinumab sa má používať ako liečba podľa potreby na liečenie záchvatov dnavej artritídy.

Odporúčaná dávka kanakinumabu u dospelých pacientov s dnavou artritídou je 150 mg podávaných subkutánne ako jednorazová dávka počas záchvatu. Na dosiahnutie maximálneho účinku sa má kanakinumab podávať čo najskôr po prepuknutí záchvatu dnavej artritídy.

Pacientom, ktorí nereagujú na iniciálnu liečbu, sa kanakinumab nemá opakovane podávať. U pacientov s odpoveďou, u ktorých je potrebná opakovaná liečba, má byť interval pred podaním ďalšej dávky kanakinumabu najmenej 12 týždňov (pozri časť 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Bezpečnosť a účinnosť kanakinumabu u pacientov s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

SJIA

Bezpečnosť a účinnosť kanakinumabu u pacientov so SJIA vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Dnavá artritída

Použitie kanakinumabu sa netýka pediatrickej populácie v indikácii dnavá artritída.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Kanakinumab sa nesledoval u pacientov s poruchou funkcie pečene. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Klinické skúsenosti u takých pacientov sú však obmedzené.

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Nasledujúce miesta sú vhodné na podanie injekcie: horná časť stehna, brucho, horná časť ramena alebo sedacie svaly. Odporúča sa zvoliť pri každom podaní injekcie iné miesto vpichu, aby sa zabránilo bolesti. Je potrebné vyhnúť sa poranenej koži a miestam, v ktorých sú podliatiny alebo ktoré sú pokryté exantémom. Je potrebné vyhnúť sa podaniu injekcie do tkaniva jazvy, pretože to môže mať za následok nedostatočnú expozíciu kanakinumabu.

Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie u jedného pacienta, a to na jednu dávku.

Po náležitom zaškolení o správnej injekčnej technike si môžu kanakinumab podávať pacienti alebo im ho môžu podávať ich opatrovatelia, ak lekár rozhodne, že je to vhodné, a keď ich lekár podľa potreby bude ďalej sledovať (pozri časť 6.6).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Aktívne, závažné infekcie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Kanakinumab sa spája so zvýšenou incidenciou závažných infekcií. Preto je u pacientov potrebné dôsledne sledovať príznaky a prejavy infekcií počas liečby kanakinumabom a po nej. Lekári majú byť opatrní pri podávaní kanakinumabu pacientom s infekciami, opakovanými infekciami v anamnéze alebo základnými ochoreniami, ktoré ich môžu predisponovať na infekcie.

Liečba CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a Stillovej choroby (SJIA a AOSD)

Liečba kanakinumabom sa nemá začať alebo pokračovať u pacientov počas aktívnej infekcie, ktorá vyžaduje zásah lekára.

Liečba dnavej artritídy

Kanakinumab sa nemá podávať počas aktívnej infekcie.

Súbežné použitie kanakinumabu s inhibítormi faktora nekrotizujúceho nádory (TNF) sa neodporúča, pretože to môže zvyšovať riziko závažných infekcií (pozri časť 4.5).

Počas liečby kanakinumabom boli hlásené ojedinelé prípady neobvyklých alebo oportúnnych infekcií (vrátane aspergilózy, atypických mykobakteriálnych infekcií, herpes zoster). Príčinný vzťah medzi kanakinumabom a týmito udalosťami nemožno vylúčiť.

Skríning tuberkulózy

Asi u 12 % pacientov s CAPS testovaných v klinických skúšaníach kožným testom PPD (purifikovaným proteínovým derivátom) bol výsledok ďalšieho testovania počas liečby kanakinumabom pozitívny bez klinických dôkazov latentnej alebo aktívnej infekcie tuberkulózou.

Nie je známe, či používanie inhibítorov interleukínu-1 (IL-1), ako je kanakinumab, zvyšuje riziko reaktivácie tuberkulózy. Pred začatím liečby sa u všetkých pacientov musí vyšetriť prítomnosť aktívnej a latentnej infekcie tuberkulózou. Najmä u dospelých pacientov má toto vyšetrenie zahŕňať podrobnú anamnézu. Príslušné skríningové testy (napr. tuberkulínový kožný test, stanovenie uvoľňovania interferónu gama alebo röntgen hrudníka) je potrebné vykonať u všetkých pacientov (môžu platiť národné odporúčania). U pacientov sa musia dôsledne sledovať príznaky a prejavy tuberkulózy počas liečby kanakinumabom a po nej. Všetkých pacientov je potrebné poučiť, aby sa poradili s lekárom, ak sa počas liečby kanakinumabom vyskytnú príznaky a prejavy svedčiace o tuberkulóze (napr. pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, subfebrilná teplota). V prípade zmeny z negatívneho na pozitívny test PPD, najmä u pacientov s vysokým rizikom, je potrebné zvážiť alternatívne spôsoby skríningu na infekciu tuberkulózou.

Neutropénia a leukopénia

Neutropénia (absolútny počet neutrofilov [absolute neutrophil count, ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) a leukopénia sa pozorovali pri liekoch, ktoré inhibujú IL-1, vrátane kanakinumabu. Liečba kanakinumabom sa nemá začať u pacientov s neutropéniou alebo leukopéniou. Odporúča sa stanoviť počet bielych krviniek (white blood cell, WBC) vrátane počtu neutrofilov pred začatím liečby a znovu po 1 až 2 mesiacoch. Pri chronickej alebo opakovanej liečbe sa odporúča stanoviť počet WBC tiež pravidelne počas liečby. Ak sa u pacienta objaví neutropénia alebo leukopénia, počet WBC sa má dôsledne sledovať a má sa zvážiť ukončenie liečby.

Malignity

U pacientov liečených kanakinumabom boli hlásené prípady malignít. Riziko vzniku malignít pri liečbe anti-interleukínom (IL)-1 nie je známe.

Reakcie z precitlivosti

Pri liečbe kanakinumabom boli hlásené reakcie z precitlivosti. Závažnosť väčšiny týchto udalostí bola mierna. Počas klinického vývoja kanakinumabu u viac ako 2 600 pacientov neboli hlásené žiadne anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie spôsobené liečbou kanakinumabom. Avšak riziko závažných reakcií z precitlivosti, ktoré nie je neobvyklé pri injekčne podávaných proteínoch, nemožno vylúčiť (pozri časť 4.3).

Funkcia pečene

V klinických skúšaní sa zaznamenali prechodné a asymptomatické prípady zvýšenia hladín aminotransferáz alebo bilirubínu v sére (pozri časť 4.8).

Vakcinácie

Nie sú dostupné údaje o riziku sekundárneho prenosu infekcie živými (oslabenými) vakcínami u pacientov, ktorí dostávajú kanakinumab. Preto sa živé vakcíny nemajú podávať súčasne s kanakinumabom, pokiaľ prínos nie je jednoznačne väčší ako riziká (pozri časť 4.5).

Odporúča sa, aby dospelí a pediatričtí pacienti dostali pred začatím liečby kanakinumabom podľa potreby všetky vakcinácie, vrátane pneumokokovej vakcíny a inaktivovanej chrípkovej vakcíny (pozri časť 4.5).

Mutácia génu NLRP3 u pacientov s CAPS

Klinické skúsenosti u pacientov s CAPS bez potvrdenej mutácie génu NLRP3 sú obmedzené.

Syndróm aktivácie makrofágov u pacientov so Stillovou chorobou (SJA a AOSD)

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je známa, život ohrozujúca porucha, ktorá sa môže vyvinúť u pacientov s reumatickými chorobami, najmä so Stillovou chorobou. Pri výskyte alebo podozrení na MAS sa má začať čo najskôr s hodnotením stavu a liečbou. Lekári si majú pozorne všimnúť prejavy infekcie alebo zhoršenie Stillovej choroby, pretože sú to známe spúšťače MAS. Na základe skúseností z klinických skúšaní sa nezdá, že by kanakinumab zvyšoval incidenciu MAS u pacientov so Stillovou chorobou, ale definitívny záver nie je možné urobiť.

Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

U pacientov liečených liekom Ilaris, hlavne u pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou (SJIA), bola zriedkavo hlásená lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS). U pacientov s DRESS môže byť potrebná hospitalizácia, pretože tento stav môže byť smrteľný. Ak sú prítomné prejavy a príznaky DRESS a nie je možné stanoviť alternatívnu etiológiu, liek Ilaris sa nemá podávať a má sa zvážiť iná liečba.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie medzi kanakinumabom a inými liekmi sa nesledovali vo formálnych štúdiách.

Zvýšená incidencia závažných infekcií bola spojená s podávaním iného blokátora IL-1 v kombinácii s inhibítormi TNF. Použitie kanakinumabu s inhibítormi TNF sa neodporúča, pretože to môže zvýšiť riziko závažných infekcií.

Expresiu pečňových enzýmov CYP450 môžu potlačiť cytokíny, ktoré stimulujú chronický zápal, napr. interleukín-1 beta (IL-1 beta). Expresia CYP450 sa preto môže zvrátiť, keď sa začne účinná liečba inhibítormi cytokínov, napr. kanakinumabom. Je to klinicky významné pri substrátoch CYP450 s úzkym terapeutickým indexom, ktorých dávka sa individuálne upravuje. Pri začatí liečby kanakinumabom u pacientov, ktorí dostávajú liek tohto typu, sa má sledovať účinok liečby alebo koncentrácia liečiva a individuálna dávka lieku sa má podľa potreby upraviť.

Nie sú dostupné údaje ani o účinkoch vakcinácie živou vakcínou, ani o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorí dostávajú kanakinumab. Preto sa živé vakcíny nemajú podávať súčasne s kanakinumabom, pokiaľ prínos nie je jednoznačne väčší ako riziká. Ak je po začatí liečby kanakinumabom vakcinácia živými vakcínami potrebná, odporúča sa počkať aspoň 3 mesiace po poslednej injekcii kanakinumabu a pred ďalšou injekciou (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdie so zdravými dospelými ukázali, že jednorazová dávka 300 mg kanakinumabu neovplyvnila vyvolanie a trvanie protilátkovej odpovede po podaní vakcíny proti chrípke alebo vakcíny proti meningokokom založenej na glykozylovaných proteínoch.

Výsledky otvorenej štúdie trvajúcej 56 týždňov u pacientov s CAPS vo veku 4 rokov a mladších ukázali, že u všetkých pacientov, ktorí dostali neživú vakcínu štandardne používanú u detí, sa vyvinuli ochranné hladiny protilátok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby kanakinumabom a počas 3 mesiacov od poslednej dávky.

Gravidita

O použití kanakinumabu u gravidných žien je obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Riziko pre plod/matku nie je známe. Ženy, ktoré sú tehotné alebo chcú otehotnieť, preto majú byť liečené len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika liečby.

Štúdie na zvieratách naznačujú, že kanakinumab prechádza placentou a je preukázateľný v plode. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí, ale keďže je kanakinumab imunoglobulín triedy G (IgG1), predpokladá sa transplacentárny prenos u žien. Klinický dopad tohto zistenia nie je známy. Podávanie živých vakcín novorodencom, vystaveným kanakinumabu v maternici sa však neodporúča 16 týždňov od podania poslednej dávky kanakinumabu matke pred pôrodom. Ženy, ktoré dostali kanakinumab počas gravidity, je potrebné poučiť, aby o tom informovali detského lekára pred akoukoľvek vakcináciou ich novorodenca.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kanakinumab vylučuje do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či dojčiť počas liečby kanakinumabom, sa preto má urobiť len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika liečby.

Štúdie na zvieratách ukázali, že myšacia protilátka proti myšaciemu IL-1 beta nemala nežiaduce účinky na vývoj dojčených myšacích mláďat a že táto protilátka sa na ne preniesla (pozri časť 5.3).

Fertilita

Formálne štúdie možného účinku kanakinumabu na ľudskú plodnosť sa nevykonali. Kanakinumab nemal účinok na parametre plodnosti u samcov opíc kozmáčov (*C. jacchus*). Myšacia protilátka proti myšaciemu IL-1 beta nemala nežiaduce účinky na plodnosť samcov ani samíc myši (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ilaris má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Liečba Ilarisom môže vyvolať závraty/vertigo alebo asténiu (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa počas liečby Ilarisom vyskytnú takéto symptómy, majú počkať do ich úplného vymiznutia, kým budú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie predovšetkým horného dýchacieho traktu. Pri dlhodobejšej liečbe sa nezaznamenal žiadny vplyv na typ ani frekvenciu nežiaducich reakcií na liek.

U pacientov liečených kanakinumabom boli hlásené reakcie z precitlivenosti (pozri časti 4.3 a 4.4).

U pacientov liečených kanakinumabom boli hlásené oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa tried orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa kategórie frekvencie, najčastejšie ako prvé. Kategórie frekvencie sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov MedDRA	Indikácie: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnava artritída
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Infekcie dýchacích ciest (vrátane pneumónie, bronchitídy, chrípky, vírusovej infekcie, sínusitídy, rinitídy, faryngitídy, tonzilitídy, nazofaryngitídy, infekcie horných dýchacích ciest) Infekcia ucha Celulitída Gastroenteritída Infekcia močových ciest
Časté	Vulvovaginálna kandidóza
Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty/vertigo
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Bolesť hornej časti brucha ¹
Menej časté	Gastroezofágová refluxná choroba ²
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Artralgia ¹
Časté	Bolesť svalov a kostí ¹ Bolesť chrbta ²
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava/asténia ²
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zníženie obličkového klírensu kreatinínu ^{1,3} Proteinúria ^{1,4} Leukopénia ^{1,5}
Časté	Neutropénia ⁵
Menej časté	Pokles počtu trombocytov ⁵
¹ Pri SJIA ² Pri dnavej artritíde ³ Založené na odhadovanom klírense kreatinínu, väčšinou prechodné ⁴ Väčšinu predstavovali prechodné stopy až 1+ pozitívita bielkovín v moči, stanovené indikátorovým papierikom ⁵ Pozri ďalšie informácie nižšie	

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Združená analýza SJIA a AOSD

Celkovo 445 pacientov so SJIA vo veku 2 až < 20 rokov dostávalo kanakinumab v klinických skúšaníach, z toho bolo 321 pacientov vo veku 2 až < 12 rokov, 88 pacientov vo veku 12 až < 16 rokov a 36 pacientov vo veku 16 až < 20 rokov. Združená analýza bezpečnosti u všetkých pacientov so SJIA ukázala, že v podskupine mladých dospelých pacientov so SJIA vo veku 16 až < 20 rokov bol profil bezpečnosti kanakinumabu zhodný s tým, ktorý sa pozoroval u pacientov so SJIA mladších ako 16 rokov. Profil bezpečnosti kanakinumabu u pacientov s AOSD v randomizovanom, dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom skúšaní (GDE01T) u 36 dospelých pacientov (vo veku 22 až 70 rokov) bol podobný ako pozorovaný profil bezpečnosti u pacientov so SJIA.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Dlhodobé údaje a laboratórne abnormality u pacientov s CAPS

Počas klinických skúšaní kanakinumabu u pacientov s CAPS sa priemerné hodnoty hemoglobínu zvýšili a hodnoty leukocytov, neutrofilov a trombocytov znížili.

Zvýšenie hladín aminotransferáz sa u pacientov s CAPS pozorovalo zriedkavo.

U pacientov s CAPS liečených kanakinumabom sa pozorovali asymptomatické a mierne zvýšenia bilirubínu v sére, bez súčasného zvýšenia aminotransferáz.

V dlhodobých, otvorených klinických skúšaníach so zvyšovaním dávky boli ako udalosti častejšie hlásené infekcie (gastroenteritída, infekcia dýchacieho traktu, infekcia horného dýchacieho traktu), vracanie a závraty v skupine s dávkou 600 mg alebo 8 mg/kg ako v skupinách s inými dávkami.

Laboratórne abnormality u pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Neutrofilly

Hoci sa zníženie počtu neutrofilov \geq stupňa 2 vyskytlo u 6,5 % pacientov (časté) a zníženie stupňa 1 sa vyskytlo u 9,5 % pacientov, zníženie je všeobecne prechodné a infekcia spojená s neutropéniou nebola identifikovaná ako nežiaduca reakcia.

Trombocyty

Hoci sa zníženie počtu trombocytov (\geq stupňa 2) vyskytlo u 0,6 % pacientov, krvácanie nebolo identifikované ako nežiaduca reakcia. Mierne a prechodné zníženie trombocytov stupňa 1 sa vyskytlo u 15,9 % pacientov bez akýchkoľvek súvisiacich krvácajúcich nežiaducich príhod.

Laboratórne abnormality u pacientov so SJIA

Hematológia

V celkovom programe SJIA bol prechodný pokles počtu bielych krviniek (WBC) $\leq 0,8$ x LLN hlásený u 33 pacientov (16,5 %).

V celkovom programe SJIA bol prechodný pokles absolútneho počtu neutrofilov (ANC) na menej ako $1 \times 10^9/l$ hlásený u 12 pacientov (6,0 %).

V celkovom programe SJIA sa prechodný pokles trombocytov ($<$ LLN) pozoroval u 19 pacientov (9,5 %).

ALT/AST

V celkovom programe SJIA boli vysoké hodnoty ALT a/alebo AST > 3 x hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN) hlásené u 19 pacientov (9,5 %).

Laboratórne abnormality u pacientov s dnovou artritídou

Hematológia

Znížený počet leukocytov (white blood cell counts, WBC) $\leq 0,8$ x dolná hranica normálu (lower limit of normal, LLN) bol hlásený u 6,7 % pacientov liečených kanakinumabom v porovnaní s 1,4 % pacientov liečených triamcinolónacetónidom. V porovnávacích klinických skúšaníach bol u 2 % pacientov hlásený pokles absolútneho počtu neutrofilov (ANC) na menej ako $1 \times 10^9/l$. Pozorovali sa aj ojedinelé prípady ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaníach kontrolovaných účinným liekom sa u pacientov s dnovou artritídou pozorovalo mierne ($<$ LLN a $> 75 \times 10^9/l$) a prechodné zníženie počtu trombocytov s vyššou incidenciou (12,7 %) pri kanakinumabe oproti komparátoru (7,7 %).

Kyselina močová

V porovnávacích klinických skúšaní pri dnavej artritíde sa po liečbe kanakinumabom pozorovalo zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej (0,7 mg/dl po 12 týždňoch a 0,5 mg/dl po 24 týždňoch). V inom klinickom skúšaní sa nepozorovalo zvýšenie kyseliny močovej u pacientov, ktorí začínali ULT. Zvýšenie kyseliny močovej sa nepozorovalo v klinických skúšaní u populácií bez dnavej artritídy (pozri časť 5.1).

ALT/AST

Zvýšenie priemeru o 3,0 U/l a mediánu o 2,0 U/l pri alanínaminotransferáze (ALT) a o 2,7 U/l a o 2,0 U/l pri aspartátaminotransferáze (AST) sa pozorovalo oproti východiskovým hodnotám do konca klinického skúšania v skupinách liečených kanakinumabom oproti skupinám liečeným triamcinolónacetónidom, avšak incidencia klinicky významných zmien (≥ 3 x horná hranica normálu) bola vyššia u pacientov liečených triamcinolónacetónidom (2,5 % pri AST aj ALT) v porovnaní s pacientmi liečenými kanakinumabom (1,6 % pri ALT a 0,8 % pri AST).

Triacylglyceroly

V klinických skúšaní kontrolovaných účinným liekom pri dnavej artritíde sa triacylglyceroly zvýšili v priemere o 33,5 mg/dl u pacientov liečených kanakinumabom v porovnaní s miernym poklesom o -3,1 mg/dl pri triamcinolónacetónide. Incidencia pacientov so zvýšením triacylglycerolov > 5 x horná hranica normálu (ULN) bola 2,4 % pri kanakinumabe a 0,7 % pri triamcinolónacetónide. Klinická významnosť tohto pozorovania nie je známa.

Dlhodobé údaje z observačnej štúdie

Celkovo 243 pacientov s CAPS (85 pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 až ≤ 17 rokov a 158 dospelých pacientov vo veku ≥ 18 rokov) bolo liečených kanakinumabom v bežnej klinickej praxi v rámci dlhodobej registrovej štúdie (priemerná expozícia kanakinumabu 3,8 rokov). Profil bezpečnosti kanakinumabu, ktorý sa pozoroval po dlhodobej liečbe za týchto podmienok, sa zhodoval s tým, ktorý sa pozoroval v intervenčných štúdiách u pacientov s CAPS.

Pediatrická populácia

V intervenčných štúdiách bolo 80 pediatrických pacientov s CAPS (vo veku 2–17 rokov), ktorí dostávali kanakinumab. Celkovo sa nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely v profiloch bezpečnosti a znášateľnosti kanakinumabu u pediatrických pacientov v porovnaní s celkovou populáciou s CAPS (tvorenou dospelými aj pediatrickými pacientmi, N=211), vrátane celkovej frekvencie a závažnosti epizód infekcií. Infekcie horného dýchacieho traktu boli najčastejšie hlásenými udalosťami infekcií.

Okrem toho sa 6 pediatrických pacientov mladších ako 2 roky vyhodnotilo v malej, otvorenej klinickej štúdií. Ukázalo sa, že profil bezpečnosti kanakinumabu je podobný ako u pacientov vo veku 2 rokov a starších.

V 16-týždňovej štúdií bolo 102 pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF (vo veku 2–17 rokov), ktorí dostávali kanakinumab. Celkovo sa nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely v profiloch bezpečnosti a znášateľnosti kanakinumabu u pediatrických pacientov v porovnaní s celkovou populáciou.

Staršia populácia

V profile bezpečnosti pozorovanom u pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je významný rozdiel.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zaznamenané skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. V počiatočných klinických skúšaníach dostali pacienti a zdraví dobrovoľníci intravenózne alebo subkutánne podané dávky až 10 mg/kg bez preukázanej akútnej toxicity.

V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek príznaky a prejavy nežiaducich reakcií a okamžite začať náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC08

Mechanizmus účinku

Kanakinumab je ľudská monoklonálna protilátka proti ľudskému interleukínu-1 beta (IL-1 beta) izotypu IgG1/κ. Kanakinumab sa s vysokou afinitou viaže špecificky na ľudský IL-1 beta a neutralizuje biologickú aktivitu ľudského IL-1 beta blokovaním jeho interakcie s receptormi IL-1, čím bráni aktivácii génu vyvolanej IL-1 beta a tvorbe zápalových mediátorov.

Farmakodynamické účinky

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF

V klinických štúdiách pacienti s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF, ktorí majú nekontrolovanú nadmernú tvorbu IL-1 beta, vykazujú rýchlu a pretrvávajúcu odpoveď na liečbu kanakinumabom, t.j. laboratórne parametre, ako vysoké hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP) a sérového amyloidu A (SAA), vysoký počet neutrofilov a trombocytov a leukocytóza, sa rýchlo vrátili na normálne hodnoty.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Stillova choroba s nástupom ochorenia v dospelosti (AOSD) a systémová juvenilná idiopatická artritída sú závažné autoinflamačné choroby spôsobené vrodenu imunitou a sprostredkovaná prozápalovými cytokínmi, z ktorých kľúčový je IL-1-beta.

Časté príznaky SJIA a AOSD sú horúčka, exantém, hepatosplenomegália, lymfadenopatia, polyserozitída a artritída. Liečba kanakinumabom spôsobila rýchle a pretrvávajúce zmiernenie kĺbových aj systémových príznakov SJIA s významným poklesom počtu zapálených kĺbov, rýchlym odznením horúčky a znížením reaktantov akútnej fázy u väčšiny pacientov (pozri časť Klinická účinnosť a bezpečnosť).

Dnavá artritída

Záchvat dnavej artritídy je spôsobený kryštálmi urátu (monohydrát mononátriumurátu) v kĺbe a v okolitých tkanivách, čo spúšťa tvorbu IL-1 beta rezidentnými makrofágmi prostredníctvom „inflamazómového komplexu NALP3“. Aktivácia makrofágov a súčasná nadmerná tvorba IL-1 beta vyvolávajú akútnu bolestivú zápalovú reakciu. Iné aktivátory vrodeneho imunitného systému, ako sú endogénne agonisty „toll-like“ receptorov, môžu prispieť k transkripčnej aktivácii génu IL-1 beta a vyvolať záchvat dnavej artritídy. Po liečbe kanakinumabom rýchlo poklesli zápalové markery CRP alebo SAA a ustúpili prejavy akútneho zápalu (napr. bolesť, opuch, sčervenanie) v postihnutom kĺbe.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

CAPS

Účinnosť a bezpečnosť kanakinumabu sa preukázali celkovo u 211 dospelých a pediatrických pacientov s rôznymi stupňami závažnosti ochorenia a rôznymi fenotypmi CAPS (vrátane FCAS/FCU, MWS a NOMID/CINCA). Do hlavnej štúdie boli zaradení len pacienti s potvrdenou mutáciou NLRP3.

V štúdií fázy I/II mala liečba kanakinumabom rýchly nástup účinku, s vymiznutím alebo klinicky významným zlepšením symptómov do jedného dňa po podaní. Laboratórne parametre, ako vysoké hladiny CRP a SAA, vysoký počet neutrofilov a trombocytov, sa normalizovali rýchlo, počas niekoľkých dní po injekcii kanakinumabu.

Hlavná štúdia pozostávala zo 48-týždňovej multicentrickej štúdie zloženej z troch častí, t.j. 8-týždňového otvoreného obdobia (časť I), 24-týždňového randomizovaného, dvojito zaslepeného a placebo kontrolovaného obdobia vysadenia lieku (časť II), po ktorom nasledovalo 16-týždňové otvorené obdobia (časť III). Cieľom tejto štúdie bolo hodnotenie účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti kanakinumabu (150 mg alebo 2 mg/kg každých 8 týždňov) u pacientov s CAPS.

- Časť I: Úplná klinická odpoveď a odpoveď biomarkerov na kanakinumab (definovaná ako súhrn celkového hodnotenia autoinflamačného a kožného ochorenia lekárom \leq minimálne a hodnôt CRP alebo SAA < 10 mg/l) sa pozorovala u 97 % pacientov a objavila sa do 7 dní od začatia liečby. V klinickom hodnotení aktivity autoinflamačného ochorenia lekárom sa pozorovali významné zlepšenia: pri celkovom hodnotení aktivity autoinflamačného ochorenia, hodnotení kožného ochorenia (kožný exantém typu urtikárie), artralgie, myalgie, bolesti hlavy/migrény, konjunktivitídy, únavy/pocitu nepohody, hodnotení iných súvisiacich symptómov a hodnotení symptómov pacientom.
- Časť II: V období vysadenia lieku počas hlavnej štúdie bol primárny koncový parameter definovaný ako podiel pacientov s relapsom/vzplanutím ochorenia: žiadny (0 %) z pacientov randomizovaných do skupiny kanakinumabu nemal vzplanutie ochorenia, v porovnaní s 81 % pacientov randomizovaných do skupiny placebo.
- Časť III: Pacienti, ktorí v časti II dostávali placebo a u ktorých došlo k vzplanutiu ochorenia, po zaradení do otvorenej extenzie štúdie kanakinumabu opäť dosiahli a udržali si klinickú a sérologickú odpoveď.

Tabuľka 2 Tabuľkové zhrnutie účinnosti v klinickom skúšaní fázy III, hlavné obdobie vysadenia lieku kontrolované placebo (časť II)

Klinické skúšanie fázy III, hlavné obdobie vysadenia lieku kontrolované placebo (časť II)			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	Hodnota p
Primárny parameter (vzplanutie ochorenia)			
Podiel pacientov so vzplanutím ochorenia v časti II	0 (0 %)	13 (81 %)	$< 0,001$
Zápalové markery*			
C-reaktívny proteín, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$< 0,001$
Sérový amyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002

* priemerná (medián) zmena od začiatku časti II

Vykonal sa dve otvorené, nekontrolované dlhodobé klinické skúšania fázy III. Jedno z nich bolo skúšanie bezpečnosti, znášateľnosti a účinnosti kanakinumabu u pacientov s CAPS. Celkové trvanie liečby bolo v rozmedzí od 6 mesiacov do 2 rokov. Druhé bolo otvorené skúšanie kanakinumabu, ktoré hodnotilo účinnosť a bezpečnosť u japonských pacientov s CAPS počas 24 týždňov, s fázou extenzie až do 48 týždňov. Primárnym cieľom bolo stanovenie podielu pacientov, ktorí boli bez relapsov po 24. týždni, vrátane tých pacientov, ktorým sa dávka zvýšila.

Podľa združenej analýzy účinnosti týchto dvoch skúšaní dosiahlo 65,6 % pacientov, ktorí sa predtým neliečili kanakinumabom, úplnú odpoveď pri dávke 150 mg alebo 2 mg/kg, zatiaľ čo 85,2 % pacientov dosiahlo úplnú odpoveď pri akejkoľvek dávke. Z pacientov, ktorí dostávali 600 mg alebo 8 mg/kg (alebo ešte vyššiu dávku), 43,8 % dosiahlo úplnú odpoveď. Menej pacientov vo veku 2 až < 4 roky dosiahlo úplnú odpoveď (57,1 %) v porovnaní so staršími pediatrickými a dospelými pacientmi. Z pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď, si 89,3 % odpoveď udržalo bez relapsov.

Skúsenosti u jednotlivých pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď po zvýšení dávky na 600 mg (8 mg/kg) každých 8 týždňov, naznačujú, že vyššia dávka môže byť prínosom pre pacientov, ktorí nedosiahnu úplnú odpoveď alebo si neudržia úplnú odpoveď pri odporúčaných dávkach (150 mg alebo 2 mg/kg u pacientov ≥ 15 kg a ≤ 40 kg). Zvýšená dávka sa častejšie podávala pacientom vo veku 2 až < 4 roky a pacientom so symptómami NOMID/CINCA v porovnaní s pacientmi s FCAS alebo MWS.

Na získanie údajov o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti liečby kanakinumabom u pediatrických a dospelých pacientov s CAPS v bežnej klinickej praxi sa vykonala observačná registrová štúdia trvajúca 6 rokov. Do štúdie bolo zaradených 243 pacientov s CAPS (vrátane 85 pacientov vo veku menej ako 18 rokov). Aktivita choroby sa vyhodnotila ako neprítomná alebo slabá/stredne silná u viac ako 90 % pacientov v každom čase od východiskového stavu a mediány sérologických markerov zápalu (CRP a SAA) boli normálne (< 10 mg/liter) v každom čase od východiskového stavu. Hoci u približne 22 % pacientov, ktorí dostávali kanakinumab, bolo potrebné upraviť dávku, len u malého podielu pacientov (1,2 %) sa podávanie ukončilo pre nedostatočný účinok liečby.

Pediatrická populácia

Do intervenčných klinických skúšaní kanakinumabu pri CAPS bolo zaradených celkovo 80 pediatrických pacientov vo vekovom rozmedzí od 2 do 17 rokov (približne polovica z nich bola liečená na základe mg/kg). Celkovo sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti, bezpečnosti a znášateľnosti kanakinumabu u detí a dospievajúcich v porovnaní s celkovou populáciou s CAPS. Väčšina pediatrických pacientov dosiahla zlepšenie v klinických príznakoch a v objektívnych zápalových markeroch (napr. SAA a CRP).

Na vyhodnotenie účinnosti, bezpečnosti a znášateľnosti kanakinumabu u pediatrických pacientov s CAPS vo veku ≤ 4 roky sa vykonala otvorená štúdia trvajúca 56 týždňov. Vyhodnotilo sa 17 pacientov (vrátane 6 pacientov vo veku menej ako 2 roky), ktorí v závislosti od telesnej hmotnosti dostali začiatkové dávky 2-8 mg/kg. Štúdia tiež vyhodnotila účinok kanakinumabu na vznik protilátok proti vakcínam štandardne podávaným deťom. Nepozorovali sa rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti u pacientov mladších ako 2 roky v porovnaní s pacientmi vo veku 2 roky a staršími. U všetkých pacientov, ktorí dostali neživú vakcínu štandardne používanú u detí (N=7), sa vyvinuli ochranné hladiny protilátok.

TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Účinnosť a bezpečnosť kanakinumabu v liečbe TRAPS, HIDS/MKD a FMF sa preukázali v jednej pívotnej štúdií fázy III so štyrmi časťami (N2301), ktorá pozostávala z troch samostatných skupín chorôb.

- Časť I: Pacienti v každej skupine chorôb vo veku 2 roky a starší sa zúčastnili 12-týždňového obdobia skríningu, počas ktorého sa u nich hodnotil nástup vzplanutia ochorenia.
- Časť II: Pacienti boli pri nástupe vzplanutia randomizovaní do 16-týždňového, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného obdobia liečby, počas ktorého dostávali buď 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) subkutánne (s.c.), alebo placebo každé 4 týždne. Pacientom vo veku > 28 dní, ale < 2 roky bolo povolené vstúpiť do štúdie priamo do skupiny otvorenej liečby v časti II ako nerandomizovaní pacienti (a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti).
- Časť III: Pacienti, ktorí ukončili 16 týždňov liečby a boli klasifikovaní ako pacienti odpovedajúci na liečbu, boli opäť randomizovaní do 24-týždňového, dvojito zaslepeného obdobia vysadenia lieku, počas ktorého dostávali 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) s.c., alebo placebo každých 8 týždňov.
- Časť IV: Všetci pacienti z časti III liečení kanakinumabom boli vhodní na účasť v 72-týždňovom období predĺženia otvorenej liečby.

Celkovo 185 pacientov vo veku 28 dní a starších bolo zaradených a celkovo 181 pacientov vo veku 2 roky a starších bolo randomizovaných do časti II tejto štúdie.

Primárnym parametrom účinnosti randomizovaného obdobia liečby (časť II) bol podiel pacientov s odpoveďou na liečbu v rámci každej skupiny, u ktorých došlo k poklesu indexu vzplanutia ochorenia na 15. deň a u ktorých sa nevyskytlo nové vzplanutie počas zostávajúceho 16-týždňového obdobia liečby (definované ako úplná odpoveď). Pokles indexu vzplanutia ochorenia bolo definovaný ako skóre aktivity ochorenia < 2 („minimálne alebo žiadne ochorenie“) podľa globálneho hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment, PGA) a CRP v rozmedzí normy (≤ 10 mg/l) alebo zníženie ≥ 70 % oproti východiskovej hodnote. Nové vzplanutie bolo definované ako skóre ≥ 2 („mierne, stredne ťažké alebo ťažké ochorenie“) podľa PGA a CRP ≥ 30 mg/ml. Sekundárne parametre, všetky založené na výsledkoch v 16. týždni (koniec časti II), zahŕňali podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre < 2 podľa PGA, podiel pacientov so sérologickou remisiou (definovaná ako CRP ≤ 10 mg/ml) a podiel pacientov s normalizovanou hladinou SAA (definovaná ako SAA ≤ 10 mg/ml).

Z hľadiska primárneho parametra účinnosti bol kanakinumab účinnejší ako placebo vo všetkých troch skupinách chorôb. Kanakinumab tiež preukázal vyššiu účinnosť v porovnaní s placebom pre sekundárne parametre PGA < 2 a CRP ≤ 10 mg/ml vo všetkých troch skupinách. Vyššie podiely pacientov mali normalizovanú SAA (≤ 10 mg/ml) v 16. týždni liečby kanakinumabom v porovnaní s placebom vo všetkých troch skupinách, so štatisticky významným rozdielom pozorovaným u pacientov s TRAPS (pozri nižšie Tabuľku 3 s výsledkami štúdie).

Tabuľka 3 Tabuľkové zhrnutie účinnosti v klinickom skúšaní fázy III, pivočné, randomizované, placebo kontrolované obdobie liečby (časť II)

Klinické skúšanie fázy III, pivočné, randomizované placebo kontrolované obdobie liečby (časť II)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hodnota p
Primárny parameter (vzplanutie ochorenia) – podiel pacientov, u ktorých došlo k poklesu indexu vzplanutia ochorenia na 15. deň a u ktorých sa nevyskytlo nové vzplanutie počas zostávajúceho 16-týždňového obdobia liečby			
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*
Sekundárne parametre (ochorenie a zápalové markery)			
Globálne hodnotenie lekárom < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reaktívny proteín ≤ 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**
Sérový amyloid A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=počet pacientov s odpoveďou na liečbu; N=počet vyhodnotiteľných pacientov			
* indikuje štatistickú významnosť (jednostranná) s hladinou 0,025 na základe Fisherovho presného testu			
** indikuje štatistickú významnosť (jednostranná) s hladinou 0,025 na základe modelu logistickej regresie so skupinou liečby a východiskovými hodnotami PGA, CRP alebo SAA ako vysvetľujúce premenné pre každú skupinu			

Titracia nahor

V časti II štúdie dostali pacienti liečení kanakinumabom, ktorí mali pretrvávajúcu aktivitu ochorenia, ďalšiu dávku 150 mg (alebo 2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) počas prvého mesiaca. Táto ďalšia dávka sa mohla podať už 7 dní po prvej liečebnej dávke. Všetci pacienti s dávkou titrovanou nahor zostali pri zvýšenej dávke 300 mg (alebo 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) každé 4 týždne.

V exploračnej analýze primárneho parametra sa pozorovalo, že u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu po prvej dávke titracia nahor počas prvého mesiaca na dávku 300 mg (alebo 4 mg/kg) každé 4 týždne ďalej zlepšila kontrolu vzplanutia, znížila aktivitu ochorenia a normalizovala hladiny CRP a SAA.

Pediatrickí pacienti:

Dvaja nerandomizovaní pacienti s HIDS/MKD vo veku > 28 dní, ale < 2 roky, boli zaradení do štúdie a dostávali kanakinumab. Jeden pacient mal pokles indexu vzplanutia na 15. deň po podaní jednej jednorazovej dávky kanakinumabu 2 mg/kg, ale liečbu prerušil po tejto prvej dávke pre závažné nežiaduce udalosti (pancytopenia a zlyhanie pečene). Tento pacient mal pri vstupe do štúdie imunitnú trombocytopenickú purpuru v anamnéze a aktívne ochorenie s abnormálnou funkciou pečene. Druhý pacient dostal začiatočnú dávku kanakinumabu 2 mg/kg a doplnkovú dávku 2 mg/kg v 3. týždni, s titráciou dávky nahor v 5. týždni na podávanie 4 mg/kg každé 4 týždne až do konca časti II štúdie. Vymiznutie vzplanutia ochorenia sa dosiahlo v 5. týždni a u pacienta sa nevyskytlo žiadne nové vzplanutie na konci časti II štúdie (16. týždeň).

Stilova choroba (SJIA a AOSD)

SJIA

Účinnosť kanakinumabu v liečbe aktívnej SJIA sa vyhodnotila v dvoch pivotných klinických skúšaní fázy III (G2305 a G2301). Pacienti zaradení do skúšaní boli vo veku 2 až < 20 rokov (priemerný vek 8,5 roka a priemerné trvanie choroby v čase zaradenia do skúšania 3,5 roka) a mali aktívnu chorobu definovanú ako ≥ 2 kĺby s aktívnou artritídou, horúčkou a zvýšeným CRP.

Klinické skúšanie G2305

G2305 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, 4 týždne trvajúce skúšanie na stanovenie krátkodobej účinnosti kanakinumabu u 84 pacientov randomizovaných na jednorazovú dávku 4 mg/kg (do 300 mg) kanakinumabu alebo na placebo. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov, u ktorých sa na 15. deň dosiahlo zlepšenie minimálne o 30 % v zmysle kritérií odpovede podľa pediatrickej American College of Rheumatology (ACR) upravených tak, aby zahŕňali neprítomnosť horúčky. Liečba kanakinumabom zlepšila všetky skóre odpovede podľa pediatrickej ACR v porovnaní s placebom na 15. aj 29. deň (Tabuľka 4).

Tabuľka 4 Odpoveď podľa pediatrickej ACR a stav choroby na 15. a 29. deň

	15. deň		29. deň	
	Kanakinumab N=43	Placebo N=41	Kanakinumab 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 %
Neaktívna choroba	33 %	0 %	30 %	0 %
Rozdiel v liečbe pri všetkých skóre ACR bol významný ($p \leq 0,0001$)				

Výsledky zložiek upravenej odpovede podľa pediatrickej ACR, ktoré zahŕňali systémové a artritické zložky, boli v súlade s celkovými výsledkami odpovede podľa ACR. Na 15. deň bol medián zmien oproti východiskovej hodnote v počte kĺbov s aktívnou artritídou -67 % a s obmedzeným rozsahom pohybu -73 % pri kanakinumabe (N=43) v porovnaní s mediánom zmien pri placebe 0 % a 0 % (N=41). Priemerná zmena v skóre bolesti podľa pacienta (vizuálna analógická škála 0-100 mm) na 15. deň bola pri kanakinumabe -50,0 mm (N=43) v porovnaní s placebom +4,5 mm (N=25). Priemerná zmena v skóre bolesti u pacientov liečených kanakinumabom pretrvávala na 29. deň.

Klinické skúšanie G2301

G2301 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie kanakinumabu na prevenciu vzplanutí pri vysadení liečby. Skúšanie pozostávalo z dvoch častí s dvoma nezávislými primárnymi ukazovateľmi (úspešné zníženie dávky steroidov a čas do vzplanutia). Do časti I (otvorená liečba) bolo zaradených 177 pacientov, ktorí dostávali 4 mg/kg (do 300 mg) kanakinumabu každé 4 týždne počas najviac 32 týždňov. Pacienti v časti II (dvojito zaslepená liečba) dostávali buď 4 mg/kg kanakinumabu, alebo placebo každé 4 týždne, až do výskytu 37 udalostí vzplanutia.

Znižovanie dávky kortikosteroidov:

Z celkového počtu 128 pacientov, ktorí pri vstupe do časti I užívali kortikosteroidy, sa 92 pokúsilo o zníženie dávky kortikosteroidov. Päťdesiatšedem (62 %) z 92 pacientov, ktorí sa pokúsili znížiť svoju dávku, bolo pri znížení dávky kortikosteroidov úspešných a 42 (46 %) kortikosteroidy vysadilo.

Čas do vzplanutia:

Pacienti, ktorí používali kanakinumab v časti II, mali riziko udalosti vzplanutia znížené o 64 % v porovnaní so skupinou placeba (pomer rizika 0,36; 95 % IS: 0,17 až 0,75; $p=0,0032$). U 63 zo 100 pacientov, ktorí vstúpili do časti II, bez ohľadu na to, či boli pridelení na placebo alebo kanakinumab, sa nevyskytlo vzplanutie počas sledovaného obdobia (najviac 80 týždňov).

Výsledky klinických skúšaní G2305 a G2301 týkajúce sa zdravia a kvality života

Liečba kanakinumabom vyvolala klinicky významné zlepšenie telesných funkcií a kvality života pacientov. V skúšaní G2305 bolo zlepšenie podľa dotazníka na hodnotenie zdravia v detskom veku (Childhood Health Assessment Questionnaire) metódou najmenších štvorcov pri kanakinumabe 0,69 oproti placebo, čo predstavuje 3,6-násobok minimálneho klinicky významného rozdielu 0,19 ($p=0,0002$). Medián zlepšenia oproti východiskovej hodnote do konca časti I skúšania G2301 bol 0,88 (79 %). Štatisticky významné zlepšenie skóre v dotazníku zdravia dieťaťa (Child Health Questionnaire-PF50) pri kanakinumabe v porovnaní s placebo bolo hlásené v skúšaní G2305 (telesné $p=0,0012$; psychosociálne zdravie $p=0,0017$).

Združená analýza účinnosti

Údaje z prvých 12 týždňov liečby kanakinumabom v skúšaniach G2305, G2301 a v extenzii klinického skúšania sa združili na vyhodnotenie zachovania účinnosti. Tieto údaje preukázali do 12. týždňa oproti východiskovým hodnotám podobné zlepšenie podľa upravených odpovedí pediatrickej ACR a ich zložiek, aké sa pozorovalo v skúšaní kontrolovanom placebo (G2305). Po 12. týždni boli upravené odpovede podľa pediatrickej ACR30, 50, 70, 90 a 100: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % a 30 %, choroba bola neaktívna u 28 % pacientov ($N=178$).

Hoci sú údaje obmedzené, dôkazy z klinických skúšaní naznačujú, že pacienti, ktorí nereagujú na tocilizumab alebo anakinru, môžu reagovať na kanakinumab.

Klinické skúšanie G2301E1

Účinnosť pozorovaná v skúšaniach G2305 a G2301 sa udržala počas otvorenej, dlhodobej extenzie klinického skúšania G2301E1. Z 270 pacientov so SJIA v klinickom skúšaní bolo 147 pacientov liečených kanakinumabom v skúšaniach G2305 a G2301 (skupina I) a 123 pacientov boli pacienti doteraz neliečení kanakinumabom (skupina II). Stredná dĺžka trvania liečby pacientov (medián) v skupine I bola 3,2 roka (až do 5,2 roka) a v skupine II bola 1,8 roka (až do 2,8 roka). V extenzii skúšania všetci pacienti dostávali 4 mg/kg (maximálne 300 mg) kanakinumabu každé 4 týždne. V oboch skupinách sa pacientom s dobre kontrolovanou odpoveďou na liečbu (retrospektívne definovanej ako upravená pediatrická odpoveď ACR ≥ 90), ktorí nevyžadovali súběžnú liečbu kortikosteroidmi, umožnilo znížiť dávku kanakinumabu na 2 mg/kg každé 4 týždne (62/270; 23 %).

Klinické skúšanie G2306

G2306 bolo otvorené skúšanie na stanovenie udržania odpovede na liečbu pri znižovaní dávky kanakinumabu (2 mg/kg každé 4 týždne) alebo pri predlžovaní intervalu dávkovania (4 mg/kg každých 8 týždňov) u pacientov so SJIA, ktorí dostávali kanakinumab v dávke 4 mg/kg každé 4 týždne. Sedemdesiatpäť pacientov vo veku 2 až 22 rokov, u ktorých sa udržal stav neaktívnej choroby počas aspoň 6 po sebe nasledujúcich mesiacov (klinická remisia) s kanakinumabom v monoterapii, vrátane pacientov, u ktorých sa udržal stav neaktívnej choroby po ukončení súběžnej liečby s kortikosteroidmi a/alebo s metotrexátom počas najmenej 4 týždňov, bolo randomizovaných na používanie kanakinumabu v dávke 2 mg/kg každé 4 týždne ($N=38$) alebo v dávke 4 mg/kg každých 8 týždňov ($N=37$). Po 24 týždňoch malo 71 % (27/38) pacientov so zníženou dávkou (2 mg/kg každé 4 týždne) a 84 % pacientov (31/37) s predĺženým dávkovacím intervalom (4 mg/kg každých 8 týždňov) zachovaný stav neaktívnej choroby počas 6 mesiacov. Spomedzi pacientov s klinickou remisiou, ktorí pokračovali v ďalšom znižovaní dávky (1 mg/kg každé 4 týždne) alebo predlžovaní intervalu dávkovania (4 mg/kg každých 12 týždňov), sa u 93 % (26/28) a 91 % (30/33) pacientov v uvedenom poradí zachoval stav neaktívnej choroby počas 6 mesiacov. Pacientom so zachovaným stavom neaktívnej choroby počas ďalších 6 mesiacov bolo umožnené ukončiť liečbu kanakinumabom. Celkovo 33 % (25/75) pacientov randomizovaných do skupiny so zníženou dávkou alebo predĺženým intervalom dávkovania ukončilo liečbu kanakinumabom a zachovalo si stav neaktívnej choroby počas 6 mesiacov. Miera nežiaducich účinkov bola v oboch skupinách porovnateľná s mierou pozorovanou u pacientov liečených kanakinumabom v dávke 4 mg/kg každé 4 týždne.

AOSD

Účinnosť kanakinumabu 4 mg/kg (maximálne 300 mg) podávaného každé 4 týždne pacientom s AOSD v randomizovanom, dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u 36 pacientov (vo veku 22 až 70 rokov) bola porovnateľná s účinnosťou pozorovanou u pacientov so SJIA. V skúšaní GDE01T preukázal vyšší podiel pacientov (12/18, 66,7 %) v skupine s kanakinumabom v porovnaní so skupinou s placebom zlepšenie Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) > 1,2 v 12. týždni oproti východiskovej hodnote, ktoré nedosiahlo štatistickú významnosť (miera pravdepodobnosti 2,86, rozdiel medzi liečbami [%] 25,49 [95 % CI: 9,43; 55,80]). Do 4. týždňa 7 z 18 pacientov (38,9 %) liečených kanakinumabom dosiahlo remisiu DAS28-ESR oproti 2 zo 17 pacientov (11,8 %) na placebe. Tieto údaje sú zhodné s výsledkami združenej analýzy účinnosti u 418 pacientov so SJIA, ktorá ukázala, že účinnosť kanakinumabu v podskupine pacientov so SJIA vo veku 16 až < 20 rokov (n=34) bola zhodná s účinnosťou kanakinumabu u pacientov mladších ako 16 rokov (n=384).

Dnavá artritída

Účinnosť kanakinumabu v liečbe akútnych záchvatov dnavej artritídy sa preukázala v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaniach kontrolovaných účinným liekom u pacientov s častou dnovou artritídou (≥ 3 záchvaty počas predošlých 12 mesiacov), ktorí nemohli používať NSAID alebo kolchicín (pre kontraindikáciu, neznášanlivosť alebo nedostatočnú účinnosť). Klinické skúšania trvali 12 týždňov, po ktorých nasledovala 12-týždňová dvojito zaslepená extenzia. Celkovo 225 pacientov bolo liečených subkutánne podaným kanakinumabom 150 mg a 229 pacientov bolo liečených intramuskulárne podaným triamcinolónacetonidom (TA) 40 mg pri zaradení do klinického skúšania a neskôr pri výskyte nového záchvatu. Priemerný počet záchvatov dnavej artritídy počas predošlých 12 mesiacov bol 6,5. Viac ako 85 % pacientov malo sprievodné choroby vrátane hypertenzie (60 %), diabetu (15 %), ischemickej choroby srdca (12 %) a chronickej choroby obličiek v štádiu ≥ 3 (25 %). Približne u jednej tretiny zaradených pacientov (76 [33,8 %] v skupine kanakinumabu a 84 [36,7 %] v skupine triamcinolónacetonidu) bolo zdokumentované, že nemôžu (pre intoleranciu, kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď) používať NSAID ani kolchicín. Súbežnú liečbu ULT hlásilo 42 % pacientov pri zaradení do klinického skúšania.

Súbežné primárne parametre boli: (i) intenzita bolesti pri dnavej artritíde (vizuálna analógová škála, VAS) 72 hodín po podaní, a (ii) čas do prvého nového záchvatu dnavej artritídy.

V celkovej populácii v klinickom skúšaní bola intenzita bolesti po 72 hodinách štatisticky významne nižšia pri kanakinumabe 150 mg v porovnaní s triamcinolónacetonidom. Kanakinumab tiež znížil riziko ďalších záchvatov (pozri Tabuľku 5).

Výsledky účinnosti u pacientov, ktorí nemohli užívať NSAID ani kolchicín a ktorí dostávali ULT, u ktorých ULT nebola účinná alebo u ktorých bola ULT kontraindikovaná (N=101), sa zhodovali s výsledkami celkovej populácie v klinickom skúšaní, so štatisticky významným rozdielom oproti triamcinolónacetonidu pri intenzite bolesti po 72 hodinách (-10,2 mm, $p=0,0208$) a pri znížení rizika ďalších záchvatov (pomer rizika 0,39, $p=0,0047$ po 24 týždňoch).

Výsledky účinnosti v užšej podskupine obmedzenej na súčasných používateľov ULT (N=62) sú uvedené v Tabuľke 5. Liečba kanakinumabom vyvolala zmiernenie bolesti a znížila riziko ďalších záchvatov u pacientov, ktorí používali ULT a nemohli používať NSAID ani kolchicín, hoci rozdiel pozorovaný pri liečbe v porovnaní s triamcinolónacetonidom bol menej výrazný ako v celkovej populácii v klinickom skúšaní.

Tabuľka 5 Účinnosť u celkovej populácie v klinickom skúšaní a u podskupiny pacientov v súčasnosti používajúcich ULT, ktorí nemôžu používať NSAID ani kolchicín

Parameter účinnosti	Celková populácia v klinickom skúšaní; N=454	Nemožnosť používať NSAID ani kolchicín; používanie ULT N=62
Liečba záchvatov dnavej artritídy meraná ako intenzita bolesti (VAS) po 72 hodinách		
Priemerný rozdiel oproti triamcinolónacetonidu odhadovaný metódou najmenších štvorcov	-10,7	-3,8
IS	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
Hodnota p, 1-stranná	p < 0,0001*	p=0,2798
Zníženie rizika ďalších záchvatov dnavej artritídy merané ako čas do prvého nového vzplanutia (24 týždňov)		
Pomer rizika oproti triamcinolón-acetonidu	0,44	0,71
IS	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
Hodnota p, 1-stranná	p < 0,0001*	p=0,2337
* Označuje významnú hodnotu p ≤ 0,025		

Výsledky bezpečnosti ukázali zvýšenú incidenciu nežiaducich udalostí pri kanakinumabe v porovnaní s triamcinolónacetonidom, keď počas 24 týždňov akúkoľvek nežiaducu udalosť hlásilo 66 % oproti 53 % pacientov a infekciu ako nežiaducu udalosť hlásilo 20 % oproti 10 % pacientov.

Starší pacienti

Celkovo bol profil účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti kanakinumabu u starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov a vo veku < 65 rokov porovnateľný.

Pacienti, ktorí dostávajú liečbu znižujúcu urát (ULT)

V klinických skúšaní sa kanakinumab bezpečne podával s ULT. V celkovej populácii v klinickom skúšaní bol u pacientov, ktorí dostávali ULT, pri liečbe menej výrazný rozdiel v zmiernení bolesti aj znížení rizika ďalších záchvatov dnavej artritídy v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali ULT.

Imunogenita

Protilátky proti kanakinumabu sa pozorovali u približne 1,5 % pacientov liečených kanakinumabom pre CAPS, u 3 % pacientov liečených pre SJIA a u 2 % pacientov liečených pre dnú artritídu. Nezistili sa žiadne neutralizujúce protilátky. Nepozorovala sa žiadna zjavná korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Nepozorovali sa žiadne protilátky proti kanakinumabu u pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF, ktorí dostávali dávky 150 mg a 300 mg počas 16 týždňov liečby.

Pediatrická populácia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutočnil štyri výskumné pediatrické plány pre kanakinumab (pre CAPS, SJIA, FMF - HIDS/MKD a TRAPS). Táto informácia o lieku bola aktualizovaná, aby zahrnila výsledky štúdií s kanakinumabom v pediatrickej populácii.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kanakinumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre dnú artritídu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

CAPS

Absorpcia

Maximálna koncentrácia kanakinumabu v sére (C_{max}) sa dosiahla asi 7 dní po jednorazovom subkutánnom podaní 150 mg dospelým pacientom s CAPS. Priemerný terminálny polčas bol 26 dní. Priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{inf} po jednorazovej subkutánnej dávke 150 mg u typického dospelého pacienta s CAPS (70 kg) boli 15,9 $\mu\text{g/ml}$ a 708 $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$. Odhad absolútnej biologickej dostupnosti subkutánne podaného kanakinumabu bol 66 %. Parametre expozície (napr. AUC a C_{max}) sa zvyšovali úmerne dávke v rozmedzí dávok 0,30 až 10,0 mg/kg podávaných intravenóznou infúziou alebo od 150 do 600 mg subkutánnou injekciou. Predpokladané hodnoty expozície v rovnovážnom stave ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) po subkutánnom podávaní 150 mg (alebo 2 mg/kg) každých 8 týždňov boli o niečo vyššie v hmotnostnej kategórii 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) v porovnaní s hmotnostnými kategóriami < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) a > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Očakávaný pomer akumulácie bol 1,3-násobný po 6 mesiacoch subkutánneho podávania 150 mg kanakinumabu každých 8 týždňov.

Distribúcia

Kanakinumab sa viaže na sérový IL-1 beta. Distribučný objem (V_{ss}) kanakinumabu sa líšil podľa telesnej hmotnosti. U pacienta s CAPS a telesnou hmotnosťou 70 kg sa odhadol na 6,2 l.

Eliminácia

Zdanlivý klírens (CL/F) kanakinumabu sa zvyšuje s telesnou hmotnosťou. U pacienta s CAPS s telesnou hmotnosťou 70 kg sa odhadol na 0,17 l/d a u pacienta so SJIA s telesnou hmotnosťou 33 kg na 0,11 l/d. Po zohľadnení rozdielov v telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach kanakinumabu medzi pacientmi s CAPS a SJIA.

Po opakovanom podávaní kanakinumabu sa nezistil žiadny náznak zrýchleného klírnsu alebo zmeny farmakokinetických vlastností v závislosti od času. Po korekcii na telesnú hmotnosť sa nepozorovali žiadne farmakokinetické rozdiely v súvislosti s pohlavím alebo vekom.

TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Biologická dostupnosť sa nestanovila nezávisle u pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF. Zdanlivý klírens (CL/F) bol porovnateľný medzi populáciami s TRAPS, HIDS/MKD a FMF s telesnou hmotnosťou 55 kg (0,14 l/d) a s CAPS s telesnou hmotnosťou 70 kg (0,17 l/d). Zdanlivý distribučný objem (V/F) bol 4,96 l pri telesnej hmotnosti 55 kg.

Po opakovanom subkutánnom podávaní 150 mg každé 4 týždne bola minimálna koncentrácia kanakinumabu v 16. týždni (C_{min}) odhadovaná na $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. Odhadovaný rovnovážny stav AUC_{tau} bol $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Biologická dostupnosť sa nestanovila nezávisle u pacientov so SJIA. Zdanlivý klírens na kg telesnej hmotnosti (CL/F na kg) bol porovnateľný medzi populáciami so SJIA a s CAPS (0,004 l/d na kg). Zdanlivý distribučný objem na kg (V/F na kg) bol 0,14 l/kg. Malé množstvo farmakokinetických údajov (PK) u pacientov s AOSD naznačujú podobné PK kanakinumabu v porovnaní s pacientami so SJIA a inými populáciami pacientov.

Po opakovanom podávaní 4 mg/kg každé 4 týždne pacientom so SJIA bol pomer akumulácie kanakinumabu 1,6-násobný. Rovnovážny stav sa dosiahol po 110 dňoch. Celkové predpokladané priemerné (\pm SD) hodnoty boli pre $C_{min,ss}$ $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $C_{max,ss}$ $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ a AUC_{ss4w} $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

AUC_{ss4w} bola vo vekovej skupine 2-3 roky 692 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$, 4-5 rokov 615 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$, 6-11 rokov 707 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ a 12-19 rokov 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$. Po stratifikácii podľa telesnej hmotnosti sa pozoroval nižší (30-40 %) medián expozície pre $C_{\min,ss}$ (11,4 oproti 19 $\mu\text{g}/\text{ml}$) a AUC_{ss} (594 oproti 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) pre kategóriu nižšej telesnej hmotnosti (≤ 40 kg) oproti kategórii vyššej telesnej hmotnosti (> 40 kg).

Na základe analýzy populačného farmakokinetického modelovania bola farmakokinetika kanakinumabu u mladých dospelých pacientov so SJIA vo veku 16 až 20 rokov podobná ako u pacientov mladších ako 16 rokov. Predpokladané expozície kanakinumabu v rovnovážnom stave pri veľkosti dávky 4 mg/kg (maximálne 300 mg) boli porovnateľné u pacientov nad 20 rokov a u pacientov so SJIA mladších ako 20 rokov.

Populácia s dnovou artritídou

Biologická dostupnosť u pacientov s dnovou artritídou sa nezávisle nestanovila. Zdanlivý klírens na kg telesnej hmotnosti (CL/F na kg) bol porovnateľný medzi populáciami s dnovou artritídou a s CAPS (0,004 l/deň/kg). Priemerná expozícia u typického pacienta s dnovou artritídou (93 kg) po jednorazovej subkutánnej dávke 150 mg (C_{\max} : 10,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{deň}/\text{ml}$) bola nižšia ako u typického pacienta s CAPS s telesnou hmotnosťou 70 kg (15,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 708 $\mu\text{g}\cdot\text{deň}/\text{ml}$). Zhoduje sa to s pozorovaným zvyšovaním CL/F s telesnou hmotnosťou.

Očakávaný pomer akumulácie bol 1,1-násobný po subkutánnom podávaní 150 mg kanakinumabu každých 12 týždňov.

Pediatrická populácia

Maximálne koncentrácie kanakinumabu u pediatrických pacientov vo veku 4 rokov a starších sa dosiahli medzi 2. a 7. dňom (T_{\max}) po jednorazovom subkutánnom podaní 150 mg alebo 2 mg/kg kanakinumabu. Terminálny polčas bol v rozmedzí 22,9 až 25,7 dní, čo je podobné farmakokinetickým vlastnostiam pozorovaným u dospelých. Na základe analýzy populačného farmakokinetického modelovania bola farmakokinetika kanakinumabu u detí vo veku 2 až < 4 roky podobná ako u pacientov vo veku 4 roky a starších. Odhaduje sa, že rýchlosť subkutánnej absorpcie klesá s vekom a zdá sa, že je najvyššia u najmladších pacientov. V súlade s tým bol T_{\max} kratší (3,6 dní) u mladších pacientov so SJIA (2-3 roky) v porovnaní so staršími pacientmi so SJIA (12-19 rokov; T_{\max} 6 dní). Biologická dostupnosť (AUC_{ss}) nebola ovplyvnená.

Ďalšia analýza farmakokinetiky ukázala, že farmakokinetika kanakinumabu u 6 pediatrických pacientov s CAPS mladších ako 2 roky bola podobná ako farmakokinetika u pediatrických pacientov vo veku 2-4 roky. Na základe analýzy populačného farmakokinetického modelovania boli očakávané expozície po dávke 2 mg/kg porovnateľné vo všetkých pediatrických vekových skupinách pri CAPS, ale boli približne o 40 % nižšie u pediatrických pacientov s veľmi nízkou telesnou hmotnosťou (napr. 10 kg) v porovnaní s dospelými pacientmi (dávka 150 mg). Zhoduje sa to s pozorovaniami vyššej expozície u pacientov s CAPS v skupinách vyššej telesnej hmotnosti.

Pri TRAPS, HIDS/MKD a FMF boli parametre expozície (minimálne koncentrácie) porovnateľné vo všetkých vekových skupinách od 2 do < 20 rokov po subkutánnom podaní kanakinumabu 2 mg/kg každé 4 týždne.

Farmakokinetické vlastnosti sú podobné u pediatrických populácií s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a SJIA.

Starší pacienti

Rozdiel farmakokinetických parametrov na základe klírensu alebo distribučného objemu sa nepozoroval medzi staršími pacientmi a dospelými pacientmi vo veku < 65 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií skríženej reaktivity, toxicity po opakovanom podávaní, imunotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Formálne štúdie karcinogenity s kanakinumabom sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Histidín
Monohydrát histidíniumpulchloridu
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, pričom normálne nemajú presiahnuť 24 hodín pri 2°C – 8°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok na injekčný roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórobutylová guma s krycou vrstvou) a odtrhávacím „flip/off“ uzáverom (hliník).

Balenia obsahujúce 1 injekčnú liekovku alebo multibalenia obsahujúce 4 (4 x 1) injekčné liekovky.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok sa dodáva v jednorazovej liekovke na individuálne použitie.

Pokyny na rekonštitúciu

Aseptickým postupom rekonštituujte každú injekčnú liekovku kanakinumabu pri izbovej teplote (obvykle 15°C až 25°C) pomalým injikovaním 1 ml vody na injekciu z 1 ml injekčnej striekačky s ihlou 18 G x 2 palce (50 mm). Pomaly otáčajte liekovku v uhle asi 45° približne počas 1 minúty a nechajte stáť asi 5 minút. Potom liekovku pomaly desať ráz obráťte zhora nadol a späť. Podľa možnosti sa nedotýkajte prstami gumenej zátky. Nechajte stáť asi 15 minút pri izbovej teplote, aby sa získal číry až opalizujúci roztok. Nepotriasajte. Nepoužite roztok, ak sú v ňom prítomné pevné častice.

Poklopte zboku na liekovku, aby sa zo zátky odstránil zvyšok tekutiny. Roztok nemá obsahovať viditeľné častice a má byť číry až opalizujúci. Roztok má byť bezfarebný alebo môže mať slabé hnedožlté sfarbenie. Ak je roztok sfarbený výrazne dohnedá, nemá sa použiť. Ak sa roztok nepoužije ihneď po rekonštitúcii, má sa uchovávať pri teplote 2°C až 8°C a použiť do 24 hodín.

Pokyny na podanie

Opatrne odoberte požadovaný objem v závislosti od dávky, ktorá sa má podať (0,1 ml až 1 ml) a subkutánne injikujte pomocou ihly 27 G x 0,5 palca (13 mm).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/564/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. október 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. jún 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Ilaris 150 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg kanakinumabu*.

Každý ml roztoku obsahuje 150 mg kanakinumabu.

* Ľudská monoklonálna protilátka produkovaná v myšacích myelómových bunkách Sp2/0 technológiou rekombinantnej DNA

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je číry až opalizujúci a bezfarebný až slabo hnedožltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Syndrómy periodickej horúčky

Ilaris je indikovaný na liečbu nasledujúcich autoinflamačných syndrómov periodickej horúčky u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 roky a starších:

Periodické syndrómy asociované s kryopyrínom

Ilaris je indikovaný na liečbu periodických syndrómov asociovaných s kryopyrínom (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS) vrátane:

- Muckleovho-Wellsovho syndrómu (MWS),
- multisystémovej zápalovej choroby novorodencov (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID) / chronického neurologického, kožného a kĺbového syndrómu u detí (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome, CINCA),
- ťažkých foriem familiárneho chladového autoinflamačného syndrómu (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) / familiárnej chladovej urtikárie (familial cold urticaria, FCU), prejavujúcej sa príznakmi a prejavmi presahujúcimi kožný exantém typu urtikárie vyvolanej chladom.

Periodický syndróm asociovaný s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome, TRAPS)

Ilaris je indikovaný na liečbu periodického syndrómu asociovaného s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (tumour necrosis factor, TNF) (TRAPS).

Syndróm hyperimmunoglobulinémie D (hyperimmunoglobulin D syndrome, HIDS)/deficitu mevalonátkinázy (mevalonate kinase deficiency, MKD)

Ilaris je indikovaný na liečbu syndrómu hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/deficitu mevalonátkinázy (MKD).

Familiárna stredomorská horúčka (familial mediterranean fever, FMF)

Ilaris je indikovaný na liečbu familiárnej stredomorskej horúčky (FMF). Ilaris sa má podávať v kombinácii s kolchicínom, ak je to vhodné.

Ilaris je tiež indikovaný na liečbu:

Stillova choroba

Ilaris je indikovaný na liečbu aktívnej Stillovej choroby vrátane Stillovej choroby s nástupom ochorenia v dospelosti (adult-onset Still's disease, AOSD) a systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (SJIA) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí nedostatočne reagovali na predchádzajúcu liečbu nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) a systémovými kortikosteroidmi. Ilaris sa môže podávať ako monoterapia alebo v kombinácii s metotrexátom.

Dnavá artritída

Ilaris je indikovaný na symptomatickú liečbu dospelých pacientov s častými záchvatmi dnavej artritídy (najmenej 3 záchvaty počas predošlých 12 mesiacov), u ktorých sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a kolchicín kontraindikované, netolerované alebo nevyvolávajú primeranú odpoveď a u ktorých nie je vhodná opakovaná liečba kortikosteroidmi (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pri CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a Stillovej chorobe má liečbu začať a viesť odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe príslušnej indikácie.

Pri dnavej artritíde má mať lekár skúsenosti s používaním biologických liekov a Ilaris má podávať zdravotnícky pracovník.

Dávkovanie

CAPS: Dospelí, dospievajúci a deti vo veku 2 rokov a staršie

Odporúčaná začiatková dávka kanakinumabu u pacientov s CAPS je:

Dospelí, dospievajúci a deti vo veku ≥ 4 roky:

- 150 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg
- 2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 15 kg a ≤ 40 kg
- 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou $\geq 7,5$ kg a < 15 kg

Deti vo veku 2 až < 4 roky:

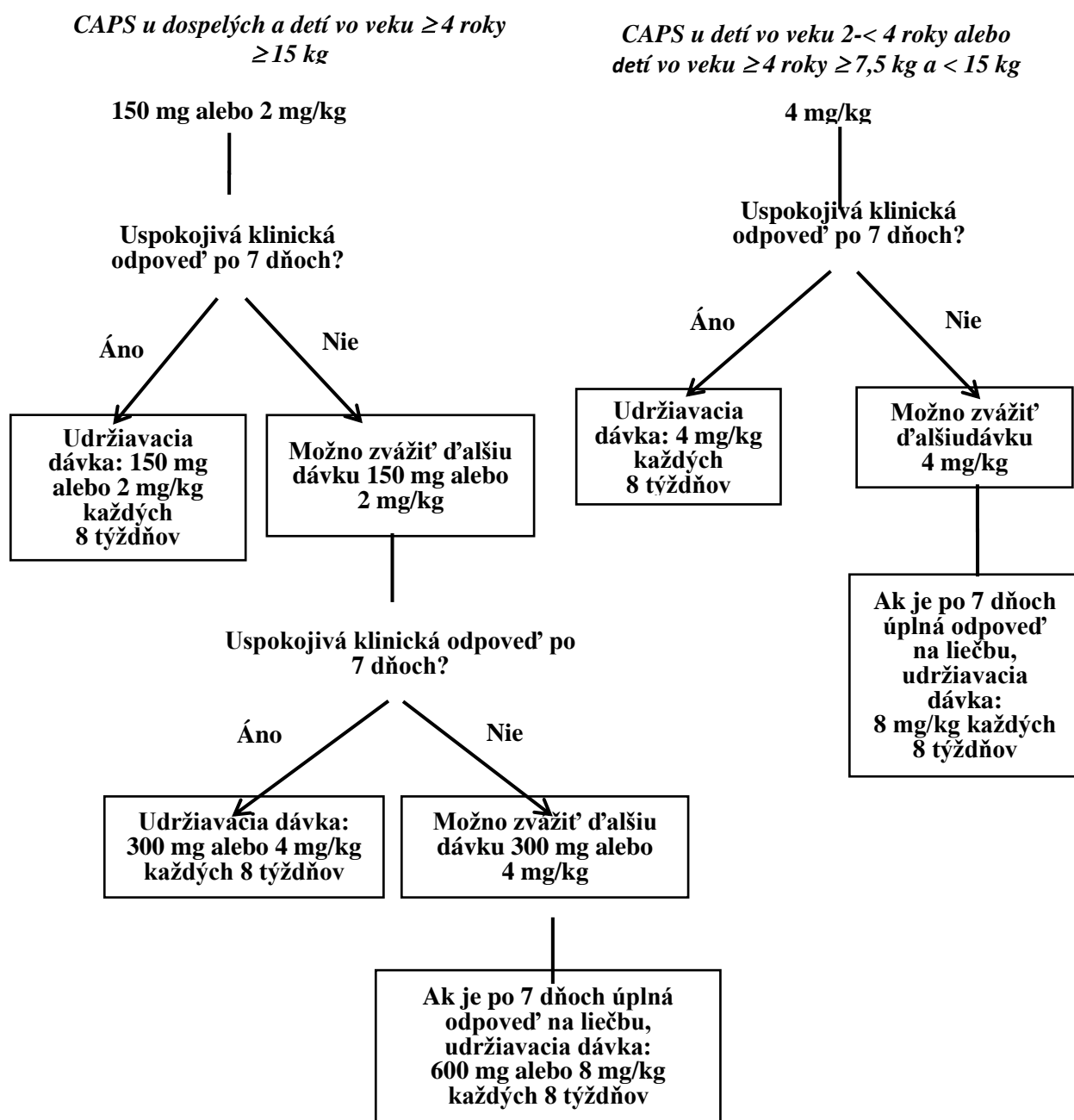
- 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou $\geq 7,5$ kg

Podáva sa každých osem týždňov ako jednorazová dávka subkutánnou injekciou.

Ak sa u pacientov so začiatkovou dávkou 150 mg alebo 2 mg/kg nedosiahne uspokojivá klinická odpoveď (vymiznutie exantému a iných generalizovaných symptómov zápalu) 7 dní po začatí liečby, možno zvážiť druhú dávku kanakinumabu – 150 mg alebo 2 mg/kg. Ak sa následne dosiahne úplná odpoveď na liečbu, má sa dodržiavať zintenzívnený režim dávkovania 300 mg alebo 4 mg/kg každých 8 týždňov. Ak sa uspokojivá klinická odpoveď nedosiahne 7 dní po tejto zvýšenej dávke, možno zvážiť tretiu dávku kanakinumabu 300 mg alebo 4 mg/kg. Ak sa následne dosiahne úplná odpoveď na liečbu, na základe individuálneho klinického posúdenia sa má zvážiť dodržiavanie zintenzívneného režimu dávkovania 600 mg alebo 8 mg/kg každých 8 týždňov.

Ak sa u pacientov so začiatkovou dávkou 4 mg/kg nedosiahne uspokojivá klinická odpoveď 7 dní po začatí liečby, môže sa zvážiť druhú dávku kanakinumabu 4 mg/kg. Ak sa následne dosiahne úplná odpoveď na liečbu, na základe individuálneho klinického posúdenia sa má zvážiť dodržiavanie zintenzívneného režimu dávkovania 8 mg/kg každých 8 týždňov.

Klinické skúsenosti s dávkovaním v intervaloch kratších ako 4 týždne alebo s dávkami vyššími ako 600 mg alebo 8 mg/kg sú obmedzené.



TRAPS, HIDS/MKD a FMF: Dospelí, dospelievajúci a deti vo veku 2 roky a staršie

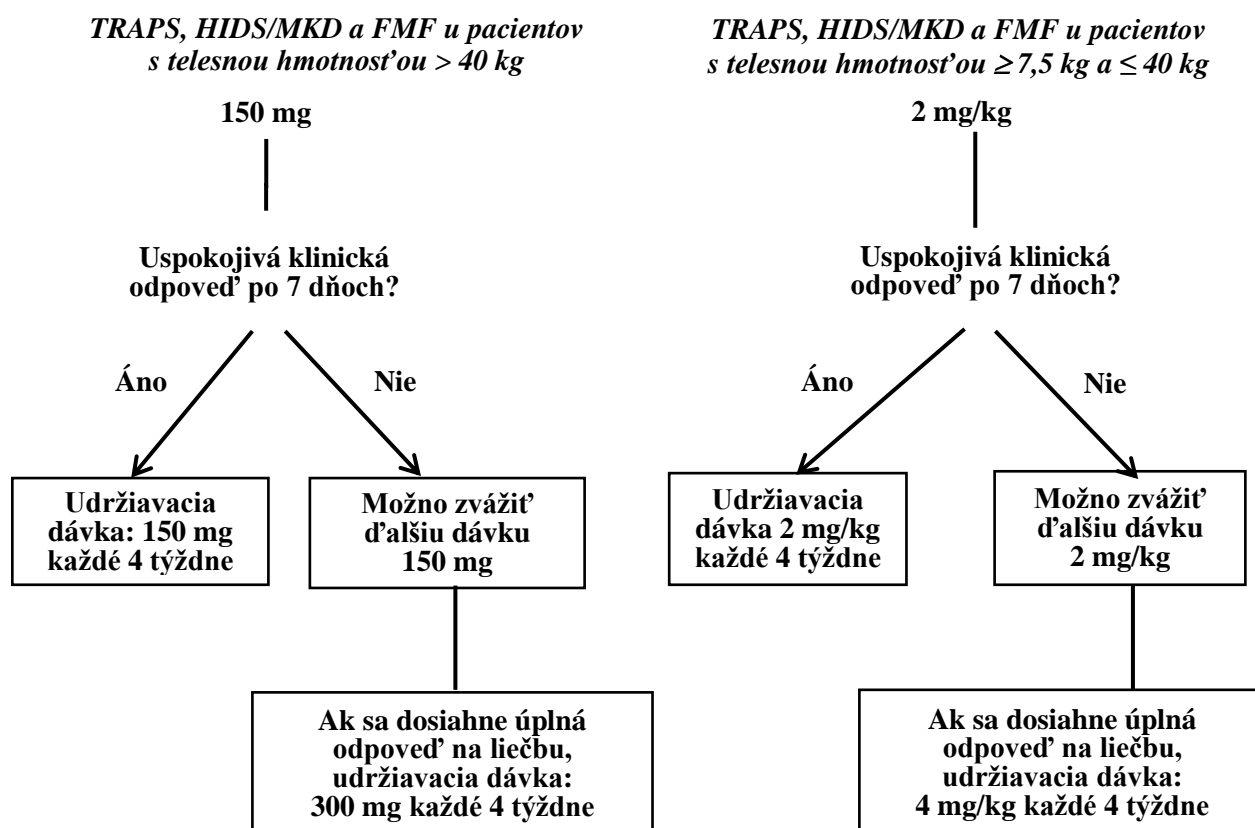
Odporúčaná začiatková dávka kanakinumabu u pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF je:

- 150 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg
- 2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou $\geq 7,5$ kg a ≤ 40 kg

Podáva sa každé štyri týždne ako jednorazová dávka subkutánnou injekciou.

Ak sa nedosiahne uspokojivá klinická odpoveď 7 dní od začatia liečby, možno zvážiť druhú dávku kanakinumabu 150 mg alebo 2 mg/kg. Ak sa následne dosiahne úplná odpoveď na liečbu, má sa dodržiavať zintenzívnený režim dávkovania 300 mg (alebo 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) každé 4 týždne.

Ošetrojúci lekár má prehodnotiť pokračovanie liečby kanakinumabom u pacientov bez klinického zlepšenia.



Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Odporúčaná dávka kanakinumabu u pacientov so Stillovou chorobou s telesnou hmotnosťou $\geq 7,5$ kg je 4 mg/kg (maximálne 300 mg) podávaná subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Pokračovanie v liečbe kanakinumabom u pacientov bez klinického zlepšenia má prehodnotiť ošetrojúci lekár.

Dnavá artritída

Je potrebné začať alebo optimalizovať úpravu hyperurikémie náležitou liečbou na zníženie urátu (urate lowering therapy, ULT). Kanakinumab sa má používať ako liečba podľa potreby na liečenie záchvatov dnavej artritídy.

Odporúčaná dávka kanakinumabu u dospelých pacientov s dnovou artritídou je 150 mg podávaných subkutánne ako jednorazová dávka počas záchvatu. Na dosiahnutie maximálneho účinku sa má kanakinumab podávať čo najskôr po prepuknutí záchvatu dnavej artritídy.

Pacientom, ktorí nereagujú na iniciálnu liečbu, sa kanakinumab nemá opakovane podávať. U pacientov s odpoveďou, u ktorých je potrebná opakovaná liečba, má byť interval pred podaním ďalšej dávky kanakinumabu najmenej 12 týždňov (pozri časť 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Bezpečnosť a účinnosť kanakinumabu u pacientov s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

SJIA

Bezpečnosť a účinnosť kanakinumabu u pacientov so SJIA vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Dnavá artritída

Použitie kanakinumabu sa netýka pediatrickej populácie v indikácii dnava artritída.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Kanakinumab sa nesledoval u pacientov s poruchou funkcie pečene. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Klinické skúsenosti u takých pacientov sú však obmedzené.

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Nasledujúce miesta sú vhodné na podanie injekcie: horná časť stehna, brucho, horná časť ramena alebo sedacie svaly. Odporúča sa zvoliť pri každom podaní injekcie iné miesto vpichu, aby sa zabránilo bolesti. Je potrebné vyhnúť sa poranenej koži a miestam, v ktorých sú podliatiny alebo ktoré sú pokryté exantémom. Je potrebné vyhnúť sa podaniu injekcie do tkaniva jazvy, pretože to môže mať za následok nedostatočnú expozíciu kanakinumabu.

Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie u jedného pacienta, a to na jednu dávku.

Po náležitom zaškolení o správnej injekčnej technike si môžu kanakinumab podávať pacienti alebo im ho môžu podávať ich opatrovatelia, ak lekár rozhodne, že je to vhodné, a keď ich lekár podľa potreby bude ďalej sledovať (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Aktívne, závažné infekcie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Kanakinumab sa spája so zvýšenou incidenciou závažných infekcií. Preto je u pacientov potrebné dôsledne sledovať príznaky a prejavy infekcií počas liečby kanakinumabom a po nej. Lekári majú byť opatrní pri podávaní kanakinumabu pacientom s infekciami, opakovanými infekciami v anamnéze alebo základnými ochoreniami, ktoré ich môžu predisponovať na infekcie.

Liečba CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a Stillovej choroby (SJIA a AOSD)

Liečba kanakinumabom sa nemá začať alebo pokračovať u pacientov počas aktívnej infekcie, ktorá vyžaduje zásah lekára.

Liečba dnavej artritídy

Kanakinumab sa nemá podávať počas aktívnej infekcie.

Súbežné použitie kanakinumabu s inhibítormi faktora nekrotizujúceho nádory (TNF) sa neodporúča, pretože to môže zvyšovať riziko závažných infekcií (pozri časť 4.5).

Počas liečby kanakinumabom boli hlásené ojedinelé prípady neobvyklých alebo oportúnnych infekcií (vrátane aspergilózy, atypických mykobakteriálnych infekcií, herpes zoster). Príčinný vzťah medzi kanakinumabom a týmito udalosťami nemožno vylúčiť.

Skríning tuberkulózy

Asi u 12 % pacientov s CAPS testovaných v klinických skúšaníach kožným testom PPD (purifikovaným proteínovým derivátom) bol výsledok ďalšieho testovania počas liečby kanakinumabom pozitívny bez klinických dôkazov latentnej alebo aktívnej infekcie tuberkulózou.

Nie je známe, či používanie inhibítorov interleukínu-1 (IL-1), ako je kanakinumab, zvyšuje riziko reaktivácie tuberkulózy. Pred začatím liečby sa u všetkých pacientov musí vyšetriť prítomnosť aktívnej a latentnej infekcie tuberkulózou. Najmä u dospelých pacientov má toto vyšetrenie zahŕňať podrobnú anamnézu. Príslušné skriningové testy (napr. tuberkulínový kožný test, stanovenie uvoľňovania interferónu gama alebo röntgen hrudníka) je potrebné vykonať u všetkých pacientov (môžu platiť národné odporúčania). U pacientov sa musia dôsledne sledovať príznaky a prejavy tuberkulózy počas liečby kanakinumabom a po nej. Všetkých pacientov je potrebné poučiť, aby sa poradili s lekárom, ak sa počas liečby kanakinumabom vyskytnú príznaky a prejavy svedčiace o tuberkulóze (napr. pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, subfebrilná teplota). V prípade zmeny z negatívneho na pozitívny test PPD, najmä u pacientov s vysokým rizikom, je potrebné zvážiť alternatívne spôsoby skríningu na infekciu tuberkulózou.

Neutropénia a leukopénia

Neutropénia (absolútny počet neutrofilov [absolute neutrophil count, ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) a leukopénia sa pozorovali pri liekoch, ktoré inhibujú IL-1, vrátane kanakinumabu. Liečba kanakinumabom sa nemá začať u pacientov s neutropéniou alebo leukopéniou. Odporúča sa stanoviť počet bielych krviniek (white blood cell, WBC) vrátane počtu neutrofilov pred začatím liečby a znovu po 1 až 2 mesiacoch. Pri chronickej alebo opakovanej liečbe sa odporúča stanoviť počet WBC tiež pravidelne počas liečby. Ak sa u pacienta objaví neutropénia alebo leukopénia, počet WBC sa má dôsledne sledovať a má sa zvážiť ukončenie liečby.

Malignity

U pacientov liečených kanakinumabom boli hlásené prípady malignít. Riziko vzniku malignít pri liečbe anti-interleukínom (IL)-1 nie je známe.

Reakcie z precitlivosti

Pri liečbe kanakinumabom boli hlásené reakcie z precitlivosti. Závažnosť väčšiny týchto udalostí bola mierna. Počas klinického vývoja kanakinumabu u viac ako 2 600 pacientov neboli hlásené žiadne anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie spôsobené liečbou kanakinumabom. Avšak riziko závažných reakcií z precitlivosti, ktoré nie je neobvyklé pri injekčne podávaných proteínoch, nemožno vylúčiť (pozri časť 4.3).

Funkcia pečene

V klinických skúšaní sa zaznamenali prechodné a asymptomatické prípady zvýšenia hladín aminotransferáz alebo bilirubínu v sére (pozri časť 4.8).

Vakcinácie

Nie sú dostupné údaje o riziku sekundárneho prenosu infekcie živými (oslabenými) vakcínami u pacientov, ktorí dostávajú kanakinumab. Preto sa živé vakcíny nemajú podávať súčasne s kanakinumabom, pokiaľ prínos nie je jednoznačne väčší ako riziká (pozri časť 4.5).

Odporúča sa, aby dospelí a pediatričtí pacienti dostali pred začatím liečby kanakinumabom podľa potreby všetky vakcinácie, vrátane pneumokokovej vakcíny a inaktivovanej chrípkovej vakcíny (pozri časť 4.5).

Mutácia génu NLRP3 u pacientov s CAPS

Klinické skúsenosti u pacientov s CAPS bez potvrdenej mutácie génu NLRP3 sú obmedzené.

Syndróm aktivácie makrofágov u pacientov so Stillovou chorobou (SJA a AOSD)

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je známa, život ohrozujúca porucha, ktorá sa môže vyvinúť u pacientov s reumatickými chorobami, najmä so Stillovou chorobou. Pri výskyte alebo podozrení na MAS sa má začať čo najskôr s hodnotením stavu a liečbou. Lekári si majú pozorne všimnúť prejavy infekcie alebo zhoršenie Stillovej choroby, pretože sú to známe spúšťače MAS. Na základe skúseností z klinických skúšaní sa nezdá, že by kanakinumab zvyšoval incidenciu MAS u pacientov so Stillovou chorobou, ale definitívny záver nie je možné urobiť.

Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

U pacientov liečených liekom Ilaris, hlavne u pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou (SJIA), bola zriedkavo hlásená lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS). U pacientov s DRESS môže byť potrebná hospitalizácia, pretože tento stav môže byť smrteľný. Ak sú prítomné prejavy a príznaky DRESS a nie je možné stanoviť alternatívnu etiológiu, liek Ilaris sa nemá podávať a má sa zvážiť iná liečba.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie medzi kanakinumabom a inými liekmi sa nesledovali vo formálnych štúdiách.

Zvýšená incidencia závažných infekcií bola spojená s podávaním iného blokátora IL-1 v kombinácii s inhibítormi TNF. Použitie kanakinumabu s inhibítormi TNF sa neodporúča, pretože to môže zvýšiť riziko závažných infekcií.

Expresiu pečňových enzýmov CYP450 môžu potlačiť cytokíny, ktoré stimulujú chronický zápal, napr. interleukín-1 beta (IL-1 beta). Expresia CYP450 sa preto môže zvrátiť, keď sa začne účinná liečba inhibítormi cytokínov, napr. kanakinumabom. Je to klinicky významné pri substrátoch CYP450 s úzkym terapeutickým indexom, ktorých dávka sa individuálne upravuje. Pri začatí liečby kanakinumabom u pacientov, ktorí dostávajú liek tohto typu, sa má sledovať účinok liečby alebo koncentrácia liečiva a individuálna dávka lieku sa má podľa potreby upraviť.

Nie sú dostupné údaje ani o účinkoch vakcinácie živou vakcínou, ani o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorí dostávajú kanakinumab. Preto sa živé vakcíny nemajú podávať súčasne s kanakinumabom, pokiaľ prínos nie je jednoznačne väčší ako riziká. Ak je po začatí liečby kanakinumabom vakcinácia živými vakcínami potrebná, odporúča sa počkať aspoň 3 mesiace po poslednej injekcii kanakinumabu a pred ďalšou injekciou (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdie so zdravými dospelými ukázali, že jednorazová dávka 300 mg kanakinumabu neovplyvnila vyvolanie a trvanie protilátkovej odpovede po podaní vakcíny proti chrípke alebo vakcíny proti meningokokom založenej na glykozylovaných proteínoch.

Výsledky otvorenej štúdie trvajúcej 56 týždňov u pacientov s CAPS vo veku 4 rokov a mladších ukázali, že u všetkých pacientov, ktorí dostali neživú vakcínu štandardne používanú u detí, sa vyvinuli ochranné hladiny protilátok.

4.6 Fertilia, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby kanakinumabom a počas 3 mesiacov od poslednej dávky.

Gravidita

O použití kanakinumabu u gravidných žien je obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Riziko pre plod/matku nie je známe. Ženy, ktoré sú tehotné alebo chcú otehotnieť, preto majú byť liečené len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika liečby.

Štúdie na zvieratách naznačujú, že kanakinumab prechádza placentou a je preukázateľný v plode. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí, ale keďže je kanakinumab imunoglobulín triedy G (IgG1), predpokladá sa transplacentárny prenos u žien. Klinický dopad tohto zistenia nie je známy. Podávanie živých vakcín novorodencom, vystaveným kanakinumabu v maternici sa však neodporúča 16 týždňov od podania poslednej dávky kanakinumabu matke pred pôrodom. Ženy, ktoré dostali kanakinumab počas gravidity, je potrebné poučiť, aby o tom informovali detského lekára pred akoukoľvek vakcináciou ich novorodenca.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kanakinumab vylučuje do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či dojčiť počas liečby kanakinumabom, sa preto má urobiť len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika liečby.

Štúdie na zvieratách ukázali, že myšacia protilátka proti myšaciemu IL-1 beta nemala nežiaduce účinky na vývoj dojčených myšacích mláďat a že táto protilátka sa na ne preniesla (pozri časť 5.3).

Fertilita

Formálne štúdie možného účinku kanakinumabu na ľudskú plodnosť sa nevykonali. Kanakinumab nemal účinok na parametre plodnosti u samcov opíc kozmáčov (*C. jacchus*). Myšacia protilátka proti myšaciemu IL-1 beta nemala nežiaduce účinky na plodnosť samcov ani samíc myši (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ilaris má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Liečba Ilarisom môže vyvolať závraty/vertigo alebo asténiu (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa počas liečby Ilarisom vyskytnú takéto symptómy, majú počkať do ich úplného vymiznutia, kým budú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie predovšetkým horného dýchacieho traktu. Pri dlhodobejšej liečbe sa nezaznamenal žiadny vplyv na typ ani frekvenciu nežiaducich reakcií na liek.

U pacientov liečených kanakinumabom boli hlásené reakcie z precitlivenosti (pozri časti 4.3 a 4.4).

U pacientov liečených kanakinumabom boli hlásené oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa tried orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa kategórie frekvencie, najčastejšie ako prvé. Kategórie frekvencie sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov MedDRA	Indikácie: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnava artritída
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Infekcie dýchacích ciest (vrátane pneumónie, bronchitídy, chrípky, vírusovej infekcie, sínusitídy, rinitídy, faryngitídy, tonzilitídy, nazofaryngitídy, infekcie horných dýchacích ciest) Infekcia ucha Celulitída Gastroenteritída Infekcia močových ciest
Časté	Vulvovaginálna kandidóza
Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty/vertigo
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Bolesť hornej časti brucha ¹
Menej časté	Gastroezofágová refluxná choroba ²
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Artralgia ¹
Časté	Bolesť svalov a kostí ¹ Bolesť chrbta ²
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava/asténia ²
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zníženie obličkového klírensu kreatinínu ^{1,3} Proteinúria ^{1,4} Leukopénia ^{1,5}
Časté	Neutropénia ⁵
Menej časté	Pokles počtu trombocytov ⁵
¹ Pri SJIA ² Pri dnavej artritíde ³ Založené na odhadovanom klírense kreatinínu, väčšinou prechodné ⁴ Väčšinu predstavovali prechodné stopy až 1+ pozitívita bielkovín v moči, stanovené indikátorovým papierikom ⁵ Pozri ďalšie informácie nižšie	

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Združená analýza SJIA a AOSD

Celkovo 445 pacientov so SJIA vo veku 2 až < 20 rokov dostávalo kanakinumab v klinických skúšaníach, z toho bolo 321 pacientov vo veku 2 až < 12 rokov, 88 pacientov vo veku 12 až < 16 rokov a 36 pacientov vo veku 16 až < 20 rokov. Združená analýza bezpečnosti u všetkých pacientov so SJIA ukázala, že v podskupine mladých dospelých pacientov so SJIA vo veku 16 až < 20 rokov bol profil bezpečnosti kanakinumabu zhodný s tým, ktorý sa pozoroval u pacientov so SJIA mladších ako 16 rokov. Profil bezpečnosti kanakinumabu u pacientov s AOSD v randomizovanom, dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom skúšaní (GDE01T) u 36 dospelých pacientov (vo veku 22 až 70 rokov) bol podobný ako pozorovaný profil bezpečnosti u pacientov so SJIA.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Dlhodobé údaje a laboratórne abnormality u pacientov s CAPS

Počas klinických skúšaní kanakinumabu u pacientov s CAPS sa priemerné hodnoty hemoglobínu zvýšili a hodnoty leukocytov, neutrofilov a trombocytov znížili.

Zvýšenie hladín aminotransferáz sa u pacientov s CAPS pozorovalo zriedkavo.

U pacientov s CAPS liečených kanakinumabom sa pozorovali asymptomatické a mierne zvýšenia bilirubínu v sére, bez súčasného zvýšenia aminotransferáz.

V dlhodobých, otvorených klinických skúšaníach so zvyšovaním dávky boli ako udalosti častejšie hlásené infekcie (gastroenteritída, infekcia dýchacieho traktu, infekcia horného dýchacieho traktu), vracanie a závraty v skupine s dávkou 600 mg alebo 8 mg/kg ako v skupinách s inými dávkami.

Laboratórne abnormality u pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Neutrofilly

Hoci sa zníženie počtu neutrofilov \geq stupňa 2 vyskytlo u 6,5 % pacientov (časté) a zníženie stupňa 1 sa vyskytlo u 9,5 % pacientov, zníženie je všeobecne prechodné a infekcia spojená s neutropéniou nebola identifikovaná ako nežiaduca reakcia.

Trombocyty

Hoci sa zníženie počtu trombocytov (\geq stupňa 2) vyskytlo u 0,6 % pacientov, krvácanie nebolo identifikované ako nežiaduca reakcia. Mierne a prechodné zníženie trombocytov stupňa 1 sa vyskytlo u 15,9 % pacientov bez akýchkoľvek súvisiacich krvácajúcich nežiaducich príhod.

Laboratórne abnormality u pacientov so SJIA

Hematológia

V celkovom programe SJIA bol prechodný pokles počtu bielych krviniek (WBC) $\leq 0,8$ x LLN hlásený u 33 pacientov (16,5 %).

V celkovom programe SJIA bol prechodný pokles absolútneho počtu neutrofilov (ANC) na menej ako $1 \times 10^9/l$ hlásený u 12 pacientov (6,0 %).

V celkovom programe SJIA sa prechodný pokles trombocytov ($<$ LLN) pozoroval u 19 pacientov (9,5 %).

ALT/AST

V celkovom programe SJIA boli vysoké hodnoty ALT a/alebo AST > 3 x hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN) hlásené u 19 pacientov (9,5 %).

Laboratórne abnormality u pacientov s dnovou artritídou

Hematológia

Znížený počet leukocytov (white blood cell counts, WBC) $\leq 0,8$ x dolná hranica normálu (lower limit of normal, LLN) bol hlásený u 6,7 % pacientov liečených kanakinumabom v porovnaní s 1,4 % pacientov liečených triamcinolónacetónidom. V porovnávacích klinických skúšaníach bol u 2 % pacientov hlásený pokles absolútneho počtu neutrofilov (ANC) na menej ako $1 \times 10^9/l$. Pozorovali sa aj ojedinelé prípady ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaníach kontrolovaných účinným liekom sa u pacientov s dnovou artritídou pozorovalo mierne ($<$ LLN a $> 75 \times 10^9/l$) a prechodné zníženie počtu trombocytov s vyššou incidenciou (12,7 %) pri kanakinumabe oproti komparátoru (7,7 %).

Kyselina močová

V porovnávacích klinických skúšaní pri dnavej artritíde sa po liečbe kanakinumabom pozorovalo zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej (0,7 mg/dl po 12 týždňoch a 0,5 mg/dl po 24 týždňoch). V inom klinickom skúšaní sa nepozorovalo zvýšenie kyseliny močovej u pacientov, ktorí začínali ULT. Zvýšenie kyseliny močovej sa nepozorovalo v klinických skúšaní u populácií bez dnavej artritídy (pozri časť 5.1).

ALT/AST

Zvýšenie priemeru o 3,0 U/l a mediánu o 2,0 U/l pri alanínaminotransferáze (ALT) a o 2,7 U/l a o 2,0 U/l pri aspartátaminotransferáze (AST) sa pozorovalo oproti východiskovým hodnotám do konca klinického skúšania v skupinách liečených kanakinumabom oproti skupinám liečeným triamcinolónacetónidom, avšak incidencia klinicky významných zmien (≥ 3 x horná hranica normálu) bola vyššia u pacientov liečených triamcinolónacetónidom (2,5 % pri AST aj ALT) v porovnaní s pacientmi liečenými kanakinumabom (1,6 % pri ALT a 0,8 % pri AST).

Triacylglyceroly

V klinických skúšaní kontrolovaných účinným liekom pri dnavej artritíde sa triacylglyceroly zvýšili v priemere o 33,5 mg/dl u pacientov liečených kanakinumabom v porovnaní s miernym poklesom o -3,1 mg/dl pri triamcinolónacetónide. Incidencia pacientov so zvýšením triacylglycerolov > 5 x horná hranica normálu (ULN) bola 2,4 % pri kanakinumabe a 0,7 % pri triamcinolónacetónide. Klinická významnosť tohto pozorovania nie je známa.

Dlhodobé údaje z observačnej štúdie

Celkovo 243 pacientov s CAPS (85 pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 až ≤ 17 rokov a 158 dospelých pacientov vo veku ≥ 18 rokov) bolo liečených kanakinumabom v bežnej klinickej praxi v rámci dlhodobej registrovej štúdie (priemerná expozícia kanakinumabu 3,8 rokov). Profil bezpečnosti kanakinumabu, ktorý sa pozoroval po dlhodobej liečbe za týchto podmienok, sa zhodoval s tým, ktorý sa pozoroval v intervenčných štúdiách u pacientov s CAPS.

Pediatrická populácia

V intervenčných štúdiách bolo 80 pediatrických pacientov s CAPS (vo veku 2–17 rokov), ktorí dostávali kanakinumab. Celkovo sa nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely v profiloch bezpečnosti a znášanlivosti kanakinumabu u pediatrických pacientov v porovnaní s celkovou populáciou s CAPS (tvorenou dospelými aj pediatrickými pacientmi, N=211), vrátane celkovej frekvencie a závažnosti epizód infekcií. Infekcie horného dýchacieho traktu boli najčastejšie hlásenými udalosťami infekcií.

Okrem toho sa 6 pediatrických pacientov mladších ako 2 roky vyhodnotilo v malej, otvorenej klinickej štúdií. Ukázalo sa, že profil bezpečnosti kanakinumabu je podobný ako u pacientov vo veku 2 rokov a starších.

V 16-týždňovej štúdií bolo 102 pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF (vo veku 2–17 rokov), ktorí dostávali kanakinumab. Celkovo sa nevyskytli žiadne klinicky významné rozdiely v profiloch bezpečnosti a znášanlivosti kanakinumabu u pediatrických pacientov v porovnaní s celkovou populáciou.

Staršia populácia

V profile bezpečnosti pozorovanom u pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je významný rozdiel.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zaznamenané skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. V počiatočných klinických skúšaníach dostali pacienti a zdraví dobrovoľníci intravenózne alebo subkutánne podané dávky až 10 mg/kg bez preukázanej akútnej toxicity.

V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek príznaky a prejavy nežiaducich reakcií a okamžite začať náležitú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC08

Mechanizmus účinku

Kanakinumab je ľudská monoklonálna protilátka proti ľudskému interleukínu-1 beta (IL-1 beta) izotypu IgG1/κ. Kanakinumab sa s vysokou afinitou viaže špecificky na ľudský IL-1 beta a neutralizuje biologickú aktivitu ľudského IL-1 beta blokovaním jeho interakcie s receptormi IL-1, čím bráni aktivácii génu vyvolanej IL-1 beta a tvorbe zápalových mediátorov.

Farmakodynamické účinky

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF

V klinických štúdiách pacienti s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF, ktorí majú nekontrolovanú nadmernú tvorbu IL-1 beta, vykazujú rýchlu a pretrvávajúcu odpoveď na liečbu kanakinumabom, t.j. laboratórne parametre, ako vysoké hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP) a sérového amyloidu A (SAA), vysoký počet neutrofilov a trombocytov a leukocytóza, sa rýchlo vrátili na normálne hodnoty.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Stillova choroba s nástupom ochorenia v dospelosti (AOSD) a systémová juvenilná idiopatická artritída sú závažné autoinflamačné choroby spôsobené vrodenu imunitou a sprostredkovaná prozápalovými cytokínmi, z ktorých kľúčový je IL-1-beta.

Časté príznaky SJIA a AOSD sú horúčka, exantém, hepatosplenomegália, lymfadenopatia, polyserozitída a artritída. Liečba kanakinumabom spôsobila rýchle a pretrvávajúce zmiernenie kĺbových aj systémových príznakov SJIA s významným poklesom počtu zapálených kĺbov, rýchlym odznením horúčky a znížením reaktantov akútnej fázy u väčšiny pacientov (pozri časť Klinická účinnosť a bezpečnosť).

Dnavá artritída

Záchvat dnavej artritídy je spôsobený kryštálmi urátu (monohydrát mononátriumurátu) v kĺbe a v okolitých tkanivách, čo spúšťa tvorbu IL-1 beta rezidentnými makrofágmi prostredníctvom „inflamazómového komplexu NALP3“. Aktivácia makrofágov a súčasná nadmerná tvorba IL-1 beta vyvolávajú akútnu bolestivú zápalovú reakciu. Iné aktivátory vrodeneho imunitného systému, ako sú endogénne agonisty „toll-like“ receptorov, môžu prispieť k transkripčnej aktivácii génu IL-1 beta a vyvolať záchvat dnavej artritídy. Po liečbe kanakinumabom rýchlo poklesli zápalové markery CRP alebo SAA a ustúpili prejavy akútneho zápalu (napr. bolesť, opuch, sčervenanie) v postihnutom kĺbe.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

CAPS

Účinnosť a bezpečnosť kanakinumabu sa preukázali celkovo u 211 dospelých a pediatrických pacientov s rôznymi stupňami závažnosti ochorenia a rôznymi fenotypmi CAPS (vrátane FCAS/FCU, MWS a NOMID/CINCA). Do hlavnej štúdie boli zaradení len pacienti s potvrdenou mutáciou NLRP3.

V štúdií fázy I/II mala liečba kanakinumabom rýchly nástup účinku, s vymiznutím alebo klinicky významným zlepšením symptómov do jedného dňa po podaní. Laboratórne parametre, ako vysoké hladiny CRP a SAA, vysoký počet neutrofilov a trombocytov, sa normalizovali rýchlo, počas niekoľkých dní po injekcii kanakinumabu.

Hlavná štúdia pozostávala zo 48-týždňovej multicentrickej štúdie zloženej z troch častí, t.j. 8-týždňového otvoreného obdobia (časť I), 24-týždňového randomizovaného, dvojito zaslepeného a placebo kontrolovaného obdobia vysadenia lieku (časť II), po ktorom nasledovalo 16-týždňové otvorené obdobia (časť III). Cieľom tejto štúdie bolo hodnotenie účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti kanakinumabu (150 mg alebo 2 mg/kg každých 8 týždňov) u pacientov s CAPS.

- Časť I: Úplná klinická odpoveď a odpoveď biomarkerov na kanakinumab (definovaná ako súhrn celkového hodnotenia autoinflamačného a kožného ochorenia lekárom \leq minimálne a hodnota CRP alebo SAA < 10 mg/l) sa pozorovala u 97 % pacientov a objavila sa do 7 dní od začatia liečby. V klinickom hodnotení aktivity autoinflamačného ochorenia lekárom sa pozorovali významné zlepšenia: pri celkovom hodnotení aktivity autoinflamačného ochorenia, hodnotení kožného ochorenia (kožný exantém typu urtikárie), artralgie, myalgie, bolesti hlavy/migrény, konjunktivitídy, únavy/pocitu nepohody, hodnotení iných súvisiacich symptómov a hodnotení symptómov pacientom.
- Časť II: V období vysadenia lieku počas hlavnej štúdie bol primárny koncový parameter definovaný ako podiel pacientov s relapsom/vzplanutím ochorenia: žiadny (0 %) z pacientov randomizovaných do skupiny kanakinumabu nemal vzplanutie ochorenia, v porovnaní s 81 % pacientov randomizovaných do skupiny placebo.
- Časť III: Pacienti, ktorí v časti II dostávali placebo a u ktorých došlo k vzplanutiu ochorenia, po zaradení do otvorenej extenzie štúdie kanakinumabu opäť dosiahli a udržali si klinickú a sérologickú odpoveď.

Tabuľka 2 Tabuľkové zhrnutie účinnosti v klinickom skúšaní fázy III, hlavné obdobie vysadenia lieku kontrolované placebo (časť II)

Klinické skúšanie fázy III, hlavné obdobie vysadenia lieku kontrolované placebo (časť II)			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	Hodnota p
Primárny parameter (vzplanutie ochorenia)			
Podiel pacientov so vzplanutím ochorenia v časti II	0 (0 %)	13 (81 %)	$< 0,001$
Zápalové markery*			
C-reaktívny proteín, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$< 0,001$
Sérový amyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* priemerná (medián) zmena od začiatku časti II			

Vykonal sa dve otvorené, nekontrolované dlhodobé klinické skúšania fázy III. Jedno z nich bolo skúšanie bezpečnosti, znášateľnosti a účinnosti kanakinumabu u pacientov s CAPS. Celkové trvanie liečby bolo v rozmedzí od 6 mesiacov do 2 rokov. Druhé bolo otvorené skúšanie kanakinumabu, ktoré hodnotilo účinnosť a bezpečnosť u japonských pacientov s CAPS počas 24 týždňov, s fázou extenzie až do 48 týždňov. Primárnym cieľom bolo stanovenie podielu pacientov, ktorí boli bez relapsov po 24. týždni, vrátane tých pacientov, ktorým sa dávka zvýšila.

Podľa združenej analýzy účinnosti týchto dvoch skúšaní dosiahlo 65,6 % pacientov, ktorí sa predtým neliečili kanakinumabom, úplnú odpoveď pri dávke 150 mg alebo 2 mg/kg, zatiaľ čo 85,2 % pacientov dosiahlo úplnú odpoveď pri akejkoľvek dávke. Z pacientov, ktorí dostávali 600 mg alebo 8 mg/kg (alebo ešte vyššiu dávku), 43,8 % dosiahlo úplnú odpoveď. Menej pacientov vo veku 2 až < 4 roky dosiahlo úplnú odpoveď (57,1 %) v porovnaní so staršími pediatrickými a dospelými pacientmi. Z pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď, si 89,3 % odpoveď udržalo bez relapsov.

Skúsenosti u jednotlivých pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď po zvýšení dávky na 600 mg (8 mg/kg) každých 8 týždňov, naznačujú, že vyššia dávka môže byť prínosom pre pacientov, ktorí nedosiahnu úplnú odpoveď alebo si neudržia úplnú odpoveď pri odporúčaných dávkach (150 mg alebo 2 mg/kg u pacientov ≥ 15 kg a ≤ 40 kg). Zvýšená dávka sa častejšie podávala pacientom vo veku 2 až < 4 roky a pacientom so symptómami NOMID/CINCA v porovnaní s pacientmi s FCAS alebo MWS.

Na získanie údajov o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti liečby kanakinumabom u pediatrických a dospelých pacientov s CAPS v bežnej klinickej praxi sa vykonala observačná registrová štúdia trvajúca 6 rokov. Do štúdie bolo zaradených 243 pacientov s CAPS (vrátane 85 pacientov vo veku menej ako 18 rokov). Aktivita choroby sa vyhodnotila ako neprítomná alebo slabá/stredne silná u viac ako 90 % pacientov v každom čase od východiskového stavu a mediány sérologických markerov zápalu (CRP a SAA) boli normálne (< 10 mg/liter) v každom čase od východiskového stavu. Hoci u približne 22 % pacientov, ktorí dostávali kanakinumab, bolo potrebné upraviť dávku, len u malého podielu pacientov (1,2 %) sa podávanie ukončilo pre nedostatočný účinok liečby.

Pediatrická populácia

Do intervenčných klinických skúšaní kanakinumabu pri CAPS bolo zaradených celkovo 80 pediatrických pacientov vo vekovom rozmedzí od 2 do 17 rokov (približne polovica z nich bola liečená na základe mg/kg). Celkovo sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti, bezpečnosti a znášateľnosti kanakinumabu u detí a dospievajúcich v porovnaní s celkovou populáciou s CAPS. Väčšina pediatrických pacientov dosiahla zlepšenie v klinických príznakoch a v objektívnych zápalových markeroch (napr. SAA a CRP).

Na vyhodnotenie účinnosti, bezpečnosti a znášateľnosti kanakinumabu u pediatrických pacientov s CAPS vo veku ≤ 4 roky sa vykonala otvorená štúdia trvajúca 56 týždňov. Vyhodnotilo sa 17 pacientov (vrátane 6 pacientov vo veku menej ako 2 roky), ktorí v závislosti od telesnej hmotnosti dostali začiatkové dávky 2-8 mg/kg. Štúdia tiež vyhodnotila účinok kanakinumabu na vznik protilátok proti vakcínam štandardne podávaným deťom. Nepozorovali sa rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti u pacientov mladších ako 2 roky v porovnaní s pacientmi vo veku 2 roky a staršími. U všetkých pacientov, ktorí dostali neživú vakcínu štandardne používanú u detí (N=7), sa vyvinuli ochranné hladiny protilátok.

TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Účinnosť a bezpečnosť kanakinumabu v liečbe TRAPS, HIDS/MKD a FMF sa preukázali v jednej pívotnej štúdií fázy III so štyrmi časťami (N2301), ktorá pozostávala z troch samostatných skupín chorôb.

- Časť I: Pacienti v každej skupine chorôb vo veku 2 roky a starší sa zúčastnili 12-týždňového obdobia skríningu, počas ktorého sa u nich hodnotil nástup vzplanutia ochorenia.
- Časť II: Pacienti boli pri nástupe vzplanutia randomizovaní do 16-týždňového, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného obdobia liečby, počas ktorého dostávali buď 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) subkutánne (s.c.), alebo placebo každé 4 týždne. Pacientom vo veku > 28 dní, ale < 2 roky bolo povolené vstúpiť do štúdie priamo do skupiny otvorenej liečby v časti II ako nerandomizovaní pacienti (a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti).
- Časť III: Pacienti, ktorí ukončili 16 týždňov liečby a boli klasifikovaní ako pacienti odpovedajúci na liečbu, boli opäť randomizovaní do 24-týždňového, dvojito zaslepeného obdobia vysadenia lieku, počas ktorého dostávali 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) s.c., alebo placebo každých 8 týždňov.
- Časť IV: Všetci pacienti z časti III liečení kanakinumabom boli vhodní na účasť v 72-týždňovom období predĺženia otvorenej liečby.

Celkovo 185 pacientov vo veku 28 dní a starších bolo zaradených a celkovo 181 pacientov vo veku 2 roky a starších bolo randomizovaných do časti II tejto štúdie.

Primárnym parametrom účinnosti randomizovaného obdobia liečby (časť II) bol podiel pacientov s odpoveďou na liečbu v rámci každej skupiny, u ktorých došlo k poklesu indexu vzplanutia ochorenia na 15. deň a u ktorých sa nevyskytlo nové vzplanutie počas zostávajúceho 16-týždňového obdobia liečby (definované ako úplná odpoveď). Pokles indexu vzplanutia ochorenia bolo definovaný ako skóre aktivity ochorenia < 2 („minimálne alebo žiadne ochorenie“) podľa globálneho hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment, PGA) a CRP v rozmedzí normy (≤ 10 mg/l) alebo zníženie ≥ 70 % oproti východiskovej hodnote. Nové vzplanutie bolo definované ako skóre ≥ 2 („mierne, stredne ťažké alebo ťažké ochorenie“) podľa PGA a CRP ≥ 30 mg/ml. Sekundárne parametre, všetky založené na výsledkoch v 16. týždni (koniec časti II), zahŕňali podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre < 2 podľa PGA, podiel pacientov so sérologickou remisiou (definovaná ako CRP ≤ 10 mg/ml) a podiel pacientov s normalizovanou hladinou SAA (definovaná ako SAA ≤ 10 mg/ml).

Z hľadiska primárneho parametra účinnosti bol kanakinumab účinnejší ako placebo vo všetkých troch skupinách chorôb. Kanakinumab tiež preukázal vyššiu účinnosť v porovnaní s placebom pre sekundárne parametre PGA < 2 a CRP ≤ 10 mg/ml vo všetkých troch skupinách. Vyššie podiely pacientov mali normalizovanú SAA (≤ 10 mg/ml) v 16. týždni liečby kanakinumabom v porovnaní s placebom vo všetkých troch skupinách, so štatisticky významným rozdielom pozorovaným u pacientov s TRAPS (pozri nižšie Tabuľku 3 s výsledkami štúdie).

Tabuľka 3 Tabuľkové zhrnutie účinnosti v klinickom skúšaní fázy III, pivočné, randomizované, placebo kontrolované obdobie liečby (časť II)

Klinické skúšanie fázy III, pivočné, randomizované placebo kontrolované obdobie liečby (časť II)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hodnota p
Primárny parameter (vzplanutie ochorenia) – podiel pacientov, u ktorých došlo k poklesu indexu vzplanutia ochorenia na 15. deň a u ktorých sa nevyskytlo nové vzplanutie počas zostávajúceho 16-týždňového obdobia liečby			
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*
Sekundárne parametre (ochorenie a zápalové markery)			
Globálne hodnotenie lekárom < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reaktívny proteín ≤ 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**
Sérový amyloid A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=počet pacientov s odpoveďou na liečbu; N=počet vyhodnotiteľných pacientov			
* indikuje štatistickú významnosť (jednostranná) s hladinou 0,025 na základe Fisherovho presného testu			
** indikuje štatistickú významnosť (jednostranná) s hladinou 0,025 na základe modelu logistickej regresie so skupinou liečby a východiskovými hodnotami PGA, CRP alebo SAA ako vysvetľujúce premenné pre každú skupinu			

Titrácia nahor

V časti II štúdie dostali pacienti liečení kanakinumabom, ktorí mali pretrvávajúcu aktivitu ochorenia, ďalšiu dávku 150 mg (alebo 2 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) počas prvého mesiaca. Táto ďalšia dávka sa mohla podať už 7 dní po prvej liečebnej dávke. Všetci pacienti s dávkou titrovanou nahor zostali pri zvýšenej dávke 300 mg (alebo 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg) každé 4 týždne.

V exploračnej analýze primárneho parametra sa pozorovalo, že u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu po prvej dávke titrácia nahor počas prvého mesiaca na dávku 300 mg (alebo 4 mg/kg) každé 4 týždne ďalej zlepšila kontrolu vzplanutia, znížila aktivitu ochorenia a normalizovala hladiny CRP a SAA.

Pediatrickí pacienti:

Dvaja nerandomizovaní pacienti s HIDS/MKD vo veku > 28 dní, ale < 2 roky, boli zaradení do štúdie a dostávali kanakinumab. Jeden pacient mal pokles indexu vzplanutia na 15. deň po podaní jednej jednorazovej dávky kanakinumabu 2 mg/kg, ale liečbu prerušil po tejto prvej dávke pre závažné nežiaduce udalosti (pancytopenia a zlyhanie pečene). Tento pacient mal pri vstupe do štúdie imunitnú trombocytopenickú purpuru v anamnéze a aktívne ochorenie s abnormálnou funkciou pečene. Druhý pacient dostal začiatočnú dávku kanakinumabu 2 mg/kg a doplnkovú dávku 2 mg/kg v 3. týždni, s titráciou dávky nahor v 5. týždni na podávanie 4 mg/kg každé 4 týždne až do konca časti II štúdie. Vymiznutie vzplanutia ochorenia sa dosiahlo v 5. týždni a u pacienta sa nevyskytlo žiadne nové vzplanutie na konci časti II štúdie (16. týždeň).

Stilova choroba (SJIA a AOSD)

SJIA

Účinnosť kanakinumabu v liečbe aktívnej SJIA sa vyhodnotila v dvoch pivotných klinických skúšaní fázy III (G2305 a G2301). Pacienti zaradení do skúšaní boli vo veku 2 až < 20 rokov (priemerný vek 8,5 roka a priemerné trvanie choroby v čase zaradenia do skúšania 3,5 roka) a mali aktívnu chorobu definovanú ako ≥ 2 kĺby s aktívnou artritídou, horúčkou a zvýšeným CRP.

Klinické skúšanie G2305

G2305 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, 4 týždne trvajúce skúšanie na stanovenie krátkodobej účinnosti kanakinumabu u 84 pacientov randomizovaných na jednorazovú dávku 4 mg/kg (do 300 mg) kanakinumabu alebo na placebo. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov, u ktorých sa na 15. deň dosiahlo zlepšenie minimálne o 30 % v zmysle kritérií odpovede podľa pediatrickej American College of Rheumatology (ACR) upravených tak, aby zahŕňali neprítomnosť horúčky. Liečba kanakinumabom zlepšila všetky skóre odpovede podľa pediatrickej ACR v porovnaní s placebom na 15. a 29. deň (Tabuľka 4).

Tabuľka 4 Odpoveď podľa pediatrickej ACR a stav choroby na 15. a 29. deň

	15. deň		29. deň	
	Kanakinumab N=43	Placebo N=41	Kanakinumab 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 %
Neaktívna choroba	33 %	0 %	30 %	0 %
Rozdiel v liečbe pri všetkých skóre ACR bol významný ($p \leq 0,0001$)				

Výsledky zložiek upravenej odpovede podľa pediatrickej ACR, ktoré zahŕňali systémové a artritické zložky, boli v súlade s celkovými výsledkami odpovede podľa ACR. Na 15. deň bol medián zmien oproti východiskovej hodnote v počte kĺbov s aktívnou artritídou -67 % a s obmedzeným rozsahom pohybu -73 % pri kanakinumabe (N=43) v porovnaní s mediánom zmien pri placebe 0 % a 0 % (N=41). Priemerná zmena v skóre bolesti podľa pacienta (vizuálna analógická škála 0-100 mm) na 15. deň bola pri kanakinumabe -50,0 mm (N=43) v porovnaní s placebom +4,5 mm (N=25). Priemerná zmena v skóre bolesti u pacientov liečených kanakinumabom pretrvávala na 29. deň.

Klinické skúšanie G2301

G2301 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie kanakinumabu na prevenciu vzplanutí pri vysadení liečby. Skúšanie pozostávalo z dvoch častí s dvoma nezávislými primárnymi ukazovateľmi (úspešné zníženie dávky steroidov a čas do vzplanutia). Do časti I (otvorená liečba) bolo zaradených 177 pacientov, ktorí dostávali 4 mg/kg (do 300 mg) kanakinumabu každé 4 týždne počas najviac 32 týždňov. Pacienti v časti II (dvojito zaslepená liečba) dostávali buď 4 mg/kg kanakinumabu, alebo placebo každé 4 týždne, až do výskytu 37 udalostí vzplanutia.

Znižovanie dávky kortikosteroidov:

Z celkového počtu 128 pacientov, ktorí pri vstupe do časti I užívali kortikosteroidy, sa 92 pokúsilo o zníženie dávky kortikosteroidov. Päťdesiatšedem (62 %) z 92 pacientov, ktorí sa pokúsili znížiť svoju dávku, bolo pri znížení dávky kortikosteroidov úspešných a 42 (46 %) kortikosteroidy vysadilo.

Čas do vzplanutia:

Pacienti, ktorí používali kanakinumab v časti II, mali riziko udalosti vzplanutia znížené o 64 % v porovnaní so skupinou placebo (pomer rizika 0,36; 95 % IS: 0,17 až 0,75; $p=0,0032$). U 63 zo 100 pacientov, ktorí vstúpili do časti II, bez ohľadu na to, či boli pridelení na placebo alebo kanakinumab, sa nevyskytlo vzplanutie počas sledovaného obdobia (najviac 80 týždňov).

Výsledky klinických skúšaní G2305 a G2301 týkajúce sa zdravia a kvality života

Liečba kanakinumabom vyvolala klinicky významné zlepšenie telesných funkcií a kvality života pacientov. V skúšaní G2305 bolo zlepšenie podľa dotazníka na hodnotenie zdravia v detskom veku (Childhood Health Assessment Questionnaire) metódou najmenších štvorcov pri kanakinumabe 0,69 oproti placebo, čo predstavuje 3,6-násobok minimálneho klinicky významného rozdielu 0,19 ($p=0,0002$). Medián zlepšenia oproti východiskovej hodnote do konca časti I skúšania G2301 bol 0,88 (79 %). Štatisticky významné zlepšenie skóre v dotazníku zdravia dieťaťa (Child Health Questionnaire-PF50) pri kanakinumabe v porovnaní s placebo bolo hlásené v skúšaní G2305 (telesné $p=0,0012$; psychosociálne zdravie $p=0,0017$).

Združená analýza účinnosti

Údaje z prvých 12 týždňov liečby kanakinumabom v skúšaní G2305, G2301 a v extenzii klinického skúšania sa združili na vyhodnotenie zachovania účinnosti. Tieto údaje preukázali do 12. týždňa oproti východiskovým hodnotám podobné zlepšenie podľa upravených odpovedí pediatrickej ACR a ich zložiek, aké sa pozorovalo v skúšaní kontrolovanom placebo (G2305). Po 12. týždni boli upravené odpovede podľa pediatrickej ACR30, 50, 70, 90 a 100: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % a 30 %, choroba bola neaktívna u 28 % pacientov ($N=178$).

Hoci sú údaje obmedzené, dôkazy z klinických skúšaní naznačujú, že pacienti, ktorí nereagujú na tocilizumab alebo anakinru, môžu reagovať na kanakinumab.

Klinické skúšanie G2301E1

Účinnosť pozorovaná v skúšaní G2305 a G2301 sa udržala počas otvorenej, dlhodobej extenzie klinického skúšania G2301E1. Z 270 pacientov so SJIA v klinickom skúšaní bolo 147 pacientov liečených kanakinumabom v skúšaní G2305 a G2301 (skupina I) a 123 pacientov boli pacienti doteraz neliečení kanakinumabom (skupina II). Stredná dĺžka trvania liečby pacientov (medián) v skupine I bola 3,2 roka (až do 5,2 roka) a v skupine II bola 1,8 roka (až do 2,8 roka). V extenzii skúšania všetci pacienti dostávali 4 mg/kg (maximálne 300 mg) kanakinumabu každé 4 týždne. V oboch skupinách sa pacientom s dobre kontrolovanou odpoveďou na liečbu (retrospektívne definovanej ako upravená pediatrická odpoveď ACR ≥ 90), ktorí nevyžadovali súběžnú liečbu kortikosteroidmi, umožnilo znížiť dávku kanakinumabu na 2 mg/kg každé 4 týždne (62/270; 23 %).

Klinické skúšanie G2306

G2306 bolo otvorené skúšanie na stanovenie udržania odpovede na liečbu pri znižovaní dávky kanakinumabu (2 mg/kg každé 4 týždne) alebo pri predlžovaní intervalu dávkovania (4 mg/kg každých 8 týždňov) u pacientov so SJIA, ktorí dostávali kanakinumab v dávke 4 mg/kg každé 4 týždne. Sedemdesiatpäť pacientov vo veku 2 až 22 rokov, u ktorých sa udržal stav neaktívnej choroby počas aspoň 6 po sebe nasledujúcich mesiacov (klinická remisia) s kanakinumabom v monoterapii, vrátane pacientov, u ktorých sa udržal stav neaktívnej choroby po ukončení súběžnej liečby s kortikosteroidmi a/alebo s metotrexátom počas najmenej 4 týždňov, bolo randomizovaných na používanie kanakinumabu v dávke 2 mg/kg každé 4 týždne ($N=38$) alebo v dávke 4 mg/kg každých 8 týždňov ($N=37$). Po 24 týždňoch malo 71 % (27/38) pacientov so zníženou dávkou (2 mg/kg každé 4 týždne) a 84 % pacientov (31/37) s predĺženým dávkovacím intervalom (4 mg/kg každých 8 týždňov) zachovaný stav neaktívnej choroby počas 6 mesiacov. Spomedzi pacientov s klinickou remisiou, ktorí pokračovali v ďalšom znižovaní dávky (1 mg/kg každé 4 týždne) alebo predlžovaní intervalu dávkovania (4 mg/kg každých 12 týždňov), sa u 93 % (26/28) a 91 % (30/33) pacientov v uvedenom poradí zachoval stav neaktívnej choroby počas 6 mesiacov. Pacientom so zachovaným stavom neaktívnej choroby počas ďalších 6 mesiacov bolo umožnené ukončiť liečbu kanakinumabom. Celkovo 33 % (25/75) pacientov randomizovaných do skupiny so zníženou dávkou alebo predĺženým intervalom dávkovania ukončilo liečbu kanakinumabom a zachovalo si stav neaktívnej choroby počas 6 mesiacov. Miera nežiaducich účinkov bola v oboch skupinách porovnateľná s mierou pozorovanou u pacientov liečených kanakinumabom v dávke 4 mg/kg každé 4 týždne.

AOSD

Účinnosť kanakinumabu 4 mg/kg (maximálne 300 mg) podávaného každé 4 týždne pacientom s AOSD v randomizovanom, dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u 36 pacientov (vo veku 22 až 70 rokov) bola porovnateľná s účinnosťou pozorovanou u pacientov so SJIA. V skúšaní GDE01T preukázal vyšší podiel pacientov (12/18, 66,7 %) v skupine s kanakinumabom v porovnaní so skupinou s placebom zlepšenie Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) > 1,2 v 12. týždni oproti východiskovej hodnote, ktoré nedosiahlo štatistickú významnosť (miera pravdepodobnosti 2,86, rozdiel medzi liečbami [%] 25,49 [95 % CI: 9,43; 55,80]). Do 4. týždňa 7 z 18 pacientov (38,9 %) liečených kanakinumabom dosiahlo remisiu DAS28-ESR oproti 2 zo 17 pacientov (11,8 %) na placebe. Tieto údaje sú zhodné s výsledkami združenej analýzy účinnosti u 418 pacientov so SJIA, ktorá ukázala, že účinnosť kanakinumabu v podskupine pacientov so SJIA vo veku 16 až < 20 rokov (n=34) bola zhodná s účinnosťou kanakinumabu u pacientov mladších ako 16 rokov (n=384).

Dnavá artritída

Účinnosť kanakinumabu v liečbe akútnych záchvatov dnavej artritídy sa preukázala v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaniach kontrolovaných účinným liekom u pacientov s častou dnovou artritídou (≥ 3 záchvaty počas predošlých 12 mesiacov), ktorí nemohli používať NSAID alebo kolchicín (pre kontraindikáciu, neznášanlivosť alebo nedostatočnú účinnosť). Klinické skúšania trvali 12 týždňov, po ktorých nasledovala 12-týždňová dvojito zaslepená extenzia. Celkovo 225 pacientov bolo liečených subkutánne podaným kanakinumabom 150 mg a 229 pacientov bolo liečených intramuskulárne podaným triamcinolónacetonidom (TA) 40 mg pri zaradení do klinického skúšania a neskôr pri výskyte nového záchvatu. Priemerný počet záchvatov dnavej artritídy počas predošlých 12 mesiacov bol 6,5. Viac ako 85 % pacientov malo sprievodné choroby vrátane hypertenzie (60 %), diabetu (15 %), ischemickej choroby srdca (12 %) a chronickej choroby obličiek v štádiu ≥ 3 (25 %). Približne u jednej tretiny zaradených pacientov (76 [33,8 %] v skupine kanakinumabu a 84 [36,7 %] v skupine triamcinolónacetonidu) bolo zdokumentované, že nemôžu (pre intoleranciu, kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď) používať NSAID ani kolchicín. Súbežnú liečbu ULT hlásilo 42 % pacientov pri zaradení do klinického skúšania.

Súbežné primárne parametre boli: (i) intenzita bolesti pri dnavej artritíde (vizuálna analógová škála, VAS) 72 hodín po podaní, a (ii) čas do prvého nového záchvatu dnavej artritídy.

V celkovej populácii v klinickom skúšaní bola intenzita bolesti po 72 hodinách štatisticky významne nižšia pri kanakinumabe 150 mg v porovnaní s triamcinolónacetonidom. Kanakinumab tiež znížil riziko ďalších záchvatov (pozri Tabuľku 5).

Výsledky účinnosti u pacientov, ktorí nemohli užívať NSAID ani kolchicín a ktorí dostávali ULT, u ktorých ULT nebola účinná alebo u ktorých bola ULT kontraindikovaná (N=101), sa zhodovali s výsledkami celkovej populácie v klinickom skúšaní, so štatisticky významným rozdielom oproti triamcinolónacetonidu pri intenzite bolesti po 72 hodinách (-10,2 mm, $p=0,0208$) a pri znížení rizika ďalších záchvatov (pomer rizika 0,39, $p=0,0047$ po 24 týždňoch).

Výsledky účinnosti v užšej podskupine obmedzenej na súčasných používateľov ULT (N=62) sú uvedené v Tabuľke 5. Liečba kanakinumabom vyvolala zmiernenie bolesti a znížila riziko ďalších záchvatov u pacientov, ktorí používali ULT a nemohli používať NSAID ani kolchicín, hoci rozdiel pozorovaný pri liečbe v porovnaní s triamcinolónacetonidom bol menej výrazný ako v celkovej populácii v klinickom skúšaní.

Tabuľka 5 Účinnosť u celkovej populácie v klinickom skúšaní a u podskupiny pacientov v súčasnosti používajúcich ULT, ktorí nemôžu používať NSAID ani kolchicín

Parameter účinnosti	Celková populácia v klinickom skúšaní; N=454	Nemožnosť používať NSAID ani kolchicín; používanie ULT N=62
Liečba záchvatov dnavej artritídy meraná ako intenzita bolesti (VAS) po 72 hodinách		
Priemerný rozdiel oproti triamcinolónacetonidu odhadovaný metódou najmenších štvorcov	-10,7	-3,8
IS	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
Hodnota p, 1-stranná	p < 0,0001*	p=0,2798
Zníženie rizika ďalších záchvatov dnavej artritídy merané ako čas do prvého nového vzplanutia (24 týždňov)		
Pomer rizika oproti triamcinolón- acetonidu	0,44	0,71
IS	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
Hodnota p, 1-stranná	p < 0,0001*	p=0,2337
* Označuje významnú hodnotu p ≤ 0,025		

Výsledky bezpečnosti ukázali zvýšenú incidenciu nežiaducich udalostí pri kanakinumabe v porovnaní s triamcinolónacetonidom, keď počas 24 týždňov akúkoľvek nežiaducu udalosť hlásilo 66 % oproti 53 % pacientov a infekciu ako nežiaducu udalosť hlásilo 20 % oproti 10 % pacientov.

Starší pacienti

Celkovo bol profil účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti kanakinumabu u starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov a vo veku < 65 rokov porovnateľný.

Pacienti, ktorí dostávajú liečbu znižujúcu urát (ULT)

V klinických skúšaní sa kanakinumab bezpečne podával s ULT. V celkovej populácii v klinickom skúšaní bol u pacientov, ktorí dostávali ULT, pri liečbe menej výrazný rozdiel v zmiernení bolesti aj znížení rizika ďalších záchvatov dnavej artritídy v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali ULT.

Imunogenita

Protilátky proti kanakinumabu sa pozorovali u približne 1,5 % pacientov liečených kanakinumabom pre CAPS, u 3 % pacientov liečených pre SJIA a u 2 % pacientov liečených pre dnú artritídu. Nezistili sa žiadne neutralizujúce protilátky. Nepozorovala sa žiadna zjavná korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Nepozorovali sa žiadne protilátky proti kanakinumabu u pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF, ktorí dostávali dávky 150 mg a 300 mg počas 16 týždňov liečby.

Pediatrická populácia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutočnil štyri výskumné pediatrické plány pre kanakinumab (pre CAPS, SJIA, FMF - HIDS/MKD a TRAPS). Táto informácia o lieku bola aktualizovaná, aby zahrnila výsledky štúdií s kanakinumabom v pediatrickej populácii.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kanakinumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre dnú artritídu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

CAPS

Absorpcia

Maximálna koncentrácia kanakinumabu v sére (C_{max}) sa dosiahla asi 7 dní po jednorazovom subkutánnom podaní 150 mg dospelým pacientom s CAPS. Priemerný terminálny polčas bol 26 dní. Priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{inf} po jednorazovej subkutánnej dávke 150 mg u typického dospelého pacienta s CAPS (70 kg) boli 15,9 $\mu\text{g/ml}$ a 708 $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$. Odhad absolútnej biologickej dostupnosti subkutánne podaného kanakinumabu bol 66 %. Parametre expozície (napr. AUC a C_{max}) sa zvyšovali úmerne dávke v rozmedzí dávok 0,30 až 10,0 mg/kg podávaných intravenóznou infúziou alebo od 150 do 600 mg subkutánnou injekciou. Predpokladané hodnoty expozície v rovnovážnom stave ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) po subkutánnom podávaní 150 mg (alebo 2 mg/kg) každých 8 týždňov boli o niečo vyššie v hmotnostnej kategórii 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) v porovnaní s hmotnostnými kategóriami < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) a > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Očakávaný pomer akumulácie bol 1,3-násobný po 6 mesiacoch subkutánneho podávania 150 mg kanakinumabu každých 8 týždňov.

Distribúcia

Kanakinumab sa viaže na sérový IL-1 beta. Distribučný objem (V_{ss}) kanakinumabu sa líšil podľa telesnej hmotnosti. U pacienta s CAPS a telesnou hmotnosťou 70 kg sa odhadol na 6,2 l.

Eliminácia

Zdanlivý klírens (CL/F) kanakinumabu sa zvyšuje s telesnou hmotnosťou. U pacienta s CAPS s telesnou hmotnosťou 70 kg sa odhadol na 0,17 l/d a u pacienta so SJIA s telesnou hmotnosťou 33 kg na 0,11 l/d. Po zohľadnení rozdielov v telesnej hmotnosti sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach kanakinumabu medzi pacientmi s CAPS a SJIA.

Po opakovanom podávaní kanakinumabu sa nezistil žiadny náznak zrýchleného klírnsu alebo zmeny farmakokinetických vlastností v závislosti od času. Po korekcii na telesnú hmotnosť sa nepozorovali žiadne farmakokinetické rozdiely v súvislosti s pohlavím alebo vekom.

TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Biologická dostupnosť sa nestanovila nezávisle u pacientov s TRAPS, HIDS/MKD a FMF. Zdanlivý klírens (CL/F) bol porovnateľný medzi populáciami s TRAPS, HIDS/MKD a FMF s telesnou hmotnosťou 55 kg (0,14 l/d) a s CAPS s telesnou hmotnosťou 70 kg (0,17 l/d). Zdanlivý distribučný objem (V/F) bol 4,96 l pri telesnej hmotnosti 55 kg.

Po opakovanom subkutánnom podávaní 150 mg každé 4 týždne bola minimálna koncentrácia kanakinumabu v 16. týždni (C_{min}) odhadovaná na $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. Odhadovaný rovnovážny stav AUC_{tau} bol $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Biologická dostupnosť sa nestanovila nezávisle u pacientov so SJIA. Zdanlivý klírens na kg telesnej hmotnosti (CL/F na kg) bol porovnateľný medzi populáciami so SJIA a s CAPS (0,004 l/d na kg). Zdanlivý distribučný objem na kg (V/F na kg) bol 0,14 l/kg. Malé množstvo farmakokinetických údajov (PK) u pacientov s AOSD naznačujú podobné PK kanakinumabu v porovnaní s pacientami so SJIA a inými populáciami pacientov.

Po opakovanom podávaní 4 mg/kg každé 4 týždne pacientom so SJIA bol pomer akumulácie kanakinumabu 1,6-násobný. Rovnovážny stav sa dosiahol po 110 dňoch. Celkové predpokladané priemerné ($\pm SD$) hodnoty boli pre $C_{min,ss}$ $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $C_{max,ss}$ $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ a AUC_{ss4w} $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

AUC_{ss4w} bola vo vekovej skupine 2-3 roky 692 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$, 4-5 rokov 615 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$, 6-11 rokov 707 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ a 12-19 rokov 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$. Po stratifikácii podľa telesnej hmotnosti sa pozoroval nižší (30-40 %) medián expozície pre $C_{\min,ss}$ (11,4 oproti 19 $\mu\text{g}/\text{ml}$) a AUC_{ss} (594 oproti 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) pre kategóriu nižšej telesnej hmotnosti (≤ 40 kg) oproti kategórii vyššej telesnej hmotnosti (> 40 kg).

Na základe analýzy populačného farmakokinetického modelovania bola farmakokinetika kanakinumabu u mladých dospelých pacientov so SJIA vo veku 16 až 20 rokov podobná ako u pacientov mladších ako 16 rokov. Predpokladané expozície kanakinumabu v rovnovážnom stave pri veľkosti dávky 4 mg/kg (maximálne 300 mg) boli porovnateľné u pacientov nad 20 rokov a u pacientov so SJIA mladších ako 20 rokov.

Populácia s dnovou artritídou

Biologická dostupnosť u pacientov s dnovou artritídou sa nezávisle nestanovila. Zdanlivý klírens na kg telesnej hmotnosti (CL/F na kg) bol porovnateľný medzi populáciami s dnovou artritídou a s CAPS (0,004 l/deň/kg). Priemerná expozícia u typického pacienta s dnovou artritídou (93 kg) po jednorazovej subkutánnej dávke 150 mg (C_{\max} : 10,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{deň}/\text{ml}$) bola nižšia ako u typického pacienta s CAPS s telesnou hmotnosťou 70 kg (15,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 708 $\mu\text{g}\cdot\text{deň}/\text{ml}$). Zhoduje sa to s pozorovaným zvyšovaním CL/F s telesnou hmotnosťou.

Očakávaný pomer akumulácie bol 1,1-násobný po subkutánnom podávaní 150 mg kanakinumabu každých 12 týždňov.

Pediatrická populácia

Maximálne koncentrácie kanakinumabu u pediatrických pacientov vo veku 4 rokov a starších sa dosiahli medzi 2. a 7. dňom (T_{\max}) po jednorazovom subkutánnom podaní 150 mg alebo 2 mg/kg kanakinumabu. Terminálny polčas bol v rozmedzí 22,9 až 25,7 dní, čo je podobné farmakokinetickým vlastnostiam pozorovaným u dospelých. Na základe analýzy populačného farmakokinetického modelovania bola farmakokinetika kanakinumabu u detí vo veku 2 až < 4 roky podobná ako u pacientov vo veku 4 roky a starších. Odhaduje sa, že rýchlosť subkutánnej absorpcie klesá s vekom a zdá sa, že je najvyššia u najmladších pacientov. V súlade s tým bol T_{\max} kratší (3,6 dní) u mladších pacientov so SJIA (2-3 roky) v porovnaní so staršími pacientmi so SJIA (12-19 rokov; T_{\max} 6 dní). Biologická dostupnosť (AUC_{ss}) nebola ovplyvnená.

Ďalšia analýza farmakokinetiky ukázala, že farmakokinetika kanakinumabu u 6 pediatrických pacientov s CAPS mladších ako 2 roky bola podobná ako farmakokinetika u pediatrických pacientov vo veku 2-4 roky. Na základe analýzy populačného farmakokinetického modelovania boli očakávané expozície po dávke 2 mg/kg porovnateľné vo všetkých pediatrických vekových skupinách pri CAPS, ale boli približne o 40 % nižšie u pediatrických pacientov s veľmi nízkou telesnou hmotnosťou (napr. 10 kg) v porovnaní s dospelými pacientmi (dávka 150 mg). Zhoduje sa to s pozorovaniami vyššej expozície u pacientov s CAPS v skupinách vyššej telesnej hmotnosti.

Pri TRAPS, HIDS/MKD a FMF boli parametre expozície (minimálne koncentrácie) porovnateľné vo všetkých vekových skupinách od 2 do < 20 rokov po subkutánnom podaní kanakinumabu 2 mg/kg každé 4 týždne.

Farmakokinetické vlastnosti sú podobné u pediatrických populácií s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a SJIA.

Starší pacienti

Rozdiel farmakokinetických parametrov na základe klírensu alebo distribučného objemu sa nepozoroval medzi staršími pacientmi a dospelými pacientmi vo veku < 65 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií skríženej reaktivity, toxicity po opakovanom podávaní, imunotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Formálne štúdie karcinogenity s kanakinumabom sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Histidín
Monohydrát histidíniumpulchloridu
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčný roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórobutylová guma s laminátovou vrstvou) a odtrhávacím „flip/off“ uzáverom (hliník).

Balenia obsahujúce 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ilaris 150 mg/ml injekčný roztok sa dodáva v jednorazovej liekovke na individuálne použitie.

Pokyny na podanie

Nechajte injekčnú liekovku zohriať na izbovú teplotu pred podaním injekcie. Roztok má byť prakticky bez viditeľných častíc a číry až opalizujúci. Roztok má byť bezfarebný alebo môže mať slabé hnedožlté sfarbenie. Pomocou ihly s veľkosťou 18 G alebo 21 G x 2 palce (alebo podobnou ihlou, ako je dostupná na trhu) a 1 ml injekčnej striekačky opatrne odoberte požadovaný objem v závislosti od dávky, ktorá sa má podať. Po odobratí požadovaného objemu znova nasad'ite kryt na ihlu a odstráňte ihlu na odobratie roztoku z injekčnej striekačky a nasad'ite ihlu 27 G x 0,5 palca (alebo podobnú ihlu, ako je dostupná na trhu), aby ste roztok ihneď subkutánne injikovali.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/564/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. október 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. jún 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Prášok na injekčný roztok

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Injekčný roztok

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) zabezpečí, aby pred uvedením lieku na trh všetci lekári, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať/používať Ilaris, dostali balík informácií pre lekára, ktorý bude obsahovať nasledovné:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Karta s pripomenutiami pre pacienta

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok
kanakinumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg kanakinumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj sacharózu, histidín, monohydrát histidíniomchloridu, polysorbát 80.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na podkožné použitie.

Na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Rekonštituovaný roztok je najlepšie použiť okamžite, avšak možno ho použiť do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/09/564/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ilaris 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok
kanakinumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg kanakinumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj sacharózu, histidín, monohydrát histidínumchloridu, polysorbát 80.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

Multibalenie: 4 (4x1) injekčné liekovky.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.
Na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Rekonštituovaný roztok je najlepšie použiť okamžite, avšak možno ho použiť do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/09/564/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ilaris 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok
kanakinumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg kanakinumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj sacharózu, histidín, monohydrát histidíniomchloridu, polysorbát 80.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na podkožné použitie.

Na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Rekonštituovaný roztok je najlepšie použiť okamžite, avšak možno ho použiť do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/09/564/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ilaris 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok
kanakinumab
s.c. po rozpustení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

150 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Ilaris 150 mg/ml injekčný roztok
kanakinumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg kanakinumabu v 1 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj manitol, histidín, monohydrát histidíniūmchloridu, polysorbát 80, vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na podkožné použitie

Na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite ihneď po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/09/564/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ilaris 150 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ilaris 150 mg/ml injekcia
kanakinumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok kanakinumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ilaris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ilaris
3. Ako používať Ilaris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ilaris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ilaris a na čo sa používa

Čo je Ilaris

Ilaris obsahuje liečivo kanakinumab, monoklonálnu protilátku, ktorá patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory interleukínu. Blokuje aktivitu látky označovanej ako interleukín-1 beta (IL-1 beta) v tele, ktorá sa v nadmernom množstve vyskytuje pri zápalových ochoreniach.

Na čo sa Ilaris používa

Ilaris sa používa na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- syndrómy periodickej horúčky:
 - periodické syndrómy súvisiace s kryopyrínom (CAPS),
 - periodický syndróm asociovaný s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (TRAPS),
 - syndróm hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/deficitu mevalonátkinázy (MKD),
 - familiárna stredomorská horúčka (FMF).
- Stillova choroba vrátane Stillovej choroby s nástupom ochorenia v dospelosti (AOSD) a systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (SJIA)
- dnava artritída

Viac informácií o každom z týchto ochorení je uvedené nižšie.

Syndrómy periodickej horúčky

Ilaris sa používa u dospelých a detí vo veku 2 roky a starších na liečbu nasledujúcich ochorení:

- periodické syndrómy súvisiace s kryopyrínom (CAPS) – ide o skupinu autoinflamačných ochorení, medzi ktoré patrí:
 - Muckleov-Wellsov syndróm (MWS),
 - multisystémová zápalová choroba novorodencov (NOMID), označovaná aj chronický neurologický, kožný a kĺbový syndróm u detí (CINCA),
 - ťažké formy familiárneho chladového autoinflamačného syndrómu (FCAS) / familiárnej chladovej urtikárie (FCU), prejavujúcej sa príznakmi a prejavmi presahujúcimi kožný exantém (vyrážka) typu urtikárie (žihľavky) vyvolanej chladom.
- periodický syndróm asociovaný s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (TRAPS)
- syndróm hyperimmunoglobulinémie D (HIDS), tiež známy ako deficit mevalonátkinázy (MKD)
- familiárna stredomorská horúčka (FMF): Ilaris sa používa na liečbu FMF. Ilaris sa môže používať spolu s kolchicínom, ak je to vhodné.

U pacientov so syndrómami periodickej horúčky (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF) telo tvorí príliš veľa IL-1 beta. Môže to spôsobiť horúčku, bolesť hlavy, únavu, kožné vyrážky alebo bolestivé kĺby a svaly. Blokovanie aktivity IL-1 beta môže Ilaris zmierniť tieto prejavy ochorenia.

Stillova choroba

Ilaris sa používa u dospelých, dospievajúcich a detí na liečbu aktívnej Stillovej choroby vrátane Stillovej choroby s nástupom ochorenia v dospelosti (AOSD) a systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (SJIA) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ak iné druhy liečby u nich dostatočne neúčinkovali. Ilaris sa môže používať samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom.

Stillova choroba vrátane SJIA a AOSD je zápalové ochorenie, ktoré môže spôsobovať bolesť, opuch a zápal jedného alebo viacerých kĺbov, ako aj vyrážky a horúčku. V zápale pri Stillovej chorobe zohráva významnú úlohu bielkovina podporujúca zápal, nazývaná IL-1 beta. Ilaris blokuje aktivitu IL-1 beta, čo môže zmierniť prejavy a príznaky Stillovej choroby.

Dnavá artritída

Ilaris sa používa u dospelých na liečbu príznakov častých záchvatov dnavej artritídy, ak iné druhy liečby dostatočne neúčinkovali.

Dnavá artritída je spôsobená tvorbou kryštálov urátu. Tieto kryštály vyvolávajú nadmernú tvorbu IL-1 beta, čo môže zase viesť k náhlejšej, silnej bolesti, sčerveneniu, teplu a opuchu kĺbu (označované ako záchvat dnavej artritídy). Zablokovaním aktivity IL-1 beta môže Ilaris viesť k zmierneniu týchto príznakov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ilaris

Nepoužívajte Ilaris

- ak ste alergický na kanakinumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte alebo máte podozrenie, že máte aktívnu a závažnú infekciu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Ilaris, obráťte sa na svojho lekára, ak sa vás týka niečo z uvedeného:

- ak práve máte infekciu, alebo ste v minulosti mali opakujúce sa infekcie, alebo máte ochorenie, napríklad nízky počet bielych krviniek, ktoré u vás zvyšuje pravdepodobnosť vzniku infekcie.
- ak máte alebo ste niekedy mali tuberkulózu alebo priamy kontakt s osobou s aktívnou infekciou tuberkulózy. Váš lekár si môže pomocou osobitného testu overiť, či máte tuberkulózu.
- ak máte príznaky poruchy funkcie pečene, napríklad žltá koža a oči, nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavo sfarbený moč a svetlo sfarbená stolica.
- ak potrebujete preventívne očkovanie. Odporúča sa, aby ste sa počas liečby Ilarisom vyhýbali typu očkovacej látky označovanej živá vakcína (pozri aj „Iné lieky a Ilaris“).

Ihneď kontaktujte svojho lekára

- ak sa u vás po použití lieku Ilaris niekedy vyskytla netypická rozšírená vyrážka alebo odlupovanie kože.
Závažná kožná reakcia, DRESS (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, reaction with eosinophilia and systemic symptoms) bola zriedkavo hlásená v súvislosti s liečbou liekom Ilaris, hlavne u pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou (SJIA). Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete netypickú rozšírenú vyrážku, ktorá sa môže objaviť spolu s vysokou telesnou teplotou a zväčšenými lymfatickými uzlinami.

Stillova choroba

- U pacientov so Stillovou chorobou sa môže vyvinúť porucha nazývaná syndróm aktivácie makrofágov (MAS), ktorá môže ohroziť život. Lekár u vás bude sledovať možné spúšťacie faktory MAS, ktoré zahŕňajú infekcie a opätovné zhoršenie Stillovej choroby (vzplanutie).

Deti a dospievajúci

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a SJIA:** Ilaris sa môže používať u detí vo veku 2 rokov a starších.
- **Dnavá artritída:** Ilaris sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Ilaris

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

- Živé vakcíny: Odporúča sa, aby ste sa počas liečby Ilarisom vyhýbali očkovaniu typom vakcíny, označovanej ako „živá vakcína“. Váš lekár si možno bude chcieť overiť, aké očkovania ste v minulosti dostali, a podať vám ešte pred začiatkom liečby Ilarisom očkovacie látky, ktoré vám chýbajú. Ak potrebujete očkovanie živou vakcínou po začatí liečby Ilarisom, poraďte sa so svojím lekárom. Živá vakcína sa má podávať za normálnych okolností 3 mesiace po poslednej injekcii Ilarisu a 3 mesiace pred ďalšou injekciou.
- Lieky označované ako inhibítory faktora nekrotizujúceho nádory (TNF) (napríklad etanercept, adalimumab alebo infliximab). Používajú sa najmä pri reumatických a autoimunitných chorobách. Nemajú sa používať s Ilarisom, pretože môžu zvýšiť riziko infekcií.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

- Odporúča sa zabrániť otehotneniu, preto musíte používať vhodnú antikoncepciu počas používania Ilarisu a najmenej 3 mesiace po poslednom podaní Ilarisu. Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste tehotná, ak si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete mať dieťa. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách používania Ilarisu počas tehotenstva.
- Ak ste dostali kanakinumab počas tehotenstva, je dôležité, aby ste informovali detského lekára alebo zdravotnú sestru pred akýmkoľvek očkovaním vášho dieťaťa. Vaše dieťa nemá dostať živé vakcíny až do najmenej 16 týždňov po tom, ako ste dostali vašu poslednú dávku kanakinumabu pred pôrodom.
- Nie je známe, či Ilaris prechádza do ľudského mlieka. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách používania Ilarisu predtým, ako budete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liečba Ilarisom môže vyvolať pocit, že sa s vami krúti okolie (závraty alebo vertigo), alebo ťažkú únavu (pocit slabosti). Môže to zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje. Ak pocítite závraty alebo únavu, nevedzte vozidlo, neobsluhujte stroje a nepoužívajte nástroje, kým sa opäť nebudete cítiť normálne.

3. Ako používať Ilaris

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Skôr ako začnete používať alebo vám podajú Ilaris, informujte svojho lekára o svojom ochorení a akýchkoľvek príznakoch (pozri časť 2). Lekár môže rozhodnúť o oddialení alebo prerušení liečby, ale len ak to bude potrebné.

Ilaris je určený na podkožné použitie. Znamená to, že sa vpichuje krátkou ihlou do tukového tkaniva tesne pod kožou.

Ak máte dnavú artritídu, na vašu liečbu bude dohliadať lekár so špeciálnym zaškolením. Injekciu Ilarisu má podať iba zdravotnícky pracovník.

Ak máte CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF alebo Stillovu chorobu (AOSD alebo SJIA), po náležitom zaškolení si môžete sám podávať injekcie Ilarisu, alebo vám ich môže podávať váš opatrovateľ.

Koľko Ilarisu použiť

Periodické syndrómy súvisiace s kryopyrínom (CAPS)

Odporúčaná začiatková dávka Ilarisu je:

- *Dospelí a deti vo veku 4 roky a staršie*
 - 150 mg u pacientov, ktorí majú hmotnosť viac ako 40 kg
 - 2 mg/kg u pacientov, ktorí majú hmotnosť medzi 15 kg a 40 kg
 - 4 mg/kg u pacientov, ktorí majú hmotnosť medzi 7,5 kg a menej ako 15 kg

Deti vo veku 2 alebo 3 roky

- 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou 7,5 kg a vyššou

Ilaris sa podáva každých 8 týždňov injekciou ako jednorazová dávka.

- Ak vaša odpoveď na liečbu nebola postačujúca po 7 dňoch, váš lekár vám môže podať ďalšiu dávku 150 mg alebo 2 mg/kg.
- Ak bude potom vaša odpoveď na druhú dávku postačujúca, vaša liečba bude pokračovať s dávkou 300 mg alebo 4 mg/kg každých 8 týždňov.
- Ak vaša odpoveď na druhú dávku nebude postačujúca, môže sa podať tretia dávka Ilarisu 300 mg alebo 4 mg/kg.
- Ak vaša odpoveď na tretiu dávku bude postačujúca, vaša liečba bude pokračovať s dávkou 600 mg alebo 8 mg/kg každých 8 týždňov.

U detí, ktoré dostali začiatočnú dávku 4 mg/kg a po 7 dňoch nebola ich odpoveď na liečbu postačujúca, lekár môže podať druhú dávku 4 mg/kg. Ak je po nej odpoveď na liečbu u dieťaťa postačujúca, v liečbe sa môže pokračovať s dávkou 8 mg/kg každých 8 týždňov.

Periodický syndróm asociovaný s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (TRAPS), syndróm hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/deficit mevalonátkinázy (MKD) a familiárna stredomorská horúčka (FMF)

Odporúčaná začiatočná dávka Ilarisu je:

- *Dospelí a deti vo veku 2 roky a staršie*
 - 150 mg u pacientov, ktorí majú hmotnosť viac ako 40 kg
 - 2 mg/kg u pacientov, ktorí majú hmotnosť medzi 7,5 kg a menej ako 40 kg

Ilaris sa podáva každé 4 týždne injekciou ako jednorazová dávka.

- Ak vaša odpoveď na liečbu nebola postačujúca po 7 dňoch, lekár vám môže podať ďalšiu dávku 150 mg alebo 2 mg/kg.
- Ak bude potom vaša odpoveď na liečbu postačujúca, vaša liečba bude pokračovať s dávkou 300 mg alebo 4 mg/kg každé 4 týždne.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Odporúčaná dávka Ilarisu u pacientov so Stillovou chorobou s telesnou hmotnosťou 7,5 kg a vyššou je 4 mg/kg (najviac 300 mg). Ilaris sa podáva ako injekcia každé 4 týždne ako jednorazová dávka.

Dnavá artritída

Lekár sa s vami porozpráva o potrebe začať alebo upraviť liečbu znižujúcu urát, aby sa znížila hladina kyseliny močovej vo vašej krvi.

Odporúčaná dávka Ilarisu pre dospelých pacientov s dnovou artritídou je 150 mg podávaných ako jednorazová dávka v čase záchvatu dnavej artritídy.

Ak potrebujete ďalšiu liečbu Ilarisom a posledná dávka vám zmiernila bolesť, musíte počkať najmenej 12 týždňov, kým dostanete ďalšiu dávku.

Ako si sám podávať injekcie Ilarisu alebo ako podávať injekcie Ilarisu pacientovi

Ak ste pacient s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF alebo Stillovou chorobou (AOSD alebo SJIA), alebo opatrovatel' pacienta s jedným z týchto ochorení, môžete injekcie Ilarisu podávať sami po náležitom zaškolení o správnom spôsobe podania.

- Pacient alebo opatrovatel' a lekár majú spoločne rozhodnúť, kto bude podávať injekcie Ilarisu.
- Lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako podávať injekcie Ilarisu.
- Nepokúšajte sa sám podať injekciu, ak ste neboli náležite zaškolený, alebo ak si nie ste istý, ako to urobiť.
- Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok sa dodáva v jednorazovej liekovke na individuálne použitie
- Nikdy znovu nepoužite zbytok roztoku.

Pokyny o tom, ako podávať injekcie Ilarisu, si prečítajte v časti „Pokyny na použitie“ na konci tejto písomnej informácie pre používateľa. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ako dlho používať Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF alebo Stillova choroba (AOSD alebo SJIA):** V používaní Ilarisu pokračujte tak dlho, ako vám povie lekár.
- **Dnavá artritída:** Ak máte záchvat dnavej artritídy, podajú vám jednu dávku Ilarisu. Ak sa u vás vyskytne ďalší záchvat, lekár môže zväziť, či sa vám podá ďalšia dávka Ilarisu, ale nie skôr ako 12 týždňov od predošlej dávky.

Ak použijete viac Ilarisu, ako máte

Ak omylom použijete viac Ilarisu, ako je odporúčaná dávka, nie je pravdepodobné, že to bude mať vážne následky, ale čo najskôr o tom informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Ilaris

Ak máte CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF alebo Stillovu chorobu (AOSD alebo SJIA) a zabudli ste si podať dávku Ilarisu, ďalšiu dávku si vpichnete hneď, ako si spomeniete. Potom sa porozprávajte s lekárom, kedy máte použiť ďalšiu dávku. Potom si aj naďalej podávajte injekcie v odporúčaných intervaloch, tak ako predtým.

Ak prestanete používať Ilaris

Ukončenie liečby Ilarisom môže spôsobiť zhoršenie vášho stavu. Neprestaňte používať Ilaris, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených nižšie:

- Horúčka trvajúca viac ako 3 dni alebo akékoľvek iné príznaky, ktoré môžu naznačovať závažnú infekciu. Tieto zahŕňajú triašku, zimnicu, nevoľnosť, stratu chuti do jedenia, bolesti v tele, obvyčajne v spojení s náhlým nástupom choroby, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, kašeľ, hlien, bolesť na hrudi, ťažkosti s dýchaním, bolesť ucha, dlhodobú bolesť hlavy alebo ohraničené sčervenanie, pocit tepla alebo opuch kože alebo zápal spojivového tkaniva (celulitída). Môžu to byť prejavy závažnej infekcie, neobvyklej infekcie (oportúnna infekcia) alebo môžu súvisieť s nízkym počtom bielych krviniek (označuje sa ako leukopénia alebo neutropénia). Lekár vám možno bude pravidelne vyšetrovať krv, ak to bude považovať za potrebné.
- Alergické reakcie s vyrážkami a svrbením a možnou žihľavkou, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, závraty, neobvyčajné uvedomovanie si tepu srdca (búšenie srdca, palpitácie) alebo nízky krvný tlak.

Ostatné vedľajšie účinky Ilarisu zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- Infekcie akéhokoľvek druhu. Tie môžu zahŕňať:
 - Infekcie dýchacích ciest, ako je infekcia hrudníka, chrípka, bolesť hrdla, nádcha, upchatý nos, kýchanie, pocit tlaku alebo bolesti v lícach alebo v čele s horúčkou alebo bez nej (pneumónia, bronchitída, chrípka, sínusitída, rinitída, faryngitída, tonzilitída, nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest).
 - Iné infekcie, ako je infekcia ucha, infekcia kože (celulitída), bolesť žalúdka a nutkanie na vracanie (gastroenteritída) a bolestivé a časté močenie s horúčkou alebo bez nej (infekcia močového traktu).
- Bolesť hornej časti brucha.
- Bolesť kĺbov (artralgia).
- Pokles počtu bielych krviniek (leukopénia).
- Abnormálne výsledky testov funkcie obličiek (pokles obličkového klírensu kreatinínu, proteinúria).
- Reakcia v mieste podania injekcie (ako sčervenanie, opuch, pocit tepla a svrbenie).

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- Kandidóza – vaginálna kvasinková infekcia (vulvovaginálna kandidóza).
- Závraty, pocit, že sa vám krúti hlava (závraty alebo vertigo).
- Bolesť chrbta alebo svalov.
- Pocit slabosti alebo ťažkej únavy (únava, asténia).
- Pokles počtu bielych krviniek, ktoré pomáhajú zabrániť infekcii (neutropénia).
- Abnormálne hladiny triacylglycerolov v krvi (porucha metabolizmu tukov).
- Abnormálne výsledky funkčných testov pečene (zvýšené aminotransferázy) alebo vysoká hladina bilirubínu v krvi, so zožltnutím kože a očí alebo bez neho (hyperbilirubinémia).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- Pálenie záhy (gastroezofágová refluxná choroba).
- Pokles počtu krvných buniek, ktoré pomáhajú zabrániť krvácaniu (krvné doštičky).

Ak si všimnete ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárovi vášho dieťaťa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ilaris

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v chladničke (2°C°–8°C). Neuchovávať v mrazničke.
- Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Liek sa má použiť bezprostredne po miešaní (príprave). Ak sa nepoužije ihneď, roztok sa má uchovávať v chladničke (2°C°–8°C) a má sa použiť do 24 hodín.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry až opalizujúci (slabo zakalený), alebo že obsahuje pevné častice.
- Všetok nepoužitý liek sa musí zlikvidovať po injekčnom podaní dávky.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ilaris obsahuje

- Liečivo je kanakinumab. Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 150 mg kanakinumabu. Po rekonštitúcii (rozpustení) obsahuje každý ml roztoku 150 mg kanakinumabu.
- Ďalšie zložky sú: sacharóza, histidín, monohydrát histidíniumchloridu, polysorbát 80.

Ako vyzerá Ilaris a obsah balenia

- Ilaris sa dodáva ako prášok na injekčný roztok (150 mg v 6 ml sklenej injekčnej liekovke).
- Prášok je biely.
- Ilaris je dostupný v baleniach obsahujúcich jednu liekovku, alebo v multibaleniach tvorených štyrmi prechodnými baleniami, z ktorých každé obsahuje jednu liekovku. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Τάτο πρίσωννά ίνφωμάκία βολά νάποσλεδυ άκτουάκίζωνά ν

Άλσίο ζδρσίε ίνφωμάκίί

Ποδρβόνέ ίνφωμάκίε ο τόντο λίκου σί δόστυπνέ νά ίντερνέτουεβ στράνκε Ευρόπσεκ άγέντούρυ πρε λίκυ
<http://www.ema.europa.eu>

Pokyny na použitie prášku na injekčný roztok Ilaris

Pamätajte, prosím, že príprava injekcie trvá asi 30 minút.

Pozrite si aj časť 3, „Ako si sám podávať injekcie Ilarisu alebo ako podať injekciu Ilarisu pacientovi“.

Prečítajte si všetky tieto pokyny skôr, ako začnete.

Náležitá príprava

- Nájdiť čisté miesto, na ktorom si pripravíte a podáte injekciu.
- Umyte si ruky mydlom a vodou.
- Skontrolujte dátumy expirácie na liekovke a injekčných striekačkách. Nepoužite ich po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Vždy používajte nové, neotvorené ihly a injekčné striekačky. Nedotýkajte sa ihiel a hornej časti liekoviek.

Pripravte si všetko potrebné

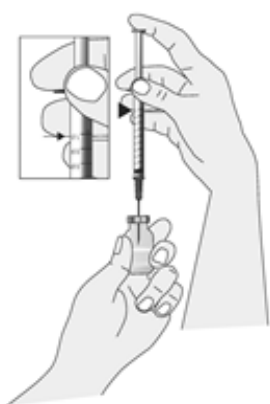
Balenie obsahuje

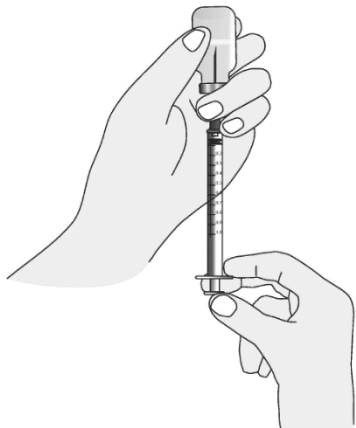


- jedna injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok Ilaris (uchovávať v chladničke)


Balenie neobsahuje

- jedna injekčná liekovka (alebo ampulka) sterilnej vody na injekciu („voda“) (pri izbovej teplote)
- jedna 1,0 ml injekčná striekačka
- jedna ihla 18 G x 2 palce (50 mm) na rozpustenie prášku („prenosová ihla“)
- jedna ihla 27 G x 0,5 palca (13 mm) na podanie injekcie („injekčná ihla“)
- tampóny napustené alkoholom
- čisté, suché bavlnené tampóny
- náplast
- nádoba na riadnu likvidáciu použitých injekčných ihiel, striekačiek a liekoviek (nádoba na ostré predmety)

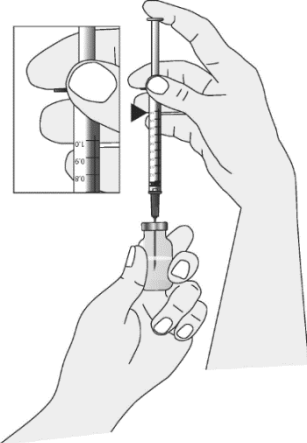
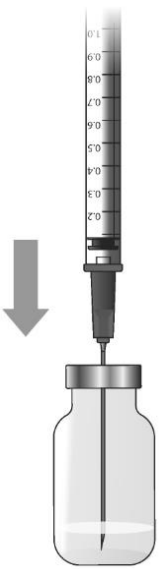
Miešanie Ilarisu

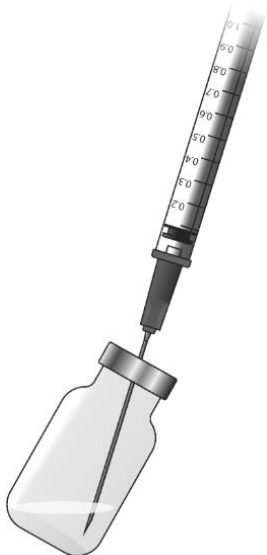
	<ol style="list-style-type: none">1. Z liekoviek s Ilarisom a vodou odstráňte uzávery. Nedotýkajte sa zátok liekoviek. Zátky očistite tampónom napusteným alkoholom.2. Otvorte obaly, v ktorých je injekčná striekačka a prenosová ihla (50 mm ihla) a ihlu nasadíte na striekačku.3. Opatrne stiahnite kryt z prenosovej ihly a odložte ho nabok. Piest úplne vytiahnite až po značku 1,0 ml, čím naplníte striekačku vzduchom. Ihlu vsuňte do liekovky s vodou cez stred gumenej zátky.4. Piest zľahka stlačte úplne nadol, až kým je v liekovke vzduch.
---	---

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Liekovku so striekačkou obráťte dnom nahor a zdvihnite do úrovne očí. 6. Overte si, či je hrot prenosovej ihly ponorený do vody a piest striekačky pomaly ťahajte nadol, trochu za značku 1,0 ml. Ak v striekačke uvidíte bubliny, odstráňte ich podľa pokynov zdravotníckeho pracovníka alebo lekárnika. 7. Overte si, či je v striekačke 1,0 ml vody, potom ihlu vyberte z liekovky. (V liekovke zostane zvyšok vody.)
	<ol style="list-style-type: none"> 8. Prenosovú ihlu vsuňte do liekovky s práškom Ilaris cez stred zátky, pričom dávajte pozor, aby ste sa nedotkli ihly alebo zátky. Do liekovky obsahujúcej prášok Ilaris pomaly vstrieňte vodu. 9. Prenosovú ihlu opatrne vytiahnite z liekovky a ihlu opäť uzavrite krytom podľa pokynov lekára alebo lekárnika.
	<ol style="list-style-type: none"> 10. Pomaly otáčajte (nepotriasajte) liekovku v približne 45-stupňovom uhle počas približne 1 minúty bez toho, aby ste sa dotkli gumenej zátky. Nechajte stáť 5 minút.



	<ol style="list-style-type: none"> 11. Teraz liekovku pomaly desať rás obráťte zhora nadol a späť, pričom opäť dávajte pozor, aby ste sa nedotkli gumenej zátky. 12. Nechajte stáť asi 15 minút pri izbovej teplote, aby ste získali číry až opalizujúci roztok. Nepotriasajte. Nepoužite roztok, ak sú v ňom prítomné pevné častice. 13. Overte si, či je všetok roztok na dne liekovky. Ak na zátke zostávajú kvapky, poklopte z boku na liekovku, aby ste ich odstránili. Roztok má byť číry až opalizujúci a nemá obsahovať viditeľné častice. Roztok má byť bezfarebný alebo môže mať slabé hnedožlté sfarbenie. <ul style="list-style-type: none"> - Ak sa roztok nepoužije ihneď po miešaní, má sa uchovávať v chladničke (2°C až 8°C) a použiť do 24 hodín.
---	--

Príprava injekcie


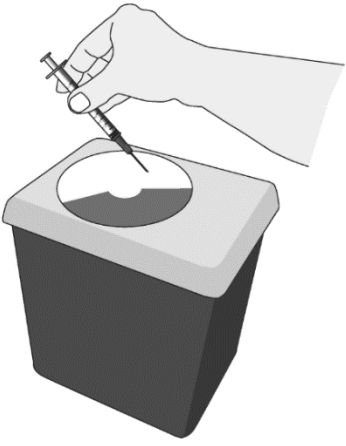
	<ol style="list-style-type: none"> 14. Gumenú zátku liekovky obsahujúcej roztok Ilarisu očistite novým tampónom napusteným alkoholom. 15. Z prenosovej ihly opäť stiahnite kryt. Piest striekačky stiahnite úplne nadol až po značku 1,0 ml, čím naplníte striekačku vzduchom. Ihlu striekačky vsuňte do liekovky s roztokom Ilarisu cez stred gumenej zátky. V tejto chvíli nemá byť ihla v tekutine. Piest zľahka stlačte úplne nadol, až sa do liekovky vstriečne všetok vzduch. Vzduch nevstriečnite do tekutiny.
	<ol style="list-style-type: none"> 16. Neotáčajte liekovku so striekačkou dnom nahor, liekovka má zostať vo zvislej polohe. Ihlu do liekovky úplne zasunúť, až dosiahne dolný okraj.

	<ol style="list-style-type: none"> 17. Liekovku nakloňte, aby bolo isté, že sa do striekačky odoberie požadované množstvo roztoku. 18. POZNÁMKA: Požadované množstvo závisí od dávky, ktorá sa má podávať. Váš lekár vás poučí, aké je správne množstvo pre vás. 19. Pomaly potiahnite piest až po určenú značku (množstvo, ktoré sa má podať), čím naplníte striekačku roztokom Ilarisu. Ak sú v striekačke vzduchové bubliny, odstráňte ich podľa pokynov lekára. Uistite sa, že je v striekačke správne množstvo roztoku. 20. Vytiahnite striekačku a ihlu z liekovky. (V liekovke môže ostať zvyšok roztoku.) Prenosovú ihlu opäť uzavrite krytom podľa pokynov lekára alebo lekárnika. Prenosovú ihlu odstráňte zo striekačky. Prenosovú ihlu zahodte do nádoby na ostré predmety. 21. Otvorte obal, v ktorom je injekčná ihla a ihlu nasadte na striekačku. Striekačku odložte nabok.
---	---

Podanie injekcie

	<ol style="list-style-type: none"> 22. Vyberte si miesto podania injekcie na hornej časti stehna, na bruchu, hornej časti ramena alebo zadku. Nepoužite miesto, na ktorom sú vyrážky alebo porušená koža, podliatina alebo hrčky. Nepodávajte do zjazvenej kože, pretože to môže znamenať, že nedostanete všetok liek. Vyhnite sa podaniu do žily. 23. Miesto vpichu očistite novým tampónom napusteným alkoholom. Nechajte miesto uschnúť. Stiahnite kryt z injekčnej ihly. 24. Kožný záhyb v mieste podania zľahka potiahnite nahor. Injekčnú striekačku držte v 90-stupňovom uhle a jedným spojitým pohybom vtlačte celú ihlu priamo nadol do kože.
	<ol style="list-style-type: none"> 25. Celú ihlu držte v koži a pomaly stláčajte piest striekačky nadol až do vyprázdnenia valca striekačky. Stlačenú kožu uvoľnite a ihlu rovno vytiahnite. Ihlu a striekačku zlikvidujte v nádobe na ostré predmety bez toho, aby ste na ihlu opäť nasadili kryt alebo ju odstránili zo striekačky.

Po injekcii

	<p>26. Miesto vpichu nešúchajte. Ak sa objaví krvácanie, priložte na postihnuté miesto čistý, suchý bavlnený tampón a zľahka ho pritláčajte 1 až 2 minúty, alebo do zastavenia krvácania. Potom nalepte náplast'.</p>
	<p>27. Ihly a striekačky bezpečne zlikvidujte v nádobe na ostré predmety podľa pokynov lekára alebo lekárnik. Striekačky alebo ihly nikdy znovu nepoužite.</p> <p>28. Podľa pokynov lekára alebo lekárnik riadne zlikvidujte liekovky obsahujúce (prípadný) zvyšok vody alebo roztoku Ilarisu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.</p> <p>Nádobu na ostré predmety uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.</p> <p>Zlikvidujte ju podľa pokynov lekára alebo lekárnik.</p>

Písomná informácia pre používateľa

Ilaris 150 mg/ml injekčný roztok kanakinumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ilaris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ilaris
3. Ako používať Ilaris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ilaris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ilaris a na čo sa používa

Čo je Ilaris

Ilaris obsahuje liečivo kanakinumab, monoklonálnu protilátku, ktorá patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory interleukínu. Blokuje aktivitu látky označovanej ako interleukín-1 beta (IL-1 beta) v tele, ktorá sa v nadmernom množstve vyskytuje pri zápalových ochoreniach.

Na čo sa Ilaris používa

Ilaris sa používa na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- syndrómy periodickej horúčky:
 - periodické syndrómy súvisiace s kryopyrínom (CAPS),
 - periodický syndróm asociovaný s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (TRAPS),
 - syndróm hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/deficitu mevalonátkinázy (MKD),
 - familiárna stredomorská horúčka (FMF).
- Stillova choroba vrátane Stillovej choroby s nástupom ochorenia v dospelosti (AOSD) a systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (SJIA)
- dnava artritída

Viac informácií o každom z týchto ochorení je uvedené nižšie.

Syndrómy periodickej horúčky

Ilaris sa používa u dospelých a detí vo veku 2 roky a starších na liečbu nasledujúcich ochorení:

- periodické syndrómy súvisiace s kryopyrínom (CAPS) – ide o skupinu autoinflamačných ochorení, medzi ktoré patrí:
 - Muckleov-Wellsov syndróm (MWS),
 - multisystémová zápalová choroba novorodencov (NOMID), označovaná aj chronický neurologický, kožný a kĺbový syndróm u detí (CINCA),
 - ťažké formy familiárneho chladového autoinflamačného syndrómu (FCAS) / familiárnej chladovej urtikárie (FCU), prejavujúcej sa príznakmi a prejavmi presahujúcimi kožný exantém (vyrážka) typu urtikárie (žihľavky) vyvolanej chladom.
- periodický syndróm asociovaný s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (TRAPS)
- syndróm hyperimunoglobulinémie D (HIDS), tiež známy ako deficit mevalonátkinázy (MKD)
- familiárna stredomorská horúčka (FMF): Ilaris sa používa na liečbu FMF. Ilaris sa môže používať spolu s kolchicínom, ak je to vhodné.

U pacientov so syndrómami periodickej horúčky (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF) telo tvorí príliš veľa IL-1 beta. Môže to spôsobiť horúčku, bolesť hlavy, únavu, kožné vyrážky alebo bolestivé kĺby a svaly. Blokovanie aktivity IL-1 beta môže Ilaris zmierniť tieto prejavy ochorenia.

Stillova choroba

Ilaris sa používa u dospelých, dospievajúcich a detí na liečbu aktívnej Stillovej choroby vrátane Stillovej choroby s nástupom ochorenia v dospelosti (AOSD) a systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (SJIA) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ak iné druhy liečby u nich dostatočne neúčinkovali. Ilaris sa môže používať samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom.

Stillova choroba vrátane SJIA a AOSD je zápalové ochorenie, ktoré môže spôsobovať bolesť, opuch a zápal jedného alebo viacerých kĺbov, ako aj vyrážky a horúčku. V zápale pri Stillovej chorobe zohráva významnú úlohu bielkovina podporujúca zápal, nazývaná IL-1 beta. Ilaris blokuje aktivitu IL-1 beta, čo môže zmierniť prejavy a príznaky Stillovej choroby.

Dnavá artritída

Ilaris sa používa u dospelých na liečbu príznakov častých záchvatov dnavej artritídy, ak iné druhy liečby dostatočne neúčinkovali.

Dnavá artritída je spôsobená tvorbou kryštálov urátu. Tieto kryštály vyvolávajú nadmernú tvorbu IL-1 beta, čo môže zase viesť k náhlejšej, silnej bolesti, sčerveneniu, teplu a opuchu kĺbu (označované ako záchvat dnavej artritídy). Zablokovaním aktivity IL-1 beta môže Ilaris viesť k zmierneniu týchto príznakov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ilaris

Nepoužívajte Ilaris

- ak ste alergický na kanakinumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte alebo máte podozrenie, že máte aktívnu a závažnú infekciu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Ilaris, obráťte sa na svojho lekára, ak sa vás týka niečo z uvedeného:

- ak práve máte infekciu, alebo ste v minulosti mali opakujúce sa infekcie, alebo máte ochorenie, napríklad nízky počet bielych krviniek, ktoré u vás zvyšuje pravdepodobnosť vzniku infekcie.
- ak máte alebo ste niekedy mali tuberkulózu alebo priamy kontakt s osobou s aktívnou infekciou tuberkulózy. Váš lekár si môže pomocou osobitného testu overiť, či máte tuberkulózu.
- ak máte príznaky poruchy funkcie pečene, napríklad žltá koža a oči, nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavo sfarbený moč a svetlo sfarbená stolica.
- ak potrebujete preventívne očkovanie. Odporúča sa, aby ste sa počas liečby Ilarisom vyhýbali typu očkovacej látky označovanej živá vakcína (pozri aj „Iné lieky a Ilaris“).

Ihneď kontaktujte svojho lekára

- ak sa u vás po použití lieku Ilaris niekedy vyskytla netypická rozšírená vyrážka alebo odlupovanie kože.
Závažná kožná reakcia, DRESS (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, reaction with eosinophilia and systemic symptoms) bola zriedkavo hlásená v súvislosti s liečbou liekom Ilaris, hlavne u pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou (SJIA). Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete netypickú rozšírenú vyrážku, ktorá sa môže objaviť spolu s vysokou telesnou teplotou a zväčšenými lymfatickými uzlinami.

Stillova choroba

- U pacientov so Stillovou chorobou sa môže vyvinúť porucha nazývaná syndróm aktivácie makrofágov (MAS), ktorá môže ohroziť život. Lekár u vás bude sledovať možné spúšťacie faktory MAS, ktoré zahŕňajú infekcie a opätovné zhoršenie Stillovej choroby (vzplanutie).

Deti a dospievajúci

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a SJIA:** Ilaris sa môže používať u detí vo veku 2 rokov a starších.
- **Dnová artritída:** Ilaris sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Ilaris

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

- **Živé vakcíny:** Odporúča sa, aby ste sa počas liečby Ilarisom vyhýbali očkovaniu typom vakcíny, označovanej ako „živá vakcína“. Váš lekár si možno bude chcieť overiť, aké očkovania ste v minulosti dostali, a podať vám ešte pred začiatkom liečby Ilarisom očkovacie látky, ktoré vám chýbajú. Ak potrebujete očkovanie živou vakcínou po začatí liečby Ilarisom, poraďte sa so svojím lekárom. Živá vakcína sa má podávať za normálnych okolností 3 mesiace po poslednej injekcii Ilarisu a 3 mesiace pred ďalšou injekciou.
- Lieky označované ako inhibítory faktora nekrotizujúceho nádory (TNF) (napríklad etanercept, adalimumab alebo infliximab). Používajú sa najmä pri reumatických a autoimunitných chorobách. Nemajú sa používať s Ilarisom, pretože môžu zvýšiť riziko infekcií.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

- Odporúča sa zabrániť otehotneniu, preto musíte používať vhodnú antikoncepciu počas používania Ilarisu a najmenej 3 mesiace po poslednom podaní Ilarisu. Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste tehotná, ak si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete mať dieťa. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách používania Ilarisu počas tehotenstva.
- Ak ste dostali kanakinumab počas tehotenstva, je dôležité, aby ste informovali detského lekára alebo zdravotnú sestru pred akýmkoľvek očkovaním vášho dieťaťa. Vaše dieťa nemá dostať živé vakcíny až do najmenej 16 týždňov po tom, ako ste dostali vašu poslednú dávku kanakinumabu pred pôrodom.
- Nie je známe, či Ilaris prechádza do ľudského mlieka. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách používania Ilarisu predtým, ako budete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liečba Ilarisom môže vyvolať pocit, že sa s vami krúti okolie (závraty alebo vertigo), alebo ťažkú únavu (pocit slabosti). Môže to zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje. Ak pocítite závraty alebo únavu, nevedzte vozidlo, neobsluhujte stroje a nepoužívajte nástroje, kým sa opäť nebudete cítiť normálne.

3. Ako používať Ilaris

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Skôr ako začnete používať alebo vám podajú Ilaris, informujte svojho lekára o svojom ochorení a akýchkoľvek príznakoch (pozri časť 2). Lekár môže rozhodnúť o oddialení alebo prerušení liečby, ale len ak to bude potrebné.

Ilaris je určený na podkožné použitie. Znamená to, že sa vpichuje krátkou ihlou do tukového tkaniva tesne pod kožou.

Ak máte dnavú artritídu, na vašu liečbu bude dohliadať lekár so špeciálnym zaškolením. Injekciu Ilarisu má podať iba zdravotnícky pracovník.

Ak máte CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF alebo Stillovu chorobu (AOSD alebo SJIA), po náležitom zaškolení si môžete sám podávať injekcie Ilarisu, alebo vám ich môže podávať váš opatrovateľ.

Koľko Ilarisu použiť

Periodické syndrómy súvisiace s kryopyrínom (CAPS)

Odporúčaná začiatková dávka Ilarisu je:

- *Dospelí a deti vo veku 4 roky a staršie*
 - 150 mg u pacientov, ktorí majú hmotnosť viac ako 40 kg
 - 2 mg/kg u pacientov, ktorí majú hmotnosť medzi 15 kg a 40 kg
 - 4 mg/kg u pacientov, ktorí majú hmotnosť medzi 7,5 kg a menej ako 15 kg

Deti vo veku 2 alebo 3 roky

- 4 mg/kg u pacientov s telesnou hmotnosťou 7,5 kg a vyššou

Ilaris sa podáva každých 8 týždňov injekciou ako jednorazová dávka.

- Ak vaša odpoveď na liečbu nebola postačujúca po 7 dňoch, váš lekár vám môže podať ďalšiu dávku 150 mg alebo 2 mg/kg.
- Ak bude potom vaša odpoveď na druhú dávku postačujúca, vaša liečba bude pokračovať s dávkou 300 mg alebo 4 mg/kg každých 8 týždňov.
- Ak vaša odpoveď na druhú dávku nebude postačujúca, môže sa podať tretia dávka Ilarisu 300 mg alebo 4 mg/kg.
- Ak vaša odpoveď na tretiu dávku bude postačujúca, vaša liečba bude pokračovať s dávkou 600 mg alebo 8 mg/kg každých 8 týždňov.

U detí, ktoré dostali začiatočnú dávku 4 mg/kg a po 7 dňoch nebola ich odpoveď na liečbu postačujúca, lekár môže podať druhú dávku 4 mg/kg. Ak je po nej odpoveď na liečbu u dieťaťa postačujúca, v liečbe sa môže pokračovať s dávkou 8 mg/kg každých 8 týždňov.

Periodický syndróm asociovaný s receptorom pre faktor nekrotizujúci nádory (TRAPS), syndróm hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/deficit mevalonátkinázy (MKD) a familiárna stredomorská horúčka (FMF)

Odporúčaná začiatočná dávka Ilarisu je:

- *Dospelí a deti vo veku 2 roky a staršie*
 - 150 mg u pacientov, ktorí majú hmotnosť viac ako 40 kg
 - 2 mg/kg u pacientov, ktorí majú hmotnosť medzi 7,5 kg a menej ako 40 kg

Ilaris sa podáva každé 4 týždne injekciou ako jednorazová dávka.

- Ak vaša odpoveď na liečbu nebola postačujúca po 7 dňoch, lekár vám môže podať ďalšiu dávku 150 mg alebo 2 mg/kg.
- Ak bude potom vaša odpoveď na liečbu postačujúca, vaša liečba bude pokračovať s dávkou 300 mg alebo 4 mg/kg každé 4 týždne.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Odporúčaná dávka Ilarisu u pacientov so Stillovou chorobou s telesnou hmotnosťou 7,5 kg a vyššou je 4 mg/kg (najviac 300 mg). Ilaris sa podáva ako injekcia každé 4 týždne ako jednorazová dávka.

Dnavá artritída

Lekár sa s vami porozpráva o potrebe začať alebo upraviť liečbu znižujúcu urát, aby sa znížila hladina kyseliny močovej vo vašej krvi.

Odporúčaná dávka Ilarisu pre dospelých pacientov s dnovou artritídou je 150 mg podávaných ako jednorazová dávka v čase záchvatu dnavej artritídy.

Ak potrebujete ďalšiu liečbu Ilarisom a posledná dávka vám zmiernila bolesť, musíte počkať najmenej 12 týždňov, kým dostanete ďalšiu dávku.

Ako si sám podávať injekcie Ilarisu alebo ako podávať injekcie Ilarisu pacientovi

Ak ste pacient s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF alebo Stillovou chorobou (AOSD alebo SJIA), alebo opatrovatel' pacienta s jedným z týchto ochorení, môžete injekcie Ilarisu podávať sami po náležitom zaškolení o správnom spôsobe podania.

- Pacient alebo opatrovatel' a lekár majú spoločne rozhodnúť, kto bude podávať injekcie Ilarisu.
- Lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako podávať injekcie Ilarisu.
- Nepokúšajte sa sám podať injekciu, ak ste neboli náležite zaškolený, alebo ak si nie ste istý, ako to urobiť.
- Ilaris 150 mg/ml injekčný roztok sa dodáva v jednorazovej liekovke na individuálne použitie
- Nikdy znovu nepoužite zbytok roztoku.

Pokyny o tom, ako podávať injekcie Ilarisu, si prečítajte v časti „Pokyny na použitie“ na konci tejto písomnej informácie pre používateľa. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ako dlho používať Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF alebo Stillova choroba (AOSD alebo SJIA):** V používaní Ilarisu pokračujte tak dlho, ako vám povie lekár.
- **Dnová artritída:** Ak máte záchvat dnavej artritídy, podajú vám jednu dávku Ilarisu. Ak sa u vás vyskytne ďalší záchvat, lekár môže zväziť, či sa vám podá ďalšia dávka Ilarisu, ale nie skôr ako 12 týždňov od predošlej dávky.

Ak použijete viac Ilarisu, ako máte

Ak omylom použijete viac Ilarisu, ako je odporúčaná dávka, nie je pravdepodobné, že to bude mať vážne následky, ale čo najskôr o tom informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Ilaris

Ak máte CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF alebo Stillovu chorobu (AOSD alebo SJIA) a zabudli ste si podať dávku Ilarisu, ďalšiu dávku si vpichnete hneď, ako si spomeniete. Potom sa porozprávajte s lekárom, kedy máte použiť ďalšiu dávku. Potom si aj naďalej podávajte injekcie v odporúčaných intervaloch, tak ako predtým.

Ak prestanete používať Ilaris

Ukončenie liečby Ilarisom môže spôsobiť zhoršenie vášho stavu. Neprestaňte používať Ilaris, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených nižšie:

- Horúčka trvajúca viac ako 3 dni alebo akékoľvek iné príznaky, ktoré môžu naznačovať závažnú infekciu. Tieto zahŕňajú triašku, zimnicu, nevoľnosť, stratu chuti do jedenia, bolesti v tele, obvyčajne v spojení s náhlým nástupom choroby, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, kašeľ, hlien, bolesť na hrudi, ťažkosti s dýchaním, bolesť ucha, dlhodobú bolesť hlavy alebo ohraničené sčervenanie, pocit tepla alebo opuch kože alebo zápal spojivového tkaniva (celulitída). Môžu to byť prejavy závažnej infekcie, neobvyklej infekcie (oportúnna infekcia) alebo môžu súvisieť s nízkym počtom bielych krviniek (označuje sa ako leukopénia alebo neutropénia). Lekár vám možno bude pravidelne vyšetrovať krv, ak to bude považovať za potrebné.
- Alergické reakcie s vyrážkami a svrbením a možnou žihľavkou, ťažkosti s dýchaním alebo prehltnutím, závraty, neobvyčajné uvedomovanie si tepu srdca (búšenie srdca, palpitácie) alebo nízky krvný tlak.

Ostatné vedľajšie účinky Ilarisu zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- Infekcie akéhokoľvek druhu. Tie môžu zahŕňať:
 - Infekcie dýchacích ciest, ako je infekcia hrudníka, chrípka, bolesť hrdla, nádcha, upchatý nos, kýchanie, pocit tlaku alebo bolesti v lícach alebo v čele s horúčkou alebo bez nej (pneumónia, bronchitída, chrípka, sínusitída, rinitída, faryngitída, tonzilitída, nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest).
 - Iné infekcie, ako je infekcia ucha, infekcia kože (celulitída), bolesť žalúdka a nutkanie na vracanie (gastroenteritída) a bolestivé a časté močenie s horúčkou alebo bez nej (infekcia močového traktu).
- Bolesť hornej časti brucha.
- Bolesť kĺbov (artralgia).
- Pokles počtu bielych krviniek (leukopénia).
- Abnormálne výsledky testov funkcie obličiek (pokles obličkového klírensu kreatinínu, proteinúria).
- Reakcia v mieste podania injekcie (ako sčervenanie, opuch, pocit tepla a svrbenie).

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- Kandidóza – vaginálna kvasinková infekcia (vulvovaginálna kandidóza).
- Závraty, pocit, že sa vám krúti hlava (závraty alebo vertigo).
- Bolesť chrbta alebo svalov.
- Pocit slabosti alebo ťažkej únavy (únava, asténia).
- Pokles počtu bielych krviniek, ktoré pomáhajú zabrániť infekcii (neutropénia).
- Abnormálne hladiny triacylglycerolov v krvi (porucha metabolizmu tukov).
- Abnormálne výsledky funkčných testov pečene (zvýšené aminotransferázy) alebo vysoká hladina bilirubínu v krvi, so zožltnutím kože a očí alebo bez neho (hyperbilirubinémia).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- Pálenie záhy (gastroezofágová refluxná choroba).
- Pokles počtu krvných buniek, ktoré pomáhajú zabrániť krvácaniu (krvné doštičky).

Ak si všimnete ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárovi vášho dieťaťa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ilaris

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávať v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Roztok sa má použiť bezprostredne po prvom prepichnutí zátky injekčnej liekovky pri príprave injekcie.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry až opalizujúci (slabo zakalený), alebo že obsahuje pevné častice.
- Všetok nepoužitý liek sa musí zlikvidovať po injekčnom podaní dávky.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ilaris obsahuje

- Liečivo je kanakinumab. Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg kanakinumabu v 1 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú manitol, histidín, monohydrát histidíniumpchloridu, polysorbát 80, voda na injekcie.

Ako vyzerá Ilaris a obsah balenia

- Ilaris sa dodáva ako injekčný roztok v 2 ml sklenej injekčnej liekovke.
- Roztok je číra až opalizujúca tekutina. Je bezfarebný až slabo hnedožltý. Roztok nepoužívajte, ak obsahuje ľahko viditeľné častice, je zakalený alebo je výrazne hnedý.
- Ilaris je dostupný v baleniach obsahujúcich jednu liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Pokyny na použitie injekčného roztoku Ilaris

Prečítajte si všetky tieto pokyny pred podaním injekcie.

- Je dôležité, aby ste sa nepokúšali o podanie injekcie, kým vás nezaškolí zdravotnícky pracovník.
- Pozrite si aj časť 3, „Ako si sám podávať injekcie Ilarisu alebo ako podať injekciu Ilarisu pacientovi“.

Náležitá príprava

- Nájdite čisté miesto, na ktorom si pripravíte a podáte injekciu.
- Umyte si ruky mydlom a vodou, potom ich osušte čistým uterákom.
- Po vybratí liekovky z chladničky skontrolujte dátum expirácie na liekovke. Nepoužite ich po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Nechajte neotvorenú liekovku stáť 10 minút, aby obsah dosiahol izbovú teplotu. Nesnažte sa liekovku zohriať. Nechajte, aby sa zohriala sama.
- Vždy používajte nové, neotvorené ihly a injekčné striekačky. Nedotýkajte sa ihiel alebo hornej časti liekovky.

Pripravte si všetko potrebné

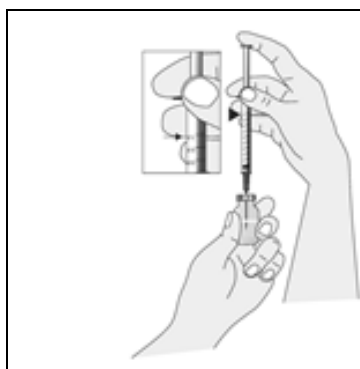
Balenie obsahuje

- jedna injekčná liekovka s injekčným roztokom Ilaris (uchovávajúte v chladničke)

Balenie neobsahuje

- jedna 1,0 ml injekčná striekačka
- jedna ihla (ako je 18 G alebo 21 G x 2 palce alebo podobná ihla, ktorá je dostupná na trhu) na odobratie roztoku z injekčnej liekovky („odoberacia ihla“)
- jedna ihla 27 G x 0,5 palca (alebo podobná ihla, ktorá je dostupná na trhu) na podanie injekcie („injekčná ihla“)
- tampóny napustené alkoholom
- čisté, suché bavlnené tampóny
- náplast
- nádoba na riadnu likvidáciu použitých injekčných ihliel, striekačiek a liekovky (nádoba na ostré predmety)

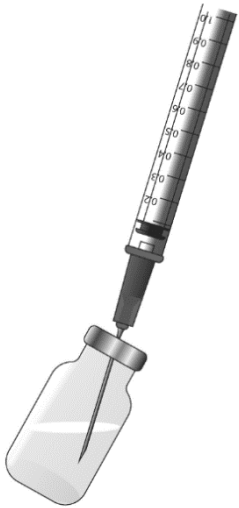
Príprava injekcie





1. Z liekovky s Ilarisom odstráňte ochranný uzáver. Nedotýkajte sa zátky liekovky. Gumenú zátku liekovky očistite tampónom napusteným alkoholom.

Otvorte obaly, v ktorých je injekčná striekačka a odoberacia ihla.



- Odoberaciu ihlu nasadíte na striekačku.
- Stiahnite kryt z odoberacej ihly.
- Odoberaciu ihlu zatlačte do liekovky s roztokom Ilarisu cez stred gumenej zátky.

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Liekovku nakloňte, aby bolo isté, že sa do striekačky odoberie požadované množstvo roztoku. POZNÁMKA: Požadované množstvo závisí od dávky, ktorá sa má podávať. Váš lekár vás poučí, aké je správne množstvo pre vás. 3. Pomaly potiahnite piest až po určenú značku (množstvo, ktoré sa má podať podľa pokynov lekára), čím naplníte striekačku roztokom Ilarisu. Ak sú v striekačke vzduchové bubliny, odstráňte ich podľa pokynov lekára. Uistite sa, že je v striekačke správne množstvo roztoku. 4. Vytiahnite striekačku a odoberáciu ihlu z liekovky. (V liekovke môže ostať zvyšok roztoku.) Odoberáciu ihlu opäť uzavrite krytom podľa pokynov lekára alebo lekárnik. Odoberáciu ihlu odstráňte zo striekačky a zahodte ju do nádoby na ostré predmety. 5. Otvorte obal, v ktorom je injekčná ihla a ihlu nasadte na striekačku. Ihneď začnite s podávaním injekcie.
---	---

Podanie injekcie

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Vyberte si miesto podania injekcie na hornej časti stehna, na bruchu, hornej časti ramena alebo zadku. Nepoužite miesto, na ktorom sú vyrážky alebo porušená koža, podliatina alebo hrčky. Nepodávajte do zjazvenej kože, pretože to môže znamenať, že nedostanete všetok liek. Vyhnite sa podaniu do žily. 7. Miesto vpichu očistite novým tampónom napusteným alkoholom. Nechajte miesto uschnúť. Stiahnite kryt z injekčnej ihly. 8. Kožný záhyb v mieste podania zľahka potiahnite nahor. Injekčnú striekačku držte v 90-stupňovom uhle a jedným spojitým pohybom vtačte celú ihlu priamo nadol do kože.
	<ol style="list-style-type: none"> 9. Celú ihlu držte v koži a pomaly stláčajte piest striekačky nadol až do vyprázdnenia valca striekačky. Stlačenú kožu uvoľnite a ihlu rovno vytiahnite. Ihlu a striekačku zlikvidujte v nádobe na ostré predmety bez toho, aby ste na ihlu opäť nasadili kryt alebo ju odstránili zo striekačky.

Po injekcii

	<p>10. Miesto vpichu nešúchajte. Ak sa objaví krvácanie, priložte na postihnuté miesto čistý, suchý bavlnený tampón a zľahka ho pritláčajte 1 až 2 minúty, alebo do zastavenia krvácania. Potom nalepte náplast'.</p>
	<p>11. Ihly a striekačky bezpečne zlikvidujte v nádobe na ostré predmety podľa pokynov lekára alebo lekárnik. Striekačky alebo ihly nikdy znovu nepoužite.</p> <p>12. Podľa pokynov lekára alebo lekárnik riadne zlikvidujte liekovky obsahujúce (prípadný) zvyšok roztoku Ilarisu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami. Nikdy znovu nepoužite zvyšok roztoku.</p> <p>Nádobu na ostré predmety uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.</p> <p>Zlikvidujte ju podľa pokynov lekára alebo lekárnik.</p>