

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ilaris 150 mg/ml raztopina za injiciranje

Ilaris 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ilaris 150 mg/ml raztopina za injiciranje v viali

Ena viala vsebuje 150 mg kanakinumaba v 1 ml.

Ilaris 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg kanakinumaba v 1 ml.

Kanakinumab je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz celic mišjega mieloma Sp2/0 s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

Raztopina za injiciranje vsebuje 0,4 mg/ml polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (injekcijski peresnik SensoReady).

Raztopina je bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavorumene barve s pH približno 6,5 in osmolalnostjo od 350 do 450 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Periodični vročinski sindromi

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje naslednjih avtoinflamatornih periodičnih vročinskih sindromov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več:

S kriopirinom povezani periodični sindromi

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov (CASP - cryopyrin-associated periodic syndromes), kar vključuje naslednje sindrome:

- Muckle-Wellsov sindrom (MWS),
- multisistemsko vnetno bolezen z začetkom pri novorojenčku (NOMID - neonatal-onset multisystem inflammatory disease) / kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom pri dojenčku (CINCA - chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome),
- hude oblike familiarnega avtoinflamatornega sindroma zaradi mraza (FCAS - familial cold autoinflammatory syndrome) / familiarne urtikarije na mraz (FCU - familial cold urticaria). Pri tej obliki znaki in simptomi presegajo tiste pri urtikariji, ki jo povzroča izpostavljenost mrazu.

Periodični sindrom povezan z receptorjem za tumor nekrotizirajoči factor (TNF) (TRAPS - tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome)

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje periodičnega sindroma, ki je povezan z receptorjem za TNF (TRAPS).

Sindrom hiperglobulinemije D (HIDS - hyperimmunoglobulin D syndrome)/pomanjkanje mevalonat kinaze (MKD-mevalonate kinase deficiency)

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje sindroma hiperglobulinemije D (HIDS)/pomanjkanja mevalonat kinaze (MKD).

Družinska mediteranska vročica (FMF - familial Mediterranean fever)

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje družinske mediteranske vročice (FMF). Priporočeno je, da zdravilo Ilaris dajete v kombinaciji s kolhicinom, če je to za bolnika ustrezno.

Zdravilo Ilaris je indicirano tudi za zdravljenje naslednjih dveh bolezni:

Stillova bolezen

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje aktivne Stillove bolezni, ki vključuje Stillovo bolezen z začetkom v odrasli dobi (AOSD - adult-onset Still's disease) in sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis), pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več in pri katerih ni prišlo do zadostnega odziva na predhodno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) in sistemskimi kortikosteroidi. Zdravilo Ilaris je mogoče dajati samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom.

Urični artritis

Zdravilo Ilaris je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih bolnikov s pogostimi napadi uričnega artritisa (z najmanj 3 napadi v predhodnih 12 mesecih), pri katerih je uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in kolhicina kontraindicirana, jih bolnik ne prenaša ali ne povzročajo zadostnega odziva, in pri katerih ponavljajoči se ciklusi zdravljenja s kortikosteroidi niso primerni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri sindromih CAPS, TRAPS, HIDS/MKD in FMF ter Stillovi bolezni mora zdravljenje uvesti in nadzirati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z odkrivanjem in zdravljenjem omenjenih indikacij.

Pri uričnem artritisu mora imeti zdravnik izkušnje z uporabo bioloških zdravil, zdravilo Ilaris pa mora bolniku aplicirati usposobljen zdravstveni delavec.

Odmerjanje

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS): odrasli, mladostniki in otroci, stari 2 leti ali več
Priporočeni začetni odmerki kanakinumaba za bolnike s CAPS so:

Odrasli, mladostniki in otroci, ki so stari ≥ 4 leta:

- 150 mg za bolnike s telesno maso > 40 kg
- 2 mg/kg za bolnike s telesno maso ≥ 15 kg in ≤ 40 kg
- 4 mg/kg za bolnike s telesno maso $\geq 7,5$ kg in < 15 kg

Otroci, ki so stari od 2 do < 4 leta:

- 4 mg/kg za bolnike s telesno maso $\geq 7,5$ kg

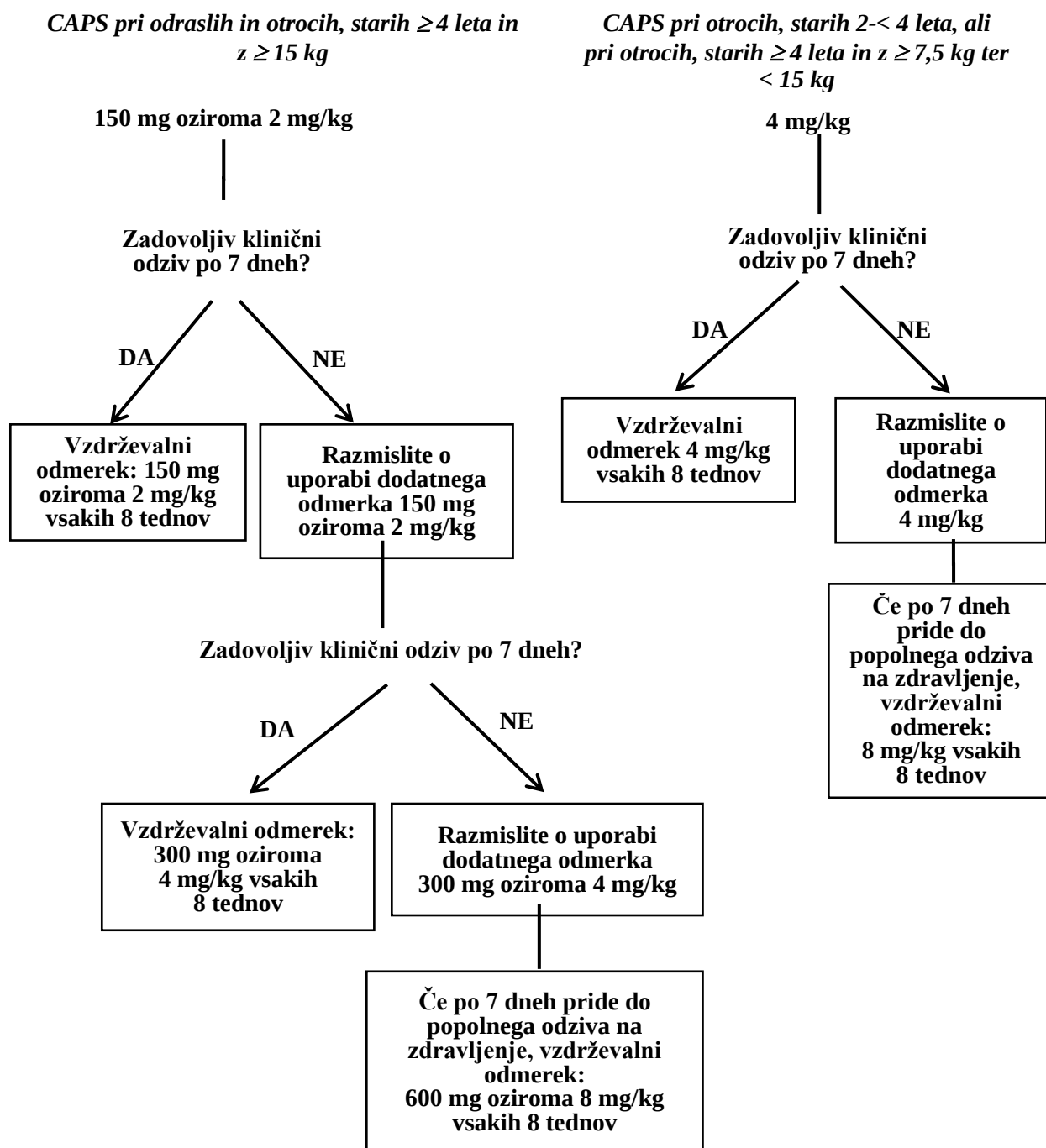
Bolniki vsakih osem tednov prejmejo en odmerek s subkutano injekcijo.

Če pri bolnikih z začetnim odmerkom 150 mg ali 2 mg/kg 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva (do izginotja izpuščaja in drugih generaliziranih simptomov vnetja), je mogoče razmisliti o uporabi drugega odmerka 150 mg oziroma 2 mg/kg kanakinumaba. Če po

drugem odmerku zdravila pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba vzdrževati intenzivnejši režim odmerjanja s 300 mg oziroma 4 mg/kg vsakih 8 tednov. Če ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva 7 dni po tem zvišanju odmerka, je mogoče razmisliti o uporabi tretjega odmerka 300 mg oziroma 4 mg/kg kanakinumaba. Če po tem odmerku zdravila pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba na podlagi individualne klinične presoje razmisliti o vzdrževanju intenzivnejšega režima odmerjanja s 600 mg oziroma 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Če pri bolnikih z začetnim odmerkom 4 mg/kg 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva, je mogoče razmisliti o uporabi drugega odmerka 4 mg/kg kanakinumaba. Če po drugem odmerku zdravila pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba na podlagi individualne klinične presoje razmisliti o vzdrževanju intenzivnejšega režima odmerjanja z 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Kliničnih izkušenj z odmerjanjem v intervalih, ki so krajši od 4 tednov, in z uporabo odmerkov nad 600 mg oziroma 8 mg/kg je malo.



Sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF: odrasli, mladostniki in otroci, stari 2 leti ali več

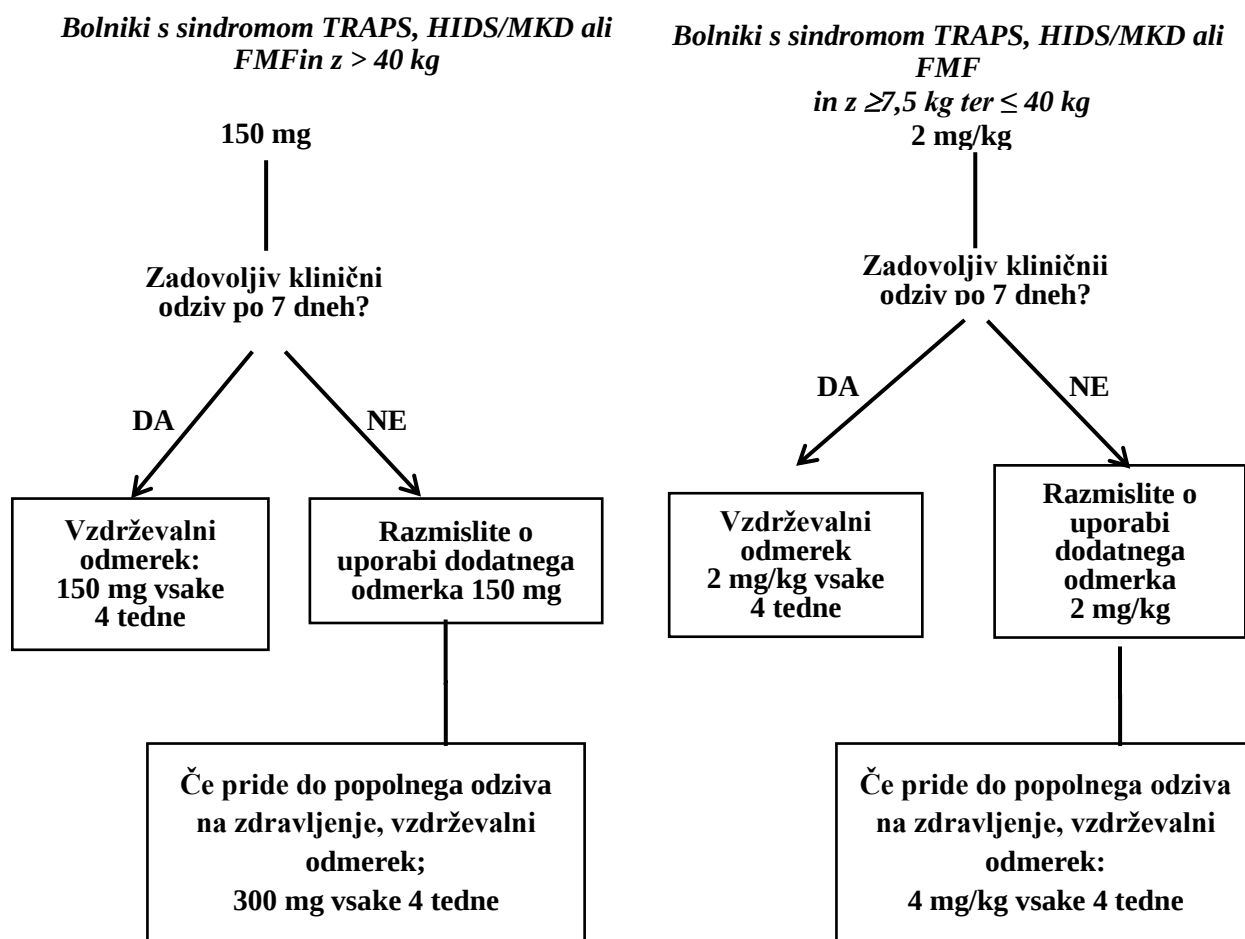
Priporočeni začetni odmerek kanakinumaba za bolnike, ki imajo sindrome TRAPS, HIDS/MKD ali FMF je:

- 150 mg za bolnike s telesno maso > 40 kg
- 2 mg/kg za bolnike s telesno maso $\geq 7,5$ kg in ≤ 40 kg

Bolniki vsake štiri tedne prejmejo en odmerek s subkutano injekcijo.

Če pri bolnikih 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva, razmislite o uporabi drugega odmerka 150 mg oziroma 2 mg/kg kanakinumaba. Če po tem pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba vzdrževati intenzivnejši režim odmerjanja s 300 mg (oziroma 4 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) vsake 4 tedne.

Pri bolnikih, pri katerih ne pride do kliničnega izboljšanja, je priporočeno, da lečeči zdravnik pretehta smiselnost nadaljnega zdravljenja s kanakinumabom.



Stillova bolezen (SIJA in AOSD)

Priporočeni odmerek kanakinumaba za bolnike s Stillovo boleznijo s telesno maso $\geq 7,5$ kg je 4 mg/kg (do največ 300 mg), ki jih bolnik dobi vsake štiri tedne s subkutano injekcijo. Pri bolnikih, pri katerih ne pride do kliničnega izboljšanja, je priporočeno, da lečeči zdravnik pretehta smiselnost nadaljnega zdravljenja s kanakinumabom.

Urični artritis

Bolniku je treba uvesti ali prilagoditi zdravljenje hiperurikemije z zdravili za zmanjševanje količine urata. Kanakinumab je treba uporabljati le po potrebi za zdravljenje napadov uričnega artritisa.

Priporočeni odmerek kanakinumaba za odrasle bolnike z určnim artritisom je 150 mg, ki ga prejmejo subkutano kot enkratni odmerek v času napada. Za doseganje največjega učinka je priporočeno, da bolnik prejme kanakinumab čimprej po začetku napada určnega artritisa.

Priporočeno je, da bolniki, ki se ne odzovejo na začetno zdravljenje, kanakinumaba ne prejmejo ponovno. Bolniki, ki se odzovejo in potrebujejo ponovno zdravljenje, lahko prejmejo naslednji odmerek kanakinumaba šele po preteku najmanj 12 tednov (glejte poglavje 5.2).

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščene injekcije pri bolnikih s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ali Stillovo boleznijo (AOSD ali SJIA) je injekcijo treba dati čimprej, ne da bi čakali na naslednji načrtovani odmerek. Naslednje odmerke je treba dajati v priporočenih intervalih.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ter FMF

Varnost in učinkovitost kanakinumaba pri bolnikih, ki imajo CAPS ali katerega od sindromov TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in so stari manj kot 2 leti, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Sistemiški juvenilni idiopatski artritis (SJIA)

Varnost in učinkovitost kanakinumaba pri bolnikih, ki imajo SJIA in so stari manj kot 2 leti, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Urični artritis

Kanakinumab ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo určnega artritisa.

Starejši

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Okvara jeter

Uporabe kanakinumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno, vendar je na voljo le malo kliničnih izkušenj z uporabo zdravila pri takih bolnikih.

Kartica za bolnika

Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Ilaris, morajo biti seznanjeni s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila in bolnike/skrbnike obvestiti o Kartici bolnika, v kateri je pojasnjeno, kaj storiti v primeru pojava kakršnega koli simptoma okužbe ali sindroma aktivacije makrofagov (angleško *macrophage activation syndrome*, s kratico MAS) ali v primeru cepljenj pred zdravljenjem. Zdravnik bo vsakemu bolniku/skrbniku izročil Kartico za bolnika.

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Za injiciranje so primerna naslednja mesta: zgornji del stegna, trebuh, nadlaket ali zadnjica. Priporočeno je, da vsakokrat, ko injicirate zdravilo, izberete drugo mesto injiciranja, s čimer lahko preprečite bolečino. Izogibati se je treba predelom, kjer je koža poškodovana oziroma kjer je na koži modrica ali izpuščaj. Izogibati se je treba injiciranju zdravila v brazgotino, ker bi lahko prišlo do prenizke koncentracije kanakinumaba v telesu.

Viala

Posamezna viala je namenjena za enkratno uporabo pri posameznem bolniku za odmerjanje enega odmerka.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF in Stillova bolezen (AOSD in SJIA)

Bolniki ali njihovi skrbniki smejo sami injicirati kanakinumab, če so se naučili pravilne tehnike injiciranja in če zdravnik presodi, da je to za njih primerno, in kasneje na ustrezen način preveri, če tako zdravljenje pri bolnikih pravilno poteka (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede apliciranja zdravila glejte poglavje 6.6.

Napolnjen injekcijski peresnik

Injekcijskega peresnika se ne sme stresati.

Posamezen napolnjen injekcijski peresnik je namenjen za enkratno uporabo pri posameznem bolniku za odmerjanje enega odmerka.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF in Stillova bolezen (AOSD in SJIA)

Odrasli bolniki, mladostniki, stari 12 let ali več in s telesno maso nad 40 kg, ali njihovi skrbniki smejo sami injicirati kanakinumab, če so se naučili pravilne tehnike injiciranja in če zdravnik presodi, da je to za njih primerno, in kasneje na ustrezen način preveri, če tako zdravljenje pri bolnikih pravilno poteka. Mladostniki bodo morda pri samoinjiciranju potrebovali nadzor odraslega skrbnika (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Kanakinumab je povezan s povečano pojavnostjo resnih okužb. Bolnike je treba med zdravljenjem s kanakinumabom in po njem skrbno spremljati glede znakov in simptomov okužb (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti previdni, kadar dajejo kanakinumab bolnikom z okužbo, z anamnezo ponavljajočih se okužb ali z boleznijo, zaradi katere so bolniki nagnjeni k okužbam.

Zdravljenje bolnikov s sindromi CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in bolnikov s Stillovo boleznijo (SJIA in AOSD)

Bolnik v času aktivne okužbe, zaradi katere potrebuje zdravniško pomoč, ne sme začeti oziroma nadaljevati z zdravljenjem s kanakinumabom.

Zdravljenje uričnega artritisa

V času aktivne okužbe bolnik ne sme prejemati kanakinumaba.

Sočasna uporaba kanakinumaba in zaviralcev tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF – tumor necrosis factor) ni priporočljiva, ker lahko poveča tveganje za resne okužbe (glejte poglavje 4.5).

V času zdravljenja s kanakinumabom so poročali o posameznih primerih neobičajnih ali oportunističnih okužb (kar vključuje aspergilozo, atipične okužbe z mikobakterijami, herpes zoster). Vzročne povezave med temi dogodki in kanakinumabom ne moremo izključiti.

Presejanje za tuberkulozo

Pri približno 12 % bolnikov, ki imajo katerega od s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov in so jim v kliničnih preskušanjih izvedli kožni test s PPD (s prečiščenim proteinskim derivatom), je pri kontrolnem testiranju v času zdravljenja s kanakinumabom prišlo do pozitivnih rezultatov, ne da bi imeli bolniki klinične znake latentne ali aktivne tuberkuloze.

Ni znano, ali uporaba zaviralcev interlevkina-1 (zaviralcev IL-1), kot je kanakinumab, povečuje tveganje za reaktivacijo tuberkuloze. Pred začetkom zdravljenja je treba vse bolnike pregledati glede prisotnosti tako aktivne kot latentne oblike tuberkuloze. Zlasti pri odraslih bolnikih je priporočeno, da tak pregled vključuje podrobno zdravstveno anamnezo. Pri vseh bolnikih je priporočeno izvesti ustrezne presejalne teste (na primer tuberkulinski kožni test, gama interferonske teste ali rentgensko slikanje pljuč; v skladu z lokalnimi priporočili). Bolnike je treba med zdravljenjem s kanakinumabom in po njem natančno spremljati glede znakov in simptomov tuberkuloze. Vsem bolnikom je treba naročiti, naj obiščejo zdravnika, če v času zdravljenja s kanakinumabom opazijo znake ali simptome, ki bi kazali na tuberkulozo (na primer trdovraten kašelj, zmanjševanje telesne mase, subfebrilne temperature). Če pri bolniku pride do konverzije iz negativnega v pozitiven rezultat testa s PPD, velja zlasti pri bolnikih s povečanim tveganjem razmisliti o presejalnem pregledu glede okužbe z bacilom tuberkuloze.

Nevtropenija in levkopenija

Nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$) in levkopenijo so pogosto opažali pri uporabi zdravil, ki zavirajo IL-1, med katere sodi tudi kanakinumab. Pri bolnikih z nevtropenijo ali levkopenijo se zdravljenja s kanakinumabom ne sme uvesti. Določanje števila levkocitov vključno s številom nevtrofilcev je priporočeno pred začetkom zdravljenja in nato spet 1 do 2 meseca po začetku zdravljenja. V primeru kroničnega ali večkratnega zdravljenja je priporočeno določati število levkocitov v rednih presledkih med zdravljenjem. Če pride do nevtropenije ali levkopenije, je treba pri bolniku skrbno spremljati število levkocitov in razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Maligne bolezni

Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, so poročali o malignih zapletih. Obseg tveganja za razvoj malignih bolezni pri zdravljenju z antagonistom interlevkina 1 (IL-1) ni znan.

Preobčutljivostne reakcije

Pri zdravljenju s kanakinumabom so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Večinoma je šlo za blago izražene primere. V času kliničnega razvoja kanakinumaba pri več kot 2600 bolnikih niso poročali o primerih anafilaktoidnih ali anafilaktičnih reakcij, ki bi jih lahko pripisali zdravljenju s kanakinumabom. Kljub temu pa tveganja za hude preobčutljivostne reakcije ni mogoče izključiti, saj pri proteinih, ki so primerni za injiciranje, te niso redek pojav (glejte poglavje 4.3).

Jetrna funkcija

V kliničnih preskušanjih so poročali o prehodnih in asimptomatskih zvišanih koncentracij aminotransferaz ali bilirubina v serumu (glejte poglavje 4.8).

Cepjenja

O tveganju za sekundarni prenos okužbe z živim (atenuiranim) cepivom pri bolnikih, ki prejema kanakinumab, ni razpoložljivih podatkov, zato v času zdravljenja s kanakinumabom bolniki ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, razen če koristi nedvomno presegajo tveganje (glejte poglavje 4.5).

Priporočeno je, da odrasli in pediatrični bolniki že pred začetkom zdravljenja s kanakinumabom opravijo vsa cepjenja, ki jih potrebujejo, tudi cepljenje proti pnevmokoku in cepljenje z inaktiviranim virusom gripe (glejte poglavje 4.5).

Mutacija gena NLRP3 pri bolnikih s CAPS

Kliničnih izkušenj pri bolnikih s CAPS brez potrjene mutacije gena NLRP3 je malo.

Sindrom aktivacije makrofagov pri bolnikih s Stillovo boleznijo (SIJA in AOSD)

Sindrom aktivacije makrofagov (MAS - macrophage activation syndrome) je znana, življenjsko nevarna motnja, do katere lahko pride pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi, zlasti s Stillovo boleznijo. Če pride do razvoja sindroma aktivacije makrofagov ali je postavljen sum nanj, je treba čimprej začeti s preiskavami in zdravljenjem. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome okužbe ali poslabšanja Stillove bolezni, saj so to znani sprožilci sindroma aktivacije makrofagov. Po izkušnjah iz kliničnih študij ne kaže, da bi kanakinumab povečal pogostnost sindroma aktivacije makrofagov pri bolnikih s Stillovo boleznijo, vendar dokončnega zaključka ni mogoče podati.

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ilaris, so redko poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), zlasti pri bolnikih s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA). Bolniki z DRESS morda potrebujejo hospitalizacijo, saj je to stanje lahko usodno. Kadar so prisotni znaki in simptomi DRESS ter če ni mogoče ugotoviti druge etiologije, se zdravilo Ilaris ne sme ponovno uporabiti in razmisliti je treba o drugi vrsti zdravljenja.

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,4 mg polisorbata 80 v 1 ml raztopine za injiciranje. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Bolniku/skrbniku je treba naročiti, naj pove zdravniku, če ima kakršno koli poznano alergijo ali jo ima njegov otrok.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja kanakinumaba in drugih zdravil niso raziskovali s formalnimi študijami.

Uporaba drugega zaviralca IL-1 v kombinaciji z zaviralci TNF je bila povezana s povečano incidenco resnih okužb. Uporaba kanakinumaba z zaviralci TNF ni priporočena, saj bi lahko povečala tveganje za resne okužbe.

Citokini, ki spodbujajo kronično vnetje, na primer interleukin-1 beta (IL-1 beta), lahko zavirajo izražanje jetrnih encimov s CYP450. Tako lahko pri uvedbi zdravljenja z močnim zaviralcem citokinov, kot je kanakinumab, pride do ponovno povečanega izražanja CYP450. To je klinično pomembno pri substratih CYP450 z ozkim terapevtskim oknom, katerih odmerjanje je treba prilagajati posameznemu bolniku. Pri bolnikih, ki se zdravijo s to vrsto zdravil, je priporočeno ob začetku zdravljenja s kanakinumabom spremljati terapevtski učinek ali koncentracijo učinkovine in, če je treba, posameznemu bolniku ustrezno prilagoditi odmerek zdravila.

O vplivu na cepljenje z živimi cepivi ali na sekundarni prenos okužb z živimi cepivi pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, ni podatkov. Iz tega razloga v času zdravljenja s kanakinumabom bolniki ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, razen če koristi nedvomno odtehtajo tveganja. Če je cepljenje z živim cepivom indicirano po začetku zdravljenja s kanakinumabom, je priporočeno s cepljenjem počakati vsaj 3 mesece po zadnji injekciji kanakinumaba in zdravljenje s kanakinumabom nadaljevati šele 3 mesece po cepljenju (glejte poglavje 4.4).

Rezultati študije pri zdravih odraslih so pokazali, da enkratni odmerek kanakinumaba 300 mg ni vplival na indukcijo in trajnost protitelesnih odzivov po cepljenju s cepivom proti gripi oziroma s cepivom proti meningokoku, ki vsebuje glikozilirane proteine.

Rezultati 56-tedenske odprte študije pri bolnikih s CAPS, ki so bili stari 4 leta ali manj, so pokazali, da se je pri vseh bolnikih, ki so bili cepljeni z neživimi cepivi po standardnem programu cepljenja v otroški dobi, razvila zaščitna raven protiteles.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Priporočeno je, da ženske med zdravljenjem s kanakinumabom in do 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi kanakinumaba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Tveganje za plod/mater ni znano. Ženske, ki so noseče ali želijo zanositi, je zato priporočeno zdraviti šele po temeljitem razmisleku o razmerju med tveganji in koristmi.

Rezultati študij na živalih kažejo, da kanakinumab prehaja preko placent in pri plodu doseže merljivo koncentracijo. Pri ljudeh o tem ni na voljo nobenih podatkov, vendar je mogoče pričakovati, da kanakinumab pri ljudeh prehaja preko placent, saj je imunoglobulin razreda G. Klinični pomen tega dejstva ni znan, vendar novorojenčkom, ki so bili *in utero* izpostavljeni kanakinumabu, ni priporočeno dajati živih cepiv 16 tednov po tem, ko je mati prejela zadnji odmerek kanakinumaba pred porodom. Priporočeno je, da ženske, ki v času nosečnosti prejemajo kanakinumab, o tem obvestijo otrokovega zdravnika, preden novorojenček prejme katerokoli cepivo.

Dojenje

Ni znano, ali se kanakinumab izloča v materino mleko. Zato je priporočeno, da se odločitev za dojenje v času zdravljenja s kanakinumabom sprejme šele po temeljitem razmisleku o razmerju med tveganji in koristmi.

Študije na živalih so pokazale, da glodalsko protitelo proti glodalskemu IL-1 beta ni imelo neželenih učinkov na razvoj dojenih mišjih mladičev in da je to protitelo prehajalo k mladičem (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Formalnih študij možnega vpliva kanakinumaba na plodnost pri ljudeh niso izvajali. Kanakinumab pri marmozetkah (*C. jacchus*) ni vplival na parametre moške plodnosti. Glodalsko protitelo proti glodalskemu IL-1 beta ni škodljivo vplivalo na plodnost niti pri mišjih samcih niti pri samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ilaris ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravljenje ze zdravilom Ilaris lahko povzroča omotičnost/vrtoglavico ali splošno oslabeledost (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih med zdravljenjem z zdravilom Ilaris prihaja do tovrstnih simptomov, morajo počakati, da ti popolnoma izzvenijo, preden začnejo opravljati naloge, ki zahtevajo presojo ali motorične sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najbolj pogosti neželeni učinki so bile okužbe zlasti zgornjih dihal. Pri dologotrajnejšem zdravljenju niso opazili bistvenih razlik glede vrste in pogostnosti neželenih učinkov.

Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, so poročali o oportunističnih okužbah (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po kategorijah pogostnosti, pri čemer so najbolj pogosti navedeni najprej. Skupine pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Tabelarni pregled neželenih učinkov

Organski sistem po klasifikaciji MedDRA	Indikacije: sindromi CAPS, TRAPS, HIDS/MKD in FMF, SJIA, urični artritis
Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužbe dihal (kar vključuje pljučnico, bronhitis, gripo, virusno okužbo, sinusitis, rinitis, faringitis, tonzilitis, nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal) okužba ušesa flegmona gastroenteritis okužba sečil
pogosti	vulvovaginalna kandidoza
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost/vrtoglavica
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	bolečine v zgornjem delu trebuha ¹
občasni	gastro-ezofagealna refluksna bolezen ²
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	artralgijs ¹
pogosti	mišično-skeletne bolečine ¹ bolečine v hrbtu ²
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost/astenija ²
Preiskave	
zelo pogosti	znižana vrednost ledvičnega očistka kreatinina ^{1,3} proteinurija ^{1,4} levkopenija ^{1,5}
pogosti	nevtropenija ⁵
občasni	znižano število trombocitov ⁵
¹ pri SJIA ² pri uričnem artritisu ³ glede na ocenjen očistek kreatinina, večinoma so bile vrednosti zvišane le prehodno ⁴ večina izvidov je pomenila prehodno prisotnost beljakovin v urinu v sledih oziroma do vrednosti 1+ na testnem lističu ⁵ za več podatkov glejte spodaj	

Stilova bolezen (SJIA in AOSD)

Analiza združenih podatkov bolnikov s SJIA in podatki bolnikov z AOSD

V kliničnih študijah je prejelo kanakinumab skupno 445 bolnikov, ki so imeli SJIA in so bili stari od 2 do < 20 let, kar vključuje 321 bolnikov, starih od 2 do < 12 let, 88 bolnikov, starih od 12 do < 16 let, in 36 bolnikov, starih od 16 do < 20 let. Analiza združenih podatkov za oceno varnosti vseh bolnikov s SJIA je pokazala, da je bil v podskupini mladih odraslih bolnikov s SJIA, ki so bili stari od 16 do ≤20 let varnostni profil kanakinumaba podoben kot pri tistih bolnikih s SJIA, ki so bili stari manj kot 16 let. Varnostni profil kanakinumaba pri bolnikih z AOSD v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (GDE01T) s 36 odraslimi bolniki (stari od 22 do 70 let) je bil podoben kot pri bolnikih s SJIA.

Opis izbranih neželenih učinkov

Dolgoročni podatki in patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih s CAPS

V kliničnih preskušanjih s kanakinumabom pri bolnikih s CAPS so se njihove vrednosti hemoglobina zvišale, vrednosti levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov pa znižale.

Pri bolnikih s CAPS so redko opazili zvišanje koncentracij aminotransferaz.

Pri bolnikih s CAPS, ki so prejeli kanakinumab, so opazili asimptomatsko blago zvišanje koncentracije bilirubina v serumu brez sočasnega zvišanja koncentracij aminotransferaz.

V dolgoročnih odprtih študijah s stopnjevanjem odmerkov so o dogodkih, ki so obsegali okužbe (gastroenteritis, okužbe dihal, okužbe zgornjih dihal), bruhanje in omotičnost, poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli odmerke 600 mg oziroma 8 mg/kg, kot v skupinah z drugimi odmerki.

Patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih s sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF

Nevtrofilci

Do znižanja števila nevtrofilcev stopnje ≥ 2 je prišlo pri 6,5 % bolnikov (pogosto), do znižanja stopnje 1 pa pri 9,5 % bolnikov, vendar so bila ta znižanja večinoma prehodna, med neželenimi učinki pa niso opazili z nevtropenijo povezanih okužb.

Trombociti

Do znižanja števila trombocitov stopnje ≥ 2 je prišlo pri 0,6 % bolnikov, vendar med neželenimi učinki niso opazili krvavitev. Pri 15,9 % bolnikov je prišlo do blagega in prehodnega znižanja števila trombocitov stopnje 1 brez neželenih krvavitev, ki bi bile povezane s tem.

Patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih s SJIA

Hematološki izvidi

V celotnem programu študij SJIA so o prehodno znižanem številu levkocitov na $\leq 0,8$ -kratnik spodnje meje normalnih vrednosti poročali pri 33 bolnikih (16,5 %).

V celotnem programu študij SJIA so o prehodnem znižanju absolutnega števila nevtrofilcev na manj kot $1 \times 10^9/l$ poročali pri 12 bolnikih (6,0 %).

V celotnem programu študij SJIA so prehodno znižanje koncentracije trombocitov (pod spodnjo mejo normalnih vrednosti) opazili pri 19 bolnikih (9,5 %).

Alanin-aminotransferaza (ALT)/aspartat-aminotransferaza (AST)

V celotnem programu študij SJIA so o zvišanih vrednostih ALT in/ali AST na > 3 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti poročali pri 19 bolnikih (9,5 %).

Patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih z určnim artritisom

Hematološki izvidi

O znižanem številu levkocitov (vrednostih, ki so bile enake ali nižje kot 0,8-kratnik spodnje meje normalnih vrednosti) so poročali pri 6,7 % bolnikov, ki so prejeli kanakinumab, v primerjavi z 1,4 % bolnikov, ki so prejeli triamcinolon acetamid. V primerjalnih preskušanjih so poročali o znižanju absolutnega števila nevtrofilcev na manj kot $1 \times 10^9/l$ pri 2 % bolnikov. Opažali so tudi posamezne primere absolutnega števila nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.4).

V aktivno kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih z určnim artritisom so blaga (pod spodnjo mejo normalnih vrednosti in pod $> 75 \times 10^9/l$) in prehodna znižanja števila trombocitov opažali z večjo pogostnostjo (12,7 %) pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, kot pri tistih, ki so prejeli primerjalno zdravilo (7,7 %).

Sečna kislina

V primerjalnih preskušanjih pri bolnikih z určnim artritisom so po zdravljenju s kanakinumabom opažali zvišanje koncentracije sečne kisline (za 0,7 mg/dl po 12 tednih in za 0,5 mg/dl po 24 tednih). V drugi študiji pri bolnikih, ki so začeli zdravljenje z zdravili, ki znižujejo količino urata, niso opažali zvišanja koncentracije sečne kisline. Zvišanja koncentracije sečne kisline niso opažali v kliničnih preskušanjih pri populacijah brez určnega artritisa (glejte poglavje 5.1).

Vrednosti ALT/AST

V skupinah bolnikov, ki so prejeli kanakinumab, so ob koncu študije zabeležili zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) povprečno za 3,0 U/l oziroma mediano za 2,0 U/l in aspartat-aminotransferaze (AST) povprečno za 2,7 U/l oziroma mediano za 2,0 U/l od izhodiščnih vrednosti v primerjavi z eno ali več skupinami bolnikov, ki so prejeli triamcinolon acetamid. Pri tem pa je bila pogostnost klinično pomembnih sprememb (na vrednost, ki je bila enaka ali višja od 3-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti) večja pri bolnikih, ki so prejeli triamcinolon acetamid (2,5 % tako za AST kot za ALT), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kanakinumab (1,6% za ALT in 0,8 % za AST).

Trigliceridi

V aktivno kontroliranih preskušanjih pri bolnikih z určnim artritisom je pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, prišlo do povprečnega zvišanja vrednosti trigliceridov za 33,5 mg/dl v primerjavi z zmernim znižanjem za -3,1 mg/dl pri bolnikih, ki so prejeli triamcinolon acetamid. Pri bolnikih s kanakinumabom je bila pogostnost zvišanja na več kot 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti 2,4 %, pri bolnikih s triamcinolon acetamidom pa 0,7 %. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Dolgoročni podatki iz opazovalne študije

V dolgoročni registrski študiji so v okviru rutinske klinične prakse s kanakinumabom zdravili skupno 243 bolnikov s CAPS (85 pediatričnih bolnikov v starosti od ≥ 2 do ≤ 17 let in 158 odraslih bolnikov, starih ≥ 18 let) s povprečno 3,8 let izpostavljenosti kanakinumabu. Varnostni profil kanakinumaba, ki so ga opažali pri dolgotrajnem zdravljenju v navedenih pogojih, se je ujemal z opažanji v intervencijskih študijah pri bolnikih s CAPS.

Pediatrična populacija

V intervencijskih študijah je kanakinumab prejelo 80 pediatričnih bolnikov s CAPS (starih 2-17 let). Klinično pomembnih razlik glede varnostnih lastnosti in učinkovitosti kanakinumaba pri pediatrični populaciji v primerjavi s celotno populacijo bolnikov s CAPS (ki jo sestavljajo odrasli in pediatrični bolniki, N=211) ni bilo, kar velja tudi za pogostnost vseh okužb in njihovo resnost. Od okužb so najbolj pogosto poročali o okužbah zgornjih dihal.

Poleg tega so v majhni odprti klinični študiji ocenjevali tudi uporabo pri 6 pediatričnih bolnikih, ki so bili stari manj kot 2 leti. Pokazalo se je, da so bile varnostne lastnosti kanakinumaba podobne kot pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več.

V 16-tedenski študiji sta kanakinumab prejela 102 bolnika s sindromom TRAPS, HIDS/MKD ali FMF (stara 2-17 let). V celoti niso opazili klinično pomembnih razlik glede varnostnih lastnosti in prenosljivosti kanakinumaba pri pediatričnih bolnikih v primerjavi s celotno populacijo.

Populacija starejših

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso opazili bistvene razlike v varnostnem profilu zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o izkušnjah s prevelikim odmerjanjem so omejeni. V zgodnjih kliničnih preskušanjih so bolniki in zdravi prostovoljci intravensko ali subkutano prejeli odmerke do 10 mg/kg brez znakov akutne toksičnosti.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika opazovati glede morebitnih znakov in simptomov neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC08

Mehanizem delovanja

Kanakinumab je humano monoklonsko protitelo proti humanemu interlevkinu-1 beta (IL-1 beta) izotipa IgG1/κ. Kanakinumab se z veliko afiniteto specifično veže na humani interlevkin-1 beta in onemogoča njegovo biološko delovanje tako, da zavira njegovo interakcijo z receptorji za IL-1, s tem pa prepreči z IL-1 beta sproženo aktivacijo genov in tvorbo vnetnih mediatorjev.

Farmakodinamični učinki

Sindromi CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ter FMF

V kliničnih študijah je pri bolnikih, ki so imeli katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in nenadzorovano prekomerno tvorbo IL-1 beta, prišlo do hitrega in dolgotrajnega odziva na zdravljenje s kanakinumabom, kar pomeni, da so se pri njih laboratorijski parametri, kot so koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP), serumskega amiloida A (SAA) in zvišano število nevtrofilcev ter trombocitov in levkocitoza hitro vrnili na normalne vrednosti.

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Stillova bolezen z začetkom v odrasli dobi in sistemski juvenilni idiopatski artritis sta hudi avtoimnetni bolezni, pri katerih ima poglavitno vlogo prirojena imunost, in sicer provnetni citokini, med katerimi je najbolj pomemben IL-1-beta.

Med pogostimi znaki sistema juvenilnega idiopatskega artritisa in Stillove bolezni z začetkom v odrasli dobi so zvišana telesna temperatura, izpuščaj, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, poliserozitis in artritis. Zdravljenje s kanakinumabom je omogočilo hitro in trajno izboljšanje tako sklepnih kot sistemskih znakov SJIA, in sicer se je pri večini bolnikov bistveno zmanjšalo število

vnetih sklepov, prišlo je do hitrega znižanja zvišane telesne temperature in znižanja vrednosti beljakovin akutne faze (glejte Klinična učinkovitost in varnost).

Urični artritis

Napad uričnega artritisa sprožijo uratni kristali (natrijev urat monohidrat) v sklepih in okolnem tkivu, ki aktivirajo tamkajšnje makrofage, da začno s pomočjo kompleksa "inflamatorni NALP3" izdelovati IL-1 beta. Aktivacija makrofagov in spremljajoče prekomerno nastajanje IL-1 beta povzroči boleč akutni vnetni odziv. V transkripcijsko aktivacijo gena za IL-1 beta, ki sproži napad uričnega artritisa, so lahko vpleteni tudi drugi aktivatorji prirojenega imunskega sistema, kot so endogeni agonisti "toll-like" receptorjev. Po zdravljenju s kanakinumabom so se vrednosti označevalcev vnetja C-reaktivnega proteina (CRP) oziroma serumskega amiloida (SAA) v kratkem času znižale, znaki akutnega vnetja (na primer bolečina, oteklina in rdečina) v prizadetih sklepih pa so se hitro umirili.

Klinična učinkovitost in varnost

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS)

Varnost in učinkovitost kanakinumaba so dokazali pri skupno 211 odraslih in pediatričnih bolnikih z različnimi stopnjami izraženosti in z različnimi fenotipskimi oblikami bolezni s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov (CAPS), vključno s sindromi FCAS/FCU, MWS in NOMID/CINCA. V ključno študijo so bili vključeni samo bolniki s potrjeno mutacijo NLRP3.

V študiji faze I/II je zdravljenje s kanakinumabom začelo hitro delovati, tako da so simptomi izzveneli ali se klinično pomembno izboljšali v enem dnevu po odmerjanju. Laboratorijski parametri, kot so visoke koncentracije CRP, SAA, nevtrofilcev in trombocitov, so se hitro normalizirale v nekaj dneh po injekciji kanakinumaba.

Ena ključnih študij je bila multicentrična in je obsegala 48-tedensko zdravljenje v treh različnih obdobjih: 8-tedensko odprto zdravljenje (1. obdobje), 24-tedensko randomizirano dvojno slepo, s placebom kontrolirano obdobje opuščanja zdravila (2. obdobje), temu pa je sledilo 16-tedensko odprto zdravljenje (3. obdobje). Namen študije je bil oceniti učinkovitost, varnost in prenašanje kanakinumaba (150 mg oziroma 2 mg/kg vsakih 8 tednov) pri bolnikih s CAPS.

- 1. obdobje: Popoln klinični odziv na kanakinumab in odziv z biološkimi označevalci (opredeljen kot malo aktivna ali neaktivna tako avtoimunska kot kožna bolezen glede na zdravnikovo celotno oceno hkrati s koncentracijami CRP ali SAA, nižjimi od 10 mg/liter) so opazili pri 97 % bolnikov, do takega odziva pa je prišlo v 7 dneh od začetka zdravljenja. Pomembno izboljšanje so opazili pri zdravnikovi klinični oceni aktivnosti avtoimunske bolezni: pri celotni oceni aktivnosti avtoimunske bolezni, pri oceni kožne bolezni (urtikarijski izpuščaj), artralgijske, mialgijske, glavobola/migrene, konjunktivitisa, utrujenosti/splošnega slabega počutja, pri oceni drugih povezanih simptomov in pri bolnikovi oceni simptomov.
- 2. obdobje: V obdobju opuščanja zdravila te ključne študije je bil primarni cilj opazovanja opredeljen kot delež bolnikov s ponovitvijo/zagonom bolezni: do ponovnega zagona ni prišlo pri nobenem (0 %) od bolnikov, ki so bili randomizirani na uporabo kanakinumaba, v primerjavi z 81 % bolnikov, ki so bili randomizirani na uporabo placeba.
- 3. obdobje: Pri bolnikih, ki so v 2. obdobju prejeli placebo in pri katerih je prišlo do zagona bolezni, je po vključitvi v podaljšanje z odprtim zdravljenjem s kanakinumabom ponovno prišlo do kliničnega in serološkega odziva, ki se je tudi ohranil.

Preglednica 2 Tabelaričen povzetek učinkovitosti v preskušanjih faze III: v obdobju s placebom kontroliranega opuščanja zdravila (v 2. obdobju)

Preskušanja faze III: obdobje s placebom kontroliranega opuščanja zdravila (2. obdobje)			
	kanakinumab N=15 n (%)	placebo N=16 n (%)	vrednost p
primarni cilj opazovanja (zagon bolezni)			
delež bolnikov z zagonom bolezni v 2. obdobju	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
vnetni označevalci*			
C-reaktivni protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
serumski amiloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* povprečje (mediana) spremembe od začetka 2. obdobja			

Izvedli so dve odprti nekontrolirani dolgoročni študiji faze III. V prvi od obeh so proučevali varnost, prenašanje in učinkovitost kanakinumaba pri bolnikih s CAPS. V celoti je zdravljenje trajalo od 6 mesecev do 2 let. Druga študija je bila odprta, v njej pa so ocenjevali učinkovitost in varnost uporabe kanakinumaba pri japonskih bolnikih s CAPS najprej 24 tednov, nato pa še v podaljšanju študije do skupaj 48 tednov. Primarni cilj študije je bil oceniti delež bolnikov, pri katerih v 24 tednih ni prišlo do ponovitve bolezni, pri čemer so upoštevali tudi tiste bolnike, ki so jim odmerke zvišali.

Rezultati analize podatkov o učinkovitosti iz obeh navedenih študij, kažejo, da je pri odmerjanju 150 mg oziroma 2 mg/kg prišlo do popolnega odziva pri 65,6 % bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni s kanakinumabom, pri kateremkoli odmerku pa je do popolnega odziva prišlo pri 85,2 % bolnikov. Med bolniki, ki so prejeli 600 mg ali 8 mg/kg (ali celo več), je do popolnega odziva prišlo pri 43,8 %. Med bolniki, ki so bili stari od 2 do < 4 leta, je do popolnega odziva prišlo pri manjšem deležu bolnikov (57,1 %) kot med starejšimi pediatričnimi in odraslimi bolniki. Med bolniki, pri katerih je prišlo do popolnega odziva, jih je 89,3 % ohranilo odziv brez ponovitve bolezni.

Izkušnje pri posameznih bolnikih, pri katerih je prišlo do popolnega odziva po zvišanju odmerka na 600 mg (8 mg/kg) vsakih 8 tednov, kažejo, da višji odmerki lahko koristijo bolnikom, pri katerih pri uporabi priporočenih odmerkov (150 mg oziroma 2 mg/kg za bolnike s telesno maso ≥ 15 kg in ≤ 40 kg) ni prišlo do popolnega odziva ali pa se ta ni ohranil. Odmerke so pogosteje zvišali bolnikom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta, in bolnikom s sindromom NOMID/CINCA v primerjavi z bolniki, ki so imeli sindrom FCAS ali MWS.

Za pridobitev podatkov o dolgoročni varnosti in učinkovitosti zdravljenja s kanakinumabom pri pediatričnih in odraslih bolnikih s CAPS v okviru rutinske klinične prakse so izvedli 6-letno opazovalno registrsko študijo. Študija je zajemala 243 bolnikov s CAPS (vključno s 85 bolniki, ki so bili stari manj kot 18 let). Pri več kot 90 % bolnikov so v študiji, pri vseh časovnih točkah opazovanja po izhodiščnem, ocenili aktivnost bolezni kot odsotno ali blago/zmerno, mediane vrednosti seroloških označevalcev vnetja (CRP in SAA) pa so bile normalne (< 10 mg/liter) pri vseh časovnih točkah opazovanja po izhodiščnem. Čeprav je med bolniki, ki so prejeli kanakinumab, potrebovalo prilagajanje odmerjanja približno 22 % bolnikov, je le majhen odstotek bolnikov (1,2 %) prekinil zdravljenje s kanakinumabom zaradi nezadostnega terapevtskega učinka.

Pediatrična populacija

Intervencijska preskušanja zdravljenja periodičnih sindromov, povezanih s kriopirinom (CAPS), s kanakinumabom so vključevala skupno 80 pediatričnih bolnikov v starosti od 2 do 17 let (približno polovica teh bolnikov je prejela odmerke zdravila na osnovi mg/kg telesne mase). Skupno ni bilo klinično pomembnih razlik glede učinkovitosti, varnosti in prenašanja kanakinumaba pri pediatričnih bolnikih v primerjavi s celotno populacijo bolnikov s CAPS. Pri večini pediatričnih bolnikov je prišlo do izboljšanja kliničnih simptomov in vrednosti objektivnih označevalcev vnetja (na primer SAA in CRP).

Za oceno učinkovitosti, varnosti in prenašanja kanakinumaba pri pediatričnih bolnikih s CAPS, ki so stari 4 leta ali manj, so izvedli 56-tedensko odprto študijo. Uporabo zdravila z začetnim odmerjanjem od 2 do 8 mg/kg glede na telesno maso so ocenjevali pri sedemnajstih bolnikih (med katerimi je bilo 6 bolnikov starih manj kot 2 leti). V študiji so ocenjevali tudi vpliv kanakinumaba na razvoj protiteles po cepljenju v okviru standardnega programa cepljenja v otroški dobi. Pri tem niso opazili nobenih razlik glede varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 2 leti; v primerjavi z bolniki, ki so bili stari 2 leti ali več. Pri vseh bolnikih, ki so prejeli neživa cepiva po standardnem programu cepljenja v otroški dobi (N=7), se je razvila zaščitna raven protiteles.

Sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF

Učinkovitost in varnost kanakinumaba pri zdravljenju sindromov TRAPS, HIDS/MKD in FMF so dokazovali v eni sami ključni študiji faze III (študiji N2301), ki je bila razdeljena na 4 obdobja in je vključevala tri ločene kohorte glede na vrsto bolezni:

- 1. obdobje: bolniki, ki so bili stari 2 leti ali več, so v vsaki kohorti vstopili v 12-tedensko obdobje presejanja, v katerem so pri bolnikih ovrednotili nastop zagona bolezni;
- 2. obdobje: ob nastopu zagona so bolnike randomizirali v 16-tedensko obdobje dvojno slepega, s placebom kontroliranega zdravljenja, v katerem so subkutano prejeli bodisi kanakinumab v odmerku 150 mg (oziroma 2 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) ali placebo vsake 4 tedne. Bolnike, ki so bili stari > 28 dni, a manj kot 2 leti, so vključili v študijo neposredno v 2. obdobje, in sicer v skupino z odprtim zdravljenjem kot nerandomizirane bolnike (njihovi podatki niso bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti).
- 3. obdobje: bolnike, ki so zaključili 16 tednov zdravljenja in so bili opredeljeni kot odzivni bolniki, so randomizirali v 24-tedensko dvojno slepo obdobje opuščanja zdravila, v katerem so subkutano prejeli kanakinumab v odmerku 150 mg (oziroma 2 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) ali placebo vsakih 8 tednov.
- 4. obdobje: vsi bolniki, ki so v 3. obdobju prejeli kanakinumab, so bili primerni za vstop v 72-tedensko obdobje podaljšanja z odprtim zdravljenjem.

Skupno so v študijo vključili 185 bolnikov, ki so bili stari 28 dni ali več, v 2. obdobje študije pa so randomizirali skupno 181 bolnikov, ki so bili stari 2 leti ali več.

Primarni cilj študije za oceno učinkovitosti v obdobju randomiziranega zdravljenja (v 2. obdobju) je bil za vsako od kohort delež bolnikov z odzivom, pri katerih so do 15. dne izzveneli njihovi značilni znaki in simptomi zagona, v preostanku 16-tedenskega obdobja zdravljenja pa ni prišlo do novega zagona (kar je bilo opredeljeno kot popolni odziv). Prenehanje značilnih znakov in simptomov zagona je bilo opredeljeno z oceno < 2 na lestvici zdravnikove splošne ocene (PGA-Physician's Global Assessment) na lestvici aktivnosti bolezni (kar pomeni "minimalna aktivnost ali odsotnost bolezni") in vrednostjo CRP v okviru normalnih vrednosti (≤ 10 mg/l) ali znižanjem vrednosti CRP za ≥ 70 % od izhodiščne. Nov zagon je bil opredeljen z oceno ≥ 2 na lestvici PGA (kar pomeni "blaga, zmerna ali huda aktivnost bolezni") in vrednostjo CRP ≥ 30 mg/l. Vsi sekundarni cilji študije so izhajali iz rezultatov 16 tednov zdravljenja (ob zaključku 2. obdobja) in so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli oceno < 2 na lestvici PGA, delež bolnikov s serološko remisijo (opredeljeno z vrednostjo CRP ≤ 10 mg/l) in delež bolnikov z normalizacijo vrednosti SAA (opredeljeno z vrednostjo SAA ≤ 10 mg/l).

Pri primarnem cilju študije je bil kanakinumab boljši od placeba v vseh treh kohortah. Kanakinumab je bil v vseh treh kohortah bolj učinkovit od placeba tudi pri sekundarnih ciljih študije: pri doseganju ocene < 2 na lestvici PGA in vrednosti CRP ≤ 10 mg/l. V vseh treh kohortah je do konca 16. tedna prišlo do normalizacije vrednosti SAA (≤ 10 mg/l) pri večjem deležu bolnikov s kanakinumabom kot pri tistih s placebom, pri čemer so statistično značilno razliko opazili pri bolnikih s sindromom TRAPS (glejte spodaj rezultate v preglednici 3).

Preglednica 3 Tabelaričen povzetek učinkovitosti v obdobju randomiziranega, s placebom kontroliranega zdravljenja (v 2. obdobju) ključne študije faze III

Ključna študija faze III: obdobje randomiziranega, s placebom kontroliranega zdravljenja (2. obdobje)			
	kanakinumab n/N (%)	placebo n/N (%)	vrednost p
Primarni cilj študije (zagon bolezni) – delež bolnikov pri katerih so do 15. dne izzveneli njihovi značilni znaki in simptomi zagona, v preostanku 16-tedenskega obdobja zdravljenja pa ni prišlo do novega zagona			
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*
Sekundarni cilji študije (označevalci bolezni in vnetja)			
Zdravnikova splošna ocena < 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-reaktivni protein ≤ 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**
serumski amiloid 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=število bolnikov z odzivom; N=število bolnikov, ki so bili primerni za vrednotenje			
* pomeni statistično značilnost (enosmerno) za raven verjetnosti 0,025 na osnovi Fisherejevega eksaktnega testa			
** pomeni statistično značilnost (enosmerno) za raven verjetnosti 0,025 na osnovi modela logistične regresije, v katerem so način zdravljenja in izhodiščne vrednosti ocene PGA, CRP ter SAA pojasnjevalne spremenljivke v posamezni kohorti			

Zviševanje odmerka

V 2. obdobju študije so bolniki, ki so prejeli kanakinumab, aktivnost bolezni pa se jim pri tem ni zmanjšala, prejeli dodatni odmerek 150 mg (oziroma 2 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) v prvem mesecu zdravljenja. Ta dodatni odmerek so lahko prejeli že 7 dni po prvem odmerku zdravljenja. Vsi bolniki, ki so jim tako zvišali odmerjanje, so še naprej prejeli zvišan odmerek 300 mg (oziroma 4 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) vsake 4 tedne.

V raziskovalni analizi primarnega cilja študije so opazili, da je pri bolnikih z nezadostnim odzivom po prvem odmerku, zvišanje odmerjanja v prvem mesecu na 300 mg (oziroma na 4 mg/kg) vsake 4 tedne dodatno izboljšalo obvladovanje zagonov, zmanjšalo aktivnost bolezni in omogočilo normalizacijo vrednosti CRP in SAA.

Pediatrični bolniki:

V študijo sta bila vključena dva nerandomizirana bolnika, ki sta imela sindrom HIDS/MKD in sta bila stara več kot 28 dni, a manj kot 2 leti. Oba sta prejela kanakinumab. Pri enem od teh bolnikov so po enkratnem odmerku kanakinumaba 2 mg/kg značilni znaki in simptomi zagona izzveneli do 15. dne, vendar bolnik po prvem odmerku ni več prejel zdravljenja zaradi resnih neželenih dogodkov (pancitopenije in odpovedi jeter). Ob vstopu v študijo so pri tem bolniku zabeležili anamnezo imunske trombocitopenične purpure in aktivno bolezen z nepravilnim delovanjem jeter. Drugi bolnik je prejel začetni odmerek kanakinumaba 2 mg/kg, po 3 tednih je prejel dodatni odmerek 2 mg/kg, po koncu 5. tedna pa so mu zvišali odmerek na 4 mg/kg vsake 4 tedne, kar je prejel do konca 2. obdobja v študiji. Zagon bolezni je pri tem bolniku izzvenel do konca 5. tedna, nato pa pri bolniku ni prišlo do novega zagona do konca 2. obdobja v študiji (do konca 16. tedna).

Stillova bolezen (SJIA in OASD)

Sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA)

Učinkovitost kanakinumaba pri zdravljenju aktivnega SJIA so ocenjevali v dveh ključnih študijah faze III (G2305 in G2301). Vključeni bolniki so bili stari od 2 do < 20 let (povprečna starost je znašala 8,5 let, povprečno trajanje bolezni ob izhodišču pa 3,5 let) in so imeli aktivno bolezen, opredeljeno z aktivnim artritismom v najmanj 2 sklepih, zvišano telesno temperaturo in zvišano vrednostjo C-reaktivnega proteina (CRP).

Študija G2305

Študija G2305 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana 4-tedenska študija, v kateri so ocenjevali kratkoročno učinkovitost kanakinumaba pri 84 bolnikih, ki so jih randomizirali tako, da so prejeli enkratni odmerek 4 mg/kg (največ 300 mg) kanakinumaba ali placebo. Primarni cilj opazovanja v študiji je bil delež bolnikov, pri katerih je 15. dan v študiji prišlo do najmanj 30-odstotnega izboljšanja po pediatričnih kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR - American College of Rheumatology) ki so jih priredili tako, da so vključevali še odsotnost zvišane telesne temperature. Zdravljenje s kanakinumabom je v primerjavi s placebom izboljšalo vse ocene pediatričnih kriterijev odziva ACR na 15. in 29. dan (preglednica 4).

Preglednica 4 Odziv po pediatričnih kriterijih ACR in status bolezni na 15. in 29. dan

	15. dan		29. dan	
	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 %
neaktivna bolezen	33 %	0 %	30 %	0 %
razlika med ocenami ACR pri obeh načinih zdravljenja je bila v vseh primerih statistično značilna ($p \leq 0,0001$)				

Rezultati pri posameznih postavkah prirejenih pediatričnih kriterijev ACR, ki vključujejo sistemske in sklepne komponente, so se ujemali z rezultati celotnega odziva po kriterijih ACR. Na 15. dan je bila v skupini s kanakinumabom (N=43) mediana sprememba od izhodišča glede števila sklepov z aktivnim artritismom -67 %, glede števila sklepov z omejeno gibljivostjo pa -73 % v primerjavi s tovrstnima medianima spremembama 0 % oziroma 0 % v skupini s placebom (N=41). Povprečna sprememba bolnikove ocene bolečine (0-100 mm na vizualni analogni lestvici) na 15. dan je bila -50,0 mm pri uporabi kanakinumaba (N=43) v primerjavi s +4,5 mm pri uporabi placeba (N=25). Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, je podobna tudi povprečna sprememba ocene bolečine do 29. dne.

Študija G2301

Študija G2301 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija opuščanja zdravljenja ob uporabi kanakinumaba za preprečevanje zagona bolezni. Študija je obsegala dve obdobji in dva neodvisna primarna cilja opazovanja (uspešno postopno zniževanje odmerkov steroidnih zdravil in čas do zagona). V 1. obdobju (odprto zdravljenje) je bilo vključenih 177 bolnikov, ki so prejeli odmerke 4 mg/kg (največ 300 mg) kanakinumaba vsake 4 tedne do 32 tednov. V 2. obdobju (dvojno slepo zdravljenje) so bolniki prejeli bodisi kanakinumab 4 mg/kg ali placebo vsake 4 tedne, dokler ni prišlo do 37 dogodkov, ki pomenijo zagon bolezni.

Postopno zniževanje odmerkov kortikosteroidov:

Izmed skupno 128 bolnikov, ki so ob vstopu v 1. obdobje jemali kortikosteroide, jih je 92 poskušalo postopno ukiniti zdravljenje z njimi. Sedeminpetdeset (62 %) od 92 bolnikov, ki so začeli postopno opuščanje, je uspelo znižati odmerjanje kortikosteroidov, 42 bolnikov (46 %) pa je povsem prekinilo jemanje kortikosteroidov.

Čas do zagona bolezni:

Pri bolnikih, ki so v 2. obdobju prejeli kanakinumab, je bilo tveganje za dogodke, ki pomenijo zagon bolezni, nižje za 64 % v primerjavi z bolniki v skupini s placebom (razmerje ogroženosti je bilo 0,36; 95-odstotni IZ: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). Pri trinšestdesetih od 100 bolnikov, ki so vstopili v 2. obdobje in so prejeli placebo ali kanakinumab, ni prišlo do zagona v opazovanem obdobju (največ 80 tednov).

Z zdravjem in kakovostjo življenja povezani izidi v študijah G2305 in G2301

Zdravljenje s kanakinumabom je omogočilo klinično pomembno izboljšanje telesnih funkcij in kakovosti življenja bolnikov. V študiji G2305 so bili rezultati Vprašalnika za oceno zdravja v otroštvu (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) po metodi najmanjših kvadratov pri uporabi kanakinumaba za 0,69 točke boljši kot pri uporabi placeba, kar predstavlja 3,6-kratnik minimalne klinično pomembne spremembe 0,19 ($p=0,0002$). V študiji G2301 je znašala mediana vrednost izboljšanja od izhodišča do konca 1. obdobja 0,88 (79 %). V študiji G2305 so navajali statistično značilno razliko med ocenami pri Zdravstvenem vprašalniku za otroke -PF50 (*Child Health Questionnaire - PF50*) pri uporabi kanakinumaba v primerjavi z uporabo placeba (na telesnem področju $p=0,0012$; na psihosocialnem področju $p=0,0017$).

Analiza združenih podatkov za oceno učinkovitosti

Za oceno ohranjanja učinkovitosti so združili podatke prvih 12 tednov zdravljenja s kanakinumabom iz študij G2305, G2301 in iz podaljšanja študije. Ti podatki kažejo podobno izboljšanje po prirejenih pediatričnih kriterijih odziva ACR in po posameznih ocenah ACR kot pri rezultatih s placebom kontrolirane študije (G2305). Po 12 tednih zdravljenja so odzivi po prirejenih pediatričnih kriterijih odziva ACR30, 50, 70, 90 in 100 znašali: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % oziroma 30 %, pri 28 % bolnikov pa je bila bolezen neaktivna ($N=178$).

Podatki iz kliničnih študij, čeprav omejenega obsega, kažejo, da pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s tocilizumabom oziroma anakinro, lahko pride do odziva na zdravljenje s kanakinumabom.

Študija G2301E1

Učinkovitost, ki so jo opazili v študijah G2305 in G2301, se je ohranjala v dolgoročnem odprtem podaljšanju študije G2301E1. Izmed 270 bolnikov s SJIA, ki so bili vključeni v to študijo, jih je 147 prej prejelo kanakinumab v študijah G2305 oziroma G2301 (kohorta I), 123 pa jih prej še ni prejelo kanakinumaba (kohorta II). Zdravljenje bolnikov v kohorti I je trajalo mediano 3,2 leti (največ 5,2 leta), zdravljenje bolnikov v kohorti II pa je trajalo mediano 1,8 leta (največ 2,8 leta). V podaljšanju študije so vsi bolniki prejeli kanakinumab 4 mg/kg (do največ 300 mg) vsake 4 tedne. V obeh kohortah so odzivni bolniki, pri katerih je bila bolezen dobro obvladana (kar so retrospektivno opredelili kot oceno po prirejenih pediatričnih kriterijih $AC \geq 90$) in niso potrebovali sočasnega zdravljenja s kortikosteroidom, lahko znižali odmerjanje kanakinumaba na 2 mg/kg vsake 4 tedne (62/270; 23 %).

Študija G2306

Študija G2306 je bila odprta študija za oceno ohranjanja odziva na zdravljenje ob znižanem odmerku kanakinumaba (2 mg/kg vsake 4 tedne) ali ob podaljšanem intervalu odmerjanja (4 mg/kg vsakih 8 tednov) pri bolnikih s SJIA, ki so prej prejeli kanakinumab v odmerku 4 mg/kg vsake 4 tedne. Petinsedemdeset bolnikov, ki so bili stari od 2 do 22 let in so ohranjali status neaktivne bolezni najmanj 6 zaporednih mesecev (klinično remisijo) ob prejetju samo kanakinumaba, vključno z bolniki, ki so uspeli najmanj 4 tedne ohranjati status neaktivne bolezni kljub prekinitvi sočasne uporabe kortikosteroidov in/ali metotreksata, je bilo randomiziranih tako, da so prejeli bodisi kanakinumab 2 mg/kg vsake 4 tedne ($N=38$) ali kanakinumab 4 mg/kg vsakih 8 tednov ($N=37$). Po 24 tednih je 71 % (27/38) bolnikov, ki so prejeli znižan odmerek (2 mg/kg vsake 4 tedne), in 84 % (31/37) tistih bolnikov, ki so zdravilo prejeli s podaljšanim intervalom (4 mg/kg vsakih 8 tednov), uspelo 6 mesecev ohranjati status neaktivne bolezni. Med bolniki, ki so bili v klinični remisiji in so nadaljevali zdravljenje z nadaljnjim znižanjem odmerka (1 mg/kg vsake 4 tedne) ali podaljšanjem odmernega intervala (4 mg/kg vsakih 12 tednov), jih je 93 % (26/28) oziroma 91 % (30/33) uspelo še 6 mesecev ohraniti status neaktivne bolezni. Bolnikom, ki so uspeli ohraniti status neaktivne bolezni

dodatnih 6 mesecev, so dovolili, da prekinajo zdravljenje s kanakinumabom. Skupno je 33 % (25/75) bolnikov, ki so jih randomizirali v skupini z znižanim odmerkom oziroma podaljšanim intervalom odmerjanja, uspelo prekiniti zdravljenje s kanakinumabom in 6 mesecev ohraniti status neaktivne bolezni. Pogostnost neželenih dogodkov je bila v obeh zdravljenih skupinah podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab v odmerku 4 mg/kg vsake 4 tedne.

Stilova bolezen z začetkom v odrasli dobi (AOSD)

Učinkovitost kanakinumaba v odmerku 4 mg/kg (do največ 300 mg) z odmerjanjem vsake 4 tedne je bila pri bolnikih z AOSD v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji s 36 bolniki (starimi od 22 do 70 let) primerljiva z učinkovitostjo, ki so jo opazili pri bolnikih s SJIA. V študiji GDE01T je po 12 tednih prišlo do izboljšanja ocene DAS28-ESR (ocena aktivnosti bolezni v 28 sklepih na osnovi hitrosti sedimentacije eritrocitov, *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*) za > 1,2 od izhodiščne pri večjem deležu bolnikov v skupini s kanakinumabom (12/18, 66,7 %), kot v skupini s placebom (7/17, 41,2 %). Navedena razlika ni dosegla statistične značilnosti (razmerje obetov 2,86, razlika med načinoma zdravljenja [%] 25,49 [95-odstotni IZ: 9,43, 55,80]). Do 4. tedna je 7 od 18 bolnikov (38,9 %), zdravljenih s kanakinumabom, že doseglo remisijo glede na oceno DAS28-ESR, v primerjavi z 2 bolnikoma od 17 (11,8 %), ki so prejeli placebo. Navedeni podatki se ujemajo z rezultati analize združenih podatkov za oceno učinkovitosti pri 418 bolnikih s SJIA, ki kažejo, da je bila učinkovitost kanakinumaba v podskupini bolnikov, ki so imeli SJIA in so bili stari od 16 do < 20 let (n=34), podobna učinkovitosti, ki so jo opazili pri bolnikih, starih manj kot 16 let (n=384).

Urični artritis

Učinkovitost kanakinumaba pri zdravljenju akutnih napadov uričnega artritisa so dokazali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, aktivno kontroliranih študijah z bolniki, ki so imeli pogoste napade uričnega artritisa (3 ali več napade v predhodnih 12 mesecih) in niso mogli uporabljati nesteroidnih protivnetnih zdravil ali kolhicina (zaradi kontraindikacij, neprenašanja ali nezadostnega učinka). Študiji sta trajali po 12 tednov, vsaka pa se je nadaljevala z 12-tedenskim dvojno slepim podaljšanjem študije. Ob vstopu v študijo je skupno 225 bolnikov subkutano prejelo kanakinumab 150 mg, 229 bolnikov pa intramuskularno triamcinolon acetonid (TA) 40 mg. Navedeni zdravili so prejeli tudi kasneje ob pojavu novega napada. Povprečno število napadov uričnega artritisa v predhodnih 12 mesecih je bilo 6,5. Več kot 85 % bolnikov je imelo sočasno še katero od drugih bolezni, med drugim hipertenzijo (60 %), sladkorno bolezen (15 %), ishemično bolezen srca (12 %) in kronično ledvično bolezen 3. ali višje stopnje (25 %). Približno ena tretjina vključenih bolnikov (76 [33,8 %] v skupini s kanakinumabom in 84 [36,7 %] v skupini s triamcinolon acetonidom) je imela dokumentirano nezmožnost (neprenašanje, kontraindikacije ali nezadosten učinek) uporabe tako nesteroidnih protivnetnih zdravil kot kolhicina. 42 % bolnikov je ob vstopu v študijo navedlo sočasno uporabo zdravil za zmanjševanje količine urata.

Enakovredna primarna cilja opazovanja sta bila: (1) intenzivnost bolečine pri uričnem artritisu (ocena na vizualni analogni lestvici - VAS) 72 ur po odmerjanju in (2) čas do prvega novega napada uričnega artritisa.

V celotni populaciji je bila intenzivnost bolečine 72 ur po odmerjanju statistično značilno manjša po uporabi kanakinumaba 150 mg v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona. Kanakinumab je zmanjšal tudi tveganje za nadaljnje napade (glejte preglednico 5).

V skupini bolnikov, ki niso mogli uporabljati niti nesteroidnih protivnetnih zdravil niti kolhicina in so uporabljali zdravila, ki znižujejo količino urata, ali pa je bilo pri njih zdravljenje z njimi neuspešno ali kontraindicirano (N=101), so bili rezultati glede učinkovitosti skladni z rezultati celotne študijske populacije s statistično značilno razliko v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona, in sicer glede intenzivnosti bolečine po 72 urah (-10,2 mm, p=0,0208) in glede tveganja za nadaljnje napade (razmerje ogroženosti (HR) 0,39, p=0,0047 po 24 tednih).

Rezultati učinkovitosti za ožjo podskupino bolnikov, ki so tedaj uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, (N=62), so prikazani v preglednici 5. Zdravljenje s kanakinumabom je olajšalo bolečine

in zmanjšalo tveganje za nadaljnje napade pri bolnikih, ki so uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, niso pa mogli uporabljati niti nesteroidnih protivnetnih zdravil niti kolhicina, vendar je bila pri njih razlika v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona manj izrazita kot pri celotni študijski populaciji.

Preglednica 5 **Učinkovitost v celotni študijski populaciji in v podskupini bolnikov, ki so tedaj uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, niso pa mogli uporabljati niti nesteroidnih protivnetnih zdravil niti kolhicina**

cilj opazovanja glede učinkovitosti	celotna študijska populacija; N=454	podskupina bolnikov, ki ne morejo uporabljati nesteroidnih protivnetnih zdravil in kolhicina, uporabljajo pa zdravila za zmanjševanje količine urata N=62
zdravljenje napadov uričnega artritisa: ocena intenzivnosti bolečine (na lestvici VAS) po 72 urah		
ocena razlike v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona po metodi najmanjših kvadratov	-10,7	-3,8
IZ	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
vrednost p za enosmerni test	p<0,0001*	p=0,2798
zmanjševanje tveganja za nadaljnje napade uričnega artritisa: čas do prvega novega napada (v 24 tednih)		
razmerje ogroženosti za primerjavo z uporabo triamcinolon acetona	0,44	0,71
IZ	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
vrednost p za enosmerni test	p<0,0001*	p=0,2337
* označuje statistično značilno vrednost $p \leq 0,025$		

Rezultati glede varnosti kažejo večjo pogostnost neželenih dogodkov pri uporabi kanakinumaba v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona, saj je v 24 tednih o neželenem dogodku poročalo 66 % bolnikov s kanakinumabom v primerjavi s 53 % bolnikov s triamcinolon acetonom, o okužbi kot o neželenem dogodku pa je poročalo 20 % bolnikov s kanakinumabom v primerjavi z 10 % bolnikov s triamcinolon acetonom.

Populacija starejših

V celoti so bile učinkovitost, varnost in prenašanje kanakinumaba pri bolnikih, starih 65 let ali več, primerljive s tistimi pri bolnikih, mlajših od 65 let.

Bolniki, ki prejemale zdravila za zmanjševanje količine urata

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba kanakinumaba in zdravil za zmanjševanje količine urata varna. V celotni študijski populaciji je bila pri bolnikih, ki so uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, razlika med načinoma zdravljenja glede zmanjševanja bolečine in tveganja za nadaljnje napade uričnega artritisa manj izrazita kot pri bolnikih, ki niso jemali zdravil za zmanjševanje količine urata.

Imunogenost

Protitelesa proti kanakinumabu so opazili pri približno 1,5 % bolnikov, ki so prejeli kanakinumab zaradi CAPS, pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo zaradi SJIA, in pri 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo zaradi uričnega artritisa. Pri nobenem bolniku niso odkrili nevtralizirajočih protiteles. Prav tako niso opazili nobene jasne povezave med razvojem protiteles in kliničnim odzivom oziroma neželenimi dogodki.

Pri bolnikih, ki so imeli katerega od sindromov TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in so v obdobju 16 tednov zdravljenja prejemali odmerke 150 mg ali 300 mg, niso opažali protiteles proti kanakinumabu. Tudi pri AOSD niso opažali protiteles proti kanakinumabu.

Zaznavanje imunskega odziva je zelo odvisno od občutljivosti in specifičnosti uporabljenega testa in pogojev testiranja. Iz teh razlogov je lahko primerjava incidence protiteles proti kanakinumabu z incidenco protiteles proti drugim zdravilom zavajajoča.

Pediatrična populacija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izvedel štiri načrte pediatričnih raziskav za kanakinumab (in sicer za sindrome CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD in TRAPS). Te informacije o zdravilu so že dopolnjene z rezultati študij kanakinumab pri pediatrični populaciji.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s kanakinumabom za vse podskupine pediatrične populacije z určnim artritism (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS)

Absorpcija

Kanakinumab je dosegel najvišje koncentracije (C_{max}) približno 7 dni po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg pri odraslih bolnikih s periodičnimi sindromi, povezanimi s kriopirinom (CAPS). Povprečni končni razpolovni čas je znašal 26 dni. Pri značilnem odraslem bolniku s CAPS (70 kg) je bila po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg povprečna vrednost najvišje koncentracije (C_{max}) 15,9 µg/ml, povprečna vrednost v neskončnost ekstrapolirane površine pod krivuljo (AUC_{inf}) pa 708 µg*d/ml. Absolutna biološka uporabnost subkutano vnešenega kanakinumaba je ocenjena na 66 %. Parametri izpostavljenosti zdravilu (kot sta AUC in C_{max}) se zvišujejo sorazmerno z odmerkom v obsegu odmerkov od 0,30 do 10,0 mg/kg pri intravenskem infundiranju oziroma v obsegu odmerkov od 150 do 600 mg pri subkutanem injiciranju zdravila. Predvidene vrednosti izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja (najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$), najvišje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$), površina pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju vsakih 8 tednov ($AUC_{ss,8w}$)) po subkutanem odmerjanju 150 mg (oziroma 2 mg/kg) vsakih 8 tednov so bile nekoliko višje v kategoriji bolnikov s telesno maso 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) v primerjavi s kategorijama < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) in > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Po 6-mesečni subkutani uporabi 150 mg kanakinumaba vsakih 8 tednov je bilo pričakovano razmerje kopičenja 1,3.

Porazdelitev

Kanakinumab se veže na IL-1 beta v serumu. Volumen porazdelitve (V_{ss}) kanakinumaba je odvisen od telesne mase. Ocenjujejo, da pri bolniku s CAPS, ki ima telesno maso 70 kg, znaša 6,2 litra.

Izločanje

Navedeni očistek (CL/F) kanakinumaba se povečuje s telesno maso. Njegova vrednost je ocenjena na 0,17 l/dan pri bolniku s CAPS, ki ima telesno maso 70 kg, in na 0,11 l/dan pri bolniku s SJIA, ki ima telesno maso 33 kg. Ob upoštevanju razlike v telesni masi med bolniki s CAPS in bolniki s SJIA, niso med navedenimi bolniki opažali nobenih razlik v farmakokinetičnih lastnostih kanakinumaba.

Po večkratnem odmerjanju ni bilo znakov za pospešeno izločanje ali za spremenjen časovni potek farmakokinetičnih lastnosti kanakinumaba. Po prilagajanju na telesno maso niso opažali nobenih razlik v farmakokinetičnih lastnostih, ki bi temeljile na spolu ali starosti bolnika.

Sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF

Pri bolnikih s sindromi TRAPS, HIDS/MKD ali FMF niso posebej določali biološke uporabnosti kanakinumaba. Vrednost navideznega očistka (CL/F) v populaciji bolnikov s sindromi TRAPS, HIDS/MKD ali FMF s telesno maso 55 kg (0,14 l/dan) je podobna kot v populaciji bolnikov s CAPS s telesno maso 70 kg (0,17 l/dan). Navidezni volumen porazdelitve (V/F) je pri telesni masi 55 kg znašal 4,96 l.

Pri ponavljanju subkutanega odmerjanja 150 mg vsake 4 tedne je po 16 tednih ocenjena najnižja koncentracija kanakinumaba (C_{min}) $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Ocenjena vrednost AUC_{tau} v stanju dinamičnega ravnovesja je $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Pri bolnikih s SJIA niso posebej določali biološke uporabnosti kanakinumaba. Vrednost navideznega očistka na kg telesne mase (CL/F na kg) je v populaciji bolnikov s SJIA podobna kot v populaciji bolnikov s CAPS (0,004 l/dan na kg). Navidezni volumen porazdelitve na kilogram telesne mase (V/F na kg) je znašal 0,14 l/kg. Na osnovi maloštevilnih farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z AOSD je mogoče domnevati, da je farmakokinetika kanakinumaba pri teh bolnikih podobna kot pri bolnikih s SJIA in drugih skupinah bolnikov.

Pri bolnikih s SJIA je pri ponavljanju odmerjanja 4 mg/kg vsake 4 tedne razmerje kopičenja kanakinumaba znašalo 1,6. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 110 dneh. Predvidene skupne povprečne vrednosti ($\pm$ vrednost standardne deviacije) najnižjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$), najvišjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$) in površine pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju vsake 4 tedne (AUC_{ss,4w}) so bile $14,7 \pm 8,8$ µg/ml, $36,5 \pm 14,9$ µg/ml in $696,1 \pm 326,5$ µg*d/ml.

Vrednosti AUC_{ss} v starostnih skupinah 2-3, 4-5, 6-11 in 12-19 let so znašale 692, 615, 707 in 742 µg*d/ml. Pri stratifikaciji glede na telesno maso so v kategoriji manjše telesne mase (≤ 40 kg) v primerjavi s s kategorijo večje telesne mase (> 40 kg) opazali nižjo (za 30-40 %) mediano vrednost izpostavljenosti glede na vrednosti najnižjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja $C_{min,ss}$ (11,4 v primerjavi z 19 µg/ml) in površine pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja AUC_{ss} (594 v primerjavi z 880 µg*d/ml).

Na podlagi analize populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so bile pri mladih odraslih bolnikih s SJIA, ki so bili stari od 16 do 20 let, farmakokinetične lastnosti kanakinumaba podobne kot pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 16 let. Pri bolnikih, ki so bili stari več kot 20 let, je pričakovana izpostavljenost kanakinumabu v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerni stopnji 4 mg/kg (največ 300 mg) podobna kot pri bolnikih s SJIA, ki so stari manj kot 20 let.

Populacija bolnikov z určnim artritisom

Biološke uporabnosti zdravila pri bolnikih z určnim artritisom niso določali posebej. Navidezni očistek na kilogram telesne mase (CL/F na kg) je bil pri bolnikih z určnim artritisom podoben kot pri bolnikih s CAPS (0,004 l/d/kg). Pri značilnem bolniku z určnim artritisom (93 kg) sta bili po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg povprečni vrednosti izpostavljenosti zdravilu (C_{max} : 10,8 µg/ml in AUC_{inf}: 495 µg*d/ml) nižji kot pri značilnem bolniku s CAPS s 70 kilogrami (15,9 µg/ml in 708 µg*d/ml). To se ujema z ugotovitvijo, da se navidezni očistek (CL/F) povečuje z večanjem telesne mase.

Po subkutani uporabi 150 mg kanakinumaba vsakih 12 tednov je bilo pričakovano razmerje kopičenja 1,1.

Pediatrična populacija

Kanakinumab je pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari 4 leta ali več, dosegel najvišje koncentracije (T_{max}) med 2. in 7. dnevom po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg oziroma 2 mg/kg. Končni razpolovni čas je znašal od 22,9 do 25,7 dni, kar je podobno farmakokinetičnim lastnostim zdravila pri odraslih. Na podlagi analize populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so bile farmakokinetične lastnosti kanakinumaba pri otrocih, ki so bili stari od 2 do < 4 leta, podobne kot pri bolnikih, ki so bili stari 4 leta ali več. Ocenjena hitrost absorpcije pri subkutani uporabi se s starostjo zmanjšuje in kaže, da je največja pri najmlajših bolnikih. V skladu s tem je pri mlajših bolnikih s SJIA (starih 2-3 leta) koncentracija hitreje dosegla najvišje vrednosti (T_{max} je bil 3,6 dneva) kot pri starejših bolnikih s SJIA (starih 12-19 let, pri katerih je T_{max} znašal 6 dni). Starost ni vplivala na biološko uporabnost (AUC_{ss}) učinkovine.

Dodatna farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila farmakokinetika kanakinumaba pri 6 pediatričnih bolnikih s CAPS, ki so bili stari manj kot 2 leti, podobna farmakokinetiki pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 2 do 4 leta. Na podlagi analize populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so bile pričakovane izpostavljenosti po odmerjanju 2 mg/kg primerljive med vsemi starostnimi skupinami pediatričnih bolnikov s CAPS, pri tem pa so bile pri pediatričnih bolnikih z zelo majhno telesno maso (na primer 10 kg) približno za 40 % manjše kot pri odraslih bolnikih (z odmerkom 150 mg). Navedeno se ujema z ugotovitvijo, da je v skupinah bolnikov s CAPS z večjo telesno maso tudi izpostavljenost zdravilu večja.

Pri bolnikih s sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF so bili parametri izpostavljenosti (najnižje koncentracije pred naslednjim odmerkom) po subkutanem odmerjanju kanakinumaba 2 mg/kg vsake 4 tedne primerljivi med vsemi starostnimi skupinami pri bolnikih, ki so bili stari od 2 leti do < 20 let.

Farmakokinetične lastnosti zdravila so v populacijah pediatričnih bolnikov s CAPS, s sindromi TRAPS, HIDS/MKD ali FMF oziroma s SJIA podobne.

Populacija starejših

Med starejšimi bolniki in odraslimi bolniki, starimi manj kot 65 let, niso opazili razlik v farmakokinetičnih parametrih na osnovi opazovanja očistka in volumna porazdelitve.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij navzkrižne reaktivnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, toksičnosti za imunski sistem ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Formalnih študij kancerogenosti s kanakinumabom niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)
histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Viala

3 leta

S stališča mikrobiološke varnosti je treba zdravilo uporabiti takoj po odprtju.

Napolnjen injekcijski peresnik

3 leta

Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, ga porabite v 14 dneh (vendar najkasneje do datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP). Shranjujte pri temperaturi do 30° C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjen injekcijski peresnik

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, ga porabite v 14 dneh (vendar najkasneje do datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP). Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala

Raztopina za injiciranje v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (iz laminirane klorobutilne gume) in z dvižno zaporko (iz aluminija).

Pakiranja vsebujejo 1 vialo.

Napolnjen injekcijski peresnik

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku, ki je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, sestavljeni v trikotni peresnik s prozornim okencem in nalepko.

Napolnjena injekcijska brizga v injekcijskem peresniku je 1-ml steklena injekcijska brizga z nameščeno iglo (27 G x 0,5 palca) ter neupogljivim ščitnikom igle iz stiren-butadienske gume, zamašena z batnim zamaškom iz brombutilne gume s silikonsko prevleko, laminiranim z zaščitno folijo.

Pakiranja vsebujejo 1 napolnjen injekcijski peresnik.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viala

Zdravilo Ilaris 150 mg/ml raztopina za injiciranje je na voljo v viali za enkratno uporabo.

Navodila za apliciranje

Vialo z zdravilom pred injiciranjem ogrejte na sobno temperaturo. Raztopina mora biti bistra ali opalescentna in ne sme vsebovati vidnih delcev. Raztopina mora biti brezbarvna ali ima lahko rahel rjavo-rumen odtenek. Z uporabo igle 18 G ali 21 G x 2 palca (ali podobne igle, ki je na voljo na trgu) in 1-mililitrske injekcijske brizge previdno izvlecite toliko raztopine, kolikor je potrebno za injiciranje predpisane odmerka. Ko v brizgo potegnete ustrezno količino raztopine, iglo za izvlek pokrijte s pokrovčkom in jo odstranite z brizge, nato pa na brizgo namestite iglo 27 G x 0,5 palca (ali podobno iglo, ki je na voljo na trgu) in raztopino takoj subkutano injicirajte. Podrobna navodila za uporabo zdravila najdete v priloženem Navodilu za uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Napolnjen injekcijski peresnik

Zdravilo Ilaris 150 mg raztopina za injiciranje je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo.

Navodila za apliciranje

Ko škatlo vzamete iz hladilnika, napolnjen injekcijski peresnik pustite, da v 30 minutah doseže sobno temperaturo (ne več kot 30 °C).

Priporočeno je, da napolnjen injekcijski peresnik pred uporabo vizualno pregledate. Tekočina mora biti bistra do opalescentna, barva pa lahko variira od brezbarvne do rahlo rjavo rumene. Morda lahko vidite majhen zračni mehurček, kar je normalno. Raztopine ne uporabite, če vsebuje vidne delce ali je izrazito rjave barve. Podrobna navodila za uporabo zdravila najdete v priloženem Navodilu za uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viala

EU/1/09/564/004

Napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/09/564/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. oktober 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 6. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Ilaris 150 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 150 mg kanakinumaba.

Po rekonstituciji en mililiter raztopine vsebuje 150 mg kanakinumaba.

Kanakinumab je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz celic mišjega mieloma Sp2/0 s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 0,6 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

Prašek je bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Periodični vročinski sindromi

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje naslednjih avtoinflamatornih periodičnih vročinskih sindromov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več:

S kriopirinom povezani periodični sindromi

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov (CASP - cryopyrin-associated periodic syndromes), kar vključuje naslednje sindrome:

- Muckle-Wellsov sindrom (MWS),
- multisistemsko vnetno bolezen z začetkom pri novorojenčku (NOMID - neonatal-onset multisystem inflammatory disease) / kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom pri dojenčku (CINCA - chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome),
- hude oblike familiarnega avtoinflamatornega sindroma zaradi mraza (FCAS - familial cold autoinflammatory syndrome) / familijarne urtikarije na mraz (FCU - familial cold urticaria). Pri tej obliki znaki in simptomi presegajo tiste pri urtikariji, ki jo povzroča izpostavljenost mrazu.

Periodični sindrom povezan z receptorjem za tumor nekrotizirajoči factor (TNF) (TRAPS - tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome)

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje periodičnega sindroma, ki je povezan z receptorjem za TNF (TRAPS).

Sindrom hiperglobulinemije D (HIDS - hyperimmunoglobulin D syndrome)/pomanjkanje mevalonat kinaze (MKD-mevalonate kinase deficiency)

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje sindroma hiperglobulinemije D (HIDS)/pomanjkanja mevalonat kinaze (MKD).

Družinska mediteranska vročica (FMF - familial Mediterranean fever)

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje družinske mediteranske vročice (FMF). Priporočeno je, da zdravilo Ilaris dajete v kombinaciji s kolhicinom, če je to za bolnika ustrezno.

Zdravilo Ilaris je indicirano tudi za zdravljenje naslednjih dveh bolezni:

Stillova bolezen

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje aktivne Stillove bolezni, ki vključuje Stillovo bolezen z začetkom v odrasli dobi (AOSD - adult-onset Still's disease) in sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis), pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več in pri katerih ni prišlo do zadostnega odziva na predhodno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) in sistemskimi kortikosteroidi. Zdravilo Ilaris je mogoče dajati samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom.

Urični artritis

Zdravilo Ilaris je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih bolnikov s pogostimi napadi uričnega artritisa (z najmanj 3 napadi v predhodnih 12 mesecih), pri katerih je uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in kolhicina kontraindicirana, jih bolnik ne prenaša ali ne povzročajo zadostnega odziva, in pri katerih ponavljajoči se ciklusi zdravljenja s kortikosteroidi niso primerni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri sindromih CAPS, TRAPS, HIDS/MKD in FMF ter Stillovi bolezni mora zdravljenje uvesti in nadzirati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z odkrivanjem in zdravljenjem omenjenih indikacij.

Pri uričnem artritisu mora imeti zdravnik izkušnje z uporabo bioloških zdravil, zdravilo Ilaris pa mora bolniku aplicirati usposobljen zdravstveni delavec.

Odmerjanje

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS): odrasli, mladostniki in otroci, stari 2 leti ali več
Priporočeni začetni odmerki kanakinumaba za bolnike s CAPS so:

Odrasli, mladostniki in otroci, ki so stari ≥ 4 leta:

- 150 mg za bolnike s telesno maso > 40 kg
- 2 mg/kg za bolnike s telesno maso ≥ 15 kg in ≤ 40 kg
- 4 mg/kg za bolnike s telesno maso $\geq 7,5$ kg in < 15 kg

Otroci, ki so stari od 2 do < 4 leta:

- 4 mg/kg za bolnike s telesno maso $\geq 7,5$ kg

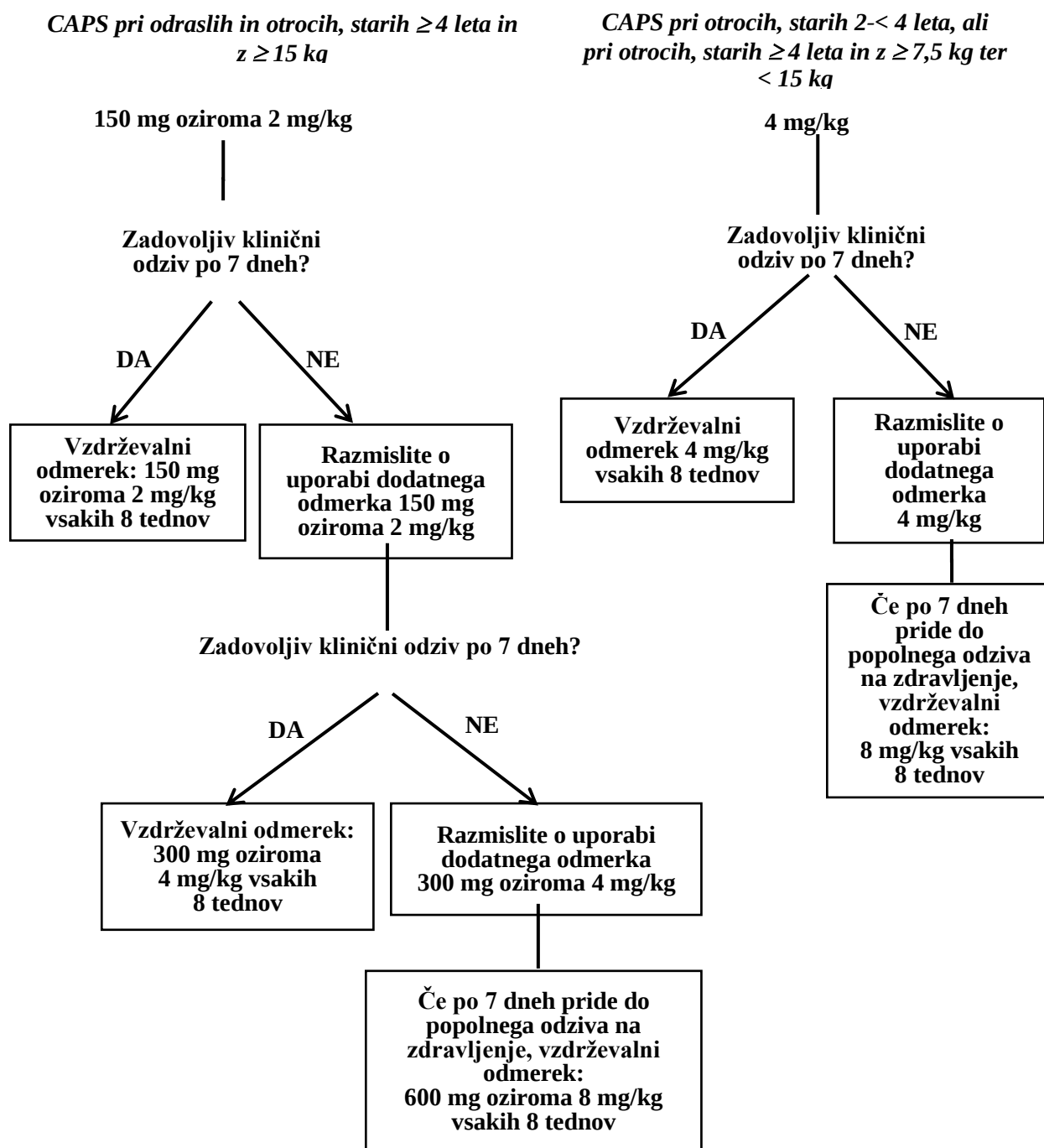
Bolniki vsakih osem tednov prejmejo en odmerek s subkutano injekcijo.

Če pri bolnikih z začetnim odmerkom 150 mg ali 2 mg/kg 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva (do izginotja izpuščaja in drugih generaliziranih simptomov vnetja), je mogoče razmisliti o uporabi drugega odmerka 150 mg oziroma 2 mg/kg kanakinumaba. Če po drugem odmerku zdravila pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba vzdrževati intenzivnejši režim odmerjanja s 300 mg oziroma 4 mg/kg vsakih 8 tednov. Če ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva 7 dni po tem zvišanju odmerka, je mogoče razmisliti o uporabi tretjega odmerka 300 mg oziroma 4 mg/kg kanakinumaba. Če po tem odmerku zdravila pride do popolnega odziva na

zdravljenje, je treba na podlagi individualne klinične presoje razmisliti o vzdrževanju intenzivnejšega režima odmerjanja s 600 mg oziroma 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Če pri bolnikih z začetnim odmerkom 4 mg/kg 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva, je mogoče razmisliti o uporabi drugega odmerka 4 mg/kg kanakinumaba. Če po drugem odmerku zdravljenja pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba na podlagi individualne klinične presoje razmisliti o vzdrževanju intenzivnejšega režima odmerjanja z 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Kliničnih izkušenj z odmerjanjem v intervalih, ki so krajši od 4 tednov, in z uporabo odmerkov nad 600 mg oziroma 8 mg/kg je malo.



Sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF: odrasli, mladostniki in otroci, stari 2 leti ali več

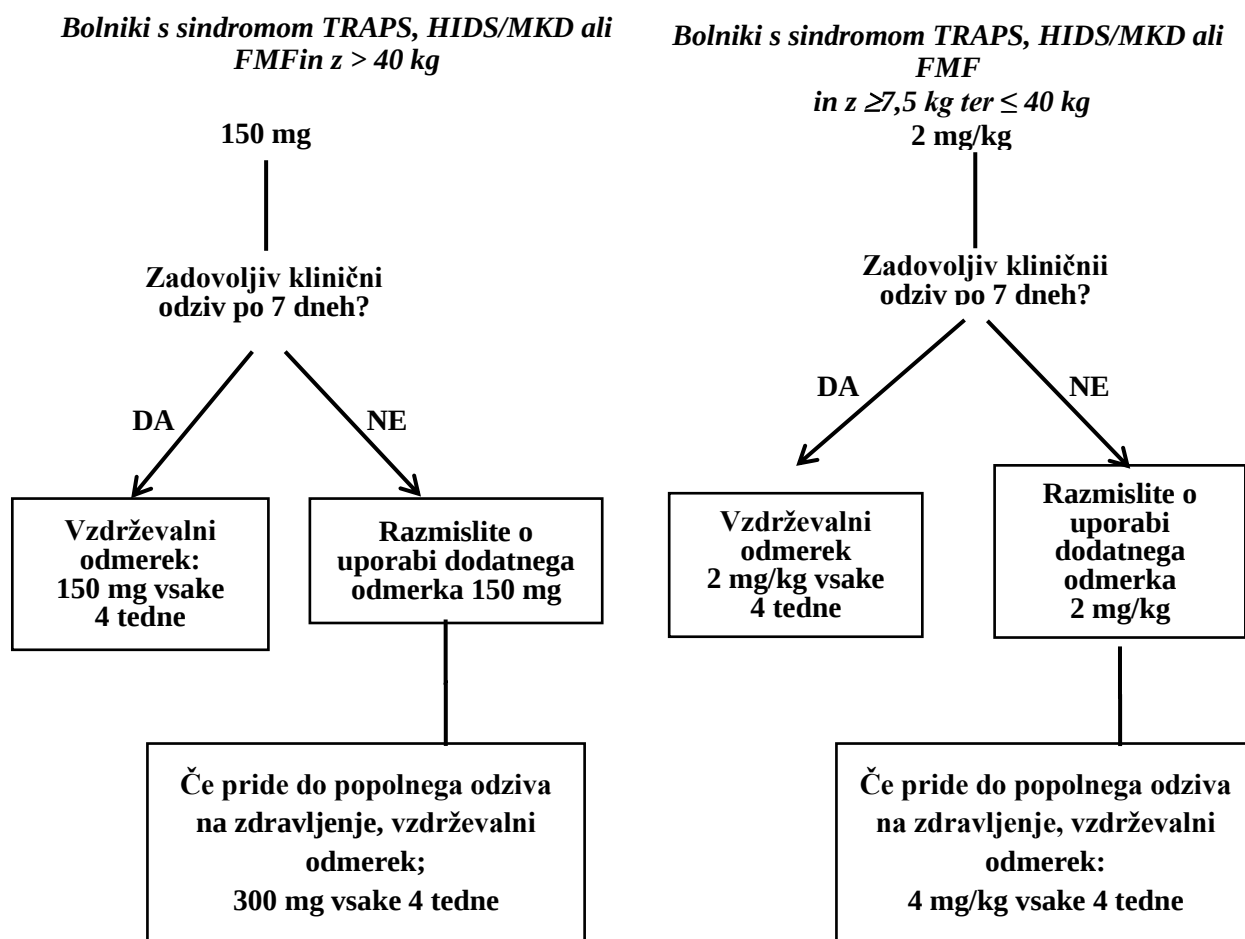
Priporočeni začetni odmerek kanakinumaba za bolnike, ki imajo sindrome TRAPS, HIDS/MKD ali FMF je:

- 150 mg za bolnike s telesno maso > 40 kg
- 2 mg/kg za bolnike s telesno maso $\geq 7,5$ kg in ≤ 40 kg

Bolniki vsake štiri tedne prejmejo en odmerek s subkutano injekcijo.

Če pri bolnikih 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva, razmislite o uporabi drugega odmerka 150 mg oziroma 2 mg/kg kanakinumaba. Če po tem pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba vzdrževati intenzivnejši režim odmerjanja s 300 mg (oziroma 4 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) vsake 4 tedne.

Pri bolnikih, pri katerih ne pride do kliničnega izboljšanja, je priporočeno, da lečeči zdravnik pretehta smiselnost nadaljnjega zdravljenja s kanakinumabom.



Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Priporočeni odmerek kanakinumaba za bolnike s Stillovo boleznijo s telesno maso $\geq 7,5$ kg je 4 mg/kg (do največ 300 mg), ki jih bolnik dobi vsake štiri tedne s subkutano injekcijo. Pri bolnikih, pri katerih ne pride do kliničnega izboljšanja, je priporočeno, da lečeči zdravnik pretehta smiselnost nadaljnjega zdravljenja s kanakinumabom.

Urični artritis

Bolniku je treba uvesti ali prilagoditi zdravljenje hiperurikemije z zdravili za zmanjševanje količine urata. Kanakinumab je treba uporabljati le po potrebi za zdravljenje napadov uričnega artritisa.

Priporočeni odmerek kanakinumaba za odrasle bolnike z určnim artritisom je 150 mg, ki ga prejmejo subkutano kot enkratni odmerek v času napada. Za doseganje največjega učinka je priporočeno, da bolnik prejme kanakinumab čimprej po začetku napada určnega artritisa.

Priporočeno je, da bolniki, ki se ne odzovejo na začetno zdravljenje, kanakinumaba ne prejmejo ponovno. Bolniki, ki se odzovejo in potrebujejo ponovno zdravljenje, lahko prejmejo naslednji odmerek kanakinumaba šele po preteku najmanj 12 tednov (glejte poglavje 5.2).

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščene injekcije pri bolnikih s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ali Stillovo boleznijo (AOSD ali SJIA) je injekcijo treba dati čimprej, ne da bi čakali na naslednji načrtovani odmerek. Naslednje odmerke je treba dajati v priporočenih intervalih.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ter FMF

Varnost in učinkovitost kanakinumaba pri bolnikih, ki imajo CAPS ali katerega od sindromov TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in so stari manj kot 2 leti, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Sistemiški juvenilni idiopatski artritis (SJIA)

Varnost in učinkovitost kanakinumaba pri bolnikih, ki imajo SJIA in so stari manj kot 2 leti, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Urični artritis

Kanakinumab ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo určnega artritisa.

Starejši

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Okvara jeter

Uporabe kanakinumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno, vendar je na voljo le malo kliničnih izkušenj z uporabo zdravila pri takih bolnikih.

Kartica za bolnika

Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Ilaris, morajo biti seznanjeni s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila in bolnike/skrbnike obvestiti o Kartici bolnika, v kateri je pojasnjeno, kaj storiti v primeru pojava kakršnega koli simptoma okužbe ali sindroma aktivacije makrofagov (angleško *macrophage activation syndrome*, s kratico MAS) ali v primeru cepljenj pred zdravljenjem. Zdravnik bo vsakemu bolniku/skrbniku izročil Kartico za bolnika.

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Za injiciranje so primerna naslednja mesta: zgornji del stegna, trebuh, nadlaket ali zadnjica. Priporočeno je, da vsakokrat, ko injicirate zdravilo, izberete drugo mesto injiciranja, s čimer lahko preprečite bolečino. Izogibati se je treba predelom, kjer je koža poškodovana oziroma kjer je na koži modrica ali izpuščaj. Izogibati se je treba injiciranju zdravila v brazgotino, ker bi lahko prišlo do prenizke koncentracije kanakinumaba v telesu.

Posamezna viala je namenjena za enkratno uporabo pri posameznem bolniku za odmerjanje enega odmerka.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF in Stillova bolezen (AOSD in SJIA)

Bolniki ali njihovi skrbniki smejo sami injicirati kanakinumab, če so se naučili pravilne tehnike injiciranja in če zdravnik presodi, da je to za njih primerno, in kasneje na ustrezen način preveri, če tako zdravljenje pri bolnikih pravilno poteka (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Kanakinumab je povezan s povečano pojavnostjo resnih okužb. Iz tega razloga je treba Bolnike je treba med zdravljenjem s kanakinumabom in po njem skrbno spremljati glede znakov in simptomov okužb (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti previdni, kadar dajejo kanakinumab bolnikom z okužbo, z anamnezo ponavljajočih se okužb ali z boleznijo, zaradi katere so bolniki nagnjeni k okužbam.

Zdravljenje bolnikov s sindromi CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in bolnikov s Stillovo boleznijo (SJIA in AOSD)

Bolnik v času aktivne okužbe, zaradi katere potrebuje zdravniško pomoč, ne sme začeti oziroma nadaljevati z zdravljenjem s kanakinumabom.

Zdravljenje uričnega artritisa

V času aktivne okužbe bolnik ne sme prejemati kanakinumaba.

Sočasna uporaba kanakinumaba in zaviralcev tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF – tumor necrosis factor) ni priporočljiva, ker lahko poveča tveganje za resne okužbe (glejte poglavje 4.5).

V času zdravljenja s kanakinumabom so poročali o posameznih primerih neobičajnih ali oportunističnih okužb (kar vključuje aspergilozo, atipične okužbe z mikobakterijami, herpes zoster). Vzročne povezave med temi dogodki in kanakinumabom ne moremo izključiti.

Presejanje za tuberkulozo

Pri približno 12 % bolnikov, ki imajo katerega od s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov in so jim v kliničnih preskušanjih izvedli kožni test s PPD (s prečiščenim proteinskim derivatom), je pri kontrolnem testiranju v času zdravljenja s kanakinumabom prišlo do pozitivnih rezultatov, ne da bi imeli bolniki klinične znake latentne ali aktivne tuberkuloze.

Ni znano, ali uporaba zaviralcev interlevkina-1 (zaviralcev IL-1), kot je kanakinumab, povečuje tveganje za reaktivacijo tuberkuloze. Pred začetkom zdravljenja je treba vse bolnike pregledati glede prisotnosti tako aktivne kot latentne oblike tuberkuloze. Zlasti pri odraslih bolnikih je priporočeno, da tak pregled vključuje podrobno zdravstveno anamnezo. Pri vseh bolnikih je priporočeno izvesti ustrezne presejalne teste (na primer tuberkulinski kožni test, gama interferonske teste ali rentgensko slikanje pljuč; v skladu z lokalnimi priporočili). Bolnike je treba med zdravljenjem s kanakinumabom

in po njem natančno spremljati glede znakov in simptomov tuberkuloze. Vsem bolnikom je treba naročiti, naj obiščejo zdravnika, če v času zdravljenja s kanakinumabom opazijo znake ali simptome, ki bi kazali na tuberkulozo (na primer trdovraten kašelj, zmanjševanje telesne mase, subfebrilne temperature). Če pri bolniku pride do konverzije iz negativnega v pozitiven rezultat testa s PDD, velja zlasti pri bolnikih s povečanim tveganjem razmisliti o presejalnem pregledu glede okužbe z bacilom tuberkuloze.

Nevtropenija in levkopenija

Nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$) in levkopenijo so pogosto opazili pri uporabi zdravil, ki zavirajo IL-1, med katere sodi tudi kanakinumab. Pri bolnikih z nevtropenijo ali levkopenijo se zdravljenja s kanakinumabom ne sme uvesti. Določanje števila levkocitov vključno s številom nevtrofilcev je priporočeno pred začetkom zdravljenja in nato spet 1 do 2 meseca po začetku zdravljenja. V primeru kroničnega ali večkratnega zdravljenja je priporočeno določati število levkocitov v rednih presledkih med zdravljenjem. Če pride do nevtropenije ali levkopenije, je treba pri bolniku skrbno spremljati število levkocitov in razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Maligne bolezni

Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, so poročali o malignih zapletih. Obseg tveganja za razvoj malignih bolezni pri zdravljenju z antagonistom interleukina 1 (IL-1) ni znan.

Preobčutljivostne reakcije

Pri zdravljenju s kanakinumabom so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Večinoma je šlo za blago izražene primere. V času kliničnega razvoja kanakinumaba pri več kot 2600 bolnikih niso poročali o primerih anafilaktoidnih ali anafilaktičnih reakcij, ki bi jih lahko pripisali zdravljenju s kanakinumabom. Kljub temu pa tveganja za hude preobčutljivostne reakcije ni mogoče izključiti, saj pri proteinih, ki so primerni za injiciranje, te niso redek pojav (glejte poglavje 4.3).

Jetrna funkcija

V kliničnih preskušanjih so poročali o prehodnih in asimptomatskih zvišanih koncentracijah aminotransferaz ali bilirubina v serumu (glejte poglavje 4.8).

Cepjenja

O tveganju za sekundarni prenos okužbe z živim (atenuiranim) cepivom pri bolnikih, ki prejema kanakinumab, ni razpoložljivih podatkov, zato v času zdravljenja s kanakinumabom bolniki ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, razen če koristi nedvomno presegajo tveganje (glejte poglavje 4.5).

Priporočeno je, da odrasli in pediatrični bolniki že pred začetkom zdravljenja s kanakinumabom opravijo vsa cepljenja, ki jih potrebujejo, tudi cepljenje proti pnevmokoku in cepljenje z inaktiviranim virusom gripe (glejte poglavje 4.5).

Mutacija gena NLRP3 pri bolnikih s CAPS

Kliničnih izkušenj pri bolnikih s CAPS brez potrjene mutacije gena NLRP3 je malo.

Sindrom aktivacije makrofagov pri bolnikih s Stillovo boleznijo (SJA in AOSD)

Sindrom aktivacije makrofagov (MAS - macrophage activation syndrome) je znana, življenjsko nevarna motnja, do katere lahko pride pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi, zlasti s Stillovo boleznijo. Če pride do razvoja sindroma aktivacije makrofagov ali je postavljen sum nanj, je treba čimprej začeti s preiskavami in zdravljenjem. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome okužbe ali poslabšanja Stillove bolezni, saj so to znani sprožilci sindroma aktivacije makrofagov. Po izkušnjah iz

kliničnih študij ne kaže, da bi kanakinumab povečal pogostnost sindroma aktivacije makrofagov pri bolnikih s Stillovo boleznijo, vendar dokončnega zaključka ni mogoče podati.

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ilaris, so redko poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), zlasti pri bolnikih s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA). Bolniki z DRESS morda potrebujejo hospitalizacijo, saj je to stanje lahko usodno. Kadar so prisotni znaki in simptomi DRESS ter če ni mogoče ugotoviti druge etiologije, se zdravilo Ilaris ne sme ponovno uporabiti in razmisliti je treba o drugi vrsti zdravljenja.

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,6 mg polisorbata 80 v eni viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Bolniku/skrbniku je treba naročiti, naj pove zdravniku, če ima kakršno koli poznano alergijo ali jo ima njegov otrok.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja kanakinumaba in drugih zdravil niso raziskovali s formalnimi študijami.

Uporaba drugega zaviralca IL-1 v kombinaciji z zaviralci TNF je bila povezana s povečano incidenco resnih okužb. Uporaba kanakinumaba z zaviralci TNF ni priporočena, saj bi lahko povečala tveganje za resne okužbe.

Citokini, ki spodbujajo kronično vnetje, na primer interleukin-1 beta (IL-1 beta), lahko zavirajo izražanje jetrnih encimov s CYP450. Tako lahko pri uvedbi zdravljenja z močnim zaviralcem citokinov, kot je kanakinumab, pride do ponovno povečanega izražanja CYP450. To je klinično pomembno pri substratih CYP450 z ozkim terapevtskim oknom, katerih odmerjanje je treba prilagajati posameznemu bolniku. Pri bolnikih, ki se zdravijo s to vrsto zdravil, je priporočeno ob začetku zdravljenja s kanakinumabom spremljati terapevtski učinek ali koncentracijo učinkovine in, če je treba, posameznemu bolniku ustrezno prilagoditi odmerek zdravila.

O vplivu na cepljenje z živimi cepivi ali na sekundarni prenos okužb z živimi cepivi pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, ni podatkov. Iz tega razloga v času zdravljenja s kanakinumabom bolniki ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, razen če koristi nedvomno odtehtajo tveganja. Če je cepljenje z živim cepivom indicirano po začetku zdravljenja s kanakinumabom, je priporočeno s cepljenjem počakati vsaj 3 mesece po zadnji injekciji kanakinumaba in zdravljenje s kanakinumabom nadaljevati šele 3 mesece po cepljenju (glejte poglavje 4.4).

Rezultati študije pri zdravih odraslih so pokazali, da enkratni odmerek kanakinumaba 300 mg ni vplival na indukcijo in trajnost protitelesnih odzivov po cepljenju s cepivom proti gripi oziroma s cepivom proti meningokoku, ki vsebuje glikozilirane proteine.

Rezultati 56-tedenske odprte študije pri bolnikih s CAPS, ki so bili stari 4 leta ali manj, so pokazali, da se je pri vseh bolnikih, ki so bili cepljeni z neživimi cepivi po standardnem programu cepljenja v otroški dobi, razvila zaščitna raven protiteles.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Priporočeno je, da ženske med zdravljenjem s kanakinumabom in do 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovita kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi kanakinumaba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Tveganje za plod/mater ni znano. Ženske, ki so noseče ali želijo zanositi, je zato priporočeno zdraviti šele po temeljitem razmisleku o razmerju med tveganji in koristmi.

Rezultati študij na živalih kažejo, da kanakinumab prehaja preko placente in pri plodu doseže merljivo koncentracijo. Pri ljudeh o tem ni na voljo nobenih podatkov, vendar je mogoče pričakovati, da kanakinumab pri ljudeh prehaja preko placente, saj je imunoglobulin razreda G. Klinični pomen tega dejstva ni znan, vendar novorojenčkom, ki so bili *in utero* izpostavljeni kanakinumabu, ni priporočeno dajati živih cepiv 16 tednov po tem, ko je mati prejela zadnji odmerek kanakinumaba pred porodom. Priporočeno je, da ženske, ki v času nosečnosti prejemajo kanakinumab, o tem obvestijo otrokovega zdravnika, preden novorojenček prejme katerokoli cepivo.

Dojenje

Ni znano, ali se kanakinumab izloča v materino mleko. Zato je priporočeno, da se odločitev za dojenje v času zdravljenja s kanakinumabom sprejme šele po temeljitem razmisleku o razmerju med tveganji in koristmi.

Študije na živalih so pokazale, da glodalsko protitelo proti glodalskemu IL-1 beta ni imelo neželenih učinkov na razvoj dojenih mišjih mladičev in da je to protitelo prehajalo k mladičem (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Formalnih študij možnega vpliva kanakinumaba na plodnost pri ljudeh niso izvajali. Kanakinumab pri marmozetkah (*C. jacchus*) ni vplival na parametre moške plodnosti. Glodalsko protitelo proti glodalskemu IL-1 beta ni škodljivo vplivalo na plodnost niti pri mišjih samcih niti pri samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ilaris ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravljenje ze zdravilom Ilaris lahko povzroča omotičnost/vrtoglavico ali splošno oslabeledost (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih med zdravljenjem z zdravilom Ilaris prihaja do tovrstnih simptomov, morajo počakati, da ti popolnoma izzvenijo, preden začnejo opravljati naloge, ki zahtevajo presojo ali motorične sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najbolj pogosti neželeni učinki so bile okužbe zlasti zgornjih dihal. Pri dologotrajnejšem zdravljenju niso opazili bistvenih razlik glede vrste in pogostnosti neželenih učinkov.

Pri bolnikih, ki so prejemali kanakinumab, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejemali kanakinumab, so poročali o oportunističnih okužbah (glejte poglavje 4.4).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po kategorijah pogostnosti, pri čemer so najbolj pogosti navedeni najprej. Skupine pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti

($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Tabelarični pregled neželenih učinkov

Organski sistem po klasifikaciji MedDRA	Indikacije: sindromi CAPS, TRAPS, HIDS/MKD in FMF, SJIA, urični artritis
Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužbe dihal (kar vključuje pljučnico, bronhitis, gripo, virusno okužbo, sinusitis, rinitis, faringitis, tonzilitis, nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal) okužba ušesa flegmona gastroenteritis okužba sečil
pogosti	vulvovaginalna kandidoza
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost/vrtoglavica
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	bolečine v zgornjem delu trebuha ¹
občasni	gastro-ezofagealna refluksna bolezen ²
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	artralgija ¹
pogosti	mišično-skeletne bolečine ¹ bolečine v hrbtu ²
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost/astenija ²
Preiskave	
zelo pogosti	znižana vrednost ledvičnega očistka kreatinina ^{1,3} proteinurija ^{1,4} levkopenija ^{1,5}
pogosti	nevtropenija ⁵
občasni	znižano število trombocitov ⁵
¹ pri SJIA ² pri uričnem artritisu ³ glede na ocenjen očistek kreatinina, večinoma so bile vrednosti zvišane le prehodno ⁴ večina izvidov je pomenila prehodno prisotnost beljakovin v urinu v sledih oziroma do vrednosti 1+ na testnem lističu ⁵ za več podatkov glejte spodaj	

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Analiza združenih podatkov bolnikov s SJIA in podatki bolnikov z AOSD

V kliničnih študijah je prejelo kanakinumab skupno 445 bolnikov, ki so imeli SJIA in so bili stari od 2 do < 20 let, kar vključuje 321 bolnikov, starih od 2 do < 12 let, 88 bolnikov, starih od 12 do < 16 let, in 36 bolnikov, starih od 16 do < 20 let. Analiza združenih podatkov za oceno varnosti vseh bolnikov s SJIA je pokazala, da je bil v podskupini mladih odraslih bolnikov s SJIA, ki so bili stari od 16 do < 20 let, varnostni profil kanakinumaba podoben kot pri tistih bolnikih s SJIA, ki so bili stari manj kot 16 let. Varnostni profil kanakinumaba pri bolnikih z AOSD v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (GDE01T) s 36 odraslimi bolniki (starimi od 22 do 70 let) je bil podoben kot pri bolnikih s SJIA.

Opis izbranih neželenih učinkov

Dolgoročni podatki in patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih s CAPS

V kliničnih preskušanjih s kanakinumabom pri bolnikih s CAPS so se njihove vrednosti hemoglobina zvišale, vrednosti levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov pa znižale.

Pri bolnikih s CAPS so redko opazili zvišanje koncentracij aminotransferaz.

Pri bolnikih s CAPS, ki so prejeli kanakinumab, so opazili asimptomatsko blago zvišanje koncentracije bilirubina v serumu brez sočasnega zvišanja koncentracij aminotransferaz.

V dolgoročnih odprtih študijah s stopnjevanjem odmerkov so o dogodkih, ki so obsegali okužbe (gastroenteritis, okužbe dihal, okužbe zgornjih dihal), bruhanje in omotičnost, poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli odmerke 600 mg oziroma 8 mg/kg, kot v skupinah z drugimi odmerki.

Patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih s sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF

Nevtrofilci

Do znižanja števila nevtrofilcev stopnje ≥ 2 je prišlo pri 6,5 % bolnikov (pogosto), do znižanja stopnje 1 pa pri 9,5 % bolnikov, vendar so bila ta znižanja večinoma prehodna, med neželenimi učinki pa niso opazili z nevtropenijo povezanih okužb.

Trombociti

Do znižanja števila trombocitov stopnje ≥ 2 je prišlo pri 0,6 % bolnikov, vendar med neželenimi učinki niso opazili krvavitev. Pri 15,9 % bolnikov je prišlo do blagega in prehodnega znižanja števila trombocitov stopnje 1 brez neželenih krvavitev, ki bi bile povezane s tem.

Patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih s SJIA

Hematološki izvidi

V celotnem programu študij SJIA so o prehodno znižanem številu levkocitov na $\leq 0,8$ -kratnik spodnje meje normalnih vrednosti poročali pri 33 bolnikih (16,5 %).

V celotnem programu študij SJIA so o prehodnem znižanju absolutnega števila nevtrofilcev na manj kot $1 \times 10^9/l$ poročali pri 12 bolnikih (6,0 %).

V celotnem programu študij SJIA so prehodno znižanje koncentracije trombocitov (pod spodnjo mejo normalnih vrednosti) opazili pri 19 bolnikih (9,5 %).

Alanin-aminotransferaza (ALT)/aspartat-aminotransferaza (AST)

V celotnem programu študij SJIA so o zvišanih vrednostih ALT in/ali AST na > 3 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti poročali pri 19 bolnikih (9,5 %).

Patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih z určnim artritisom

Hematološki izvidi

O znižanem številu levkocitov (vrednostih, ki so bile enake ali nižje kot 0,8-kratnik spodnje meje normalnih vrednosti) so poročali pri 6,7 % bolnikov, ki so prejeli kanakinumab, v primerjavi z 1,4 % bolnikov, ki so prejeli triamcinolon acetamid. V primerjalnih preskušanjih so poročali o znižanju absolutnega števila nevtrofilcev na manj kot $1 \times 10^9/l$ pri 2 % bolnikov. Opazili so tudi posamezne primere absolutnega števila nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.4).

V aktivno kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih z určnim artritisom so blaga (pod spodnjo mejo normalnih vrednosti in pod $> 75 \times 10^9/l$) in prehodna znižanja števila trombocitov opazili z večjo pogostnostjo (12,7 %) pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, kot pri tistih, ki so prejeli primerjalno zdravilo (7,7 %).

Sečna kislina

V primerjalnih preskušanjih pri bolnikih z určnim artritisom so po zdravljenju s kanakinumabom opazali zvišanje koncentracije sečne kisline (za 0,7 mg/dl po 12 tednih in za 0,5 mg/dl po 24 tednih). V drugi študiji pri bolnikih, ki so začeli zdravljenje z zdravili, ki znižujejo količino urata, niso opazili zvišanja koncentracije sečne kisline. Zvišanja koncentracije sečne kisline niso opazili v kliničnih preskušanjih pri populacijah brez určnega artritisa (glejte poglavje 5.1).

Vrednosti ALT/AST

V skupinah bolnikov, ki so prejeli kanakinumab, so ob koncu študije zabeležili zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) povprečno za 3,0 U/l oziroma mediano za 2,0 U/l in aspartat-aminotransferaze (AST) povprečno za 2,7 U/l oziroma mediano za 2,0 U/l od izhodiščnih vrednosti v primerjavi z eno ali več skupinami bolnikov, ki so prejeli triamcinolon acetamid. Pri tem pa je bila pogostnost klinično pomembnih sprememb (na vrednost, ki je bila enaka ali višja od 3-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti) večja pri bolnikih, ki so prejeli triamcinolon acetamid (2,5 % tako za AST kot za ALT), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kanakinumab (1,6% za ALT in 0,8 % za AST).

Trigliceridi

V aktivno kontroliranih preskušanjih pri bolnikih z určnim artritisom je pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, prišlo do povprečnega zvišanja vrednosti trigliceridov za 33,5 mg/dl v primerjavi z zmernim znižanjem za -3,1 mg/dl pri bolnikih, ki so prejeli triamcinolon acetamid. Pri bolnikih s kanakinumabom je bila pogostnost zvišanja na več kot 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti 2,4 %, pri bolnikih s triamcinolon acetamidom pa 0,7 %. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Dolgoročni podatki iz opazovalne študije

V dolgoročni registrski študiji so v okviru rutinske klinične prakse s kanakinumabom zdravili skupno 243 bolnikov s CAPS (85 pediatričnih bolnikov v starosti od ≥ 2 do ≤ 17 let in 158 odraslih bolnikov, starih ≥ 18 let) s povprečno 3,8 let izpostavljenosti kanakinumabu. Varnostni profil kanakinumaba, ki so ga opazili pri dolgotrajnem zdravljenju v navedenih pogojih, se je ujema z opažanji v intervencijskih študijah pri bolnikih s CAPS.

Pediatrična populacija

V intervencijskih študijah je kanakinumab prejelo 80 pediatričnih bolnikov s CAPS (starih 2-17 let). Klinično pomembnih razlik glede varnostnih lastnosti in učinkovitosti kanakinumaba pri pediatrični populaciji v primerjavi s celotno populacijo bolnikov s CAPS (ki jo sestavljajo odrasli in pediatrični bolniki, N=211) ni bilo, kar velja tudi za pogostnost vseh okužb in njihovo resnost. Od okužb so najbolj pogosto poročali o okužbah zgornjih dihal.

Poleg tega so v majhni odprti klinični študiji ocenjevali tudi uporabo pri 6 pediatričnih bolnikih, ki so bili stari manj kot 2 leti. Pokazalo se je, da so bile varnostne lastnosti kanakinumaba podobne kot pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več.

V 16-tedenski študiji sta kanakinumab prejela 102 bolnika s sindromom TRAPS, HIDS/MKD ali FMF (stara 2-17 let). V celoti niso opazili klinično pomembnih razlik glede varnostnih lastnosti in prenosljivosti kanakinumaba pri pediatričnih bolnikih v primerjavi s celotno populacijo.

Populacija starejših

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso opazili bistvene razlike v varnostnem profilu zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o izkušnjah s prevelikim odmerjanjem so omejeni. V zgodnjih kliničnih preskušanjih so bolniki in zdravi prostovoljci intravensko ali subkutano prejeli odmerke do 10 mg/kg brez znakov akutne toksičnosti.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika opazovati glede morebitnih znakov in simptomov neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC08

Mehanizem delovanja

Kanakinumab je humano monoklonsko protitelo proti humanemu interlevkinu-1 beta (IL-1 beta) izotipa IgG1/κ. Kanakinumab se z veliko afiniteto specifično veže na humani interlevkin-1 beta in onemogoča njegovo biološko delovanje tako, da zavira njegovo interakcijo z receptorji za IL-1, s tem pa prepreči z IL-1 beta sproženo aktivacijo genov in tvorbo vnetnih mediatorjev.

Farmakodinamični učinki

Sindromi CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ter FMF

V kliničnih študijah je pri bolnikih, ki so imeli katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in nenadzorovano prekomerno tvorbo IL-1 beta, prišlo do hitrega in dolgotrajnega odziva na zdravljenje s kanakinumabom, kar pomeni, da so se pri njih laboratorijski parametri, kot so koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP), serumskega amiloida A (SAA) in zvišano število nevtrofilcev ter trombocitov in levkocitoza hitro vrnila na normalne vrednosti.

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Stillova bolezen z začetkom v odrasli dobi in sistemski juvenilni idiopatski artritis sta hudi avtoimnetni bolezni, pri katerih ima poglavitno vlogo prirojena imunost, in sicer proinflammatory citokini, med katerimi je najbolj pomemben IL-1-beta.

Med pogostimi znaki sistemaškega juvenilnega idiopatskega artritisa in Stillove bolezni z začetkom v odrasli dobi so zvišana telesna temperatura, izpuščaj, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, poliserozitis in artritis. Zdravljenje s kanakinumabom je omogočilo hitro in trajno izboljšanje tako sklepnih kot sistemaških znakov SJIA, in sicer se je pri večini bolnikov bistveno zmanjšalo število vnetih sklepov, prišlo je do hitrega znižanja zvišane telesne temperature in znižanja vrednosti beljakovin akutne faze (glejte Klinična učinkovitost in varnost).

Urični artritis

Napad uričnega artritisa sprožijo uratni kristali (natrijev urat monohidrat) v sklepih in okolnem tkivu, ki aktivirajo tamkajšnje makrofage, da začno s pomočjo kompleksa "inflamatorni NALP3" izdelovati IL-1 beta. Aktivacija makrofagov in spremljajoče prekomerno nastajanje IL-1 beta povzročita boleč akutni vnetni odziv. V transkripcijsko aktivacijo gena za IL-1 beta, ki sproži napad uričnega artritisa, so lahko vpleteni tudi drugi aktivatorji prirojenega imunskega sistema, kot so endogeni agonisti "toll-like" receptorjev. Po zdravljenju s kanakinumabom so se vrednosti označevalcev vnetja C-reaktivnega proteina (CRP) oziroma serumskega amiloida (SAA) v kratkem času znižale, znaki akutnega vnetja (na primer bolečina, oteklina in rdečina) v prizadetih sklepih pa so se hitro umirili.

Klinična učinkovitost in varnost

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS)

Varnost in učinkovitost kanakinumaba so dokazali pri skupno 211 odraslih in pediatričnih bolnikih z različnimi stopnjami izraženosti in z različnimi fenotipskimi oblikami bolezni s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov (CAPS), vključno s sindromi FCAS/FCU, MWS in NOMID/CINCA. V ključno študijo so bili vključeni samo bolniki s potrjeno mutacijo NLRP3.

V študiji faze I/II je zdravljenje s kanakinumabom začelo hitro delovati, tako da so simptomi izzveneli ali se klinično pomembno izboljšali v enem dnevu po odmerjanju. Laboratorijski parametri, kot so visoke koncentracije CRP, SAA, nevtrofilcev in trombocitov, so se hitro normalizirale v nekaj dneh po injekciji kanakinumaba.

Ena ključnih študij je bila multicentrična in je obsegala 48-tedensko zdravljenje v treh različnih obdobjih: 8-tedensko odprto zdravljenje (1. obdobje), 24-tedensko randomizirano dvojno slepo, s placebom kontrolirano obdobje opuščanja zdravila (2. obdobje), temu pa je sledilo 16-tedensko odprto zdravljenje (3. obdobje). Namen študije je bil oceniti učinkovitost, varnost in prenašanje kanakinumaba (150 mg oziroma 2 mg/kg vsakih 8 tednov) pri bolnikih s CAPS.

- 1. obdobje: Popoln klinični odziv na kanakinumab in odziv z biološkimi označevalci (opredeljen kot malo aktivna ali neaktivna tako avtoimunska kot kožna bolezen glede na zdravnikovo celotno oceno hkrati s koncentracijami CRP ali SAA, nižjimi od 10 mg/liter) so opazili pri 97 % bolnikov, do takega odziva pa je prišlo v 7 dneh od začetka zdravljenja. Pomembno izboljšanje so opazili pri zdravnikovi klinični oceni aktivnosti avtoimunske bolezni: pri celotni oceni aktivnosti avtoimunske bolezni, pri oceni kožne bolezni (urtikarijski izpuščaj), artralgijs, mialgijs, glavobola/migrene, konjunktivitisa, utrujenosti/splošnega slabega počutja, pri oceni drugih povezanih simptomov in pri bolnikovi oceni simptomov.
- 2. obdobje: V obdobju opuščanja zdravila te ključne študije je bil primarni cilj opazovanja opredeljen kot delež bolnikov s ponovitvijo/zagonom bolezni: do ponovnega zagona ni prišlo pri nobenem (0 %) od bolnikov, ki so bili randomizirani na uporabo kanakinumaba, v primerjavi z 81 % bolnikov, ki so bili randomizirani na uporabo placeba.
- 3. obdobje: Pri bolnikih, ki so v 2. obdobju prejeli placebo in pri katerih je prišlo do zagona bolezni, je po vključitvi v podaljšanje z odprtim zdravljenjem s kanakinumabom ponovno prišlo do kliničnega in serološkega odziva, ki se je tudi ohranil.

Preglednica 2 Tabelaričen povzetek učinkovitosti v preskušanjih faze III: v obdobju s placebom kontroliranega opuščanja zdravila (v 2. obdobju)

Preskušanja faze III: obdobje s placebom kontroliranega opuščanja zdravila (2. obdobje)			
	kanakinumab N=15 n (%)	placebo N=16 n (%)	vrednost p
primarni cilj opazovanja (zagon bolezni)			
delež bolnikov z zagonom bolezni v 2. obdobju	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
vnetni označevalci*			
C-reaktivni protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
serumski amiloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* povprečje (mediana) spremembe od začetka 2. obdobja			

Izvedli so dve odprti nekontrolirani dolgoročni študiji faze III. V prvi od obeh so proučevali varnost, prenašanje in učinkovitost kanakinumaba pri bolnikih s CAPS. V celoti je zdravljenje trajalo od 6 mesecev do 2 let. Druga študija je bila odprta, v njej pa so ocenjevali učinkovitost in varnost uporabe

kanakinumaba pri japonskih bolnikih s CAPS najprej 24 tednov, nato pa še v podaljšanju študije do skupaj 48 tednov. Primarni cilj študije je bil oceniti delež bolnikov, pri katerih v 24 tednih ni prišlo do ponovitve bolezni, pri čemer so upoštevali tudi tiste bolnike, ki so jim odmerke zvišali.

Rezultati analize podatkov o učinkovitosti iz obeh navedenih študij, kažejo, da je pri odmerjanju 150 mg oziroma 2 mg/kg prišlo do popolnega odziva pri 65,6 % bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni s kanakinumabom, pri kateremkoli odmerku pa je do popolnega odziva prišlo pri 85,2 % bolnikov. Med bolniki, ki so prejeli 600 mg ali 8 mg/kg (ali celo več), je do popolnega odziva prišlo pri 43,8 %. Med bolniki, ki so bili stari od 2 do < 4 leta, je do popolnega odziva prišlo pri manjšem deležu bolnikov (57,1 %) kot med starejšimi pediatričnimi in odraslimi bolniki. Med bolniki, pri katerih je prišlo do popolnega odziva, jih je 89,3 % ohranilo odziv brez ponovitve bolezni.

Izkušnje pri posameznih bolnikih, pri katerih je prišlo do popolnega odziva po zvišanju odmerka na 600 mg (8 mg/kg) vsakih 8 tednov, kažejo, da višji odmerki lahko koristijo bolnikom, pri katerih pri uporabi priporočenih odmerkov (150 mg oziroma 2 mg/kg za bolnike s telesno maso ≥ 15 kg in ≤ 40 kg) ni prišlo do popolnega odziva ali pa se ta ni ohranil. Odmerke so pogosteje zvišali bolnikom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta, in bolnikom s sindromom NOMID/CINCA v primerjavi z bolniki, ki so imeli sindrom FCAS ali MWS.

Za pridobitev podatkov o dolgoročni varnosti in učinkovitosti zdravljenja s kanakinumabom pri pediatričnih in odraslih bolnikih s CAPS v okviru rutinske klinične prakse so izvedli 6-letno opazovalno registrsko študijo. Študija je zajemala 243 bolnikov s CAPS (vključno s 85 bolniki, ki so bili stari manj kot 18 let). Pri več kot 90 % bolnikov so v študiji, pri vseh časovnih točkah opazovanja po izhodiščnem, ocenili aktivnost bolezni kot odsotno ali blago/zmerno, mediane vrednosti seroloških označevalcev vnetja (CRP in SAA) pa so bile normalne (< 10 mg/liter) pri vseh časovnih točkah opazovanja po izhodiščnem. Čeprav je med bolniki, ki so prejeli kanakinumab, potrebovalo prilagajanje odmerjanja približno 22 % bolnikov, je le majhen odstotek bolnikov (1,2 %) prekinil zdravljenje s kanakinumabom zaradi nezadostnega terapevtskega učinka.

Pediatrična populacija

Intervencijska preskušanja zdravljenja periodičnih sindromov, povezanih s kriopirinom (CAPS), s kanakinumabom so vključevala skupno 80 pediatričnih bolnikov v starosti od 2 do 17 let (približno polovica teh bolnikov je prejela odmerke zdravila na osnovi mg/kg telesne mase). Skupno ni bilo klinično pomembnih razlik glede učinkovitosti, varnosti in prenašanja kanakinumaba pri pediatričnih bolnikih v primerjavi s celotno populacijo bolnikov s CAPS. Pri večini pediatričnih bolnikov je prišlo do izboljšanja kliničnih simptomov in vrednosti objektivnih označevalcev vnetja (na primer SAA in CRP).

Za oceno učinkovitosti, varnosti in prenašanja kanakinumaba pri pediatričnih bolnikih s CAPS, ki so stari 4 leta ali manj, so izvedli 56-tedensko odprto študijo. Uporabo zdravila z začetnim odmerjanjem od 2 do 8 mg/kg glede na telesno maso so ocenjevali pri sedemnajstih bolnikih (med katerimi je bilo 6 bolnikov starih manj kot 2 leti). V študiji so ocenjevali tudi vpliv kanakinumaba na razvoj protiteles po cepljenju v okviru standardnega programa cepljenja v otroški dobi. Pri tem niso opazili nobenih razlik glede varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 2 leti; v primerjavi z bolniki, ki so bili stari 2 leti ali več. Pri vseh bolnikih, ki so prejeli neživa cepiva po standardnem programu cepljenja v otroški dobi (N=7), se je razvila zaščitna raven protiteles.

Sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF

Učinkovitost in varnost kanakinumaba pri zdravljenju sindromov TRAPS, HIDS/MKD in FMF so dokazovali v eni sami ključni študiji faze III (študiji N2301), ki je bila razdeljena na 4 obdobja in je vključevala tri ločene kohorte glede na vrsto bolezni:

- 1. obdobje: bolniki, ki so bili stari 2 leti ali več, so v vsaki kohorti vstopili v 12-tedensko obdobje presejanja, v katerem so pri bolnikih ovrednotili nastop zagona bolezni;
- 2. obdobje: ob nastopu zagona so bolnike randomizirali v 16-tedensko obdobje dvojno slepega, s placebom kontroliranega zdravljenja, v katerem so subkutano prejeli bodisi kanakinumab v odmerku 150 mg (oziroma 2 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) ali placebo vsake 4 tedne. Bolnike, ki so bili stari > 28 dni, a manj kot 2 leti, so vključili v študijo neposredno v

- 2. obdobje, in sicer v skupino z odprtim zdravljenjem kot nerandomizirane bolnike (njihovi podatki niso bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti).
- 3. obdobje: bolnike, ki so zaključili 16 tednov zdravljenja in so bili opredeljeni kot odzivni bolniki, so randomizirali v 24-tedensko dvojno slepo obdobje opuščanja zdravila, v katerem so subkutano prejeli kanakinumab v odmerku 150 mg (oziroma 2 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) ali placebo vsakih 8 tednov.
- 4. obdobje: vsi bolniki, ki so v 3. obdobju prejeli kanakinumab, so bili primerni za vstop v 72-tedensko obdobje podaljšanja z odprtim zdravljenjem.

Skupno so v študijo vključili 185 bolnikov, ki so bili stari 28 dni ali več, v 2. obdobje študije pa so randomizirali skupno 181 bolnikov, ki so bili stari 2 leti ali več.

Primarni cilj študije za oceno učinkovitosti v obdobju randomiziranega zdravljenja (v 2. obdobju) je bil za vsako od kohort delež bolnikov z odzivom, pri katerih so do 15. dne izzveneli njihovi značilni znaki in simptomi zagona, v preostanku 16-tedenskega obdobja zdravljenja pa ni prišlo do novega zagona (kar je bilo opredeljeno kot popolni odziv). Prenehanje značilnih znakov in simptomov zagona je bilo opredeljeno z oceno < 2 na lestvici zdravnikove splošne ocene (PGA-Physician's Global Assessment) na lestvici aktivnosti bolezni (kar pomeni "minimalna aktivnost ali odsotnost bolezni") in vrednostjo CRP v okviru normalnih vrednosti (≤ 10 mg/l) ali znižanjem vrednosti CRP za ≥ 70 % od izhodiščne. Nov zagon je bil opredeljen z oceno ≥ 2 na lestvici PGA (kar pomeni "blaga, zmerna ali huda aktivnost bolezni") in vrednostjo CRP ≥ 30 mg/l. Vsi sekundarni cilji študije so izhajali iz rezultatov 16 tednov zdravljenja (ob zaključku 2. obdobja) in so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli oceno < 2 na lestvici PGA, delež bolnikov s serološko remisijo (opredeljeno z vrednostjo CRP ≤ 10 mg/l) in delež bolnikov z normalizacijo vrednosti SAA (opredeljeno z vrednostjo SAA ≤ 10 mg/l).

Pri primarnem cilju študije je bil kanakinumab boljši od placeba v vseh treh kohortah. Kanakinumab je bil v vseh treh kohortah bolj učinkovit od placeba tudi pri sekundarnih ciljih študije: pri doseganju ocene < 2 na lestvici PGA in vrednosti CRP ≤ 10 mg/l. V vseh treh kohortah je do konca 16. tedna prišlo do normalizacije vrednosti SAA (≤ 10 mg/l) pri večjem deležu bolnikov s kanakinumabom kot pri tistih s placebom, pri čemer so statistično značilno razliko opažali pri bolnikih s sindromom TRAPS (glejte spodaj rezultate v preglednici 3).

Preglednica 3 Tabelaričen povzetek učinkovitosti v obdobju randomiziranega, s placebom kontroliranega zdravljenja (v 2. obdobju) ključne študije faze III

Ključna študija faze III: obdobje randomiziranega, s placebom kontroliranega zdravljenja (2. obdobje)			
	kanakinumab n/N (%)	placebo n/N (%)	vrednost p
Primarni cilj študije (zagon bolezni) – delež bolnikov pri katerih so do 15. dne izzveneli njihovi značilni znaki in simptomi zagona, v preostanku 16-tedenskega obdobja zdravljenja pa ni prišlo do novega zagona			
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*
Sekundarni cilji študije (označevalci bolezni in vnetja)			
Zdravnikova splošna ocena < 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-reaktivni protein ≤ 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**
serumski amiloid 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=število bolnikov z odzivom; N=število bolnikov, ki so bili primerni za vrednotenje			
* pomeni statistično značilnost (enosmerno) za raven verjetnosti 0,025 na osnovi Fisherejevega eksaktnega testa			
** pomeni statistično značilnost (enosmerno) za raven verjetnosti 0,025 na osnovi modela logistične regresije, v katerem so način zdravljenja in izhodiščne vrednosti ocene PGA, CRP ter SAA pojasnjevalne spremenljivke v posamezni kohorti			

Zviševanje odmerka

V 2. obdobju študije so bolniki, ki so prejeli kanakinumab, aktivnost bolezni pa se jim pri tem ni zmanjšala, prejeli dodatni odmerek 150 mg (oziroma 2 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) v prvem mesecu zdravljenja. Ta dodatni odmerek so lahko prejeli že 7 dni po prvem odmerku zdravljenja. Vsi bolniki, ki so jim tako zvišali odmerjanje, so še naprej prejeli zvišan odmerek 300 mg (oziroma 4 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) vsake 4 tedne.

V raziskovalni analizi primarnega cilja študije so opazili, da je pri bolnikih z nezadostnim odzivom po prvem odmerku, zvišanje odmerjanja v prvem mesecu na 300 mg (oziroma na 4 mg/kg) vsake 4 tedne dodatno izboljšalo obvladovanje zagonov, zmanjšalo aktivnost bolezni in omogočilo normalizacijo vrednosti CRP in SAA.

Pediatrični bolniki:

V študijo sta bila vključena dva nerandomizirana bolnika, ki sta imela sindrom HIDS/MKD in sta bila stara več kot 28 dni, a manj kot 2 leti. Oba sta prejela kanakinumab. Pri enem od teh bolnikov so po enkratnem odmerku kanakinumaba 2 mg/kg značilni znaki in simptomi zagona izzveneli do 15. dne, vendar bolnik po prvem odmerku ni več prejel zdravljenja zaradi resnih neželenih dogodkov (pancitopenije in odpovedi jeter). Ob vstopu v študijo so pri temu bolniku zabeležili anamnezo imunske trombocitopenične purpure in aktivno bolezen z nepravilnim delovanjem jeter. Drugi bolnik je prejel začetni odmerek kanakinumaba 2 mg/kg, po 3 tednih je prejel dodatni odmerek 2 mg/kg, po koncu 5. tedna pa so mu zvišali odmerek na 4 mg/kg vsake 4 tedne, kar je prejel do konca 2. obdobja v študiji. Zagon bolezni je pri tem bolniku izzvenel do konca 5. tedna, nato pa pri bolniku ni prišlo do novega zagona do konca 2. obdobja v študiji (do konca 16. tedna).

Stillova bolezen (SJIA in OASD)

Sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA)

Učinkovitost kanakinumaba pri zdravljenju aktivnega SJIA so ocenjevali v dveh ključnih študijah faze III (G2305 in G2301). Vključeni bolniki so bili stari od 2 do < 20 let (povprečna starost je znašala 8,5 let, povprečno trajanje bolezni ob izhodišču pa 3,5 let) in so imeli aktivno bolezen, opredeljeno z aktivnim artritisom v najmanj 2 sklepih, zvišano telesno temperaturo in zvišano vrednostjo C-reaktivnega proteina (CRP).

Študija G2305

Študija G2305 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana 4-tedenska študija, v kateri so ocenjevali kratkoročno učinkovitost kanakinumaba pri 84 bolnikih, ki so jih randomizirali tako, da so prejeli enkratni odmerek 4 mg/kg (največ 300 mg) kanakinumaba ali placebo. Primarni cilj opazovanja v študiji je bil delež bolnikov, pri katerih je 15. dan v študiji prišlo do najmanj 30-odstotnega izboljšanja po pediatričnih kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR - American College of Rheumatology) ki so jih priredili tako, da so vključevali še odsotnost zvišane telesne temperature. Zdravljenje s kanakinumabom je v primerjavi s placebom izboljšalo vse ocene pediatričnih kriterijev odziva ACR na 15. in 29. dan (preglednica 4).

Preglednica 4 Odziv po pediatričnih kriterijih ACR in status bolezni na 15. in 29. dan

	15. dan		29. dan	
	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 %
neaktivna bolezen	33 %	0 %	30 %	0 %
razlika med ocenami ACR pri obeh načinih zdravljenja je bila v vseh primerih statistično značilna ($p \leq 0,0001$)				

Rezultati pri posameznih postavkah prirejenih pediatričnih kriterijev ACR, ki vključujejo sistemske in sklepne komponente, so se ujemali z rezultati celotnega odziva po kriterijih ACR. Na 15. dan je bila v skupini s kanakinumabom (N=43) mediana sprememba od izhodišča glede števila sklepov z aktivnim artritisom -67 %, glede števila sklepov z omejeno gibljivostjo pa -73 % v primerjavi s tovrstnimi medianima spremembama 0 % oziroma 0 % v skupini s placebom (N=41). Povprečna sprememba bolnikove ocene bolečine (0-100 mm na vizualni analogni lestvici) na 15. dan je bila -50,0 mm pri uporabi kanakinumaba (N=43) v primerjavi s +4,5 mm pri uporabi placeba (N=25). Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, je podobna tudi povprečna sprememba ocene bolečine do 29. dne.

Študija G2301

Študija G2301 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija opuščanja zdravljenja ob uporabi kanakinumaba za preprečevanje zagona bolezni. Študija je obsegala dve obdobji in dva neodvisna primarna cilja opazovanja (uspešno postopno zniževanje odmerkov steroidnih zdravil in čas do zagona). V 1. obdobju (odprto zdravljenje) je bilo vključenih 177 bolnikov, ki so prejeli odmerke 4 mg/kg (največ 300 mg) kanakinumaba vsake 4 tedne do 32 tednov. V 2. obdobju (dvojno slepo zdravljenje) so bolniki prejeli bodisi kanakinumab 4 mg/kg ali placebo vsake 4 tedne, dokler ni prišlo do 37 dogodkov, ki pomenijo zagon bolezni.

Postopno zniževanje odmerkov kortikosteroidov:

Izmed skupno 128 bolnikov, ki so ob vstopu v 1. obdobje jemali kortikosteroide, jih je 92 poskušalo postopno ukiniti zdravljenje z njimi. Sedeminpetdeset (62 %) od 92 bolnikov, ki so začeli postopno opuščanje, je uspelo znižati odmerjanje kortikosteroidov, 42 bolnikov (46 %) pa je povsem prekinilo jemanje kortikosteroidov.

Čas do zagona bolezni:

Pri bolnikih, ki so v 2. obdobju prejeli kanakinumab, je bilo tveganje za dogodke, ki pomenijo zagon bolezni, nižje za 64 % v primerjavi z bolniki v skupini s placebom (razmerje ogroženosti je bilo 0,36; 95-odstotni IZ: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). Pri trinšestdesetih od 100 bolnikov, ki so vstopili v 2. obdobje in so prejeli placebo ali kanakinumab, ni prišlo do zagona v opazovanem obdobju (največ 80 tednov).

Z zdravjem in kakovostjo življenja povezani izidi v študijah G2305 in G2301

Zdravljenje s kanakinumabom je omogočilo klinično pomembno izboljšanje telesnih funkcij in kakovosti življenja bolnikov. V študiji G2305 so bili rezultati Vprašalnika za oceno zdravja v otroštvu (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) po metodi najmanjših kvadratov pri uporabi kanakinumaba za 0,69 točke boljši kot pri uporabi placeba, kar predstavlja 3,6-kratnik minimalne klinično pomembne spremembe 0,19 ($p=0,0002$). V študiji G2301 je znašala mediana vrednost izboljšanja od izhodišča do konca 1. obdobja 0,88 (79 %). V študiji G2305 so navajali statistično značilno razliko med ocenami pri Zdravstvenem vprašalniku za otroke -PF50 (*Child Health Questionnaire - PF50*) pri uporabi kanakinumaba v primerjavi z uporabo placeba (na telesnem področju $p=0,0012$; na psihosocialnem področju $p=0,0017$).

Analiza združenih podatkov za oceno učinkovitosti

Za oceno ohranjanja učinkovitosti so združili podatke prvih 12 tednov zdravljenja s kanakinumabom iz študij G2305, G2301 in iz podaljšanja študije. Ti podatki kažejo podobno izboljšanje po prirejenih pediatričnih kriterijih odziva ACR in po posameznih ocenah ACR kot pri rezultatih s placebom kontrolirane študije (G2305). Po 12 tednih zdravljenja so odzivi po prirejenih pediatričnih kriterijih odziva ACR30, 50, 70, 90 in 100 znašali: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % oziroma 30 %, pri 28 % bolnikov pa je bila bolezen neaktivna ($N=178$).

Podatki iz kliničnih študij, čeprav omejenega obsega, kažejo, da pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s tocilizumabom oziroma anakinro, lahko pride do odziva na zdravljenje s kanakinumabom.

Študija G2301E1

Učinkovitost, ki so jo opazili v študijah G2305 in G2301, se je ohranjala v dolgoročnem odprtem podaljšanju študije G2301E1. Izmed 270 bolnikov s SJIA, ki so bili vključeni v to študijo, jih je 147 prej prejelo kanakinumab v študijah G2305 oziroma G2301 (kohorta I), 123 pa jih prej še ni prejelo kanakinumaba (kohorta II). Zdravljenje bolnikov v kohorti I je trajalo mediano 3,2 leti (največ 5,2 leta), zdravljenje bolnikov v kohorti II pa je trajalo mediano 1,8 leta (največ 2,8 leta). V podaljšanju študije so vsi bolniki prejeli kanakinumab 4 mg/kg (do največ 300 mg) vsake 4 tedne. V obeh kohortah so odzivni bolniki, pri katerih je bila bolezen dobro obvladana (kar so retrospektivno opredelili kot oceno po prirejenih pediatričnih kriterijih ACR ≥ 90) in niso potrebovali sočasnega zdravljenja s kortikosteroidom, lahko znižali odmerjanje kanakinumaba na 2 mg/kg vsake 4 tedne (62/270; 23 %).

Študija G2306

Študija G2306 je bila odprta študija za oceno ohranjanja odziva na zdravljenje ob znižanem odmerku kanakinumaba (2 mg/kg vsake 4 tedne) ali ob podaljšanem intervalu odmerjanja (4 mg/kg vsakih 8 tednov) pri bolnikih s SJIA, ki so prej prejeli kanakinumab v odmerku 4 mg/kg vsake 4 tedne. Petinsedemdeset bolnikov, ki so bili stari od 2 do 22 let in so ohranjali status neaktivne bolezni najmanj 6 zaporednih mesecev (klinično remisijo) ob prejetju samo kanakinumaba, vključno z bolniki, ki so uspeli najmanj 4 tedne ohranjati status neaktivne bolezni kljub prekinitvi sočasne uporabe kortikosteroidov in/ali metotreksata, je bilo randomiziranih tako, da so prejeli bodisi kanakinumab 2 mg/kg vsake 4 tedne ($N=38$) ali kanakinumab 4 mg/kg vsakih 8 tednov ($N=37$). Po 24 tednih je 71 % (27/38) bolnikov, ki so prejeli znižan odmerek (2 mg/kg vsake 4 tedne), in 84 % (31/37) tistih bolnikov, ki so zdravilo prejeli s podaljšanim intervalom (4 mg/kg vsakih 8 tednov), uspelo 6 mesecev ohranjati status neaktivne bolezni. Med bolniki, ki so bili v klinični remisiji in so nadaljevali zdravljenje z nadaljnjim znižanjem odmerka (1 mg/kg vsake 4 tedne) ali podaljšanjem odmernega intervala (4 mg/kg vsakih 12 tednov), jih je 93 % (26/28) oziroma 91 % (30/33) uspelo še 6 mesecev ohraniti status neaktivne bolezni. Bolnikom, ki so uspeli ohraniti status neaktivne bolezni

dodatnih 6 mesecev, so dovolili, da prekinejo zdravljenje s kanakinumabom. Skupno je 33 % (25/75) bolnikov, ki so jih randomizirali v skupini z znižanim odmerkom oziroma podaljšanim intervalom odmerjanja, uspelo prekiniti zdravljenje s kanakinumabom in 6 mesecev ohraniti status neaktivne bolezni. Pogostnost neželenih dogodkov je bila v obeh zdravljenih skupinah podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab v odmerku 4 mg/kg vsake 4 tedne.

Stilova bolezen z začetkom v odrasli dobi (AOSD)

Učinkovitost kanakinumaba v odmerku 4 mg/kg (do največ 300 mg) z odmerjanjem vsake 4 tedne je bila pri bolnikih z AOSD v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji s 36 bolniki (stari od 22 do 70 let) primerljiva z učinkovitostjo, ki so jo opazili pri bolnikih s SJIA. V študiji GDE01T je po 12 tednih prišlo do izboljšanja ocene DAS28-ESR (ocena aktivnosti bolezni v 28 sklepih na osnovi hitrosti sedimentacije eritrocitov, *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*) za > 1,2 od izhodiščne pri večjem deležu bolnikov v skupini s kanakinumabom (12/18, 66,7 %) kot v skupini s placebom (7/17, 41,2 %). Navedena razlika ni dosegla statistične značilnosti (razmerje obetov 2,86, razlika med načinoma zdravljenja [%] 25,49 [95-odstotni IZ: 9,43, 55,80]). Do 4. tedna je 7 od 18 bolnikov (38,9 %), zdravljenih s kanakinumabom, že doseglo remisijo glede na oceno DAS28-ESR, v primerjavi z 2 bolnikoma od 17 (11,8 %), ki so prejeli placebo. Navedeni podatki se ujemajo z rezultati analize združenih podatkov za oceno učinkovitosti pri 418 bolnikih s SJIA, ki kažejo, da je bila učinkovitost kanakinumaba v podskupini bolnikov, ki so imeli SJIA in so bili stari od 16 do < 20 let (n=34), podobna učinkovitosti, ki so jo opazili pri bolnikih, starih manj kot 16 let (n=384).

Urični artritis

Učinkovitost kanakinumaba pri zdravljenju akutnih napadov uričnega artritisa so dokazali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, aktivno kontroliranih študijah z bolniki, ki so imeli pogoste napade uričnega artritisa (3 ali več napade v predhodnih 12 mesecih) in niso mogli uporabljati nesteroidnih protivnetnih zdravil ali kolhicina (zaradi kontraindikacij, neprenašanja ali nezadostnega učinka). Študiji sta trajali po 12 tednov, vsaka pa se je nadaljevala z 12-tedenskim dvojno slepim podaljšanjem študije. Ob vstopu v študijo je skupno 225 bolnikov subkutano prejelo kanakinumab 150 mg, 229 bolnikov pa intramuskularno triamcinolon acetonid (TA) 40 mg. Navedeni zdravili so prejeli tudi kasneje ob pojavu novega napada. Povprečno število napadov uričnega artritisa v predhodnih 12 mesecih je bilo 6,5. Več kot 85 % bolnikov je imelo sočasno še katero od drugih bolezni, med drugim hipertenzijo (60 %), sladkorno bolezen (15 %), ishemično bolezen srca (12 %) in kronično ledvično bolezen 3. ali višje stopnje (25 %). Približno ena tretjina vključenih bolnikov (76 [33,8 %] v skupini s kanakinumabom in 84 [36,7 %] v skupini s triamcinolon acetonidom) je imela dokumentirano nezmožnost (neprenašanje, kontraindikacije ali nezadosten učinek) uporabe tako nesteroidnih protivnetnih zdravil kot kolhicina. 42 % bolnikov je ob vstopu v študijo navedlo sočasno uporabo zdravil za zmanjševanje količine urata.

Enakovredna primarna cilja opazovanja sta bila: (1) intenzivnost bolečine pri uričnem artritisu (ocena na vizualni analogni lestvici - VAS) 72 ur po odmerjanju in (2) čas do prvega novega napada uričnega artritisa.

V celotni populaciji je bila intenzivnost bolečine 72 ur po odmerjanju statistično značilno manjša po uporabi kanakinumaba 150 mg v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona. Kanakinumab je zmanjšal tudi tveganje za nadaljnje napade (glejte preglednico 5).

V skupini bolnikov, ki niso mogli uporabljati niti nesteroidnih protivnetnih zdravil niti kolhicina in so uporabljali zdravila, ki znižujejo količino urata, ali pa je bilo pri njih zdravljenje z njimi neuspešno ali kontraindicirano (N=101), so bili rezultati glede učinkovitosti skladni z rezultati celotne študijske populacije s statistično značilno razliko v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona, in sicer glede intenzivnosti bolečine po 72 urah (-10,2 mm, p=0,0208) in glede tveganja za nadaljnje napade (razmerje ogroženosti (HR) 0,39, p=0,0047 po 24 tednih).

Rezultati učinkovitosti za ožjo podskupino bolnikov, ki so tedaj uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, (N=62), so prikazani v preglednici 5. Zdravljenje s kanakinumabom je olajšalo bolečine

in zmanjšalo tveganje za nadaljnje napade pri bolnikih, ki so uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, niso pa mogli uporabljati niti nesteroidnih protivnetnih zdravil niti kolhicina, vendar je bila pri njih razlika v primerjavi z uporabo triamcinolon acetonida manj izrazita kot pri celotni študijski populaciji.

Preglednica 5 **Učinkovitost v celotni študijski populaciji in v podskupini bolnikov, ki so tedaj uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, niso pa mogli uporabljati niti nesteroidnih protivnetnih zdravil niti kolhicina**

cilj opazovanja glede učinkovitosti	celotna študijska populacija; N=454	podskupina bolnikov, ki ne morejo uporabljati nesteroidnih protivnetnih zdravil in kolhicina, uporabljajo pa zdravila za zmanjševanje količine urata N=62
zdravljenje napadov uričnega artritisa: ocena intenzivnosti bolečine (na lestvici VAS) po 72 urah		
ocena razlike v primerjavi z uporabo triamcinolon acetonida po metodi najmanjših kvadratov	-10,7	-3,8
IZ	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
vrednost p za enosmerni test	p<0,0001*	p=0,2798
zmanjševanje tveganja za nadaljnje napade uričnega artritisa: čas do prvega novega napada (v 24 tednih)		
razmerje ogroženosti za primerjavo z uporabo triamcinolon acetonida	0,44	0,71
IZ	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
vrednost p za enosmerni test	p<0,0001*	p=0,2337
* označuje statistično značilno vrednost $p \leq 0,025$		

Rezultati glede varnosti kažejo večjo pogostnost neželenih dogodkov pri uporabi kanakinumaba v primerjavi z uporabo triamcinolon acetonida, saj je v 24 tednih o neželenem dogodku poročalo 66 % bolnikov s kanakinumabom v primerjavi s 53 % bolnikov s triamcinolon acetomidom, o okužbi kot o neželenem dogodku pa je poročalo 20 % bolnikov s kanakinumabom v primerjavi z 10 % bolnikov s triamcinolon acetomidom.

Populacija starejših

V celoti so bile učinkovitost, varnost in prenašanje kanakinumaba pri bolnikih, starih 65 let ali več, primerljive s tistimi pri bolnikih, mlajših od 65 let.

Bolniki, ki prejemajo zdravila za zmanjševanje količine urata

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba kanakinumaba in zdravil za zmanjševanje količine urata varna. V celotni študijski populaciji je bila pri bolnikih, ki so uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, razlika med načinoma zdravljenja glede zmanjševanja bolečine in tveganja za nadaljnje napade uričnega artritisa manj izrazita kot pri bolnikih, ki niso jemali zdravil za zmanjševanje količine urata.

Imunogenost

Protitelesa proti kanakinumabu so opazili pri približno 1,5 % bolnikov, ki so prejeli kanakinumab zaradi CAPS, pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo zaradi SJIA, in pri 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo zaradi uričnega artritisa. Pri nobenem bolniku niso odkrili nevtralizirajočih protiteles. Prav tako niso opazili nobene jasne povezave med razvojem protiteles in kliničnim odzivom oziroma neželenimi dogodki.

Pri bolnikih, ki so imeli katerega od sindromov TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in so v obdobju 16 tednov zdravljenja prejeli odmerke 150 mg ali 300 mg, niso opazili protiteles proti kanakinumabu. Tudi pri AOSD niso opazili protiteles proti kanakinumabu.

Zaznavanje imunskega odziva je zelo odvisno od občutljivosti in specifičnosti uporabljenega testa in pogojev testiranja. Iz teh razlogov je lahko primerjava incidence protiteles proti kanakinumabu z incidenco protiteles proti drugim zdravilom zavajajoča.

Pediatrična populacija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izvedel štiri načrte pediatričnih raziskav za kanakinumab (in sicer za sindrome CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD in TRAPS). Te informacije o zdravilu so že dopolnjene z rezultati študij kanakinumaba pri pediatrični populaciji.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s kanakinumabom za vse podskupine pediatrične populacije z určnim artritisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS)

Absorpcija

Kanakinumab je dosegel najvišje koncentracije (C_{max}) približno 7 dni po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg pri odraslih bolnikih s periodičnimi sindromi, povezanimi s kriopirinom (CAPS). Povprečni končni razpolovni čas je znašal 26 dni. Pri značilnem odraslem bolniku s CAPS (70 kg) je bila po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg povprečna vrednost najvišje koncentracije (C_{max}) 15,9 µg/ml, povprečna vrednost v neskončnost ekstrapolirane površine pod krivuljo (AUC_{inf}) pa 708 µg*d/ml. Absolutna biološka uporabnost subkutano vnešenega kanakinumaba je ocenjena na 66 %. Parametri izpostavljenosti zdravilu (kot sta AUC in C_{max}) se zvišujejo sorazmerno z odmerkom v obsegu odmerkov od 0,30 do 10,0 mg/kg pri intravenskem infundiranju oziroma v obsegu odmerkov od 150 do 600 mg pri subkutanem injiciranju zdravila. Predvidene vrednosti izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja (najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$), najvišje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$), površina pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju vsakih 8 tednov ($AUC_{ss,8w}$)) po subkutanem odmerjanju 150 mg (oziroma 2 mg/kg) vsakih 8 tednov so bile nekoliko višje v kategoriji bolnikov s telesno maso 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) v primerjavi s kategorijama < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) in > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Po 6-mesečni subkutani uporabi 150 mg kanakinumaba vsakih 8 tednov je bilo pričakovano razmerje kopičenja 1,3.

Porazdelitev

Kanakinumab se veže na IL-1 beta v serumu. Volumen porazdelitve (V_{ss}) kanakinumaba je odvisen od telesne mase. Ocenjujejo, da pri bolniku s CAPS, ki ima telesno maso 70 kg, znaša 6,2 litra.

Izločanje

Navidezni očistek (CL/F) kanakinumaba se povečuje s telesno maso. Njegova vrednost je ocenjena na 0,17 l/dan pri bolniku s CAPS, ki ima telesno maso 70 kg, in na 0,11 l/dan pri bolniku s SJIA, ki ima telesno maso 33 kg. Ob upoštevanju razlike v telesni masi med bolniki s CAPS in bolniki s SJIA, niso med navedenimi bolniki opazili nobenih razlik v farmakokinetičnih lastnostih kanakinumaba.

Po večkratnem odmerjanju ni bilo znakov za pospešeno izločanje ali za spremenjen časovni potek farmakokinetičnih lastnosti kanakinumaba. Po prilagajanju na telesno maso niso opazili nobenih razlik v farmakokinetičnih lastnostih, ki bi temeljile na spolu ali starosti bolnika.

Sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF

Pri bolnikih s sindromi TRAPS, HIDS/MKD ali FMF niso posebej določali biološke uporabnosti kanakinumaba. Vrednost navideznega očistka (CL/F) v populaciji bolnikov s sindromi TRAPS, HIDS/MKD ali FMF s telesno maso 55 kg (0,14 l/dan) je podobna kot v populaciji bolnikov s CAPS s telesno maso 70 kg (0,17 l/dan). Navidezni volumen porazdelitve (V/F) je pri telesni masi 55 kg znašal 4,96 l.

Pri ponavljanju subkutanega odmerjanja 150 mg vsake 4 tedne je po 16 tednih ocenjena najnižja koncentracija kanakinumaba (C_{min}) $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Ocenjena vrednost AUC_{tau} v stanju dinamičnega ravnovesja je $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Pri bolnikih s SJIA niso posebej določali biološke uporabnosti kanakinumaba. Vrednost navideznega očistka na kg telesne mase (CL/F na kg) je v populaciji bolnikov s SJIA podobna kot v populaciji bolnikov s CAPS (0,004 l/dan na kg). Navidezni volumen porazdelitve na kilogram telesne mase (V/F na kg) je znašal 0,14 l/kg. Na osnovi maloštevilnih farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z AOSD je mogoče domnevati, da je farmakokinetika kanakinumaba pri teh bolnikih podobna kot pri bolnikih s SJIA in drugih skupinah bolnikov.

Pri bolnikih s SJIA je pri ponavljanju odmerjanja 4 mg/kg vsake 4 tedne razmerje kopičenja kanakinumaba znašalo 1,6. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 110 dneh. Predvidene skupne povprečne vrednosti ($\pm$ vrednost standardne deviacije) najnižjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$), najvišjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$) in površine pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju vsake 4 tedne ($AUC_{ss,4w}$) so bile $14,7 \pm 8,8$ µg/ml, $36,5 \pm 14,9$ µg/ml in $696,1 \pm 326,5$ µg*d/ml.

Vrednosti AUC_{ss} v starostnih skupinah 2-3, 4-5, 6-11 in 12-19 let so znašale 692, 615, 707 in 742 µg*d/ml. Pri stratifikaciji glede na telesno maso so v kategoriji manjše telesne mase (≤ 40 kg) v primerjavi s s kategorijo večje telesne mase (> 40 kg) opazili nižjo (za 30-40 %) mediano vrednost izpostavljenosti glede na vrednosti najnižjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja $C_{min,ss}$ (11,4 v primerjavi z 19 µg/ml) in površine pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja AUC_{ss} (594 v primerjavi z 880 µg*d/ml).

Na podlagi analize populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so bile pri mladih odraslih bolnikih s SJIA, ki so bili stari od 16 do 20 let, farmakokinetične lastnosti kanakinumaba podobne kot pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 16 let. Pri bolnikih, ki so bili stari več kot 20 let, je pričakovana izpostavljenost kanakinumabu v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerni stopnji 4 mg/kg (največ 300 mg) podobna kot pri bolnikih s SJIA, ki so stari manj kot 20 let.

Populacija bolnikov z určnim artritisom

Biološke uporabnosti zdravila pri bolnikih z určnim artritisom niso določali posebej. Navidezni očistek na kilogram telesne mase (CL/F na kg) je bil pri bolnikih z určnim artritisom podoben kot pri bolnikih s CAPS (0,004 l/d/kg). Pri značilnem bolniku z určnim artritisom (93 kg) sta bili po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg povprečni vrednosti izpostavljenosti zdravilu (C_{max} : 10,8 µg/ml in AUC_{inf} : 495 µg*d/ml) nižji kot pri značilnem bolniku s CAPS s 70 kilogrami (15,9 µg/ml in 708 µg*d/ml). To se ujema z ugotovitvijo, da se navidezni očistek (CL/F) povečuje z večanjem telesne mase.

Po subkutani uporabi 150 mg kanakinumaba vsakih 12 tednov je bilo pričakovano razmerje kopičenja 1,1.

Pediatrična populacija

Kanakinumab je pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari 4 leta ali več, dosegel najvišje koncentracije (T_{max}) med 2. in 7. dnem po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg oziroma 2 mg/kg. Končni razpolovni čas je znašal od 22,9 do 25,7 dni, kar je podobno farmakokinetičnim lastnostim zdravila pri odraslih. Na podlagi analize populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so bile farmakokinetične lastnosti kanakinumaba pri otrocih, ki so bili stari od 2 do < 4 leta, podobne kot pri bolnikih, ki so bili stari 4 leta ali več. Ocenjena hitrost absorpcije pri subkutani uporabi se s starostjo zmanjšuje in kaže, da je največja pri najmlajših bolnikih. V skladu s tem je pri mlajših bolnikih s SJIA (starih 2-3 leta) koncentracija hitreje dosegla najvišje vrednosti (T_{max} je bil 3,6 dneva) kot pri starejših bolnikih s SJIA (starih 12-19 let, pri katerih je T_{max} znašal 6 dni). Starost ni vplivala na biološko uporabnost (AUC_{ss}) učinkovine.

Dodatna farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila farmakokinetika kanakinumaba pri 6 pediatričnih bolnikih s CAPS, ki so bili stari manj kot 2 leti, podobna farmakokinetiki pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 2 do 4 leta. Na podlagi analize populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so bile pričakovane izpostavljenosti po odmerjanju 2 mg/kg primerljive med vsemi starostnimi skupinami pediatričnih bolnikov s CAPS, pri tem pa so bile pri pediatričnih bolnikih z zelo majhno telesno maso (na primer 10 kg) približno za 40 % manjše kot pri odraslih bolnikih (z odmerkom 150 mg). Navedeno se ujema z ugotovitvijo, da je v skupinah bolnikov s CAPS z večjo telesno maso tudi izpostavljenost zdravilu večja.

Pri bolnikih s sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF so bili parametri izpostavljenosti (najnižje koncentracije pred naslednjim odmerkom) po subkutanem odmerjanju kanakinumaba 2 mg/kg vsake 4 tedne primerljivi med vsemi starostnimi skupinami pri bolnikih, ki so bili stari od 2 leti do < 20 let.

Farmakokinetične lastnosti zdravila so v populacijah pediatričnih bolnikov s CAPS, s sindromi TRAPS, HIDS/MKD ali FMF oziroma s SJIA podobne.

Populacija starejših

Med starejšimi bolniki in odraslimi bolniki, starimi manj kot 65 let, niso opazali razlik v farmakokinetičnih parametrih na osnovi opazovanja očistka in volumna porazdelitve.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij navzkrižne reaktivnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, toksičnosti za imunski sistem ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Formalnih študij kancerogenosti s kanakinumabom niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

S stališča mikrobiološke varnosti je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če zdravila ne uporabi takoj, je uporabnik sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, ki naj praviloma ne presegajo 24 ur pri 2 °C - 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek za raztopino za injiciranje v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (iz obložene klorobutilne gume) in z dvizno zaporko (iz aluminija).

Pakiranja vsebujejo 1 vialo, skupna pakiranja pa vsebujejo 4 vialo (4x1 vialo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ilaris 150 mg prašek za raztopino za injiciranje je na voljo v viali za enkratno uporabo za posameznega bolnika.

Navodila za rekonstitucijo

Kanakinumab v viali z aseptično tehniko rekonstituirajte pri sobni temperaturi (običajno pri 15 °C do 25 °C), in sicer tako, da v vialo počasi injicirate 1 ml vode za injekcije z 1-mililitrsko injekcijsko brizgo in iglo 18 G x 2 palca (50 mm). Vialo pod kotom približno 45° približno 1 minuto počasi vrtite, nato pa jo pustite, da stoji približno 5 minut. Zatem vialo desetkrat nežno obrnite na glavo in spet nazaj. Če se le da, se s prstom ne dotikajte gumijastega zamaška. Vialo spet pustite, da stoji približno 15 minut pri sobni temperaturi, da dobite bistro ali opalescentno raztopino. Ne stresajte. Če so v raztopini prisotni delci, je ne uporabljajte.

Potrkajte po steni vialo, da z zamaška odstranite kapljice tekočine, ki so morda še ostale tam. Raztopina mora biti bistra ali opalescentna in ne sme vsebovati vidnih delcev. Raztopina mora biti brezbarvna ali rahlo rjavorumene barve. Če ima raztopina izrazito rjavo barvo, je ne smete uporabiti. Če raztopine ne uporabite takoj po rekonstituciji, jo shranite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in uporabite v roku 24 ur.

Navodila za apliciranje

Previdno izvlecite toliko raztopine, kolikor je potrebno za injiciranje predpisanega odmerka (od 0,1 ml do 1 ml), in subkutano injicirajte raztopino z uporabo igle 27 G x 0,5 palca (13 mm).

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/564/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. oktober 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 6. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Prašek za raztopino za injiciranje

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

Raztopina za injiciranje

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

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

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo pred prihodom zdravila na trg vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali zdravilo Ilaris, prejeli paket izobraževalnih gradiv za zdravnika, ki bo vseboval sledeče:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- kartico za bolnika.

Kartica za bolnika

Ključna sporočila dodatnega ukrepa za zmanjševanje tveganja:

Bolniki bodo prejeli kartico za bolnika, ki opozarja na tveganja, povezana z uporabo kanakinumaba, kot je tveganje okužb.

Izobraževalna gradiva za bolnike

Z namenom izboljšanja razumevanja varne in učinkovite uporabe zdravila Ilaris morajo zdravniki bolniku ali njegovemu skrbniku izročiti kartico bolnika, ki poudarja naslednje vidike:

Vsebina: Kartica za bolnika

Okužba

- Povečano tveganje za okužbe, vključno z resnimi okužbami, povezano z zdravljenjem s kanakinumabom.
- Potreba po obveščanju zdravstvenega delavca in takojšnjem iskanju zdravniške pomoči, če ima bolnik zvišano telesno temperaturo, ki traja dlje kot 3 dni, ali druge simptome, ki so lahko posledica okužbe, kot so: (A) dolgotrajno zvišana telesna temperatura, kašelj ali glavobol; (B) lokalizirana rdečina, toplota ali oteklina kože; ali (C) trdovraten kašelj, izguba telesne mase in rahlo zvišana telesna temperatura.
- Pri periodičnem vročinskem sindromu in Stillovi bolezni: če ima bolnik aktivno okužbo, ki zahteva zdravniško pomoč, zdravljenje s kanakinumabom ni priporočeno.
- Pri uričnem artritisu: če ima bolnik aktivno okužbo, zdravljenje s kanakinumabom ni priporočeno.

Cepjenja

- Potreba, da se bolniki pred začetkom zdravljenja s kanakinumabom z zdravnikom pogovorijo o morebitnih cepljenjih.

Nosečnost

- Če je bolnica v času nosečnosti prejela kanakinumab, je pomembno, da o tem obvesti otrokovega zdravnika ali medicinsko sestro, preden njen otrok prejme katerokoli cepivo. Otrok ne sme prejeti živih cepiv najmanj 16 tednov po tem, ko je mati prejela zadnji odmerek kanakinumaba pred porodom.

Sindrom aktivacije makrofagov (samo pri Stillovi bolezni)

- Pri bolnikih s Stillovo boleznijo lahko pride do stanja, imenovanega sindrom aktivacije makrofagov (vrste belih krvnih celic) (MAS - macrophage activation syndrom), ki lahko ogroža življenje. Bolnike je treba spremljati glede znanih sprožilnih dejavnikov MAS, vključno z okužbami in poslabšanjem Stillove bolezni.

Dodatno je zagotovljen prostor za vnos podatkov o bolnikih in zdravljenju s kanakinumabom (odmerek, datum prvega danega odmerka kanakinumaba itd.) ter prostor za podatke o zdravniku, ki je predpisal zdravilo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Ilaris 150 mg/ml raztopina za injiciranje
kanakinumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala vsebuje 150 mg kanakinumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: manitol, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zdravilo uporabite takoj po odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/09/564/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILO ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ilaris 150 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Ilaris 150 mg/ml injekcija
kanakinumab
s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI S ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE – napolnjen injekcijski peresnik****1. IME ZDRAVILA**

Ilaris 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
kanakinumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg kanakinumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: manitol, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik SensoReady

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Datum odstranitve iz hladilnika: .../.../...

Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, ga porabite v 14 dneh (vendar najkasneje do datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP). Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/09/564/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILO ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ilaris 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Ilaris 150 mg injekcija
kanakinumab
s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI S ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

injekcijski peresnik SensoReady

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Ilaris 150 mg prašek za raztopino za injiciranje
kanakinumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala vsebuje 150 mg kanakinumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: saharozo, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano raztopino je najbolje porabiti takoj, vendar jo je mogoče uporabiti tudi v roku 24 ur, če je shranjena v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/09/564/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILO ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ilaris 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Ilaris 150 mg prašek za raztopino za injiciranje
kanakinumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala vsebuje 150 mg kanakinumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: saharozo, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

Skupno pakiranje: 4 (4x1) viala.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano raztopino je najbolje porabiti takoj, vendar jo je mogoče uporabiti tudi v roku 24 ur, če je shranjena v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/09/564/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILO ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ilaris 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Ilaris 150 mg prašek za raztopino za injiciranje
kanakinumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena viala vsebuje 150 mg kanakinumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: saharozo, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala. Del skupnega pakiranja. Ni namenjena ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano raztopino je najbolje porabiti takoj, vendar jo je mogoče uporabiti tudi v roku 24 ur, če je shranjena v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/09/564/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILO ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ilaris 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVO DIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Ilaris 150 mg prašek za raztopino za injiciranje
kanakinumab
s.c. uporaba po rekonstituciji

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI S ŠTEVILOM ENOT

150 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ilaris 150 mg/ml raztopina za injiciranje kanakinumab

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila boste prejeli kartico za bolnika z navedenimi pomembnimi varnostnimi informacijami, ki jih potrebujete pred in med zdravljenjem z zdravilom Ilaris.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ilaris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ilaris
3. Kako uporabljati zdravilo Ilaris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ilaris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ilaris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ilaris

Zdravilo Ilaris vsebuje učinkovino kanakinumab, ki je monoklonsko protitelo in sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci interlevkina. Zavira delovanje snovi, ki jo imenujemo interlevkin-1 beta (IL-1 beta) in jo najdemo v telesu, pri vnetnih boleznih pa je njena koncentracija zvišana.

Za kaj uporabljamo zdravilo Ilaris

Zdravilo Ilaris uporabljamo za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- periodični vročinski sindromi:
 - s kriopirinom povezani periodični sindromi (angleško *cryopyrin-associated periodic syndromes*, s kratico CAPS),
 - periodični sindrom povezan z receptorjem za tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) (angleško *tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome*, s kratico TRAPS),
 - sindrom hiperglobulinemije D/pomanjkanje mevalonat kinaze (angleško *hyperimmunoglobulin D syndrome*, s kratico HIDS/mevalonate kinase deficiency, s kratico MKD),
 - družinska mediteranska vročica (angleško *familial Mediterranean fever*, s kratico FMF).
- Stillova bolezen, vključno s Stillovo boleznijo z začetkom v odrasli dobi (s kratico AOSD) in sistemski juvenilni idiopastki artritis (s kratico SJIA)
- urični artritis.

Več podatkov o posamezni bolezni lahko najdete spodaj.

Periodični vročinski sindromi

Zdravilo Ilaris uporabljamo pri odraslih in otrocih, ki so stari 2 leti ali več za zdravljenje naslednjih bolezni:

- s kriopirinom povezani periodični sindromi s kratico CAPS – gre za skupino avtoinflamatornih (avtovnetnih) bolezni, med katerimi so:
 - Muckle-Wellsov sindrom (MWS),

- multisistemska vnetna bolezen z začetkom pri novorojenčku (angleško *neonatal-onset multisystem inflammatory disease* - NOMID), ki se imenuje tudi kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom pri dojenčku (angleško *chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome* - CINCA),
- huda oblika familiarnega avtoinflamatornega sindroma zaradi mraza (angleško *familial cold autoinflammatory syndrome* - FCAS) / familijarne urtikarije na mraz (angleško *familial cold urticaria* - FCU), pri kateri znaki in simptomi presegajo tiste pri urtikariji, ki jo povzroča izpostavljenost mrazu,
- periodični sindrom povezan z receptorjem za tumorje nektrotizirajoči faktor (TNF) s kratico TRAPS),
- sindrom hiperglobulinemije D s kratico HIDS, ki ga imenujemo tudi pomanjkanje mevalonat kinaze s kratico MKD,
- družinska mediteranska vročica s kratico FMF: zdravilo Ilaris uporabljamo za zdravljenje FMF. Zdravilo Ilaris je mogoče uporabljati v kombinaciji s kolhicinom, če je to za bolnika ustrezno.

Pri bolnikih s periodičnimi vročinskimi sindromi (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD in FMF) v telesu nastaja preveč IL-1 beta. To lahko povzroča simptome, kot so zvišana telesna temperatura, glavobol, utrujenost, kožni izpuščaj ter bolečine v sklepih in mišicah. Z zaviranjem delovanja IL-1 beta lahko zdravilo Ilaris izboljša navedene simptome.

Stillova bolezen

Zdravilo Ilaris uporabljamo pri odraslih, mladostnikih in otrocih za zdravljenje aktivne Stillove bolezni, ki vključuje Stillovo bolezen z začetkom v odrasli dobi (AOSD) in sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA), pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več, če druga zdravila pri njih niso dovolj dobro delovala. Zdravilo Ilaris je mogoče uporabljati samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom.

Stillova bolezen, ki vključuje SIJA in AOSD, je vnetna bolezen, ki lahko povzroča bolečine, otekanje in vnetje v enem ali več sklepih, lahko povzroča tudi izpuščaj in zvišano telesno temperaturo. Pri vnetju v okviru Stillove bolezni ima pomembno vlogo beljakovina, ki pospešuje vnetje (je provnetna) in se imenuje IL-1-beta. Zdravilo Ilaris zavira delovanje IL-1-beta, kar lahko izboljša znake in simptome Stillove bolezni.

Urični artritis

Zdravilo Ilaris uporabljamo pri odraslih za zdravljenje simptomov pri pogostih napadih uričnega artritisa, če druga zdravila pri tem niso bila uspešna.

Urični artritis povzroča nastajanje uratnih kristalov. Ti kristali povzročajo prekomerno nastajanje snovi IL-1 beta, ta pa lahko povzroči nenadne hude bolečine, rdečino, toploto in otekanje sklepov (kar poznamo kot napad uričnega artritisa). Z zaviranjem delovanja IL-1 beta lahko zdravilo Ilaris olajša navedene simptome.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ilaris

Ne uporabljajte zdravila Ilaris

- če ste alergični na kanakinumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate ali domnevate, da imate hudo okužbo, ki je aktivna.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ilaris se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

- če imate trenutno katero od okužb ali če so se vam kdaj ponavljale okužbe ali stanja, kot je ugotovljeno znižano število levkocitov, zaradi česar je možnost za razvoj okužbe pri vas večja;
- če imate ali ste imeli kdaj prej tuberkulozo ali ste prišli v neposreden stik z osebo z aktivno tuberkulozo. Zdravnik lahko s posebnim testom preveri, ali imate tuberkulozo;
- če imate znake jetrne bolezni, kot so rumena koža in oči, občutek slabosti, izguba apetita, temno obarvan urin in svetlo blato;

- če morate biti cepljeni. Priporočeno je, da se v času zdravljenja z zdravilom Ilaris izogibate cepljenju z določenimi vrstami cepiv, ki jih imenujemo živa cepiva (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Ilaris");
- To zdravilo vsebuje 0,4 mg polisorbata 80 v 1 ml raztopine za injiciranje. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo ali jo ima vaš otrok.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom

- če se med zdravljenjem z zdravilom Ilaris pojavi atipičen, razširjen izpuščaj ali luščenje kože. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ilaris, so redko poročali o hudi kožni reakciji, tj. reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), zlasti pri bolnikih s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA). Če opazite atipičen, razširjen izpuščaj, ki se lahko pojavi skupaj s povišano telesno temperaturo in povečanimi bezgavkami, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Stillova bolezen

- Pri bolnikih s Stillovo boleznijo lahko pride do motnje, ki jo imenujemo sindrom aktivacije makrofagov in je lahko življenjsko nevarna. Zdravnik vas bo spremljal in opazoval morebiten pojav sprožilnih dejavnikov sindroma aktivacije makrofagov, med katerimi so okužbe in ponovna aktivacija osnovne Stillove bolezni (zagon).

Sledljivost

Vsakič, ko prejmete novo pakiranje zdravila Ilaris ali ga prejme vaš otrok, je pomembno, da zabeležite ime zdravila in datum uporabe skupaj s številko serije ter te podatke shranite na varnem mestu.

Otroci in mladostniki

- **S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS) in sindromi TRAPS, HIDS/MKD, FMF ter sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA):** Zdravilo Ilaris je mogoče uporabljati pri otrocih, ki so stari 2 leti ali več.
- **Urični artritis:** Uporaba zdravila Ilaris ni priporočena za otroke ali mladostnike, ki so stari manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Ilaris

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- **Živa cepiva:** Priporočeno je, da se v času zdravljenja z zdravilom Ilaris izogibate cepljenju z vrsto cepiv, ki jih imenujemo "živa cepiva". Vaš zdravnik bo morda hotel preveriti, proti čemu ste že bili cepljeni, in vas v primeru, da niste bili cepljeni po programu, dodatno cepiti še pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ilaris. Če morate biti cepljeni z živim cepivom po začetku zdravljenja z zdravilom Ilaris, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom. Živo cepivo je običajno mogoče dati 3 mesece po zadnji injekciji zdravila Ilaris in 3 mesece pred naslednjo injekcijo zdravila.
- **Zdravila z imenom zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), kot so etanercept, adalimumab ali infliksimab:** Ta zdravila uporabljamo predvsem pri zdravljenju revmatičnih in avtoimunskih bolezni. Navedenih zdravil ne smete uporabljati sočasno z zdravilom Ilaris, saj to lahko poveča tveganje za okužbe.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Svetujemo vam, da v času uporabe zdravila Ilaris in še vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Ilaris ne zanosite in da uporabljate ustrezno kontracepcijo. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če načrtujete zanositev. Zdravnik vam bo razložil možna tveganja pri zdravljenju z zdravilom Ilaris med nosečnostjo.
- Če ste v času nosečnosti prejeli kanakinumab, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika ali medicinsko sestro, preden vaš otrok prejme katerokoli cepivo. Vaš otrok ne sme

- prejeti živih cepiv najmanj 16 tednov po tem, ko ste prejeli zadnji odmerek kanakinumaba pred porodom.
- Ni znano, ali zdravilo Ilaris pri človeku prehaja v materino mleko. Zdravnik vam bo razložil možna tveganja uporabe zdravila, preden začnete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri zdravljenju z zdravilom Ilaris lahko pride do občutka, da se vam vrti (omotičnost ali vrtoglavica) ali do hude utrujenosti (do pomanjkanja moči in energije). To je treba upoštevati pri odločitvi o vaši sposobnosti opravljanja nalog, ki zahtevajo presojo ali motorične sposobnosti. Če čutite vrtoglavico ali se počutite utrujeni, ne vozite avtomobila in ne uporabljajte nobenih naprav in strojev, dokler se ne počutite spet normalno.

3. Kako uporabljati zdravilo Ilaris

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Preden prejmete zdravilo Ilaris ali si ga injicirate sami, obvestite zdravnika o svojem zdravstvenem stanju in morebitnih simptomih (glejte poglavje 2). Zdravnik bo morda odločil, da je treba zdravljenje odložiti ali prekiniti, vendar samo kadar bo to res potrebno.

Zdravilo Ilaris je namenjeno podkožni uporabi. To pomeni, da je zdravilo treba s kratko iglo injicirati v maščobno tkivo pod kožo.

Če imate urični artritis, bo vaše zdravljenje nadzoroval zdravnik specialist, ki bo za to posebej usposobljen. Zdravilo Ilaris vam sme injicirati samo usposobljen zdravstveni delavec.

Če imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF oziroma Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA), si lahko po ustreznem usposabljanju zdravilo Ilaris injicirate sami ali pa vam ga injicira oseba, ki skrbi za vas.

Koliko zdravila Ilaris je treba uporabiti

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Ilaris temelji na telesni masi:

Odrasli in otroci, ki so stari najmanj 4 leta

- 150 mg za bolnike s telesno maso več kot 40 kg
- 2 mg/kg za bolnike s telesno maso med 15 kg in 40 kg
- 4 mg/kg za bolnike s telesno maso med 7,5 kg in manj kot 15 kg

Otroci v starosti od 2 do 3 let

- 4 mg/kg za bolnike s telesno maso najmanj 7,5 kg

Bolnik prejme zdravilo Ilaris v obliki injekcije, in sicer vsakih 8 tednov en odmerek.

- Če 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do dovolj dobrega odziva na zdravljenje, vam bo zdravnik morda dal še en odmerek 150 mg oziroma 2 mg/kg.
- Če bo odziv na drugi odmerek dovolj dober, boste v nadaljevanju prejeli višji odmerek, in sicer 300 mg oziroma 4 mg/kg vsakih 8 tednov.
- Če odziv na drugi odmerek ne bo dovolj dober, boste morda prejeli tretji odmerek 300 mg oziroma 4 mg/kg.
- Če bo odziv na tretji odmerek dovolj dober, boste zdravljenje nadaljevali z odmerki 600 mg oziroma 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Otrokom, ki so prejeli začetni odmerek 4 mg/kg, vendar pri njih po 7 dneh ni prišlo do dovolj dobrega odziva, lahko zdravnik da drugi odmerek 4 mg/kg. Če pri otroku po tem odmerku pride do dovolj dobrega odziva, se zdravljenje lahko nadaljuje z odmerjanjem 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Periodični sindrom povezan z receptorjem za tumorje nektrotizirajoči faktor (TRAPS), sindrom hiperglobulinemije D (HIDS)/pomanjkanje mevalonat kinaze (MKD) in družinska mediteranska vročica (FMF)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Ilaris temelji na telesni masi:

- *Odrasli in otroci, ki so stari najmanj 2 leti*
 - 150 mg za bolnike s telesno maso več kot 40 kg
 - 2 mg/kg za bolnike s telesno maso med 7,5 kg in manj kot 40 kg

Bolnik prejme zdravilo Ilaris v obliki injekcije, in sicer vsake 4 tedne en odmerek.

- Če 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do dovolj dobrega odziva na zdravljenje, vam bo zdravnik morda dal še en odmerek 150 mg oziroma 2 mg/kg.
- Če bo odziv na drugi odmerek dovolj dober, boste v nadaljevanju prejeli višji odmerek, in sicer 300 mg oziroma 4 mg/kg vsake 4 tedne.

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Priporočeni odmerek zdravila Ilaris za bolnike s Stillovo boleznijo in telesno maso najmanj 7,5 kg je 4 mg/kg (do največ 300 mg). Bolnik prejme zdravilo Ilaris v obliki injekcije, in sicer vsake 4 tedne en odmerek.

Urični artritis

Zdravnik vam bo povedal, da morate začeti oziroma ustrezno spremeniti zdravljenje z zdravili za zmanjševanje količine urata, ki omogočajo znižanje koncentracije sečne kisline v krvi.

Priporočeni odmerek zdravila za odrasle bolnike z uričnim artritisom je 150 mg v enkratnem odmerku v času napada uričnega artritisa.

Če ponovno potrebujete zdravljenje z zdravilom Ilaris in vam je predhodni odmerek ustrezno pomagal, morate do naslednjega odmerka počakati najmanj 12 tednov.

Samoinjiciranje zdravila Ilaris ali injiciranje zdravila Ilaris bolniku

Če ste bolnik s katerim od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF ali s Stillovo boleznijo (AOSD ali SJIA) ali če ste skrbnik bolnika s katero od navedenih bolezni, lahko sami injicirate zdravilo Ilaris, če ste se ustrezno izurili v pravilni tehniki injiciranja.

- Bolnik oziroma skrbnik naj se skupaj z zdravnikom odloči, kdo bo bolniku injiciral zdravilo Ilaris.
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako je treba injicirati zdravilo Ilaris.
- Zdravila ne poskušajte injicirati sami, če se tega niste naučili ali če ne veste, kako je treba to izvesti.
- Ilaris 150 mg/ml raztopina za injiciranje je na voljo v viali za enkratno uporabo za posameznega bolnika.
- Preostanka raztopine nikoli ne uporabite kdaj kasneje.

Navodila glede injiciranja zdravila Ilaris lahko preberete v poglavju "Navodila za uporabo praška za raztopino za injiciranje zdravila Ilaris" na koncu teh navodil. Z morebitnimi vprašanji se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Kako dolgo je treba uporabljati zdravilo Ilaris

- **Če imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF ali Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA):** Zdravilo Ilaris uporabljajte tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.
- **Urični artritis:** Če imate napad uričnega artritisa, boste prejeli en sam odmerek zdravila Ilaris. Če pride do novega napada, bo zdravnik razmislil o možnosti, da vam da nov odmerek zdravila Ilaris, vendar ne prej kot 12 tednov po predhodnem odmerku.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ilaris, kot bi smeli

Če si nehote injicirate več zdravila Ilaris, kot je priporočeni odmerek, se vam verjetno ne bo zgodilo nič resnega, vendar morate kljub temu čimprej obvestiti zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Ilaris

Če imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF ali Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA) in ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Ilaris, si injicirajte naslednji odmerek takoj, ko se spomnite, nato pa pokličite zdravnika in se posvetujte, kdaj si morate injicirati naslednji odmerek. Kasneje morate nadaljevati z injekcijami v priporočenih presledkih tako kot prej.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ilaris

Če prenehate uporabljati zdravilo Ilaris, se lahko vaša bolezen poslabša. Zdravila Ilaris ne prenehajte jemati, razen če vam to naroči vaš zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od spodaj navedenih neželenih učinkov:

- zvišana telesna temperatura, ki traja več kot 3 dni, ali kateri od drugih simptomov, ki lahko pomenijo, da gre za resno okužbo. Ti simptomi vključujejo drgetanje, mrzlico, splošno slabo počutje, izgubo apetita, bolečine po telesu, ki so navadno povezane z nenadnim nastopom bolezni, vneto grlo oziroma žrelo ali razjede v ustih, kašelj, izkašljevanje sluzi, bolečine v prsih, oteženo dihanje, bolečine v ušesu, dolgotrajen glavobol ali rdečino, toploto ali oteklino na omejenem predelu kože ali vnetje vezivnega tkiva (flegmona). To so lahko simptomi resne okužbe, neobičajne (oportunistične) okužbe ali pa so povezani z znižanim številom belih krvnih celic (kar imenujemo levkopenija ali nevtropenija). Zdravnik vam bo morda redno pregledoval kri, če se mu bo zdelo potrebno.
- alergijske reakcije z izpuščajem in srbenjem, lahko tudi z urtikarijo, z oteženim dihanjem ali požiranjem, z omotičnostjo, z neprijetnim občutkom razbijanja srca (s palpitacijami) ali z nizkim krvnim tlakom.

Drugi neželeni učinki zdravila Ilaris so lahko:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kakršnekoli okužbe, kar lahko vključuje:
 - okužbe dihal, kot so okužba v prsnem košu, gripa, vnetje žrela, izcedek iz nosu, zamašen nos, kihanje, občutek pritiska ali bolečine v predelu lic in/ali čela z zvišano telesno temperaturo ali brez nje (pljučnica, bronhitis, gripa, sinusitis, nahod, vnetje žrela, vnetje tonzil (mandljev), nazofaringitis, okužba zgornjih dihal),
 - druge okužbe, kot so okužba ušesa, okužba kože (flegmona), bolečine v želodcu in občutek slabosti (gastroenteritis) ter boleče in pogosto uriniranje z zvišano telesno temperaturo ali brez nje (okužba sečil),
- bolečine v zgornjem delu trebuha,
- bolečine v sklepih (artralgija),
- znižanje števila levkocitov (levkopenija),
- nenormalni izvidi testov ledvične funkcije (znižana vrednost ledvičnega očistka kreatinina, prisotnost beljakovin v urinu),
- reakcija na mestu injiciranja (kot so rdečina, oteklina, tolplota ali srbenje).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba s kandido – glivična okužba nožnice (vulvovaginalna kandidoza)
- občutek omotice, občutek, da se vam vrti (omotičnost ali vrtoglavica)
- bolečine v hrbtu ali mišicah
- občutek šibkosti ali hude utrujenosti (izčrpanost, astenija)
- znižanje števila belih krvnih celic, ki pomagajo preprečevati okužbe (nevtropenija)

- nenormalne koncentracije trigliceridov v krvi (motena presnova maščob)
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije (zvišana vrednost aminotransferaz) ali zvišana vrednost bilirubina v krvi z rumeno obarvanostjo kože in oči ali brez nje (hiperbilirubinemija)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zgaga (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- zmanjšanje koncentracije krvnih ploščic (trombocitov), ki pomagajo preprečevati krvavitve

Takoj povejte svojemu zdravniku ali zdravniku vašega otroka, če opazite katerega od teh simptomov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ilaris

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Shranjujte vialo v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Raztopino je treba uporabiti takoj po tem, ko predrete zamašek na viali, da bi pripravili zdravilo za injiciranje.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra ali opalescentna ali če vsebuje delce.
- Morebiten ostanek zdravila je treba zavreči takoj po tem, ko iz viale vzamete ustrezen odmerek.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ilaris

- Učinkovina je kanakinumab. Ena viala vsebuje 150 mg kanakinumaba in 1 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: manitol, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbitat 80 (glejte poglavje 2), voda za injekcije.

Izgled zdravila Ilaris in vsebina pakiranja

- Zdravilo Ilaris je na voljo v obliki raztopine za injiciranje v 2-mililitrski stekleni viali.
- Raztopina je bistra do opalescentna tekočina in je brezbarvna do rahlo rjavo rumeno obarvana. Zdravila ne uporabljajte, če tekočina vsebuje vidne delce, je motna ali izrazito rjave barve.
- Zdravilo Ilaris je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo raztopine za injiciranje zdravila Ilaris

Preden začnete z injiciranjem, preberite ta navodila v celoti.

- Pomembno je, da si zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas za to ni usposobil zdravstveni strokovnjak.
- Glejte tudi poglavje 3 "Samoinjiciranje zdravila Ilaris ali injiciranje zdravila Ilaris bolniku".

Obvezna predpriprava

- Poiščite čist prostor, v katerem boste pripravljali in si injicirali zdravilo.
- Z milom in vodo si umijte roke in si jih nato obrišite s čisto brisačo.
- Ko boste vzeli vialo iz hladilnika, preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na viali. Ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Vialo pustite zaprto stati 10 minut, da se njena vsebina ogreje na sobno temperaturo. Viale ne poskušajte segreti. Pustite, da se ogreje sama.
- Vedno uporabite nove igle in brizge, ki še niso bile odprte. Pri rokovanju se ne dotikajte igle in vrha vial.

Pripravite vse, kar boste potrebovali

Kar je priloženo pakiranju

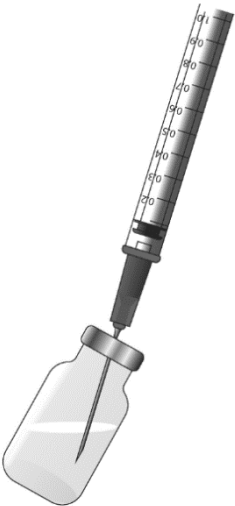
- eno vialo z Ilaris raztopino za injiciranje (shranjujte jo v hladilniku)

Kar ni priloženo pakiranju

- eno brizgo 1,0 ml
- eno iglo (na primer velikosti 18 G ali 21 G x 2 palca ali podobno iglo, ki je na voljo na trgu) za izvlek raztopine iz viale ("iglo za izvlek")
- eno iglo 27 G x 0,5 palca (ali podobno iglo, ki je na voljo na trgu) za injiciranje ("injekcijsko iglo")
- alkoholne blazinice
- čiste suhe bombažne zložence
- adhezivni obliž
- ustrezen zabojnik za uporabljene igle, brizge in viale (zbiralnik za ostre predmete)

Pripravljanje injekcije

	1. Z viale z zdravilom Ilaris odstranite zaščitno zaporko. Ne dotikajte se zamaška na viali. Gumijast zamašek na viali očistite z alkoholno blazinico. Odprite zavoja z brizgo in z iglo za izvlek. - Iglo za izvlek namestite na brizgo. - Odstranite pokrovček z igle za izvlek. - Potisnite iglo za izvlek v vialo z raztopino zdravila Ilaris skozi osrednji del gumijastega zamaška.
---	---

	2. Nagnite vialo, da boste lahko iz nje potegnili potrebno količino raztopine v brizgo. POZOR: Koliko raztopine morate potegniti v brizgo, je odvisno od odmerka, ki ga morate injicirati. Usposobljen zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko raztopine morate uporabiti vi. 3. Počasi potegnite bat brizge navzgor do pravilne oznake (do oznake za količino, ki jo morate odmeriti po navodilu usposobljenega zdravstvenega delavca) in tako napolnite brizgo z raztopino Ilaris. Če so v brizgi zračni mehurčki, jih odstranite tako, kot vas je naučil usposobljen zdravstveni delavec. Preverite, če je v brizgi res ustrezna količina raztopine. 4. Brizgo in iglo za izvlek izvlecite iz vial. (V viali lahko ostane določena količina raztopine.) Iglo za izvlek spet pokrijte s pokrovčkom, kot vas je naučil usposobljen zdravstveni delavec ali farmacevt. Iglo za izvlek odstranite z brizge in jo zavržite v zbiralnik za ostre predmete. 5. Odprite zavoj z injekcijsko iglo in iglo namestite na brizgo. Takoj nadaljujte z injiciranjem zdravila.
---	--

Injiciranje

	6. Izberite mesto za injiciranje na zgornjem delu stegna, na trebuhu, na nadlakti ali na zadnjici. Ne izberite predela, kjer je na koži izpuščaj ali modrica oziroma je koža poškodovana ali vozličasto spremenjena. Zdravila ne injicirajte v brazgotino, ker bi to lahko pomenilo, da ne boste prejeli celotnega odmerka. Pazite tudi, da zdravila ne injicirate v veno. 7. Mesto za injiciranje očistite z novo alkoholno blazinico. Pustite, da se posuši. Odstranite pokrovček z injekcijske igle. 8. Na mestu za injiciranje kožo nežno stisnite v gubo. Brizgo držite pod kotom 90 stopinj in jo z enim samim enakomernim gibom potisnite navzdol, tako da bo cela igla v kožni gubi.
	9. Medtem ko je igla še vedno v celoti v kožni gubi, počasi potiskajte bat brizge navzdol, dokler brizge povsem ne izpraznite. Sprostite kožno gubo in naravnost izvlecite iglo. Iglo in brizgo zavržite v zbiralnik za ostre predmete, ne da bi prej pokrili iglo s pokrovčkom ali iglo odstranjevali z brizge.

Po injiciranju

	10. Ne brišite mesta, kamor ste injicirali zdravilo. Če pride do krvavitve na tem mestu, ga pokrijte s čistim suhim bombažnim zložencem in nežno pritiskajte 1 do 2 minuti oziroma dokler se krvavitev ne ustavi, nato mesto prelepite z adhezivnim obližem.
	11. Igle in brizge previdno zavržite v zbiralnik za ostre predmete oziroma tako, kot vam je naročil usposobljen zdravstveni delavec ali farmacevt. Brizg in igel nikoli ne uporabite ponovno. 12. Viala, ki lahko vsebujejo nekaj raztopine zdravila Ilaris, ustrezno zavržite, kot vam je naročil usposobljen zdravstveni delavec ali farmacevt. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Nikoli ne poskušajte ponovno uporabiti preostanka raztopine. Zbiralnik za ostre odpadke shranjujte otrokom nedosegljivo. Zavržite ga tako, kot vam je naročil usposobljen zdravstveni delavec ali farmacevt.

Navodilo za uporabo

Ilaris 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku kanakinumab

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila boste prejeli kartico za bolnika z navedenimi pomembnimi varnostnimi informacijami, ki jih potrebujete pred in med zdravljenjem z zdravilom Ilaris.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ilaris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ilaris
3. Kako uporabljati zdravilo Ilaris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ilaris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ilaris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ilaris

Zdravilo Ilaris vsebuje učinkovino kanakinumab, ki je monoklonsko protitelo in sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci interlevkina. Zavira delovanje snovi, ki jo imenujemo interlevkin-1 beta (IL-1 beta) in jo najdemo v telesu, pri vnetnih boleznih pa je njena koncentracija zvišana.

Za kaj uporabljamo zdravilo Ilaris

Zdravilo Ilaris uporabljamo za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- periodični vročinski sindromi:
 - s kriopirinom povezani periodični sindromi (angleško *cryopyrin-associated periodic syndromes*, s kratico CAPS),
 - periodični sindrom povezan z receptorjem za tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) (angleško *tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome*, s kratico TRAPS),
 - sindrom hiperglobulinemije D/pomanjkanje mevalonat kinaze (angleško *hyperimmunoglobulin D syndrome*, s kratico HIDS/mevalonate kinase deficiency, s kratico MKD),
 - družinska mediteranska vročica (angleško *familial Mediterranean fever*, s kratico FMF).
- Stillova bolezen, vključno s Stillovo boleznijo z začetkom v odrasli dobi (s kratico AOSD) in sistemski juvenilni idiopastki artritis (s kratico SJIA)
- urični artritis.

Več podatkov o posamezni bolezni lahko najdete spodaj.

Periodični vročinski sindromi

Zdravilo Ilaris uporabljamo pri odraslih in otrocih, ki so stari 2 leti ali več za zdravljenje naslednjih bolezni:

- s kriopirinom povezani periodični sindromi s kratico CAPS – gre za skupino avtoinflamatornih (avtovnetnih) bolezni, med katerimi so:
 - Muckle-Wellsov sindrom (MWS),

- multisistemska vnetna bolezen z začetkom pri novorojenčku (angleško *neonatal-onset multisystem inflammatory disease* - NOMID), ki se imenuje tudi kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom pri dojenčku (angleško *chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome* - CINCA),
- huda oblika familiarnega avtoinflamatornega sindroma zaradi mraza (angleško *familial cold autoinflammatory syndrome* - FCAS) / familijarne urtikarije na mraz (angleško *familial cold urticaria* - FCU), pri kateri znaki in simptomi presegajo tiste pri urtikariji, ki jo povzroča izpostavljenost mrazu,
- periodični sindrom povezan z receptorjem za tumorje nektrotizirajoči faktor (TNF) s kratico TRAPS),
- sindrom hiperglobulinemije D s kratico HIDS, ki ga imenujemo tudi pomanjkanje mevalonat kinaze s kratico MKD,
- družinska mediteranska vročica s kratico FMF: zdravilo Ilaris uporabljamo za zdravljenje FMF. Zdravilo Ilaris je mogoče uporabljati v kombinaciji s kolhicinom, če je to za bolnika ustrezno.

Pri bolnikih s periodičnimi vročinskimi sindromi (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD in FMF) v telesu nastaja preveč IL-1 beta. To lahko povzroča simptome, kot so zvišana telesna temperatura, glavobol, utrujenost, kožni izpuščaj ter bolečine v sklepih in mišicah. Z zaviranjem delovanja IL-1 beta lahko zdravilo Ilaris izboljša navedene simptome.

Stillova bolezen

Zdravilo Ilaris uporabljamo pri odraslih, mladostnikih in otrocih za zdravljenje aktivne Stillove bolezni, ki vključuje Stillovo bolezen z začetkom v odrasli dobi (AOSD) in sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA), pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več, če druga zdravila pri njih niso dovolj dobro delovala. Zdravilo Ilaris je mogoče uporabljati samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom.

Stillova bolezen, ki vključuje SIJA in AOSD, je vnetna bolezen, ki lahko povzroča bolečine, otekanje in vnetje v enem ali več sklepih, lahko povzroča tudi izpuščaj in zvišano telesno temperaturo. Pri vnetju v okviru Stillove bolezni ima pomembno vlogo beljakovina, ki pospešuje vnetje (je provnetna) in se imenuje IL-1-beta. Zdravilo Ilaris zavira delovanje IL-1-beta, kar lahko izboljša znake in simptome Stillove bolezni.

Urični artritis

Zdravilo Ilaris uporabljamo pri odraslih za zdravljenje simptomov pri pogostih napadih uričnega artritisa, če druga zdravila pri tem niso bila uspešna.

Urični artritis povzroča nastajanje uratnih kristalov. Ti kristali povzročajo prekomerno nastajanje snovi IL-1 beta, ta pa lahko povzroči nenadne hude bolečine, rdečino, toploto in otekanje sklepov (kar poznamo kot napad uričnega artritisa). Z zaviranjem delovanja IL-1 beta lahko zdravilo Ilaris olajša navedene simptome.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ilaris

Ne uporabljajte zdravila Ilaris

- če ste alergični na kanakinumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate ali domnevate, da imate hudo okužbo, ki je aktivna.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ilaris se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

- če imate trenutno katero od okužb ali če so se vam kdaj ponavljale okužbe ali stanja, kot je ugotovljeno znižano število levkocitov, zaradi česar je možnost za razvoj okužbe pri vas večja;
- če imate ali ste imeli kdaj prej tuberkulozo ali ste prišli v neposreden stik z osebo z aktivno tuberkulozo. Zdravnik lahko s posebnim testom preveri, ali imate tuberkulozo;
- če imate znake jetrne bolezni, kot so rumena koža in oči, občutek slabosti, izguba apetita, temno obarvan urin in svetlo blato;

- če morate biti cepljeni. Priporočeno je, da se v času zdravljenja z zdravilom Ilaris izogibate cepljenju z določenimi vrstami cepiv, ki jih imenujemo živa cepiva (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Ilaris");
- To zdravilo vsebuje 0,4 mg polisorbata 80 v 1 ml raztopine za injiciranje. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo ali jo ima vaš otrok.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom

- če se med zdravljenjem z zdravilom Ilaris pojavi atipičen, razširjen izpuščaj ali luščenje kože. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ilaris, so redko poročali o hudi kožni reakciji, tj. reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), zlasti pri bolnikih s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA). Če opazite atipičen, razširjen izpuščaj, ki se lahko pojavi skupaj s povišano telesno temperaturo in povečanimi bezgavkami, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Stillova bolezen

- Pri bolnikih s Stillovo boleznijo lahko pride do motnje, ki jo imenujemo sindrom aktivacije makrofagov in je lahko življenjsko nevarna. Zdravnik vas bo spremljal in opazoval morebiten pojav sprožilnih dejavnikov sindroma aktivacije makrofagov, med katerimi so okužbe in ponovna aktivacija osnovne Stillove bolezni (zagon).

Otroci in mladostniki

- **S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS) in sindromi TRAPS, HIDS/MKD, FMF ter sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA):** Zdravilo Ilaris je mogoče uporabljati pri otrocih, ki so stari 2 leti ali več.
- **Urični artritis:** Uporaba zdravila Ilaris ni priporočena za otroke ali mladostnike, ki so stari manj kot 18 let.

Sledljivost

Vsakič, ko prejmete novo pakiranje zdravila Ilaris ali ga prejme vaš otrok, je pomembno, da zabeležite ime zdravila in datum uporabe skupaj s številko serije ter te podatke shranite na varnem mestu.

Druga zdravila in zdravilo Ilaris

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- **Živa cepiva:** Priporočeno je, da se v času zdravljenja z zdravilom Ilaris izogibate cepljenju z vrsto cepiv, ki jih imenujemo "živa cepiva". Vaš zdravnik bo morda hotel preveriti, proti čemu ste že bili cepljeni, in vas v primeru, da niste bili cepljeni po programu, dodatno cepiti še pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ilaris. Če morate biti cepljeni z živim cepivom po začetku zdravljenja z zdravilom Ilaris, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom. Živo cepivo je običajno mogoče dati 3 mesece po zadnji injekciji zdravila Ilaris in 3 mesece pred naslednjo injekcijo zdravila.
- **Zdravila z imenom zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), kot so etanercept, adalimumab ali infliksimab:** Ta zdravila uporabljamo predvsem pri zdravljenju revmatičnih in avtoimunskih bolezni. Navedenih zdravil ne smete uporabljati sočasno z zdravilom Ilaris, saj to lahko poveča tveganje za okužbe.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Svetujemo vam, da v času uporabe zdravila Ilaris in še vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Ilaris ne zanosite in da uporabljate ustrezno kontracepcijo. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če načrtujete zanositev. Zdravnik vam bo razložil možna tveganja pri zdravljenju z zdravilom Ilaris med nosečnostjo.
- Če ste v času nosečnosti prejeli kanakinumab, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika ali medicinsko sestro, preden vaš otrok prejme katerokoli cepivo. Vaš otrok ne sme

prejeti živih cepiv najmanj 16 tednov po tem, ko ste prejeli zadnji odmerek kanakinumaba pred porodom.

- Ni znano, ali zdravilo Ilaris pri človeku prehaja v materino mleko. Zdravnik vam bo razložil možna tveganja uporabe zdravila, preden začnete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri zdravljenju z zdravilom Ilaris lahko pride do občutka, da se vam vrti (omotičnost ali vrtoglavica) ali do hude utrujenosti (do pomanjkanja moči in energije). To je treba upoštevati pri odločitvi o vaši sposobnosti opravljanja nalog, ki zahtevajo presojo ali motorične sposobnosti. Če čutite vrtoglavico ali se počutite utrujeni, ne vozite avtomobila in ne uporabljajte nobenih naprav in strojev, dokler se ne počutite spet normalno.

3. Kako uporabljati zdravilo Ilaris

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

Preden prejmete zdravilo Ilaris ali si ga injicirate sami, obvestite zdravnika o svojem zdravstvenem stanju in morebitnih simptomih (glejte poglavje 2). Zdravnik bo morda odločil, da je treba zdravljenje odložiti ali prekiniti, vendar samo kadar bo to res potrebno.

Zdravilo Ilaris je namenjeno podkožni uporabi. To pomeni, da je zdravilo treba s kratko iglo injicirati v maščobno tkivo pod kožo.

Če imate urični artritis, bo vaše zdravljenje nadzoroval zdravnik specialist, ki bo za to posebej usposobljen. Zdravilo Ilaris vam sme injicirati samo usposobljen zdravstveni delavec.

Če imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF oziroma Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA) in ste stari 12 let ali več ter tehtate več kot 40 kg, si lahko po ustreznem usposabljanju zdravilo Ilaris injicirate sami ali pa vam ga injicira oseba, ki skrbi za vas.

Koliko zdravila Ilaris je treba uporabiti

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Ilaris je:

- *Odrasli in otroci, ki so stari najmanj 4 leta*
 - 150 mg za bolnike s telesno maso več kot 40 kg
 - 2 mg/kg za bolnike s telesno maso med 15 kg in 40 kg
 - 4 mg/kg za bolnike s telesno maso med 7,5 kg in manj kot 15 kg
- *Otroci v starosti od 2 do 3 let*
 - 4 mg/kg za bolnike s telesno maso najmanj 7,5 kg

Bolnik prejme zdravilo Ilaris v obliki injekcije, in sicer vsakih 8 tednov en odmerek.

- Če 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do dovolj dobrega odziva na zdravljenje, vam bo zdravnik morda dal še en odmerek 150 mg oziroma 2 mg/kg.
- Če bo odziv na drugi odmerek dovolj dober, boste v nadaljevanju prejeli višji odmerek, in sicer 300 mg oziroma 4 mg/kg vsakih 8 tednov.
- Če odziv na drugi odmerek ne bo dovolj dober, boste morda prejeli tretji odmerek 300 mg oziroma 4 mg/kg.
- Če bo odziv na tretji odmerek dovolj dober, boste zdravljenje nadaljevali z odmerki 600 mg oziroma 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Otrokom, ki so prejeli začetni odmerek 4 mg/kg, vendar pri njih po 7 dneh ni prišlo do dovolj dobrega odziva, lahko zdravnik da drugi odmerek 4 mg/kg. Če pri otroku po tem odmerku pride do dovolj dobrega odziva, se zdravljenje lahko nadaljuje z odmerjanjem 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Periodični sindrom povezan z receptorjem za tumorje nektrotizirajoči faktor (TRAPS), sindrom hiperglobulinemije D (HIDS)/pomanjkanje mevalonat kinaze (MKD) in družinska mediteranska vročica (FMF)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Ilaris je:

- *Odrasli in otroci, ki so stari najmanj 2 leti*
 - 150 mg za bolnike s telesno maso več kot 40 kg
 - 2 mg/kg za bolnike s telesno maso med 7,5 kg in manj kot 40 kg

Bolnik prejme zdravilo Ilaris v obliki injekcije, in sicer vsake 4 tedne en odmerek.

- Če 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do dovolj dobrega odziva na zdravljenje, vam bo zdravnik morda dal še en odmerek 150 mg oziroma 2 mg/kg.
- Če bo odziv na drugi odmerek dovolj dober, boste v nadaljevanju prejeli višji odmerek, in sicer 300 mg oziroma 4 mg/kg vsake 4 tedne.

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Priporočeni odmerek zdravila Ilaris za bolnike s Stillovo boleznijo in telesno maso najmanj 7,5 kg je 4 mg/kg (do največ 300 mg). Bolnik prejme zdravilo Ilaris v obliki injekcije, in sicer vsake 4 tedne en odmerek.

Urični artritis

Zdravnik vam bo povedal, da morate začeti oziroma ustrezno spremeniti zdravljenje z zdravili za zmanjševanje količine urata, ki omogočajo znižanje koncentracije sečne kisline v krvi.

Priporočeni odmerek zdravila za odrasle bolnike z uričnim artritisom je 150 mg v enkratnem odmerku v času napada uričnega artritisa.

Če ponovno potrebujete zdravljenje z zdravilom Ilaris in vam je predhodni odmerek ustrezno pomagal, morate do naslednjega odmerka počakati najmanj 12 tednov.

Samoinjiciranje zdravila Ilaris ali injiciranje zdravila Ilaris bolniku

Če ste bolnik, star 12 let ali več ter tehtate več kot 40 kg, in imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF ali Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA) ali če ste skrbnik bolnika s katero od navedenih bolezni, lahko sami injicirate zdravilo Ilaris, če ste se ustrezno izurili v pravilni tehniki injiciranja. Mladostniki bodo morda potrebovali nadzor odraslega skrbnika, da si bodo lahko sami injicirali zdravilo.

- Bolnik oziroma skrbnik naj se skupaj z zdravnikom odloči, kdo bo bolniku injiciral zdravilo Ilaris.
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako je treba injicirati zdravilo Ilaris.
- Zdravila ne poskušajte injicirati sami, če se tega niste naučili ali če ne veste, kako je treba to izvesti.
- Ilaris 150 mg raztopina za injiciranje je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo za posameznega bolnika.

Navodila glede injiciranja zdravila Ilaris lahko preberete v poglavju "Navodila za uporabo zdravila Ilaris 150 mg v napolnjenem injekcijskem peresniku SensoReady" na koncu teh navodil. Z morebitnimi vprašanji se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Kako dolgo je treba uporabljati zdravilo Ilaris

- **Če imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF ali Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA):** Zdravilo Ilaris uporabljajte tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.
- **Urični artritis:** Če imate napad uričnega artritisa, boste prejeli en sam odmerek zdravila Ilaris. Če pride do novega napada, bo zdravnik razmislil o možnosti, da vam da nov odmerek zdravila Ilaris, vendar ne prej kot 12 tednov po predhodnem odmerku.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ilaris, kot bi smeli

Če si nehote injicirate več zdravila Ilaris, kot je priporočeni odmerek, se vam verjetno ne bo zgodilo nič resnega, vendar morate kljub temu čimprej obvestiti zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Ilaris

Če imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF ali Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA) in ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Ilaris, si injicirajte naslednji odmerek takoj, ko se spomnite, nato pa pokličite zdravnika in se posvetujte, kdaj si morate injicirati naslednji odmerek. Kasneje morate nadaljevati z injekcijami v priporočenih presledkih tako kot prej.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ilaris

Če prenehate uporabljati zdravilo Ilaris, se lahko vaša bolezen poslabša. Zdravila Ilaris ne prenehajte jemati, razen če vam to naroči vaš zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od spodaj navedenih neželenih učinkov:

- zvišana telesna temperatura, ki traja več kot 3 dni, ali kateri od drugih simptomov, ki lahko pomenijo, da gre za resno okužbo. Ti simptomi vključujejo drgetanje, mrzlico, splošno slabo počutje, izgubo apetita, bolečine po telesu, ki so navadno povezane z nenadnim nastopom bolezni, vneto grlo oziroma žrelo ali razjede v ustih, kašelj, izkašljevanje sluzi, bolečine v prsih, oteženo dihanje, bolečine v ušesu, dolgotrajen glavobol ali rdečino, toploto ali oteklino na omejenem predelu kože ali vnetje vezivnega tkiva (flegmona). To so lahko simptomi resne okužbe, neobičajne (oportunistične) okužbe ali pa so povezani z znižanim številom belih krvnih celic (kar imenujemo levkopenija ali nevtropenija). Zdravnik vam bo morda redno pregledoval kri, če se mu bo zdelo potrebno.
- alergijske reakcije z izpuščajem in srbenjem, lahko tudi z urtikarijo, z oteženim dihanjem ali požiranjem, z omotičnostjo, z neprijetnim občutkom razbijanja srca (s palpitacijami) ali z nizkim krvnim tlakom.

Drugi neželeni učinki zdravila Ilaris so lahko:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kakršnekoli okužbe, kar lahko vključuje:
 - okužbe dihal, kot so okužba v prsnem košu, gripa, vnetje žrela, izcedek iz nosu, zamašen nos, kihanje, občutek pritiska ali bolečine v predelu lic in/ali čela z zvišano telesno temperaturo ali brez nje (pljučnica, bronhitis, gripa, sinusitis, nahod, vnetje žrela, vnetje tonzil (mandljev), nazofaringitis, okužba zgornjih dihal),
 - druge okužbe, kot so okužba ušesa, okužba kože (flegmona), bolečine v želodcu in občutek slabosti (gastroenteritis) ter boleče in pogosto uriniranje z zvišano telesno temperaturo ali brez nje (okužba sečil),
- bolečine v zgornjem delu trebuha,
- bolečine v sklepih (artralgija),
- znižanje števila levkocitov (levkopenija),
- nenormalni izvidi testov ledvične funkcije (znižana vrednost ledvičnega očistka kreatinina, prisotnost beljakovin v urinu),
- reakcija na mestu injiciranja (kot so rdečina, oteklina, toplota ali srbenje).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba s kandido – glivična okužba nožnice (vulvovaginalna kandidoza)
- občutek omotice, občutek, da se vam vrti (omotičnost ali vrtoglavica)
- bolečine v hrbtu ali mišicah
- občutek šibkosti ali hude utrujenosti (izčrpanost, astenija)
- znižanje števila belih krvnih celic, ki pomagajo preprečevati okužbe (nevtropenija)
- nenormalne koncentracije trigliceridov v krvi (motena presnova maščob)
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije (zvišana vrednost aminotransferaz) ali zvišana vrednost bilirubina v krvi z rumeno obarvanostjo kože in oči ali brez nje (hiperbilirubinemija)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zgaga (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- zmanjšanje koncentracije krvnih ploščic (trombocitov), ki pomagajo preprečevati krvavitve

Takoj povejte svojemu zdravniku ali zdravniku vašega otroka, če opazite katerega od teh simptomov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ilaris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- če tekočina vsebuje vidne delce ali je izrazito rjava,
- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali na nalepki injekcijskega peresnika poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca,
 - o če je bilo zdravilo izven hladilnika (pod 30° C) več kot 14 dni,
- če je pečat na škatli pretrgan,
- če je injekcijski peresnik videti poškodovan,
- če vam je injekcijski peresnik padel s snetim pokrovčkom.

Injekcijski peresnik shranjujte v originalni ovojnini, dokler ni pripravljen za uporabo, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Zdravila ne stresajte.

Po potrebi lahko injekcijski peresnik zdravila Ilaris do 14 dni shranjujete pri temperaturi do 30 °C.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ilaris

- Učinkovina je kanakinumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg kanakinumaba in 1 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: manitol, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (glejte poglavje 2), voda za injekcije.

Izgled zdravila Ilaris in vsebina pakiranja

- Zdravilo Ilaris je na voljo v obliki raztopine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.
- Raztopina je bistra do opalescentna tekočina in je brezbarvna do rahlo rjavo rumeno obarvana. Zdravila ne uporabljajte, če tekočina vsebuje vidne delce ali je izrazito rjave barve.
- Zdravilo Ilaris je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo injekcijskega peresnika SensoReady s 150 mg zdravila Ilaris

kanakinumab

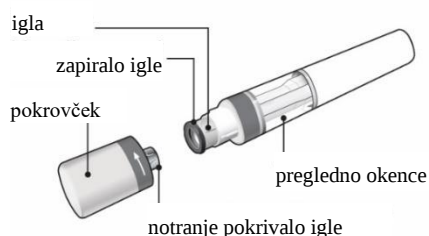


Pred injiciranjem V CELOTI preberite ta navodila.

Ta navodila vam bodo pomagala, da boste pri injiciranju zdravila Ilaris 150 mg pravilno uporabljali injekcijski peresnik SensoReady.

Pomembno je, da si ne poskušate zdravila injicirati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Injekcijski peresnik SensoReady s 150 mg zdravila Ilaris:



Injekcijski peresnik SensoReady s 150 mg zdravila Ilaris je prikazan s snetim pokrovčkom. Pokrovčka **ne snemite**, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

Škatlo z injekcijskim peresnikom shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in otrokom nedosegljivo.

Ko vzamete škatlo z zdravilom Ilaris v napolnjenem injekcijskem peresniku iz hladilnika, zdravilo uporabite v 14 dneh (vendar najkasneje do datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli) in ga shranjujte pri temperaturi do 30 °C. V datumsko polje na škatli zapišite datum, ko ste injekcijski peresnik z zdravilom Ilaris vzeli iz hladilnika.

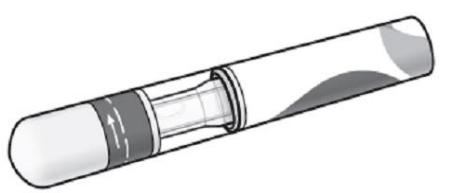
- Injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če je bilo zdravilo izven hladilnika (pod 30 °C) več kot 14 dni.
- Injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če je bilo zdravilo shranjeno pri temperaturi nad 30° C.
- Injekcijskega peresnika **ne zamrzujte**.
- Injekcijski peresnik shranjujte v originalni ovojni, dokler ni pripravljen za uporabo, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Injekcijskega peresnika **ne stresajte**.
- Če vam je injekcijski peresnik padel s snetim pokrovčkom, ga **ne uporabite**.
- **Ne uporabljajte** injekcijskega peresnika, če ste občutljivi na lateks.

Vzemite škatlo z injekcijskim peresnikom iz hladilnika in jo pustite neodprto 30 minut, da doseže sobno temperaturo (do 30 °C).

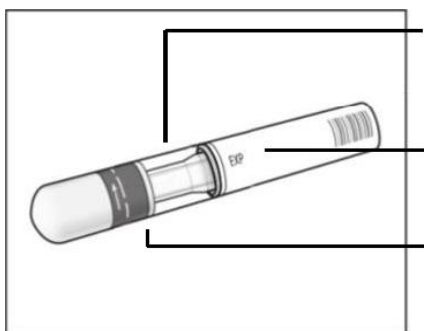
Kaj potrebujete pri injiciranju:

V škatli najdete:

- nov in neuporabljen injekcijski peresnik SensoReady s 150 mg zdravila Ilaris

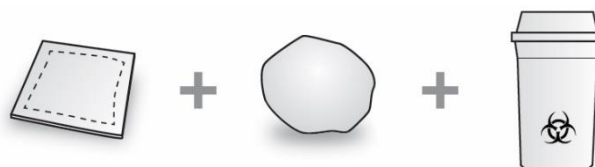


Pred injiciranjem:



Pripomočki, ki niso priloženi:

- alkoholni zloženec
- kos vate ali zloženec iz gaze
- zbiralnik za ostre predmete



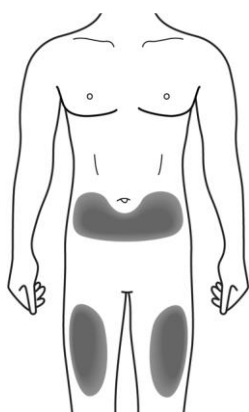
1. Kaj je treba preveriti pred injiciranjem:

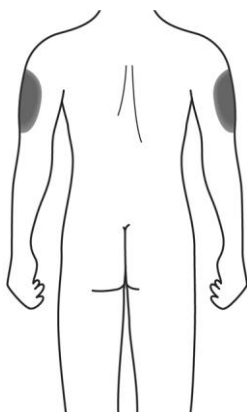
- Tekočina mora biti bistra do opalescentna. Njena barva lahko variira od brezbarvne do rahlo rjavo rumene.
- Injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če tekočina vsebuje vidne delce ali je izrazito rjave barve. Morda lahko vidite majhen zračni mehurček, kar je normalno.
- Injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če mu je potekel rok uporabnosti.
- Injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če je bil izven hladilnika več kot 14 dni.
- Injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če je pečat na škatli pretrgan.
- Injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če je videti poškodovan.

Če pri opisanem pregledu ugotovite, da injekcijski peresnik ni ustrezen, se obrnite na farmacevta.

2a. Izberite mesto injiciranja:

- Priporočeno mesto injiciranja je na sprednjem delu stegen. Zdravilo lahko injicirate tudi na spodnjem delu trebuha, vendar **ne** v predelu, oddaljenem 5 centimetrov ali manj od popka.
- Vsakokrat, ko si injicirate zdravilo, izberite drugo mesto na koži.
- Zdravila **ne injicirajte** v predele, kjer je koža bolj občutljiva, podpluta, rdeča, luskasta ali trda. Prav tako se izogibajte predelom z brazgotinami ali strijami.





2b. Samo za skrbnike in zdravstvene delavce:

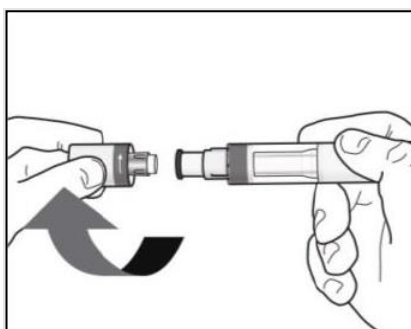
- Če vam injekcijo daje skrbnik ali zdravstveni delavec, lahko zdravilo injicira tudi na zunanji strani nadlakti.



3. Čiščenje mesta injiciranja:

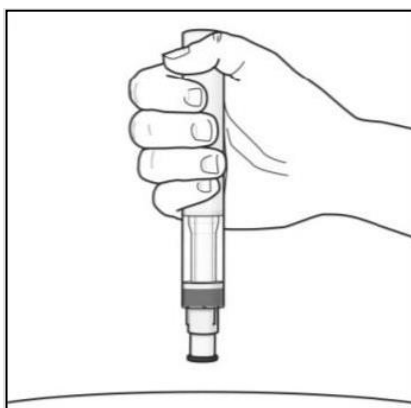
- Roke si umijte z milom in vročo vodo.
- Uporabite alkoholni zloženec in s krožnimi gibi očistite mesto injiciranja. Pred injiciranjem naj se koža posuši.
- Pred injiciranjem očiščenega mesta **ne pihajte** in se ga več **ne dotikajte**.

Injiciranje:



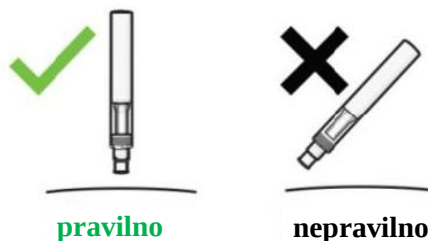
4. Snemanje pokrovčka:

- Pokrovček snemite šele takrat, ko boste pripravljeni za uporabo injekcijskega peresnika.
- Odvijte pokrovček v smeri puščice.
- Ko pokrovček odstranite, ga zavržite. **Ne** poskušajte ga namestiti nazaj na injekcijski peresnik.
- Po odstranitvi pokrovčka morate injekcijski peresnik uporabiti v roku 5 minut.
- Morda boste opazili, da iz igle izteče nekaj kapljic raztopine. To je normalno.



5. Kako držati injekcijski peresnik:

- Injekcijski peresnik držite pravokotno na očiščeno mesto injiciranja (pod kotom 90 stopinj).



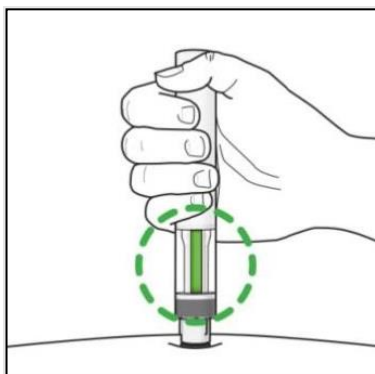
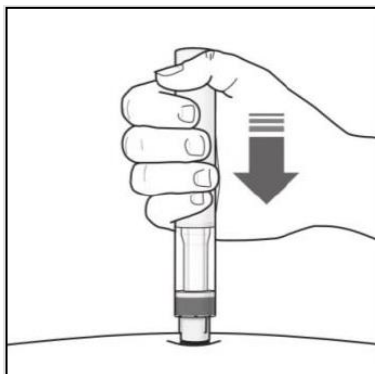


TO MORATE PREBRATI PRED INJICIRANJEM.

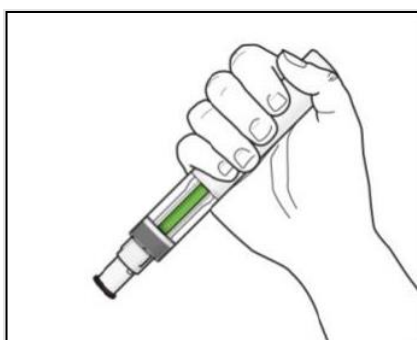
Med injiciranjem boste slišali 2 glasna klika.

1. klik pomeni, da se je injiciranje začelo. Nekaj sekund kasneje boste slišali 2. klik, ki pomeni, da je injiciranje skoraj končano.

Injekcijski peresnik še naprej močno pritiskajte v kožo, dokler zeleni indikator povsem ne zapolni okenca in se neha premikati.



Po injiciranju:



6. Začetek injiciranja:

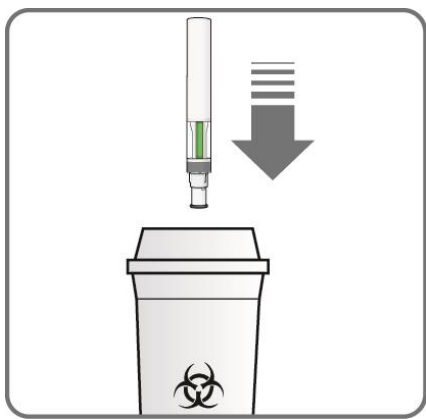
- Injekcijski peresnik močno pritisnite proti koži, da se injiciranje lahko začne.
- **1. klik** pomeni, da se je injiciranje začelo.
- Injekcijski peresnik **še naprej močno pritiskajte** v kožo.
- **Zeleni indikator** kaže potek injiciranja.

7. Zaključek injiciranja:

- Počakajte na **2. klik**. Ta pomeni, da je injiciranje **skoraj** končano.
- Opazujte, kdaj **zeleni indikator** zapolni okence in se neha premikati.
- Zdaj lahko injekcijski peresnik odstranite s kože.

8. Preglejte, ali je zeleni indikator zapolnil okence:

- To pomeni, da je odmerek zdravila injiciran v celoti. Če zelenega indikatorja ni videti, obvestite zdravnika.
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi nekaj krvi. Na to mesto lahko pritisnete kosem vate ali zloženec iz gaze in ga držite 10 sekund. Mesta injiciranja **ne drgnite**. Če je treba, ga lahko pokrijete z majhnim obližem.



9. Odstranjevanje injekcijskega peresnika SensoReady z zdravilom Ilaris 150 mg:

- Uporabljen injekcijski peresnik odvrzite v zbiralnik za ostre predmete (torej v vsebnik iz materiala, ki ga ni mogoče prebosti, vsebnik pa je mogoče zapreti ali v podoben vsebnik).
- Že uporabljenega injekcijskega peresnika nikoli ne poskušajte ponovno uporabiti.

Navodilo za uporabo

Ilaris 150 mg prašek za raztopino za injiciranje kanakinumab

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila boste prejeli kartico za bolnika z navedenimi pomembnimi varnostnimi informacijami, ki jih potrebujete pred in med zdravljenjem z zdravilom Ilaris.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ilaris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ilaris
3. Kako uporabljati zdravilo Ilaris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ilaris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ilaris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ilaris

Zdravilo Ilaris vsebuje učinkovino kanakinumab, ki je monoklonsko protitelo in sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci interlevkina. Zavira delovanje snovi, ki jo imenujemo interlevkin-1 beta (IL-1 beta) in jo najdemo v telesu, pri vnetnih boleznih pa je njena koncentracija zvišana.

Za kaj uporabljamo zdravilo Ilaris

Zdravilo Ilaris uporabljamo za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- periodični vročinski sindromi:
 - s kriopirinom povezani periodični sindromi (angleško *cryopyrin-associated periodic syndromes*, s kratico CAPS),
 - periodični sindrom povezan z receptorjem za tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) (angleško *tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome*, s kratico TRAPS),
 - sindrom hiperglobulinemije D/pomanjkanje mevalonat kinaze (angleško *hyperimmunoglobulin D syndrome*, s kratico HIDS/mevalonate kinase deficiency, s kratico MKD),
 - družinska mediteranska vročica (angleško *familial Mediterranean fever*, s kratico FMF).
- Stillova bolezen, vključno s Stillovo boleznijo z začetkom v odrasli dobi (s kratico AOSD) in sistemski juvenilni idiopastki artritis (s kratico SJIA)
- urični artritis.

Več podatkov o posamezni bolezni lahko najdete spodaj.

Periodični vročinski sindromi

Zdravilo Ilaris uporabljamo pri odraslih in otrocih, ki so stari 2 leti ali več za zdravljenje naslednjih bolezni:

- s kriopirinom povezani periodični sindromi s kratico CAPS – gre za skupino avtoinflamatornih (avtovnetnih) bolezni, med katerimi so:
 - Muckle-Wellsov sindrom (MWS),

- multisistemska vnetna bolezen z začetkom pri novorojenčku (angleško *neonatal-onset multisystem inflammatory disease* - NOMID), ki se imenuje tudi kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom pri dojenčku (angleško *chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome* - CINCA),
- huda oblika familiarnega avtoinflamatornega sindroma zaradi mraza (angleško *familial cold autoinflammatory syndrome* - FCAS) / familiarne urtikarije na mraz (angleško *familial cold urticaria* - FCU), pri kateri znaki in simptomi presegajo tiste pri urtikariji, ki jo povzroča izpostavljenost mrazu,
- periodični sindrom povezan z receptorjem za za tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) s kratico TRAPS),
- sindrom hiperglobulinemije D s kratico HIDS, ki ga imenujemo tudi pomanjkanje mevalonat kinaze s kratico MKD,
- družinska mediteranska vročica s kratico FMF: zdravilo Ilaris uporabljamo za zdravljenje FMF. Zdravilo Ilaris je mogoče uporabljati v kombinaciji s kolhicinom, če je to za bolnika ustrezno.

Pri bolnikih s periodičnimi vročinskimi sindromi (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD in FMF) v telesu nastaja preveč IL-1 beta. To lahko povzroča simptome, kot so zvišana telesna temperatura, glavobol, utrujenost, kožni izpuščaj ter bolečine v sklepih in mišicah. Z zaviranjem delovanja IL-1 beta lahko zdravilo Ilaris izboljša navedene simptome.

Stillova bolezen

Zdravilo Ilaris uporabljamo pri odraslih, mladostnikih in otrocih za zdravljenje aktivne Stillove bolezni, ki vključuje Stillovo bolezen z začetkom v odrasli dobi (AOSD) in sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA), pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več, če druga zdravila pri njih niso dovolj dobro delovala. Zdravilo Ilaris je mogoče uporabljati samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom.

Stillova bolezen, ki vključuje SJIA in AOSD, je vnetna bolezen, ki lahko povzroča bolečine, otekanje in vnetje v enem ali več sklepih, lahko povzroča tudi izpuščaj in zvišano telesno temperaturo. Pri vnetju v okviru Stillove bolezni ima pomembno vlogo beljakovina, ki pospešuje vnetje (je provnetna) in se imenuje IL-1-beta. Zdravilo Ilaris zavira delovanje IL-1-beta, kar lahko izboljša znake in simptome Stillove bolezni.

Urični artritis

Zdravilo Ilaris uporabljamo pri odraslih za zdravljenje simptomov pri pogostih napadih uričnega artritisa, če druga zdravila pri tem niso bila uspešna.

Urični artritis povzroča nastajanje uratnih kristalov. Ti kristali povzročajo prekomerno nastajanje snovi IL-1 beta, ta pa lahko povzroči nenadne hude bolečine, rdečino, toploto in otekanje sklepov (kar poznamo kot napad uričnega artritisa). Z zaviranjem delovanja IL-1 beta lahko zdravilo Ilaris olajša navedene simptome.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ilaris

Ne uporabljajte zdravila Ilaris

- če ste alergični na kanakinumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate ali domnevate, da imate hudo okužbo, ki je aktivna.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ilaris se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

- če imate trenutno katero od okužb ali če so se vam kdaj ponavljale okužbe ali stanja, kot je ugotovljeno znižano število levkocitov, zaradi česar je možnost za razvoj okužbe pri vas večja;
- če imate ali ste imeli kdaj prej tuberkulozo ali ste prišli v neposreden stik z osebo z aktivno tuberkulozo. Zdravnik lahko s posebnim testom preveri, ali imate tuberkulozo;
- če imate znake jetrne bolezni, kot so rumena koža in oči, občutek slabosti, izguba apetita, temno obarvan urin in svetlo blato;

- če morate biti cepljeni. Priporočeno je, da se v času zdravljenja z zdravilom Ilaris izogibate cepljenju z določenimi vrstami cepiv, ki jih imenujemo živa cepiva (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Ilaris");
- To zdravilo vsebuje 0,6 mg polisorbata 80 v eni viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo ali jo ima vaš otrok.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom

- če se med zdravljenjem z zdravilom Ilaris pojavi atipičen, razširjen izpuščaj ali luščenje kože. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ilaris, so redko poročali o hudi kožni reakciji, tj. reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), zlasti pri bolnikih s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA). Če opazite atipičen, razširjen izpuščaj, ki se lahko pojavi skupaj s povišano telesno temperaturo in povečanimi bezgavkami, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Stillova bolezen

- Pri bolnikih s Stillovo boleznijo lahko pride do motnje, ki jo imenujemo sindrom aktivacije makrofagov in je lahko življenjsko nevarna. Zdravnik vas bo spremljal in opazoval morebiten pojav sprožilnih dejavnikov sindroma aktivacije makrofagov, med katerimi so okužbe in ponovna aktivacija osnovne Stillove bolezni (zagon).

Sledljivost

Vsakič, ko prejmete novo pakiranje zdravila Ilaris ali ga prejme vaš otrok, je pomembno, da zabeležite ime zdravila in datum uporabe skupaj s številko serije ter te podatke shranite na varnem mestu.

Otroci in mladostniki

- **S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS) in sindromi TRAPS, HIDS/MKD, FMF ter sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA):** Zdravilo Ilaris je mogoče uporabljati pri otrocih, ki so stari 2 leti ali več.
- **Urični artritis:** Uporaba zdravila Ilaris ni priporočena za otroke ali mladostnike, ki so stari manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Ilaris

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- **Živa cepiva:** Priporočeno je, da se v času zdravljenja z zdravilom Ilaris izogibate cepljenju z vrsto cepiv, ki jih imenujemo "živa cepiva". Vaš zdravnik bo morda hotel preveriti, proti čemu ste že bili cepljeni, in vas v primeru, da niste bili cepljeni po programu, dodatno cepiti še pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ilaris. Če morate biti cepljeni z živim cepivom po začetku zdravljenja z zdravilom Ilaris, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom. Živo cepivo je običajno mogoče dati 3 mesece po zadnji injekciji zdravila Ilaris in 3 mesece pred naslednjo injekcijo zdravila.
- Zdravila z imenom zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), kot so etanercept, adalimumab ali infliksimab: Ta zdravila uporabljamo predvsem pri zdravljenju revmatičnih in avtoimunskih bolezni. Navedenih zdravil ne smete uporabljati sočasno z zdravilom Ilaris, saj to lahko poveča tveganje za okužbe.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Svetujemo vam, da v času uporabe zdravila Ilaris in še vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Ilaris ne zanosite in da uporabljate ustrezno kontracepcijo. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če načrtujete zanositev. Zdravnik vam bo razložil možna tveganja pri zdravljenju z zdravilom Ilaris med nosečnostjo.
- Če ste v času nosečnosti prejeli kanakinumab, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika ali medicinsko sestro, preden vaš otrok prejme katerokoli cepivo. Vaš otrok ne sme prejeti živih cepiv najmanj 16 tednov po tem, ko ste prejeli zadnji odmerek kanakinumaba pred porodom.

- Ni znano, ali zdravilo Ilaris pri človeku prehaja v materino mleko. Zdravnik vam bo razložil možna tveganja uporabe zdravila, preden začnete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri zdravljenju z zdravilom Ilaris lahko pride do občutka, da se vam vrti (omotičnost ali vrtoglavica) ali do hude utrujenosti (do pomanjkanja moči in energije). To je treba upoštevati pri odločitvi o vaši sposobnosti opravljanja nalog, ki zahtevajo presojo ali motorične sposobnosti. Če čutite vrtoglavico ali se počutite utrujeni, ne vozite avtomobila in ne uporabljajte nobenih naprav in strojev, dokler se ne počutite spet normalno.

3. Kako uporabljati zdravilo Ilaris

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Preden prejmete zdravilo Ilaris ali si ga injicirate sami, obvestite zdravnika o svojem zdravstvenem stanju in morebitnih simptomih (glejte poglavje 2). Zdravnik bo morda odločil, da je treba zdravljenje odložiti ali prekiniti, vendar samo kadar bo to res potrebno.

Zdravilo Ilaris je namenjeno podkožni uporabi. To pomeni, da je zdravilo treba s kratko iglo injicirati v maščobno tkivo pod kožo.

Če imate urični artritis, bo vaše zdravljenje nadzoroval zdravnik specialist, ki bo za to posebej usposobljen. Zdravilo Ilaris vam sme injicirati samo usposobljen zdravstveni delavec.

Če imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF oziroma Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA), si lahko po ustreznem usposabljanju zdravilo Ilaris injicirate sami ali pa vam ga injicira oseba, ki skrbi za vas.

Koliko zdravila Ilaris je treba uporabiti

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Ilaris je:

- *Odrasli in otroci, ki so stari najmanj 4 leta*
 - 150 mg za bolnike s telesno maso več kot 40 kg
 - 2 mg/kg za bolnike s telesno maso med 15 kg in 40 kg
 - 4 mg/kg za bolnike s telesno maso med 7,5 kg in manj kot 15 kg
- *Otroci v starosti od 2 do 3 let*
 - 4 mg/kg za bolnike s telesno maso najmanj 7,5 kg

Bolnik prejme zdravilo Ilaris v obliki injekcije, in sicer vsakih 8 tednov en odmerek.

- Če 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do dovolj dobrega odziva na zdravljenje, vam bo zdravnik morda dal še en odmerek 150 mg oziroma 2 mg/kg.
- Če bo odziv na drugi odmerek dovolj dober, boste v nadaljevanju prejeli višji odmerek, in sicer 300 mg oziroma 4 mg/kg vsakih 8 tednov.
- Če odziv na drugi odmerek ne bo dovolj dober, boste morda prejeli tretji odmerek 300 mg oziroma 4 mg/kg.
- Če bo odziv na tretji odmerek dovolj dober, boste zdravljenje nadaljevali z odmerki 600 mg oziroma 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Otrokom, ki so prejeli začetni odmerek 4 mg/kg, vendar pri njih po 7 dneh ni prišlo do dovolj dobrega odziva, lahko zdravnik da drugi odmerek 4 mg/kg. Če pri otroku po tem odmerku pride do dovolj dobrega odziva, se zdravljenje lahko nadaljuje z odmerjanjem 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Periodični sindrom povezan z receptorjem za tumorje nekrotizirajoči faktor (TRAPS), sindrom hiperglobulinemije D (HIDS)/pomanjkanje mevalonat kinaze (MKD) in družinska mediteranska vročica (FMF)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Ilaris je:

- *Odrasli in otroci, ki so stari najmanj 2 leti*
 - 150 mg za bolnike s telesno maso več kot 40 kg
 - 2 mg/kg za bolnike s telesno maso med 7,5 kg in manj kot 40 kg

Bolnik prejme zdravilo Ilaris v obliki injekcije, in sicer vsake 4 tedne en odmerek.

- Če 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do dovolj dobrega odziva na zdravljenje, vam bo zdravnik morda dal še en odmerek 150 mg oziroma 2 mg/kg.
- Če bo odziv na drugi odmerek dovolj dober, boste v nadaljevanju prejeli višji odmerek, in sicer 300 mg oziroma 4 mg/kg vsake 4 tedne.

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Priporočeni odmerek zdravila Ilaris za bolnike s Stillovo boleznijo in telesno maso najmanj 7,5 kg je 4 mg/kg (do največ 300 mg). Bolnik prejme zdravilo Ilaris v obliki injekcije, in sicer vsake 4 tedne en odmerek.

Urični artritis

Zdravnik vam bo povedal, da morate začeti oziroma ustrezno spremeniti zdravljenje z zdravili za zmanjševanje količine urata, ki omogočajo znižanje koncentracije sečne kisline v krvi.

Priporočeni odmerek zdravila za odrasle bolnike z uričnim artritisom je 150 mg v enkratnem odmerku v času napada uričnega artritisa.

Če ponovno potrebujete zdravljenje z zdravilom Ilaris in vam je predhodni odmerek ustrezno pomagal, morate do naslednjega odmerka počakati najmanj 12 tednov.

Samoinjiciranje zdravila Ilaris ali injiciranje zdravila Ilaris bolniku

Če ste bolnik s katerim od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF ali s Stillovo boleznijo (AOSD ali SJIA) ali če ste skrbnik bolnika s katero od navedenih bolezni, lahko sami injicirate zdravilo Ilaris, če ste se ustrezno izurili v pravilni tehniki injiciranja.

- Bolnik oziroma skrbnik naj se skupaj z zdravnikom odloči, kdo bo bolniku injiciral zdravilo Ilaris.
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako je treba injicirati zdravilo Ilaris.
- Zdravila ne poskušajte injicirati sami, če se tega niste naučili ali če ne veste, kako je treba to izvesti.
- Ilaris 150 mg prašek za raztopino za injiciranje je na voljo v viali za enkratno uporabo za posameznega bolnika.
- Preostanka raztopine nikoli ne uporabite kdaj kasneje.

Navodila glede injiciranja zdravila Ilaris lahko preberete v poglavju "Navodila za uporabo praška za raztopino za injiciranje zdravila Ilaris" na koncu teh navodil. Z morebitnimi vprašanji se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Kako dolgo je treba uporabljati zdravilo Ilaris

- **Če imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF ali Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA):** Zdravilo Ilaris uporabljajte tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.
- **Urični artritis:** Če imate napad uričnega artritisa, boste prejeli en sam odmerek zdravila Ilaris. Če pride do novega napada, bo zdravnik razmislil o možnosti, da vam da nov odmerek zdravila Ilaris, vendar ne prej kot 12 tednov po predhodnem odmerku.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ilaris, kot bi smeli

Če si nehote injicirate več zdravila Ilaris, kot je priporočeni odmerek, se vam verjetno ne bo zgodilo nič resnega, vendar morate kljub temu čimprej obvestiti zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Ilaris

Če imate katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF ali Stillovo bolezen (AOSD ali SJIA) in ste si pozabili injicirati odmerek zdravila Ilaris, si injicirajte naslednji odmerek takoj, ko se spomnite, nato pa pokličite zdravnika in se posvetujte, kdaj si morate injicirati naslednji odmerek. Kasneje morate nadaljevati z injekcijami v priporočenih presledkih tako kot prej.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ilaris

Če prenehate uporabljati zdravilo Ilaris, se lahko vaša bolezen poslabša. Zdravila Ilaris ne prenehajte jemati, razen če vam to naroči vaš zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od spodaj navedenih neželenih učinkov:

- zvišana telesna temperatura, ki traja več kot 3 dni, ali kateri od drugih simptomov, ki lahko pomenijo, da gre za resno okužbo. Ti simptomi vključujejo drgetanje, mrzlico, splošno slabo počutje, izgubo apetita, bolečine po telesu, ki so navadno povezane z nenadnim nastopom bolezni, vneto grlo oziroma žrelo ali razjede v ustih, kašelj, izkašljevanje sluzi, bolečine v prsih, oteženo dihanje, bolečine v ušesu, dolgotrajen glavobol ali rdečino, toploto ali oteklino na omejenem predelu kože ali vnetje vezivnega tkiva (flegmona). To so lahko simptomi resne okužbe, neobičajne (oportunistične) okužbe ali pa so povezani z znižanim številom belih krvnih celic (kar imenujemo levkopenija ali nevtropenija). Zdravnik vam bo morda redno pregledoval kri, če se mu bo zdelo potrebno.
- alergijske reakcije z izpuščajem in srbenjem, lahko tudi z urtikarijo, z oteženim dihanjem ali požiranjem, z omotičnostjo, z neprijetnim občutkom razbijanja srca (s palpitacijami) ali z nizkim krvnim tlakom.

Drugi neželeni učinki zdravila Ilaris so lahko:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kakršnekoli okužbe, kar lahko vključuje:
 - okužbe dihal, kot so okužba v prsnem košu, gripa, vnetje žrela, izcedek iz nosu, zamašen nos, kihanje, občutek pritiska ali bolečine v predelu lic in/ali čela z zvišano telesno temperaturo ali brez nje (pljučnica, bronhitis, gripa, sinusitis, nahod, vnetje žrela, vnetje tonzil (mandljev), nazofaringitis, okužba zgornjih dihal),
 - druge okužbe, kot so okužba ušesa, okužba kože (flegmona), bolečine v želodcu in občutek slabosti (gastroenteritis) ter boleče in pogosto uriniranje z zvišano telesno temperaturo ali brez nje (okužba sečil),
- bolečine v zgornjem delu trebuha,
- bolečine v sklepih (artralgija),
- znižanje števila levkocitov (levkopenija),
- nenormalni izvidi testov ledvične funkcije (znižana vrednost ledvičnega očistka kreatinina, prisotnost beljakovin v urinu),
- reakcija na mestu injiciranja (kot so rdečina, oteklina, tolpota ali srbenje).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba s kandido – glivična okužba nožnice (vulvovaginalna kandidoza)
- občutek omotice, občutek, da se vam vrti (omotičnost ali vrtoglavica)
- bolečine v hrbtu ali mišicah
- občutek šibkosti ali hude utrujenosti (izčrpanost, astenija)
- znižanje števila belih krvnih celic, ki pomagajo preprečevati okužbe (nevtropenija)

- nenormalne koncentracije trigliceridov v krvi (motena presnova maščob)
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije (zvišana vrednost aminotransferaz) ali zvišana vrednost bilirubina v krvi z rumeno obarvanostjo kože in oči ali brez nje (hiperbilirubinemija)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zgaga (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- zmanjšanje koncentracije krvnih ploščic (trombocitov), ki pomagajo preprečevati krvavitve

Takoj povejte svojemu zdravniku ali zdravniku vašega otroka, če opazite katerega od teh simptomov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ilaris

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravilo je treba uporabiti takoj po tem, ko ga zmešate (po rekonstituciji). Če raztopine ne uporabite takoj, jo morate hraniti v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) in uporabiti v roku 24 ur.
- Zdravila ne uporabljajte, če opazite, da raztopina ni bistra ali opalescentna ali če vsebuje delce.
- Preostanek zdravila je treba zavreči takoj po injiciranju odmerka.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ilaris

- Učinkovina je kanakinumab. Ena viala s praškom vsebuje 150 mg kanakinumaba. Po rekonstituciji en mililiter raztopine vsebuje 150 mg kanakinumaba.
- Druge sestavine zdravila so: saharoza, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Ilaris in vsebina pakiranja

- Zdravilo Ilaris je na voljo v obliki praška za raztopino za injiciranje v (150 mg v 6-mililitrski stekleni viali).
- Prašek je bele barve.

- Zdravilo Ilaris je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po eno vialo, ali v skupnih pakiranjih, ki obsegajo štiri vmesna pakiranja, od katerih vsako vsebuje po eno vialo. V vaši državi morda niso na voljo vse velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Irska

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Polska

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo zdravila Ilaris prašek za raztopino za injiciranje

Naj vas najprej opozorimo, da pripravljanje injekcije traja približno 30 minut.
Glejte tudi poglavje 3 "Samoinjiciranje zdravila Ilaris ali injiciranje zdravila Ilaris bolniku".

Preden začnete, preberite ta navodila v celoti.

Obvezna predpriprava

- Poiščite čist prostor, v katerem boste pripravljali in uporabili injekcijo.
- Z milom in vodo si umijte roke.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na viali in na brizgah. Ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Vedno uporabite nove igle in brizge, ki še niso bile odprte. Pri rokovanju pazite, da se ne dotikate igle in vrha vial.

Pripravite vse, kar boste potrebovali

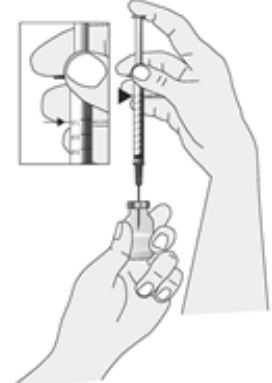
Kar je priloženo pakiranju

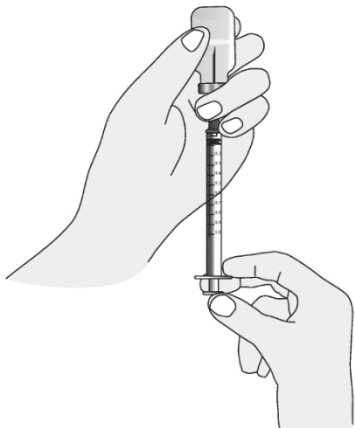
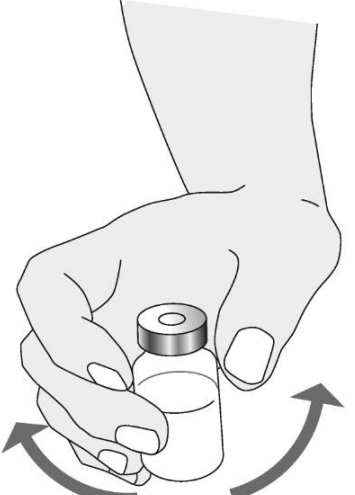
- eno vialo z Ilaris praškom za raztopino za injiciranje (shranjujte jo v hladilniku)

Kar ni priloženo pakiranju

- eno vialo (ali ampulo), ki vsebuje sterilno vodo za injekcije ("vodo"), (sobne temperature)
- eno brizgo 1,0 ml
- eno iglo 18 G x 2 palca (50 mm) za rekonstituiranje praška ("iglo za prenos")
- eno iglo 27 G x 0,5 palca (13 mm) za injiciranje ("injekcijsko iglo")
- alkoholne blazinice
- čiste suhe bombažne zložence
- adhezivni obliž
- ustrezen zabojnik za uporabljene igle, brizge in viale (zbiralnik za ostre predmete)

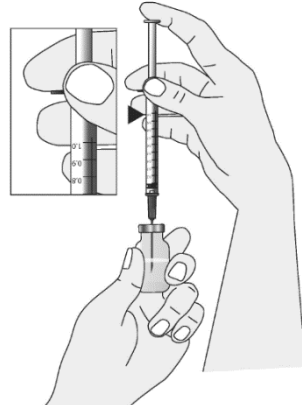
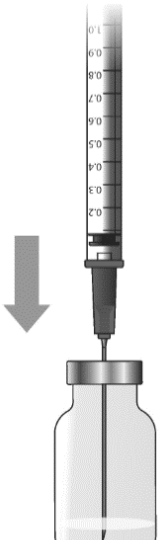
Mešanje zdravila Ilaris

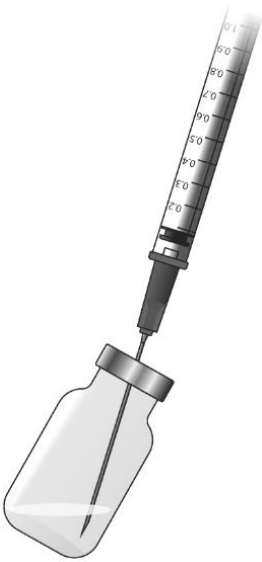
	1. Z vial z zdravilom Ilaris in z vodo odstranite zaščitni zaporki. Ne dotikajte se zamaškov na vialah. Zamaška očistite z alkoholno blazinico. 2. Odprite zavoja z brizgo in z iglo za prenos (dolžine 50 mm) in iglo namestite na brizgo. 3. Previdno odstranite pokrovček z igle za prenos in ga odložite. Potegnite bat brizge do oznake 1,0 ml, da se bo brizga napolnila z zrakom. Iglo vstavite v vialo z vodo skozi osrednji del gumijastega zamaška. 4. Nežno potisnite bat navzdol, tako da v vialo potisnete zrak.
---	---

	5. Obrnite vialo in brizgo na glavo in ju dvignite do višine svojih oči. 6. Ko se prepričate, da je konica igle pod vodno gladino, počasi potegnite bat navzdol, da nekoliko preseže oznako 1,0 ml. Če so v brizgi zračni mehurčki, jih odstranite tako, kot vas je naučil zdravstveni delavec ali farmacevt. 7. Preverite, če je v brizgi res 1,0 ml vode, nato pa izvlecite iglo iz viala. (V viali bo ostalo nekaj vode.)
	8. Iglo za prenos vstavite skozi osrednji del gumijastega zamaška viala s praškom Ilaris, pri tem pa pazite, da se ne dotaknete niti igle niti zamaška. Počasi vbrizgajte vodo v vialo s praškom Ilaris. 9. Previdno odstranite iglo za prenos iz viala in jo spet pokrijte s pokrovčkom, kot vas je naučil zdravstveni delavec ali farmacevt.
	10. Ne da bi se dotikali gumijastega zamaška, počasi vrtite vialo pod kotom približno 45 stopinj približno 1 minuto (viale pri tem ne stresajte). Nato vialo pustite, da stoji 5 minut.

	11. Zatem vialo desetkrat nežno obrnite na glavo in spet nazaj in pazite, da se pri tem ne dotaknete gumijastega zamaška. 12. Vialo spet pustite, da stoji približno 15 minut pri sobni temperaturi, da dobite bistro ali opalescentno raztopino. Ne stresajte. Če so v raztopini prisotni delci, je ne uporabljajte. 13. Preglejte, če je vsa raztopina na dnu viala. Če so na zamašku ostale kapljice tekočine, potrkajte po steni viala, da jih odstranite. Raztopina mora biti bistra do opalescentna in ne sme vsebovati vidnih delcev. Raztopina mora biti brezbarvna ali pa ima lahko rahlo rjavorumen odtenek. - Če raztopine ne uporabite takoj po mešanju, jo shranite v hladilniku (2 °C do 8 °C) in uporabite v roku 24 ur.
---	--

Pripravljanje injekcije

	14. Gumijast zamašek na viali, ki vsebuje zdravilo Ilaris, očistite z novo alkoholno blazinico. 15. Z igle za prenos spet odstranite pokrovček. Potegnite bat brizge do oznake 1,0 ml, da se bo brizga napolnila z zrakom. Iglo vstavite v vialo z raztopino zdravila Ilaris skozi osrednji del gumijastega zamaška. Tokrat konica igle ne sme biti pokrita s tekočino. Nežno potisnite bat navzdol, tako da v vialo iztisnete ves zrak. Zraka ne iztiskajte v tekočino.
	16. Viala z brizgo ne obračajte na glavo, viala mora stati pokonci. Iglo potisnite prav do dna viala.

	17. Nagnite vialo, da boste lahko iz nje potegnili potrebno količino raztopine v brizgo. 18. POZOR: Koliko raztopine morate potegniti v brizgo, je odvisno od odmerka, ki ga morate injicirati. Usposobljen zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko raztopine morate uporabiti vi. 19. Počasi potegnite bat brizge navzgor do pravilne oznake (do oznake za količino, ki jo morate injicirati) in tako napolnite brizgo z raztopino Ilaris. Če so v brizgi zračni mehurčki, jih odstranite tako, kot vas je naučil usposobljen zdravstveni delavec. Preverite, če je v brizgi res ustrezna količina raztopine. 20. Brizgo z iglo izvlecite iz viala. (V viali lahko ostane določena količina raztopine). Iglo za prenos spet pokrijte s pokrovčkom, kot vas je naučil usposobljen zdravstveni delavec ali farmacevt. Iglo za prenos odstranite z brizge in jo zavržite v zbiralnik za ostre predmete. 21. Odprite zavoj z injekcijsko iglo in iglo namestite na brizgo. Odložite brizgo.
---	---

Injiciranje

	22. Izberite mesto za injiciranje na zgornjem delu stegna, na trebuhu, na nadlakti ali na zadnjici. Ne izberite predela, kjer je na koži izpuščaj ali modrica oziroma je koža poškodovana ali vozličasto spremenjena. Zdravila ne injicirajte v brazgotino, ker bi to lahko pomenilo, da ne boste prejeli celotnega odmerka. Pazite tudi, da zdravila ne injicirate v veno. 23. Mesto za injiciranje očistite z novo alkoholno blazinico. Pustite, da se posuši. Odstranite pokrovček z injekcijske igle. 24. Na mestu za injiciranje kožo nežno stisnite v gubo. Brizgo držite pod kotom 90 stopinj in jo z enim samim enakomernim gibom potisnite navzdol, tako da bo cela igla v kožni gubi.
	25. Medtem ko je igla še vedno v celoti v kožni gubi, počasi potiskajte bat brizge navzdol, dokler brizge povsem ne izpraznite. Sprostite kožno gubo in naravnost izvlecite iglo. Iglo in brizgo zavržite v zbiralnik za ostre predmete, ne da bi prej pokrili iglo s pokrovčkom ali iglo odstranjevali z brizge.

Po injiciranju

	26. Ne brišite mesta, kamor ste injicirali zdravilo. Če pride do krvavitve na tem mestu, ga pokrijte s čistim suhim bombažnim zložencem in nežno pritiskajte 1 do 2 minuti oziroma dokler se krvavitev ne ustavi, nato mesto prelepite z adhezivnim obližem.
	27. Igle in brizge previdno zavržite v zbiralnik za ostre predmete oziroma tako, kot vam je naročil usposobljen zdravstveni delavec ali farmacevt. Brizg in igel nikoli ne uporabite ponovno. 28. Viali, ki lahko vsebujeta nekaj vode oziroma raztopine zdravila Ilaris, ustrezno zavržite, kot vam je naročil usposobljen zdravstveni delavec ali farmacevt. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Zbiralnik za ostre odpadke shranjujte otrokom nedosegljivo. Zavržite ga tako, kot vam je naročil usposobljen zdravstveni delavec ali farmacevt.