

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ilaris 150 mg/ml injektionsvätska, lösning

Ilaris 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ilaris 150 mg/ml, injektionsvätska, lösning i injektionsflaska

Varje injektionsflaska innehåller 150 mg kanakinumab i 1 ml.

Ilaris 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 mg kanakinumab i 1 ml.

Kanakinumab är en human monoklonal antikropp, framställd i musmyelomceller (Sp2/0-celler) genom rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämnen med känd effekt

Injektionslösningen innehåller 0,4 mg/ml polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SensoReady-penna)

Lösningen är klar till opalskimrande och färglös eller kan ha en lätt brunaktig-gul nyans med ett pH på ca 6,5 och en osmolalitet på 350 till 450 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Periodiska febersyndrom

Ilaris är indicerat för behandling av följande autoinflammatoriska, periodiska febersyndrom hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 2 år och äldre:

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom

Ilaris är indicerat för behandling av kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS), däribland:

- Muckle-Wells syndrom (MWS),
- systemisk inflammatorisk sjukdom med neonatal debut (NOMID)/kroniskt neurologiskt hud- och ledsyndrom hos barn (CINCA),
- svåra former av familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom (FCAS)/familjär köldurtikaria (FCU), som uppträder med ytterligare tecken och symtom än de som förekommer vid urtikaria framkallad av kyla.

Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS)

Ilaris är indicerat för behandling av tumörnekrosfaktor- (TNF-) receptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS).

Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD)

Ilaris är indicerat för behandling av hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD).

Familjär medelhavsfeber (FMF)

Ilaris är indicerat för behandling av familjär medelhavsfeber (FMF). Det rekommenderas att Ilaris ges i kombination med kolkicin, om det är lämpligt.

Ilaris är också indicerat för behandling av:

Stills sjukdom

Ilaris är indicerat för behandling av aktiv Stills sjukdom inklusive Stills sjukdom hos vuxna (AOSD) och systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och systemiska kortikosteroider. Ilaris kan ges som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Giktartit

Ilaris är indicerat för symptomatisk behandling av vuxna patienter med frekventa attacker av giktartit (minst 3 attacker under de senaste 12 månaderna) hos vilka antiinflammatoriska icke-steroida läkemedel (NSAID) och kolkicin är kontraindicerade, inte tolereras, eller inte ger adekvat respons och hos vilka upprepade kurer med kortikosteroider inte är lämpliga (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

För CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och Stills sjukdom ska behandlingen initieras och övervakas av en specialistläkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av den aktuella indikationen.

För giktartit ska läkaren ha erfarenhet av användning av biologiska läkemedel. Ilaris ska administreras av sjukvårdspersonal.

Dosering

CAPS: Vuxna, ungdomar och barn 2 år och äldre

Rekommenderad startdos av kanakinumab till CAPS-patienter är:

Vuxna, ungdomar och barn ≥ 4 år:

- 150 mg till patienter som väger >40 kg
- 2 mg/kg till patienter som väger ≥ 15 kg och ≤ 40 kg
- 4 mg/kg till patienter som väger $\geq 7,5$ kg och <15 kg

Barn 2 till <4 år:

- 4 mg/kg till patienter som väger $\geq 7,5$ kg

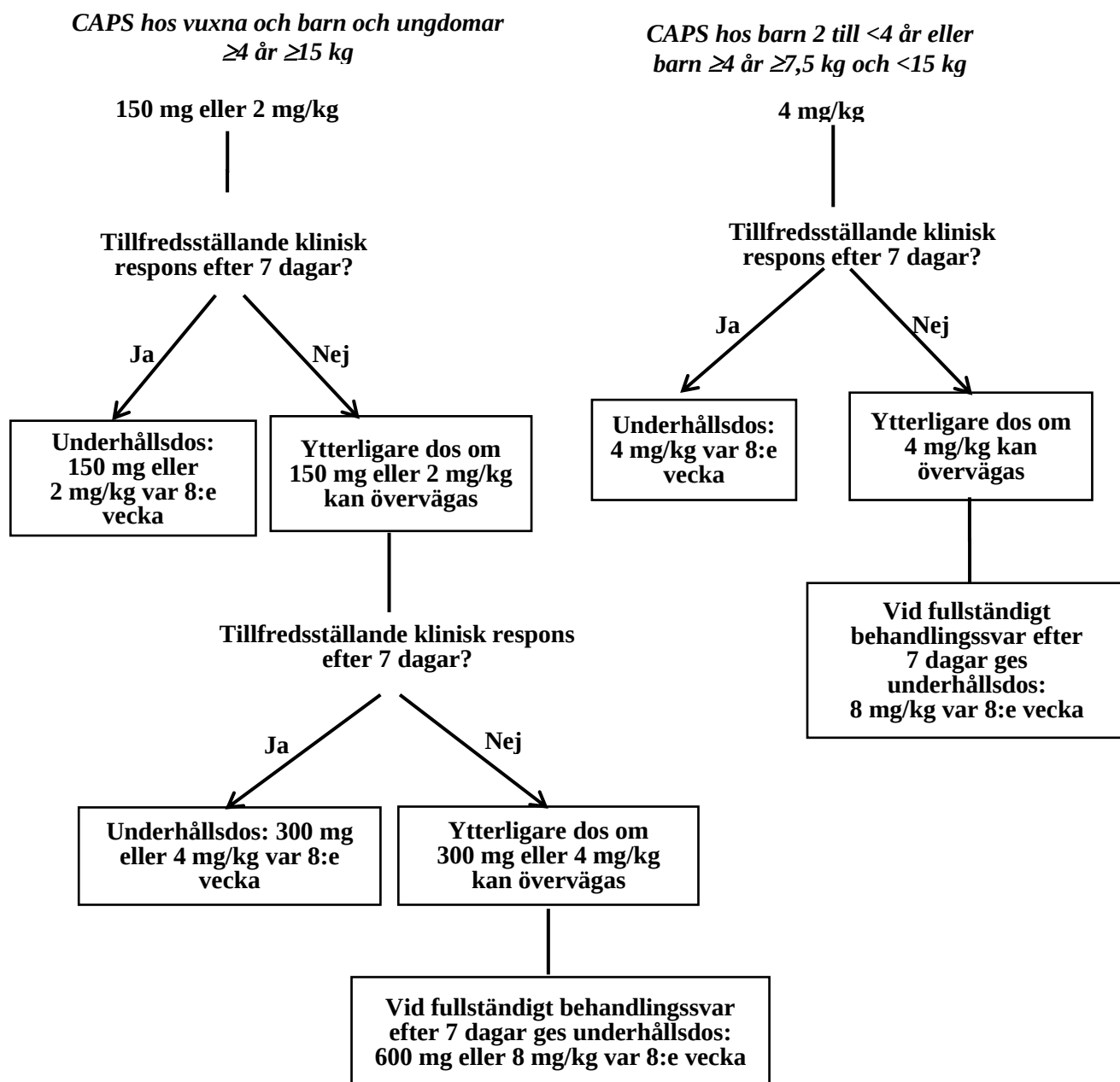
Dosen injiceras subkutant som en engångsdos var 8:e vecka.

Om tillfredsställande klinisk respons (resolution av hudutslag och andra allmänna inflammatoriska symtom) inte har uppnåtts 7 dagar efter behandlingsstart hos patienter som får startdosen 150 mg eller 2 mg/kg, kan en andra dos av kanakinumab om 150 mg eller 2 mg/kg övervägas. Om fullständigt behandlingssvar därefter uppnåtts, behöver den stegrade dosregimen om 300 mg eller 4 mg/kg var 8:e vecka bibehållas. Om tillfredsställande klinisk respons inte har uppnåtts 7 dagar efter dosökningen kan en tredje dos av kanakinumab om 300 mg eller 4 mg/kg övervägas. Om fullständigt behandlingssvar därefter uppnåtts, ska ett bibehållande av den stegrade dosregimen om 600 mg eller 8 mg/kg var 8:e vecka övervägas, baserad på individuell klinisk bedömning.

Om tillfredsställande klinisk respons inte har uppnåtts 7 dagar efter behandlingsstart hos patienter som får startdosen 4 mg/kg, kan en andra dos av kanakinumab om 4 mg/kg övervägas. Om fullständigt

behandlingsvar därefter uppnått, ska ett bibehållande av den stegrade dosregimen om 8 mg/kg var 8:e vecka övervägas, baserat på individuell klinisk bedömning.

Klinisk erfarenhet av kortare doseringsintervaller än 4 veckor eller av doser som överstiger 600 mg eller 8 mg/kg är begränsad.



TRAPS, HIDS/MKD och FMF: Vuxna, ungdomar och barn i åldern 2 år och äldre

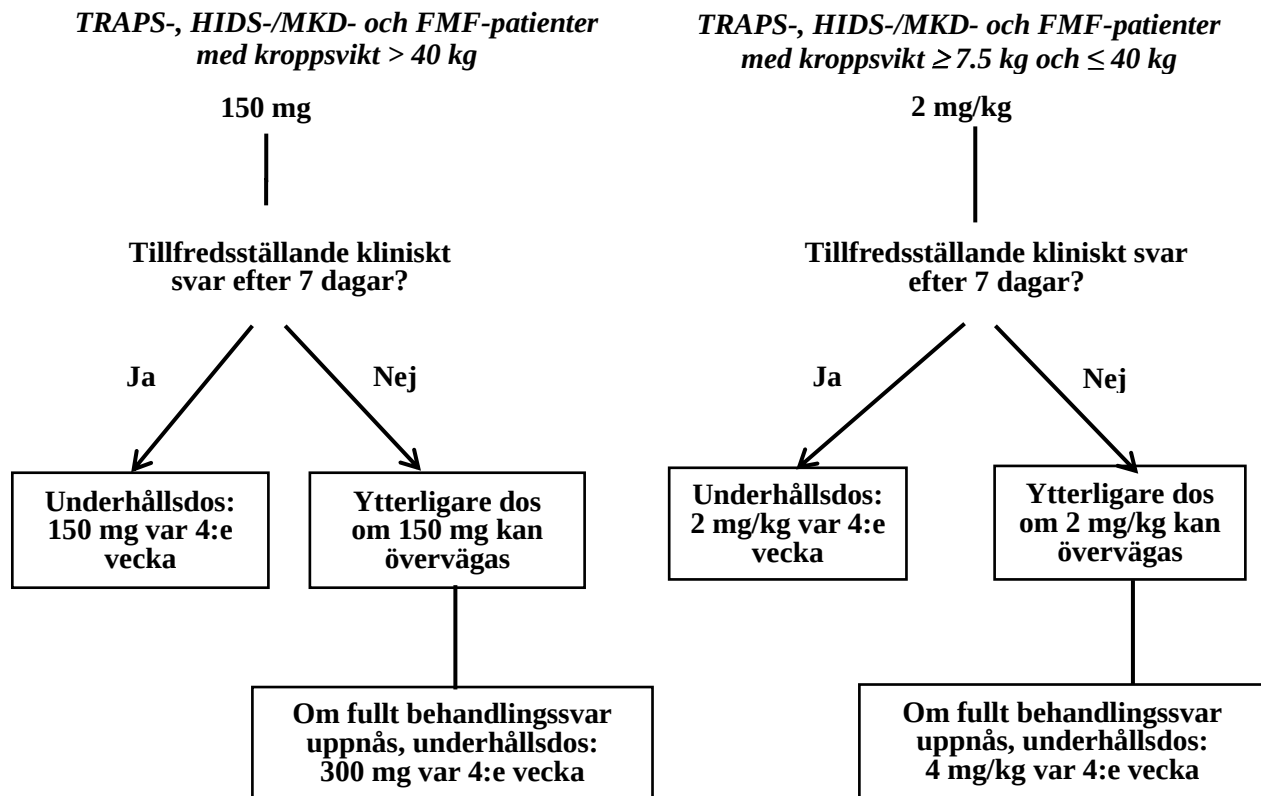
Den rekommenderade startdosen av kanakinumab för patienter med TRAPS, HIDS/MKD och FMF är:

- 150 mg för patienter med kroppsvikt > 40 kg
- 2 mg/kg för patienter med kroppsvikt ≥ 7.5 kg och ≤ 40 kg

Detta ges var fjärde vecka som en singeldos via subkutan injektion.

Om ett tillfredsställande kliniskt svar inte har uppnått 7 dagar efter behandlingsstart, kan en andra dos av kanakinumab om 150 mg eller 2 mg/kg övervägas. Om ett fullständigt behandlingsvar därefter uppnås, behöver den intensifierade doseringen om 300 mg (eller 4 mg/kg för patienter som väger ≤40 kg) var fjärde vecka bibehållas.

Hos patienter utan klinisk förbättring rekommenderas att den behandlande läkaren omprövar fortsatt behandling med kanakinumab.



Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Den rekommenderade dosen av kanakinumab hos patienter med Stills sjukdom (AOSD och sJIA) och med en kroppsvikt $\geq 7,5$ kg är 4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg) givet var fjärde vecka via subkutan injektion. Hos patienter utan klinisk förbättring rekommenderas att den behandlande läkaren omprövar fortsatt behandling med kanakinumab.

Giktartrit

Behandling av hyperurikemi med lämplig urtsänkande terapi (ULT) ska inledas eller optimeras. Kanakinumab ska användas som en behovsstyrd behandling för att behandla giktartitattacker.

Rekommenderad dos av kanakinumab till vuxna patienter med giktartrit är 150 mg administrerat subkutant som en engångsdos under en attack. Kanakinumab rekommenderas att ges så snart som möjligt efter attackens inträdande för maximal effekt.

Det rekommenderas att patienter som inte svarar på den initiala behandlingen inte ska behandlas fler gånger med kanakinumab. När det gäller patienter som svarar på behandlingen och behöver upprepade behandling ska det gå minst 12 veckor innan en ny dos av kanakinumab administreras (se avsnitt 5.2).

Missade doser

Om patienter med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA) missar en injektion ska dosen administreras så snart som möjligt utan att vänta till nästa schemalagda dos. Efterföljande doser ska administreras med rekommenderat intervall.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD och FMF

Säkerhet och effekt för kanakinumab hos patienter med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD och FMF under 2 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

sJIA

Säkerhet och effekt för kanakinumab hos patienter med sJIA under 2 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Giktartrit

Det finns ingen relevant användning av kanakinumab för en pediatrisk population för indikationen giktartrit.

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts med kanakinumab på patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den kliniska erfarenheten av dessa patienter är emellertid begränsad.

Patientkort

Alla förskrivare av Ilaris ska ha kännedom om produktresumén och informera patienterna/vårdgivarna om patientkortet som förklarar vad patienten ska göra om de upplever något symptom på infektion eller makrofagaktiveringssyndrom (MAS), eller vid vaccinationer före behandling. Läkaren kommer att ge patientkortet till varje patient/vårdgivare.

Administreringssätt

För subkutan användning.

Följande är lämpliga injektionsställen: övre delen av låret, buken, överarmen eller skinkan. Ett nytt injektionsställe rekommenderas varje gång produkten injiceras, för att undvika ömhet. Skadad hud och områden med blåmärken eller utslag måste undvikas. Injektion i ärrvävnad ska undvikas eftersom detta kan leda till otillräcklig exponering för kanakinumab.

Injektionsflaska

Varje injektionsflaska är för engångsbruk till en enda patient och för en enda dos.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och Stills sjukdom (AOSD och sJIA)

Efter vederbörlig träning i korrekt injektionsteknik kan patienterna eller deras vårdgivare eventuellt injicera kanakinumab om läkaren bedömer att det är lämpligt, med medicinsk uppföljning vid behov (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om administrering av läkemedlet, se avsnitt 6.6.

Förfylld inektionspenna

Injektionspennan får inte skakas.

Varje injektionspenna är för engångsbruk till en enda patient och för en enda dos.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och Stills sjukdom (AOSD och sJIA)

Efter vederbörlig träning i korrekt injektionsteknik kan vuxna och ungdomar som är 12 år eller äldre och som väger över 40 kg, eller deras vårdgivare, eventuellt injicera kanakinumab om läkaren bedömer att det är lämpligt, med medicinsk uppföljning vid behov. Ungdomar kan behöva övervakas av en vuxen vårdgivare för att utföra injektionen själv (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska produktnamnet och tillverkningsnumret för det administrerade läkemedlet tydligt dokumenteras.

Infektioner

Kanakinumab är förenat med en ökad incidens av allvarliga infektioner. Därför måste patienterna övervakas noga för tecken och symtom på infektioner under och efter behandling med kanakinumab (se avsnitt 4.8). Läkaren ska iaktta försiktighet vid administrering av kanakinumab till patienter med infektioner, återkommande infektioner i anamnesen eller bakomliggande tillstånd, som kan predisponera dem för infektioner.

Behandling av CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Behandling med kanakinumab ska inte initieras eller fortsätta hos patienter under en pågående infektion som kräver läkarvård.

Behandling av giktartrit

Kanakinumab ska inte administreras under pågående infektion.

Samtidig användning av kanakinumab och TNF-hämmare (tumörnekrosfaktorhämmare) rekommenderas inte, eftersom detta kan öka risken för allvarliga infektioner (se avsnitt 4.5).

Enstaka fall av ovanliga eller opportunistiska infektioner (inklusive aspergillos, atypiska mykobakteriella infektioner, herpes zoster) har rapporterats under behandling med kanakinumab. Orsakssambandet mellan kanakinumab och dessa händelser kan inte uteslutas.

Tuberkulosundersökning

Hos cirka 12 % av CAPS-patienterna som genomgick PPD-test (hudtest med renat proteinderivat) i kliniska prövningar visades ett positivt resultat vid uppföljningstest under behandling med kanakinumab, utan kliniska belägg för latent eller aktiv tuberkulosinfektion.

Det är inte känt om användning av interleukin 1-hämmare (IL 1-hämmare) som t.ex. kanakinumab ökar risken för reaktivering av tuberkulos. Före insättande av behandling, ska alla patienter utvärderas med avseende på både aktiv och latent tuberkulosinfektion. Särskilt hos vuxna patienter, rekommenderas att denna utvärdering inkluderar en detaljerad anamnes. Lämpliga screeningtester (t.ex. tuberkulintest, IGRA-test (Interferon-Gamma Release Assay) eller lungröntgen) bör göras på alla patienter (följ eventuella lokala rekommendationer). Patienterna måste övervakas noga för tecken och symtom på tuberkulos, under och efter behandling med kanakinumab. Alla patienter ska uppmanas att söka vård vid tecken eller symtom som kan tyda på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktnedgång, subfebrilitet) under behandlingen med kanakinumab. I händelse av övergång från negativt till positivt PPD-test, särskilt hos högriskpatienter, kan alternativa vägar övervägas för screening för tuberkulosinfektion.

Neutropeni och leukopeni

Neutropeni (absolut antal neutrofila granulocyter [ANC] $<1,5 \times 10^9/l$) och leukopeni har observerats med läkemedel som hämmar IL-1, däribland kanakinumab. Behandling med kanakinumab bör inte påbörjas hos patienter med neutropeni och leukopeni. Det rekommenderas att antalet vita blodkroppar (WBC), inklusive antalet neutrofila granulocyter bedöms innan man inleder behandling och igen efter 1 till 2 månader. För kronisk eller upprepad behandling rekommenderas det också att bedöma antalet vita blodkroppar periodiskt under behandlingen. Om en patient blir neutropen eller leukopen, ska antalet vita blodkroppar övervakas noga och utsättande av behandlingen övervägas.

Maligniteter

Maligniteter har rapporterats hos patienter som behandlades med kanakinumab. Risken för utveckling av malignitet vid behandling med anti-interleukin (IL)-1 är okänd.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner mot kanakinumab har rapporterats. Majoriteten av dessa biverkningar var milda i svårighetsgrad. Under den kliniska utvecklingen av kanakinumab, då över 2 600 patienter deltog, rapporterades inga anafylaktoida eller anafylaktiska reaktioner som kan tillskrivas behandling med kanakinumab. Risken för svåra överkänslighetsreaktioner, vilket inte är ovanligt för injicerbara proteiner, kan emellertid inte uteslutas (se avsnitt 4.3).

Leverfunktion

Övergående och asymtomatiska fall av förhöjda värden av serumtransaminaser eller bilirubin har rapporterats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8).

Vaccinationer

Det finns inga uppgifter om risken för sekundär överföring av infektion genom levande (försvagade) vacciner hos patienter som ges kanakinumab. Därför ska inte levande vacciner ges samtidigt som kanakinumab om inte fördelarna klart överväger riskerna (se avsnitt 4.5).

Före inledandet av behandling med kanakinumab rekommenderas att vuxna och barn vid behov får alla vaccinationer, inklusive pneumokockvaccin och inaktiverat influensavaccin (se avsnitt 4.5).

Mutation i NLRP3-genen hos CAPS-patienter

Klinisk erfarenhet av patienter med CAPS utan bekräftad mutation i NLRP3-genen är begränsad.

Makrofagaktiveringssyndrom hos patienter med Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är en känd, livshotande sjukdom som kan utvecklas hos patienter med reumatiska sjukdomar, särskilt Stills sjukdom. Om MAS inträffar, eller misstänks, ska utredning och behandling påbörjas så tidigt som möjligt. Läkare ska vara uppmärksamma på symtom på infektion eller försämring av Stills sjukdom, eftersom dessa är kända utlösande faktorer för MAS. Baserat på erfarenheten från kliniska prövningar, verkar kanakinumab inte att öka förekomsten av MAS hos patienter med Stills sjukdom, men ingen definitiv slutsats kan göras.

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med Ilaris, framför allt hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA). Patienter med DRESS kan behöva sjukhusvård eftersom tillståndet kan vara livshotande. Om patienten uppvisar tecken och symtom på DRESS och en alternativ etiologi inte kan fastställas, ska Ilaris inte ges på nytt och annan behandling övervägas.

Polysorbat 80-innehåll

Detta läkemedel innehåller 0,4 mg polysorbat 80 i varje 1 ml injektionsvätska, lösning. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Patienten/vårdgivaren ska uppmanas att berätta för läkaren om de eller deras barn har några kända allergier.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella studier av interaktioner mellan kanakinumab och andra läkemedel har genomförts.

En ökad incidens av allvarliga infektioner har setts i samband med administrering av en annan IL 1-blockerare i kombination med TNF-hämmare. Samtidig användning av kanakinumab och TNF-hämmare rekommenderas inte, eftersom detta kan öka risken för allvarliga infektioner.

Uttrycket av hepatiska CYP450-enzym kan hämmas av de cytokiner som stimulerar kronisk inflammation, såsom interleukin 1-beta (IL 1-beta). CYP450-uttryck kan således gå tillbaka när potent, cytokinhämmande behandling, såsom kanakinumab, införs. Detta är kliniskt relevant för CYP450-substrat med smalt terapeutiskt index där dosen är individuellt anpassad. Vid inledande av behandling med kanakinumab hos patienter som behandlas med denna typ av läkemedel, rekommenderas att terapeutisk övervakning av effekten eller av den aktiva substanskoncentrationen utförs och den enskilda dosen av läkemedlet anpassas efter behov.

Inga data finns tillgängliga om varken effekterna av levande vacciner eller sekundär överföring av infektion via levande vacciner hos patienter som behandlas med kanakinumab. Levande vacciner ska därför inte ges samtidigt med kanakinumab om inte fördelarna klart överväger riskerna. Om vaccination med levande vacciner är indicerat efter påbörjande av behandling med kanakinumab, är rekommendationen att vänta i minst 3 månader efter den sista injektionen kanakinumab och innan nästa (se avsnitt 4.4).

Resultaten från en studie på friska vuxna individer visade att en engångsdos av kanakinumab 300 mg inte påverkade induktionen av och beståendet av ett antikroppssvar efter vaccination med influensa- eller glykosylerade proteinbaserade meningokockvaccin.

Resultaten av en 56-veckors öppen studie hos CAPS-patienter som var under 4 år visade att alla patienter, som vaccinerades med icke-levande vaccin enligt vaccinationsprogram för barn, utvecklade skyddande antikroppsnivåer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Det rekommenderas att kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med kanakinumab och upp till 3 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av kanakinumab hos gravida kvinnor. Data ifrån djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för fostret/modern är okänd. Det rekommenderas därför att kvinnor som är gravida eller som önskar bli gravida behandlas först efter en grundlig nytta/riskbedömning.

Djurstudier tyder på att kanakinumab passerar placenta och kan detekteras i fostret. Inga data från människa finns tillgängliga, men eftersom kanakinumab är ett immunglobulin av G-klass (IgG1), är transplacental överföring från människa förväntad. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Emellertid rekommenderas inte administrering av levande vacciner till nyfödda barn, som utsätts för kanakinumab *in utero*, under 16 veckor efter moderns sista dos av kanakinumab före förlossningen.

Det rekommenderas att kvinnor som fått kanakinumab under graviditeten bör instrueras att informera barnets sjukvårdspersonal innan några vaccinationer ges till det nyfödda barnet.

Amning

Det är okänt om kanakinumab utsöndras i bröstmjolk. Det rekommenderas därför att beslut om amning under behandling med kanakinumab tas först efter en grundlig nytta/riskbedömning.

Djurstudier har visat att en murin antikropp mot murint IL 1-beta inte hade några negativa effekter på utvecklingen hos diande musungar och att antikroppen överfördes till dem (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Inga formella studier av den eventuella effekten av kanakinumab på fertiliteten hos människa har genomförts. Kanakinumab hade ingen effekt på fertilitetsparametrarna hos vit silkesapshane (*C. jacchus*). En murin antikropp mot murint IL 1-beta visade inga negativa effekter på fertiliteten hos han- eller honmus (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ilaris har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Behandling med Ilaris kan resultera i yrsel/vertigo eller asteni (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever sådana symtom under behandling med Ilaris bör vänta på att denna går över helt innan de utför uppgifter som kräver ömdöme eller motoriska färdigheter.

4.8 Biverkningar

Översikt över säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var infektioner, huvudsakligen i de övre luftvägarna. Vid långtidsbehandling sågs ingen inverkan på biverkningarnas typ eller frekvens.

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som behandlades med kanakinumab (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Opportunistiska infektioner har rapporterats hos patienter som behandlats med kanakinumab (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna anges med MedDRA organsystemklassificering. Inom varje organsystem är biverkningarna klassificerade efter frekvens, med de vanligaste först. Frekvens definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Tabell över biverkningar

MedDRA organsystem-klassificering	Indikationer: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, sJIA och giktarttrit
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive lunginflammation, bronkit, influensa, virusinfektion, sinuit, rinit, faryngit, tonsillit, nasofaryngit, infektion i övre luftvägarna) Öroninfektion Cellulit Gastroenterit Urinvägsinfektion
Vanliga	Vulvovaginal candidiasis
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel/vertigo
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Buksmäta (övre) ¹
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom ²
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Reaktion på injektionsstället
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Artralgi ¹
Vanliga	Muskuloskeletal smärta ¹ Ryggvärk ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet/asteni ²
Undersökningar	
Mycket vanliga	Minskat kreatininclearance ^{1,3} Proteinuri ^{1,4} Leukopeni ^{1,5}
Vanliga	Neutropeni ⁵
Mindre vanliga	Minskat trombocytantal ⁵
¹ Vid sJIA ² Vid giktarttrit ³ Baserat på beräknat kreatininclearance och var i de flesta fallen övergående ⁴ I de flesta fall övergående spår till 1+ positiv för protein i urinen, mätt med mätsticka ⁵ Se ytterligare information nedan	

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

sJIA (poolad analys) och AOSD

Totalt 445 sJIA-patienter i åldern 2 till <20 år fick kanakinumab i kliniska studier, inklusive 321 patienter i åldern 2 till <12 år, 88 patienter i åldern 12 till <16 år och 36 patienter i åldern 16 till <20 år. En poolad säkerhetsanalys av alla sJIA-patienter visade att i en undergrupp av unga vuxna sJIA-patienter i åldrarna 16 till <20 år, överensstämde säkerhetsprofilen för kanakinumab med vad som observerades hos sJIA-patienter yngre än 16 år. Säkerhetsprofilen för kanakinumab hos AOSD-patienter i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GDE01T) hos 36 vuxna patienter (i åldrarna 22 till 70 år) var liknande den som observerades hos sJIA-patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Långtidsdata och avvikande laboratorievärden hos patienter med CAPS

Under kliniska prövningar med kanakinumab på CAPS-patienter ökade medelvärdena för hemoglobin medan medelvärdena för vita blodkroppar, neutrofila granulocyter och trombocyter minskade.

Förhöjda transaminasvärden har observerats i sällsynta fall hos CAPS-patienter.

Asymtomatiska och lätta förhöjningar av serumbilirubin har observerats hos CAPS-patienter som behandlats med Ilaris, utan samtidiga förhöjningar av transaminasvärdena.

I öppna långtidsstudier med dosökning rapporterades flera fall av infektioner (gastroenterit, luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion), kräkningar och yrsel i de grupper som fick 600 mg eller 8 mg/kg än i övriga dosgrupper.

Laboratorieavvikelser hos TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-patienter

Neutrofiler

Även om minskningar i neutrofilantal av $\geq$ grad 2 inträffade hos 6,5 % av patienterna (vanliga) och minskningar av grad 1 inträffade hos 9,5 % av patienterna, var minskningarna i allmänhet övergående och neutropenirelaterade infektioner har inte identifierats som en biverkning.

Trombocyter

Även om minskning av trombocyter ($\geq$ grad 2) inträffade hos 0,6 % av patienterna, har blödning inte identifierats som en biverkning. Lätt och övergående minskning av grad 1 i trombocytantal inträffade hos 15,9 % av patienterna utan några associerade blödningsbiverkningar.

Avvikande laboratorievärden hos patienter med sJIA

Hematologi

I det övergripande sJIA-programmet, rapporterades övergående, minskat antal vita blodkroppar (WBC) $\leq 0,8 \times$ LLN hos 33 patienter (16,5 %).

I den totala sJIA-programmet, rapporterades övergående minskningar i absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) till mindre än $1 \times 10^9/l$ hos 12 patienter (6,0 %).

I det övergripande sJIA-programmet, observerades övergående minskningar av trombocytantalet ($<LLN$) hos 19 patienter (9,5 %).

ALAT/ASAT

I det övergripande sJIA-programmet, rapporterades högt ALAT och/eller ASAT $>3 \times$ övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 19 patienter (9,5 %).

Avvikande laboratorievärden hos patienter med giktartrit

Hematologi

Sänkt antal leukocyter $\leq 0,8 \times$ undre gränsen för normalvärdet (LLN) rapporterades hos 6,7 % av de patienter som behandlades med kanakinumab jämfört med hos 1,4 % av dem som behandlades med triamcinolonacetamid. Sänkt absolut antal neutrofiler (ANC) till under $1 \times 10^9/l$ rapporterades hos 2 % av patienterna i de jämförande prövningarna. Enstaka fall med ANC $<0,5 \times 10^9/l$ observerades även (se avsnitt 4.4).

Lätt ($<LLN$ och $>75 \times 10^9/l$) och övergående sänkning av antalet trombocyter observerades med högre incidens (12,7 %) för kanakinumab i de aktivt kontrollerade kliniska studierna jämfört med för jämförelseläkemedlet (7,7 %) hos patienter med giktartrit.

Urinsyra

Övergående öknings av urinsyranivån (0,7 mg/dl vid 12 veckor och 0,5 mg/dl vid 24 veckor) observerades efter behandling med kanakinumab i jämförande prövningar vid giktartrit. I en annan studie sågs inga öknings av urinsyrahalten hos patienter som började med uratsänkande behandling (ULT). Inga urinsyraökningar sågs i populationen utan giktartrit vid de kliniska prövningarna (se avsnitt 5.1).

ALAT/ASAT

Ökningar av genomsnitts- och medianvärden för alanintransaminas (ALAT) om 3,0 U/l respektive 2,0 U/l och i aspartattransaminas (ASAT) om 2,7 U/l respektive 2,0 U/l från baslinjen till studiens slut sågs i de grupper som behandlades med kanakinumab i jämförelse med de grupper som behandlades

med triamcinolonacetonid. Incidensen av kliniskt signifikanta förändringar ($\geq 3\times$ övre normalgränsen) var större för de patienter som behandlades med triamcinolonacetonid (2,5 % för både ASAT och ALAT) jämfört med för de patienter som behandlades med kanakinumab (1,6 % för ALAT och 0,8 % för ASAT).

Triglycerider

I aktivt kontrollerade prövningar av giktarttrit sågs en genomsnittlig ökning av triglyceridvärdet på 33,5 mg/dl hos patienterna som behandlades med kanakinumab, jämfört med en blygsam sänkning på -3,1 mg/dl vid triamcinolonacetonid-behandling. Incidensen av patienter med förhöjda triglycerider som låg $>5\times$ övre gränsen för normalvärdet (ULN) var 2,4 % med kanakinumab och 0,7 % med triamcinolonacetonid. Den kliniska signifikansen av denna observation är oklar.

Långtidsdata från observationsstudie

Totalt 243 CAPS-patienter (85 pediatrika patienter i åldern ≥ 2 till ≤ 17 år och 158 vuxna patienter i åldern ≥ 18 år) behandlades med kanakinumab i rutinmässig, klinisk praxis i en långsiktig registerstudie (medelvärde 3,8 år av behandling med kanakinumab). Säkerhetsprofilen för kanakinumab som observerades efter långtidsbehandling under denna förutsättning, överensstämde med vad som observerats i interventionsstudier med CAPS-patienter.

Pediatrik population

Interventionsstudierna omfattade 80 barn (2–17 år gamla) med CAPS, som fick kanakinumab. Totalt sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i säkerhets- och tolerabilitetsprofilen för kanakinumab hos pediatrika patienter, jämfört med hos den totala CAPS-populationen (bestående av vuxna och barn, N=211), inräknat total frekvens av och svårighetsgrad hos infektiösa episoder. Infektion i övre luftvägarna var den oftast rapporterade infektionen.

Dessutom utvärderades 6 barn som var under 2 år i en liten, öppen klinisk studie. Säkerhetsprofilen för kanakinumab verkade jämförbar med den hos patienter i åldrarna 2 år och äldre.

Etthundratvå patienter med TRAPS, HIDS/MKD och FMF (2-17 års ålder) fick kanakinumab i en 16-veckors studie. Sammantaget fanns det inga kliniskt betydelsefulla skillnader i säkerhet och tolerabilitet av kanakinumab hos barn jämfört med den totala populationen.

Äldre population

Ingen signifikant skillnad i säkerhetsprofilen har observerats hos patienter ≥ 65 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Rapporterad erfarenhet av överdosering är begränsad. I tidiga kliniska studier, fick patienter och friska försökspersoner doser ända upp till 10 mg/kg, intravenöst eller subkutant, utan tecken på toxicitet.

I fall av överdosering rekommenderas att patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling inleds omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod L04AC08.

Verkningsmekanism

Kanakinumab är en human monoklonal antikropp mot humant interleukin 1-beta (IL 1-beta) av IgG1/κ-isotyp. Kanakinumab binds med hög affinitet specifikt till humant IL 1-beta och neutraliserar bioaktiviteten av humant IL 1-beta genom blockering av dess interaktion med IL 1-receptorer. Därigenom förhindras IL 1-betainducerad genaktivering och produktion av inflammatoriska mediatorer.

Farmakodynamisk effekt

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD och FMF

I kliniska studier har CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-patienter med okontrollerad överproduktion av IL 1-beta visat en snabb och ihållande respons på behandlingen med kanakinumab, dvs. laboratorieparametrar såsom högt C-reaktivt protein (CRP) och serumamyloid A (SAA), högt neutrofil- och trombocytvärde, och leukocytos återgick snabbt till normala nivåer.

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Stills sjukdom hos vuxna och systemisk juvenil idiopatisk artrit är allvarliga autoinflammatoriska sjukdomar, som drivs av medfödd immunitet via pro-inflammatoriska cytokiner, varav en viktig är IL 1-beta.

Gemensamt för sJIA och AOSD är feber, hudutslag, hepatosplenomegali, lymfadenopati, polyserosit och artrit. Behandling med kanakinumab resulterade i en snabb och bestående förbättring av såväl de artikulära som de systemiska egenskaperna hos sJIA, med en betydande minskning av antalet inflammerade leder, snabb vikande feber och minskning av akutfasreaktanter i flertalet av patienterna (se Klinisk effekt och säkerhet).

Giktartit

En giktartitattack orsakas av uratkristaller (mononatriumuratmonohydrat) i leder och omgivande vävnad, som utlöser residenta makrofager att producera IL 1-beta via "NALP3-inflammasom"-komplexet. Aktivisering av makrofager och samtidig överproduktion av IL 1-beta resulterar i en akut smärtsam inflammatorisk reaktion. Andra aktivatorer av det naturliga immunsystemet, som t.ex. endogena agonister till toll-liknande receptorer, kan bidra till IL 1-beta-genens transaktivering och initiera en giktartitattack. Efter behandling med kanakinumab går inflammationsmarkörerna CRP och SAA och tecknen på akut inflammation (smärta, svullnad, rodnad) snabbt tillbaka i den drabbade leden.

Klinisk effekt och säkerhet

CAPS

Kanakinumabs effekt och säkerhet har visats hos totalt 211 vuxna och pediatrika patienter med varierande svårighetsgrad av sjukdomen och olika CAPS-fenotyper (inklusive FCAS/FCU, MWS och NOMID/CINCA). Endast patienter med bekräftad NLRP3-mutation ingick i den pivotala studien.

I fas I/II-studien inträdde effekten av kanakinumab snabbt, och symtomen försvann eller förbättrades kliniskt signifikant inom en dag efter doseringen. Laboratorieparametrarna, såsom högt CRP och SAA, höga neutrofil- och trombocytvärden, normaliserades snabbt inom några dagar efter injiceringen av kanakinumab.

Den pivotala studien bestod av en 48-veckors, multicenterstudie i tre delar, dvs. en 8-veckors, öppen period (Del I), en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad utsättningsperiod om 24 veckor

(Del II) samt därefter en 16-veckors, öppen period (Del III). Syftet med studien var att bedöma kanakinumabs effekt, säkerhet och tolerabilitet (150 mg eller 2 mg/kg var 8:e vecka) hos patienter med CAPS.

- Del I: En komplett klinisk respons på kanakinumab och respons på biomarkörer (definierat som en kombination av läkarens globala bedömning av den autoinflammatoriska aktiviteten och hudsjukdomen som $\leq$ minimal och CRP- eller SAA-värden om <10 mg/l) sågs hos 97 % av patienterna inom 7 dagar efter insättande av behandlingen. Signifikanta förbättringar sågs enligt läkarens kliniska bedömning av den autoinflammatoriska sjukdomsaktiviteten: global bedömning av den autoinflammatoriska sjukdomsaktiviteten, bedömning av hudsjukdomen (urtikariautslag), artralgi, myalgi, huvudvärk/migrän, konjunktivit, trötthet/sjukdomskänsla, bedömning av andra relaterade symtom samt patientens bedömning av symtomen.
- Del II: Under utsättningsperioden i den pivotala studien definierades primär effektvariabel som andelen patienter med återfall/uppblossande av sjukdomen. Inga (0 %) av de patienter som randomiserades till kanakinumab upplevde att sjukdomen blossade upp igen, jämfört med 81 % av dem som randomiserades till placebo.
- Del III: De patienter som fick placebo under Del II och som upplevde att sjukdomen blossade upp igen återfick och bibehöll klinisk och serologisk respons efter inträdet i den öppna, utvidgade delen med kanakinumab.

Tabell 2 Översiktstabell över effekten i fas III-prövning, den pivotala placebokontrollerade utsättningsperioden (Del II)

Fas III-prövning, den pivotala placebokontrollerade utsättningsperioden (Del II)			
	Kanakinumab N=15 n (%)	Placebo N=16 n (%)	p-värde
Primär effektvariabel (uppblossande av sjukdomen)			
Andel patienter med uppblossande sjukdom i Del II	0 (0 %)	13 (81 %)	<0,001
Inflammatoriska markörer*			
C-reaktivt protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	<0,001
Serumamyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* Medelförändring (medianförändring) från start av Del II			

Två öppna okontrollerade långtidsstudier i fas III har utförts. Den ena studien omfattade säkerhet, tolerabilitet och effekt av kanakinumab hos patienter med CAPS. Total behandlingstid varierade från 6 månader till 2 år. Den andra var en öppen studie av kanakinumab för att undersöka effekt och säkerhet hos japanska CAPS-patienter under 24 veckor, med en förlängning upp till 48 veckor. Det primära syftet var att bedöma andelen patienter som var recidivfria vecka 24, även omfattande de patienter vars dos hade höjts.

I den sammanslagna effektanalysen för dessa två studier uppnådde 65,6 % av de patienter som inte tidigare hade behandlats med kanakinumab komplett respons på 150 mg eller 2 mg/kg, medan 85,2 % av patienterna uppnådde komplett respons oavsett dos. Av de patienter som behandlades med 600 mg eller 8 mg/kg (eller ännu högre) uppnådde 43,8 % komplett respons. Färre patienter i åldersgruppen 2 till <4 år uppnådde komplett respons (57,1 %) än äldre pediatrika och vuxna patienter. Hos 89,3 % av patienterna med komplett respons kvarstod denna utan återfall.

Erfarenheter från enskilda patienter som uppnådde komplett respons efter dosökning till 600 mg (8 mg/kg) var 8:e vecka tyder på att högre dos kan vara en fördel för patienter som inte uppnår komplett respons eller inte bibehåller komplett respons med de rekommenderade doserna (150 mg

eller 2 mg/kg för patienter ≥ 15 kg och ≤ 40 kg). Dosökning användes oftare till patienter i åldern 2 till <4 år och till patienter med symtom på NOMID/CINCA än till patienter med FCAS eller MWS.

En registerstudie genomfördes under 6 år för att ge uppgifter om den långsiktiga säkerheten och effekten av behandling med kanakinumab hos pediatrika och vuxna CAPS-patienter i rutinmässig, klinisk praxis. I studien ingick 243 CAPS-patienter (inklusive 85 patienter yngre än 18 år). Sjukdomsaktivitet bedömdes som frånvarande eller mild/måttlig hos mer än 90 % av patienterna vid alla tidpunkter efter studiestart och medianvärdet av serologiska markörer för inflammation (CRP och SAA) var normalt (<10 mg/liter) vid alla tidpunkter efter studiestart. Även om cirka 22 % av patienterna som fick kanakinumab krävde en dosjustering, avbröt endast en liten andel av patienterna (1,2 %) behandling med kanakinumab på grund av brist på terapeutisk effekt.

Pediatrik population

I CAPS-prövningarna med kanakinumab deltog totalt 80 barn i åldrarna 2–17 år (cirka hälften av dem behandlades på basis av mg/kg). Totalt sett sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i kanakinumabs effekt-, säkerhets- och tolerabilitetsprofil hos pediatrika patienter jämfört med hos den totala CAPS-populationen. Hos majoriteten av de pediatrika patienterna uppnåddes förbättring av kliniska symtom och objektiva inflammationsmarkörer (t.ex. SAA och CRP).

En 56-veckors, öppen studie genomfördes för att utvärdera effekt, säkerhet och tolerabilitet av kanakinumab hos pediatrika CAPS-patienter ≤ 4 år. Sjutton patienter (varav 6 patienter yngre än 2 år) utvärderades med hjälp av viktbaseerade startdoser av 2-8 mg/kg. Studien utvärderade också effekten av kanakinumab på utvecklingen av antikroppar mot vanliga barnvacciner. Inga skillnader i säkerhet och effekt observerades hos patienter under 2 år jämfört med patienter i åldern 2 år och äldre. Alla patienter som fick icke-levande vaccin enligt vaccinationsprogram för barn (N=7) utvecklade skyddande antikroppsnivåer.

TRAPS, HIDS/MKD och FMF

Effekten och säkerheten av kanakinumab för behandling av TRAPS, HIDS/MKD och FMF har visats i en enda, pivotal, fas III-studie i fyra delar (N2301), som består av tre separata sjukdomsgrupper.

- Del I: Patienter i varje sjukdomsgrupp i åldern 2 år och äldre, gick in i en 12-veckors screeningperiod under vilken de utvärderades för uppkomsten av sjukdomsskov.
- Del II: Patienter med debuterande uppblossning ("flare") randomiserades till en 16-veckors dubbelblind, placebokontrollerad behandlingsperiod under vilken de fick antingen 150 mg kanakinumab (2 mg/kg för patienter med kroppsvikt ≤ 40 kg) subkutant eller placebo var fjärde vecka. Patienter >28 dagar men <2 år tilläts gå med i studien direkt i en öppen arm i del II, som icke-randomiserade patienter (och uteslöts från den primära effektanalysen).
- Del III: Patienter som avslutade 16 veckors behandling och klassificerades som att de svarade på behandlingen, randomiserades om till en 24-veckors, dubbelblind utsättningsperiod under vilken de fick kanakinumab 150 mg (2 mg/kg för patienter ≤ 40 kg) subkutant eller placebo var åttonde vecka.
- Del IV: Alla patienter i del III som behandlats med kanakinumab var kvalificerade att inleda en förlängningsfas med en 72-veckors öppen behandling.

Totalt 185 patienter i åldern 28 dagar och äldre inkluderades och totalt 181 patienter i åldern 2 år och äldre randomiserades i del II av studien.

Det primära effektmåttet i den randomiserade behandlingsperioden (del II), var andelen som svarade på behandlingen inom varje grupp, som hade utläkning av deras initiala sjukdomsskov vid dag 15 och som inte hade en ny uppblossning under resten av den 16-veckors långa behandlingsperioden (definierad som fullständigt svar). Utläkning av initialt sjukdomsskov (sjukdomsskov vid tidpunkten för randomisering) definierades som att ha ett värde på sjukdomsaktivitet, Physician Global Assessment (PGA), <2 ("minimal eller ingen sjukdom") och CRP inom normalområdet (≤ 10 mg/l) eller minskning ≥ 70 % från behandlingsstart. En ny uppblossning definierades som ett PGA-värde ≥ 2 ("mild, måttlig eller svår sjukdom") och CRP ≥ 30 mg/l. I sekundära effektmått, alla baserade på resultat efter vecka 16 (slutet av del II), ingick andelen patienter som uppnådde ett PGA-värde <2 ,

andelen patienter med serologisk remission (definierat som CRP ≤ 10 mg/l) och andelen patienter med en normaliserad SAA-nivå (definierat som SAA ≤ 10 mg/l).

För det primära effektmåttet var kanakinumab bättre än placebo för alla tre sjukdomsgrupperna. Kanakinumab visade också bättre effekt jämfört med placebo för det sekundära effektmåttet med PGA-värde < 2 och CRP ≤ 10 mg/l i alla tre grupperna. Högre andelar av patienterna hade normaliserat SAA (≤ 10 mg/l) vid vecka 16 med behandling med kanakinumab jämfört med placebo i alla tre grupperna, med en statistiskt signifikant skillnad observerad hos TRAPS-patienter (se tabell 3 med studieresultat nedan).

Tabell 3 Översiktstabell över effekten i fas III-studien; den pivotala, randomiserade, placebokontrollerade behandlingsperioden (del II)

Fas III-studien; den pivotala, randomiserade, placebokontrollerade behandlingsperioden (del II)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-värde
Primärt effektmått (sjukdomsskov) – Andel av patienter som hade tecken på utläkning av sjukdomsskov på dag 15 och inte hade en ny uppblossning under resten av den 16-veckor långa behandlingsperioden			
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*
Sekundära effektmått (sjukdoms- och inflammatoriska markörer)			
Physician Global Assessment < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	$< 0,0001^{**}$
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reaktivt 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**
Serumamyloid 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=antal som svarar på behandlingen; N=antal utvärderbara patienter			
* Indikerar statistisk signifikans (ensidig) på 0,025-nivån, baserad på Fishers exakta test			
** Indikerar statistisk signifikans (ensidig) på 0,025-nivån, baserad på logistisk regressionsmodell med PGA, CRP respektive SAA i behandlingsgrupp och vid behandlingsstart, som förklaringsvariabler för varje grupp			

Upptitrering

I del II av studien fick patienter som behandlats med kanakinumab och som hade ihållande sjukdomsaktivitet, ytterligare en dos på 150 mg (eller 2 mg/kg för patienter ≤ 40 kg) inom den första månaden. Denna ytterligare dos kunde tillhandahållas så tidigt som 7 dagar efter den första behandlingsdosen. Alla upptitrerade patienter stod kvar på en ökad dos på 300 mg (eller 4 mg/kg för patienter ≤ 40 kg) var fjärde vecka.

I en undersökande analys av det primära effektmåttet konstaterades att patienter med ett otillräckligt svar efter den första dosen, som fick en upptitrering inom den första månaden till en dos på 300 mg (eller 4 mg/kg) var fjärde vecka, hade en ytterligare förbättring av kontrollen av uppblossning, minskad sjukdomsaktivitet och normalisering av CRP- och SAA-nivåer.

Pediatriska patienter:

Två icke-randomiserade HIDS-/MKD-patienter i åldern > 28 dagar, men < 2 år inkluderades i studien och fick kanakinumab. En patient hade utläkning av initialt sjukdomsskov dag 15 efter att ha fått en enda dos av kanakinumab 2 mg/kg, men avbröt behandlingen efter den första dosen på grund av

allvarliga biverkningar (pancytopeni och leversvikt). Denna patient företeddes vid studiestart med en anamnes av immunologisk trombocytopen purpura och en aktiv sjukdom med onormal leverfunktion. Den andra patienten fick en startdos av kanakinumab 2 mg/kg och en tilläggsdos av 2 mg/kg vid vecka 3 och titrerades upp vid vecka 5 för att få en dos om 4 mg/kg, givet var fjärde vecka tills i slutet av del II av studien. Utläkning av skov uppnåddes vid vecka 5 och patienten hade inte upplevt någon ny uppblossning i slutet av del II av studien (vecka 16).

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

sJIA

Effekten av kanakinumab för behandling av aktiv sJIA bedömdes i två pivotala fas III-studier (G2305 och G2301). De rekryterade patienterna var i åldern 2 till <20 år (medelålder 8,5 år och genomsnittlig sjukdomsperiod på 3,5 år vid baslinje) och hade aktiv sjukdom definierad som ≥ 2 leder med aktiv artrit, feber och förhöjt CRP.

Studie G2305

Studie G2305 var en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, 4-veckors studie för att bedöma den kortsiktiga effekten av kanakinumab hos 84 patienter, randomiserade till behandling med en singeldos 4 mg/kg (upp till 300 mg) kanakinumab eller placebo. Det primära målet var andelen patienter vid dag 15 som uppnådde minst 30 % förbättring i det pediatrika, American College of Rheumatology (ACR) responskriteriet anpassat för att inkludera frånvaro av feber. Behandling med kanakinumab förbättrade alla pediatrika ACR-poäng jämfört med placebo på dag 15 och 29 (tabell 4).

Tabell 4 Pediatrik ACR-respons och sjukdomsstatus på dagarna 15 och 29

	Dag 15		Dag 29	
	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 %
Inaktiv sjukdom	33 %	0 %	30 %	0 %
Behandlingsskillnaden för alla ACR-poäng var signifikant ($p \leq 0,0001$)				

Resultat för de delar av det anpassade, pediatrika ACR som inkluderade systematiska och artroskomponenter, överensstämde med de övergripande ACR-resultaten. På dag 15, var medianförändringen från baslinje av antalet leder med aktiv artrit och begränsat rörelseomfång 67 % respektive 73 % för kanakinumab (N=43), jämfört med en medianförändring på 0 % respektive 0 % för placebo (N=41). Den genomsnittliga förändringen i patientens smärtpoäng (0-100 mm visuell analog skala) vid dag 15 var 50,0 mm för kanakinumab (N=43), jämfört med 4,5 mm för placebo (N=25). Den genomsnittliga förändringen av smärtan hos patienter behandlade med kanakinumab var på samma nivå dag 29.

Studie G2301

Studie G2301 var en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad utsättningsstudie av skovförebyggande med kanakinumab. Studien bestod av två delar med två oberoende primära effektmått (lyckad steroidnedtrappning och tid till skov). I del I (öppen) inkluderades 177 patienter som fick 4 mg/kg (upp till 300 mg) kanakinumab givet var 4:e vecka i upp till 32 veckor. Patienter i del II (dubbelblind) fick antingen kanakinumab 4 mg/kg eller placebo var 4:e vecka tills 37 skov inträffat.

Nedtrappning av kortikosteroidanvändning:

Av de totalt 128 patienter som deltog i del I och tar kortikosteroider, försökte 92 nedtrappning av kortikosteroiddosen. Femtiosju (62 %) av de 92 patienter som försökte nedtrappning lyckades med nedtrappning av deras kortikosteroiddos och 42 (46 %) slutade med kortikosteroider.

Tid för att få skov:

Av de patienter som tar kanakinumab i del II hade en 64 % minskad risk för ett skov jämfört med placebogruppen (hazard ratio på 0,36, 95 % CI: 0,17 till 0,75, $p=0,0032$). Sextiotre av de 100 patienter som deltog i del II, oavsett om de tilldelats placebo eller kanakinumab, fick inget skov under observationsperioden (upp till maximalt 80 veckor).

Hälsorelaterat utfall och livskvalitetsmått i studierna G2305 och G2301

Behandling med kanakinumab gav kliniskt relevanta förbättringar i patienternas fysiska funktion och livskvalitet. I studien G2305, var förbättringen i poäng enligt Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ) enligt minstakvadratmetoden 0,69 för kanakinumab jämfört med placebo. Detta motsvarar 3,6 gånger den minsta kliniskt betydelsefulla skillnaden på 0,19 ($p=0,0002$). Medianförbättringen från baslinje till slutet av del I av studien G2301 var 0,88 (79 %). Statistiskt signifikanta förbättringar i poäng enligt frågeformuläret Child Health Questionnaire-PF50, rapporterades för kanakinumab jämfört med placebo i studien G2305 (fysiskt välbefinnande $p=0,0012$; psykosocialt välbefinnande $p=0,0017$).

Analys av poolade effektdata

Data från de första 12 veckorna av behandling med kanakinumab från studier G2305, G2301 och förlängningsstudien slogs samman för att bedöma bibehållen effekt. Dessa data visade liknande förbättringar från baslinje till vecka 12 i de anpassade pediatrika ACR-svaren och dess delar till dem som observerats i placebokontrollerade studien (G2305). Vid vecka 12, var de anpassade pediatrika svaren ACR30, 50, 70, 90 och 100: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % respektive 30 %, och 28 % av patienterna hade inaktiv sjukdom ($N=178$).

Även om det hittills endast finns begränsade data från kliniska studier, tyder dessa på att patienter som inte svarat på tocilizumab eller anakinra kan svara på behandling med kanakinumab.

Studie G2301E1

Effekten som observerades i studierna G2305 och G2301 bibehölls i den öppna förlängningsstudien G2301E1. Av de 270 sJIA-patienterna i studien hade 147 patienter fått behandling med kanakinumab i studierna G2305 eller G2301 (kohort I) och 123 patienter var kanakinumabnaiva patienter (kohort II). Patienter i kohort I behandlades under en medianperiod på 3,2 år (upp till 5,2 år) och patienter i kohort II behandlades under en medianperiod på 1,8 år (upp till 2,8 år). I förlängningsstudien fick alla patienter kanakinumab 4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg) var fjärde vecka. I båda kohorterna tilläts patienter som var välkontrollerade responders (i efterhand definierat som anpassat, pediatrikt ACR ≥ 90) och som inte behövde en samtidig behandling med en kortikosteroid, att reducera sin kanakinumabdosis till 2 mg/kg var fjärde vecka (62/270; 23 %).

Studie G2306

Studie G2306 var en öppen studie för att bedöma bibehållande av behandlingssvaret med dosreduktion (2 mg/kg var 4:e vecka) av kanakinumab eller förlängning av dosintervallet (4 mg/kg var 8:e vecka) hos sJIA-patienter som fick kanakinumab 4 mg/kg var 4:e vecka. Sjuttiofem patienter i åldrarna 2 till 22 år som bibehöll inaktiv sjukdomsstatus under minst 6 månader i följd (klinisk remission) med kanakinumab som monoterapi, inklusive patienter som kunde bibehålla inaktiv sjukdomsstatus vid avbrytande av samtidig behandling med kortikosteroid och/eller metotrexat i minst 4 veckor, randomiserades för att få kanakinumab 2 mg/kg var 4:e vecka ($N=38$) eller kanakinumab 4 mg/kg var 8:e vecka ($N=37$). Efter 24 veckor kunde 71 % (27/38) av patienterna, som fick den reducerade dosen (2 mg/kg var 4:e vecka) och 84 % (31/37) av patienterna som fick det långvariga doseringsintervallet (4 mg/kg var 8:e vecka) bibehålla inaktiv sjukdomsstatus i 6 månader. Av patienterna i klinisk remission som fortsatte med ytterligare dosreduktion (1 mg/kg var 4:e vecka) eller förlängning av dosintervallet (4 mg/kg var 12:e vecka), kunde 93 % (26/28) respektive 91 % (30/33) av patienterna bibehålla inaktiv sjukdomsstatus i 6 månader. Patienter som bibehöll inaktiv sjukdomsstatus i ytterligare 6 månader vid denna lägsta dosbehandling fick sluta med kanakinumab. Sammantaget kunde 33 % (25/75) av patienterna som randomiserades till armen för dosreduktion eller förlängt dosintervall, avbryta behandlingen med kanakinumab och bibehålla inaktiv sjukdomsstatus i 6 månader. Graden av biverkningar i båda behandlingsarmarna var liknande den som sågs hos patienter behandlade med kanakinumab 4 mg/kg var 4:e vecka.

AOSD

Effekten av kanakinumab 4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg) administrerad var fjärde vecka hos AOSD-patienter i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos 36 patienter (22 till 70 år) var jämförbar med den som observerades hos sJIA-patienter. I studie GDE01T visade en högre andel patienter (12/18; 66,7 %) i kanakinumabgruppen än i placebogruppen (7/17; 41,2 %) en förbättring från behandlingsstart i Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) på >1,2 vid vecka 12, vilket inte nådde statistisk signifikans (oddskvot 2,86; behandlingsskillnad [%] 25,49 [95 % CI: 9,43; 55,80]). Vid vecka 4 hade 7 av 18 patienter (38,9 %) som behandlats med kanakinumab redan uppnått DAS28-ESR-remission jämfört med 2 av 17 patienter (11,8 %) på placebo. Dessa data överensstämmer med resultaten från en poolad effektanalys på 418 sJIA-patienter som visade att effekten av kanakinumab hos en undergrupp av sJIA-patienter i åldrarna 16 till <20 år (n=34) var förenlig med effekten som observerades hos patienter yngre än 16 år (n=384).

Giktarttrit

Effekten av kanakinumab för behandling av giktarttritattacker har visats i två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade multicenterstudier av patienter med frekventa attacker av giktarttrit (≥ 3 attacker under de senaste 12 månaderna) som inte kunde använda NSAID eller kolkicin (på grund av kontraindikationer, intolerans eller dålig effekt). Studierna pågick under 12 veckor med en dubbelblind förlängning om 12 veckor. Totalt 225 patienter behandlades med kanakinumab 150 mg subkutant och 229 patienter behandlades med triamcinolonacetamid (TA) 40 mg intramuskulärt vid studiestarten och därefter vid nya attacker. Det genomsnittliga antalet giktarttritattacker under de senaste 12 månaderna uppgick till 6,5. Över 85 % av patienterna hade samsjuklighet, inklusive högt blodtryck (60 %), diabetes (15 %), ischemisk hjärtsjukdom (12 %), och kronisk njursjukdom, steg ≥ 3 (25 %). Ungefär en tredjedel av patienterna inkluderade (76 [33,8 %] i kanakinumabgruppen och 84 [36,7 %] i triamcinolonacetamidgruppen) hade dokumenterad oförmåga (intolerans, kontraindikation eller bristande respons) att använda både NSAID och kolkicin. Samtidig behandling med uratsänkande terapi (ULT) rapporterades av 42 % av patienterna vid påbörjan av studien.

Övriga primära effektvariabler var: (i) giktarttritens smärtintensitet (visuell analog skala, VAS) 72 timmar efter dosen, och (ii) tid till första nästa giktarttritattack.

För den totala studiepopulationen, var smärtans intensitet statistiskt signifikant lägre med kanakinumab 150 mg än med triamcinolonacetamid vid 72 timmar. Kanakinumab minskade också risken för efterföljande attacker (se tabell 5).

Effektsresultaten hos patienter som inte kunde använda varken NSAID eller kolkicin och som stod på ULT, sviktade på ULT eller hade en kontraindikation mot ULT (N=101) stämde överens med resultaten för den totala studiepopulationen med en statistiskt signifikant skillnad jämfört med triamcinolonacetamid i smärtintensitet vid 72 timmar (10,2 mm, $p=0,0208$) och i minskad risk för efterföljande attacker (riskkvot (hazard ratio) 0,39, $p=0,0047$ vid 24 veckor).

Effektdata för en mer långtgående undergrupp begränsad till nuvarande användare av ULT (N=62) presenteras i tabell 5. Behandling med kanakinumab inducerade en minskning av smärta och minskade risken för efterföljande attacker hos patienter, som använder ULT och inte kan använda både NSAID och kolkicin. Detta även om den observerade behandlingsskillnaden jämfört med triamcinolonacetamid var mindre uttalad än hos den totala studiepopulationen.

Table 5 Effekt för den totala studiepopulationen och i en undergrupp av patienter som för närvarande använder ULT och inte kan använda både NSAID och kolkicin

Effektmått	Total studiepopulation; N=454	Oförmögen att använda både NSAID och kolkicin; behandlas med ULT N=62
Behandling av giktarttritattacker, mätt med smärtintensitet (VAS) vid 72 timmar		
Uppskattad skillnad mot triamcinolonacetamid (minsta kvadratmetoden)	-10,7	-3,8
CI	(-15,4; -6,0)	(-16,7; 9,1)
p-värde, 1-sidig	p<0,0001*	p=0,2798
Riskreduktion av efterföljande giktarttritattacker, mätt som tid till första nya uppblossning (flare) (24 veckor)		
Riskkvot (hazard ratio) till triamcinolonacetamid	0,44	0,71
CI	(0,32; 0,60)	(0,29; 1,77)
p-värde, 1-sidig	p<0,0001*	p=0,2337
* Anger signifikant p-värde ≤0,025		

Säkerhetsresultaten visade en ökad incidens av biverkningar för kanakinumab jämfört med triamcinolonacetamid, där 66 % jämfört med 53 % av patienterna rapporterar eventuella biverkningar och 20 % jämfört med 10 % av patienterna rapporterar en infektion som biverkning under 24 veckor.

Äldre population

Totalt sett var effekt, säkerhet och tolerabilitet för kanakinumab hos äldre patienter ≥65 år jämförbara med för patienter <65 år.

Patienter som står på uratsänkande behandling (ULT)

Kanakinumab har utan risk administrerats tillsammans med ULT i kliniska prövningar. I den totala studiepopulationen hade patienterna på ULT en mindre uttalad behandlingsskillnad i både smärtlindring och minskning av risken för senare giktarttritattacker attacker, jämfört med patienter som inte får ULT.

Immunogenicitet

Antikroppar mot kanakinumab observerades hos omkring 1,5 %, 3 % och 2 % av CAPS-, sJIA- respektive giktarttritpatienterna som behandlades med kanakinumab. Inga neutraliserande antikroppar upptäcktes. Ingen uppenbar korrelation mellan antikroppsproduktion och kliniskt svar eller biverkningar observerades.

Inga antikroppar mot kanakinumab har observerats hos TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-patienter, som behandlats med doser på 150 mg och 300 mg under 16 veckors behandling. Vid AOSD observerades inte heller några antikroppar mot kanakinumab.

Detekteringen av ett immunsvar är mycket beroende av känsligheten och specificiteten hos analysen och testförhållandena. På grund av detta kan en jämförelse av förekomsten av antikroppar mot kanakinumab med förekomsten av antikroppar mot andra produkter därför vara missvisande.

Pediatrisk population

Innehavaren av godkännandet för försäljning har genomfört fyra pediatrika prövningsprogram för kanakinumab (för CAPS, sJIA, FMF – HIDS/MKD respektive TRAPS). Denna produktinformation har uppdaterats för att inkludera resultat från studier med kanakinumab i den pediatrika populationen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för kanakinumab, för alla grupper av den pediatrika populationen för giktartit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

CAPS

Absorption

Maximal serumkoncentration ($C_{\max}$) av kanakinumab uppnåddes cirka 7 dagar efter en subkutan engångsadministrering av 150 mg hos vuxna CAPS-patienter. Den genomsnittliga, terminala halveringstiden var 26 dagar. Genomsnittsvärden för $C_{\max}$ och area under kurvan extrapolerad till oändlighet (AUC_{inf}) efter en subkutan engångsdos om 150 mg till en typisk vuxen CAPS-patient (70 kg) var 15,9 mikrog/ml och 708 mikrog*d/ml. Den absoluta biotillgängligheten av kanakinumab vid subkutan administrering beräknades till 66 %. Exponeringsparametrarna (såsom AUC och $C_{\max}$) ökade i proportion till dosen tvärs över dosområdet 0,30–10,0 mg/kg, givet som intravenös infusion eller från 150 mg till 600 mg som subkutan injektion. Förväntade exponeringsvärden vid steady state ($C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) efter 150 mg subkutan administrering (respektive 2 mg/kg) var 8:e vecka var något högre i viktgruppen 40–70 kg (6,6 mikrog/ml, 24,3 mikrog/ml, 767 mikrog*d/ml) än i grupperna <40 kg (4,0 mikrog/ml, 19,9 mikrog/ml, 566 mikrog*d/ml) respektive >70 kg (4,6 mikrog/ml, 17,8 mikrog/ml, 545 mikrog*d/ml). Den förväntade ackumulationskvoten var 1,3- efter 6 månaders subkutan administrering av 150 mg kanakinumab var 8:e vecka.

Distribution

Kanakinumab binder till IL 1-beta i serum. Kanakinumabs distributionsvolym (V_{ss}) varierade beroende in kroppsvikt. Den beräknades till 6,2 liter hos en typisk CAPS-patient med en kroppsvikt om 70 kg.

Metabolism

Synbar clearance (CL/F) för kanakinumab ökar med kroppsvikten. Det uppskattades till 0,17 liter/d i en CAPS-patient med kroppsvikt 70 kg och 0,11 liter/d i en sJIA-patient med kroppsvikt 33 kg. Med hänsyn till skillnader i kroppsvikt sågs inga kliniskt signifikanta skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna för kanakinumab mellan CAPS- och sJIA-patienter.

Det fanns ingen indikation på accelererat clearance eller tidsberoende förändring i kanakinumabs farmakokinetiska egenskaper efter upprepad administrering. Inga köns- eller åldersrelaterade farmakokinetiska skillnader sågs efter korrigering för kroppsvikten.

TRAPS, HIDS/MKD och FMF

Biotillgängligheten hos TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-patienter har inte fastställts oberoende av varandra. Synbar clearance hos TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-populationen med kroppsvikt 55 kg (0,14 liter/d) var jämförbar med CAPS-populationen med kroppsvikt 70 kg (0,17 liter/d). Den synbara distributionsvolymen (V/F) var 4,96 liter med kroppsvikt 55 kg.

Efter upprepad subkutan administrering av 150 mg var fjärde vecka, uppskattades kanakinumabs minimikoncentration vid vecka 16 ($C_{\min}$) till $15,4 \pm 6,6$ mikrog/ml. Den uppskattade steady state AUC_{τ} var $636,7 \pm 260,2$ mikrog*d/ml.

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Oberoende biotillgänglighet i sJIA-patienter har inte fastställts. Synbar clearance per kg kroppsvikt (CL/F per kg) var jämförbar mellan sJIA- och CAPS-populationen. Den synbara distributionsvolymen per kg (V/F per kg) var 0,14 liter/kg (0,004 l/d per kg). Sparsamma farmakokinetikdata hos AOSD-patienter tyder på liknande farmakokinetik av kanakinumab jämfört med sJIA- och andra patientpopulationer.

Efter upprepad administrering av 4 mg/kg var 4:e vecka var ackumuleringsförhållandet av kanakinumab 1,6-faldigt hos sJIA-patienter. Steady state uppnåddes efter 110 dagar. Det totala förväntade medelvärdet ($\pm$ SD) för $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ och AUC_{ss4w} var $14,7 \pm 8,8$ mikrog/ml, $36,5 \pm 14,9$ mikrog/ml respektive $696,1 \pm 326,5$ mikrog*d/ml.

AUC_{ss} i varje åldersgrupp var 692, 615, 707 respektive 742 mikrog*d/ml för 2-3, 4-5, 6-11 respektive 12-19 års ålder. När man stratifierat efter vikt, observerades en lägre (30-40 %) medianexponering för $C_{min,ss}$ (11,4 mot 19 mikrog/ml) och AUC_{ss} (594 mot 880 mikrog*d/ml) för den lägre kroppsviktscategorin (≤ 40 kg) mot den högre kroppsviktscategorin (> 40 kg).

Baserat på farmakokinetisk modelleringanalys, liknade farmakokinetiken för kanakinumab hos unga vuxna sJIA-patienter i åldrarna 16 till 20 år den hos patienter yngre än 16 år. Förutspådda exponeringar av kanakinumab vid steady-state vid en dos av 4 mg/kg (max 300 mg) hos patienter äldre än 20 år var jämförbara med de hos sJIA-patienter yngre än 20 år.

Giktarttrit

Ingen oberoende bedömning av biotillgängligheten hos patienter med giktarttrit har genomförts. Synbar clearance per kg kroppsvikt (CL/F per kg) var jämförbara hos gikt- och CAPS-populationerna (0,004 l/d/kg). Genomsnittlig exponering hos en typisk giktarttritpatient (93 kg) efter subkutan engångsadministrering av 150 mg (C_{max} : 10,8 mikrog/ml och AUC_{inf} : 495 mikrog*d/ml) var lägre än hos en typisk CAPS-patient på 70 kg (15,9 mikrog/ml och 708 mikrog*d/ml). Detta stämmer överens med ökningen av CL/F vid ökad kroppsvikt.

Den förväntade ackumulationskvoten var 1,1- efter 6 månaders subkutan administrering av 150 mg kanakinumab var 12:e vecka.

Pediatrik population

Maximala koncentrationer av kanakinumab uppnåddes 2–7 dagar (T_{max}) efter en subkutan engångsadministrering av kanakinumab om 150 mg eller 2 mg/kg hos barn 4 år och äldre. Den terminala halveringstiden varierade mellan 22,9 och 25,7 dagar, likartat de farmakokinetiska egenskaper som setts hos vuxna. Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellanalysen var kanakinumabs farmakokinetik hos barn i åldern 2 till < 4 år jämförbar med den hos patienter som var 4 år och äldre. Subkutan absorption beräknas minska med åldern och verkade vara snabbast hos de yngsta patienterna. Följaktligen var T_{max} kortare (3,6 dagar) hos yngre sJIA-patienter (2-3 år) jämfört med äldre sJIA-patienter (12-19 år; T_{max} 6 dagar). Biotillgänglighet (AUC_{ss}) påverkades inte.

En ytterligare farmakokinetisk analys visade att farmakokinetiken för kanakinumab hos 6 pediatrika CAPS-patienter som var under 2 år, liknade farmakokinetiken hos pediatrika patienter i åldern 2-4 år. Baserat på farmakokinetisk modelleringanalys var den förväntade exponeringen efter en dos av 2 mg/kg jämförbar hos de CAPS-pediatrika åldersgrupperna, men var ungefär 40 % lägre hos pediatrika patienter med mycket låg kroppsvikt (t.ex. 10 kg) än hos vuxna patienter (150 mg dos). Detta överensstämmer med observationer av högre exponering i grupper av CAPS-patienter med högre kroppsvikt.

Exponeringsparametrar (dalkoncentrationer) vid TRAPS, HIDS/MKD och FMF var jämförbara i alla åldersgrupper från 2 till < 20 års ålder efter subkutan administrering av kanakinumab 2 mg/kg var fjärde vecka.

Farmakokinetiska egenskaper är likartade i pediatrika CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- FMF- och sJIA-populationer.

Äldre population

Ingen skillnad i de farmakokinetiska parametrarna baserat på clearance eller distributionsvolym observerades mellan äldre patienter och vuxna patienter < 65 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende korsreaktivitet, toxicitet vid upprepad dosering, immuntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Inga formella karcinogenicitetsstudier har genomförts med kanakinumab.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska

3 år.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter öppnandet.

Förfylld injektionspenna

3 år

Efter att ha tagits ut ur kylskåpet, använd inom 14 dagar (men inte efter utgångsdatumet som anges på kartongen efter EXP). Förvaras i högst 30 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förfylld injektionspenna

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Efter att ha tagits ut ur kylskåpet, använd inom 14 dagar (men inte efter utgångsdatumet som anges på kartongen efter EXP). Förvaras i högst 30 °C.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska

Injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (av laminerat klorbutylgummi) och avtagbar skyddshatt (aluminium).

Förpackningar som innehåller 1 injektionsflaska.

Förfylld injektionspenna

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna, levereras i en förfylld engångsspruta monterad i en trekantig injektionspenna med transparent fönster och etikett. Den förfyllda sprutan inuti injektionspennan är en 1 ml glasspruta, med en fast nål (27 G x 0,5-tum) och ett styvt nålskydd av styrenbutadiengummi, en silikonbelagd gummikolvpropp laminerad med en barriärfilm.

Förpackningar som innehåller 1 förfylld injektionspenna.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaska

Ilaris 150 mg/ml injektionsvätska, lösning, levereras i en injektionsflaska för engångsbruk.

Instruktioner för administrering

Låt injektionsflaskan värmas till rumstemperatur före injektion. Lösningen ska vara praktiskt taget fri från synliga partiklar och klar till opalskimrande. Lösningen ska vara färglös eller kan ha lätt brunaktig-gul nyans. Med användning av en 18 G eller 21 G x 2-tums (50 mm) kanyl (eller liknande som finns på marknaden) och en 1 ml-spruta, dra försiktigt upp önskad volym beroende på vilken dos som ska administreras. När önskad volym dragits upp, sätt på skyddshatten, ta bort uppdragskanylen från sprutan och fäst en 27 G x 0,5-tums (13 mm) kanyl (eller liknande som finns på marknaden) för att omedelbart injicera lösningen subkutant. Detaljerade instruktioner för användning återfinns i bipacksedeln.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förfylld injektionspenna

Ilaris 150 mg injektionsvätska, lösning tillhandahålls i en förfylld injektionspenna för engångsbruk.

Instruktioner för administration

Efter att kartongen har tagits ut ur kylskåpet ska den förfyllda injektionspennan tillåtas uppnå rumstemperatur (inte över 30 °C) under 30 minuter.

Före användning rekommenderas en visuell inspektion av den förfyllda injektionspennan. Vätskan ska vara klar till opaliserande. Dess färg kan variera från färglös till svagt brungul. En liten luftbubbla kan vara synlig, vilket är normalt. Använd inte om vätskan innehåller synliga partiklar eller är tydligt brun. Detaljerade instruktioner för användning återfinns i bipacksedeln.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Injektionsflaska

EU/1/09/564/004

Förfylld injektionspenna

EU/1/09/564/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 oktober 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 6 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ilaris 150 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 150 mg kanakinumab.

Efter beredning innehåller varje ml av lösningen 150 mg kanakinumab.

Kanakinumab är en human monoklonal antikropp, framställd i musmyelomceller (Sp2/0-celler) genom rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 0,6 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Periodiska febersyndrom

Ilaris är indicerat för behandling av följande autoinflammatoriska, periodiska febersyndrom hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 2 år och äldre:

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom

Ilaris är indicerat för behandling av kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS), däribland:

- Muckle-Wells syndrom (MWS),
- systemisk inflammatorisk sjukdom med neonatal debut (NOMID)/kroniskt neurologiskt hud- och ledsyndrom hos barn (CINCA),
- svåra former av familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom (FCAS)/familjär köldurtikaria (FCU), som uppträder med ytterligare tecken och symtom än de som förekommer vid urtikaria framkallad av kyla.

Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS)

Ilaris är indicerat för behandling av tumörnekrosfaktor- (TNF-) receptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS).

Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD)

Ilaris är indicerat för behandling av hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD).

Familjär medelhavsfeber (FMF)

Ilaris är indicerat för behandling av familjär medelhavsfeber (FMF). Det rekommenderas att Ilaris ska ges i kombination med kolkicin, om det är lämpligt.

Ilaris är också indicerat för behandling av:

Stills sjukdom

Ilaris är indicerat för behandling av aktiv Stills sjukdom inklusive Stills sjukdom hos vuxna (AOSD) och systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och systemiska kortikosteroider. Ilaris kan ges som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Giktarttrit

Ilaris är indicerat för symtomatisk behandling av vuxna patienter med frekventa attacker av giktarttrit (minst 3 attacker under de senaste 12 månaderna) hos vilka antiinflammatoriska icke-steroida läkemedel (NSAID) och kolkicin är kontraindicerade, inte tolereras, eller inte ger adekvat respons och hos vilka upprepade kurer med kortikosteroider inte är lämpliga (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

För CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och Stills sjukdom ska behandlingen initieras och övervakas av en specialistläkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av den aktuella indikationen.

För giktarttrit ska läkaren ha erfarenhet av användning av biologiska läkemedel. Ilaris ska administreras av sjukvårdspersonal.

Dosering

CAPS: Vuxna, ungdomar och barn 2 år och äldre

Rekommenderad startdos av kanakinumab till CAPS-patienter är:

Vuxna, ungdomar och barn ≥ 4 år:

- 150 mg till patienter som väger >40 kg
- 2 mg/kg till patienter som väger ≥ 15 kg och ≤ 40 kg
- 4 mg/kg till patienter som väger $\geq 7,5$ kg och <15 kg

Barn 2 till <4 år:

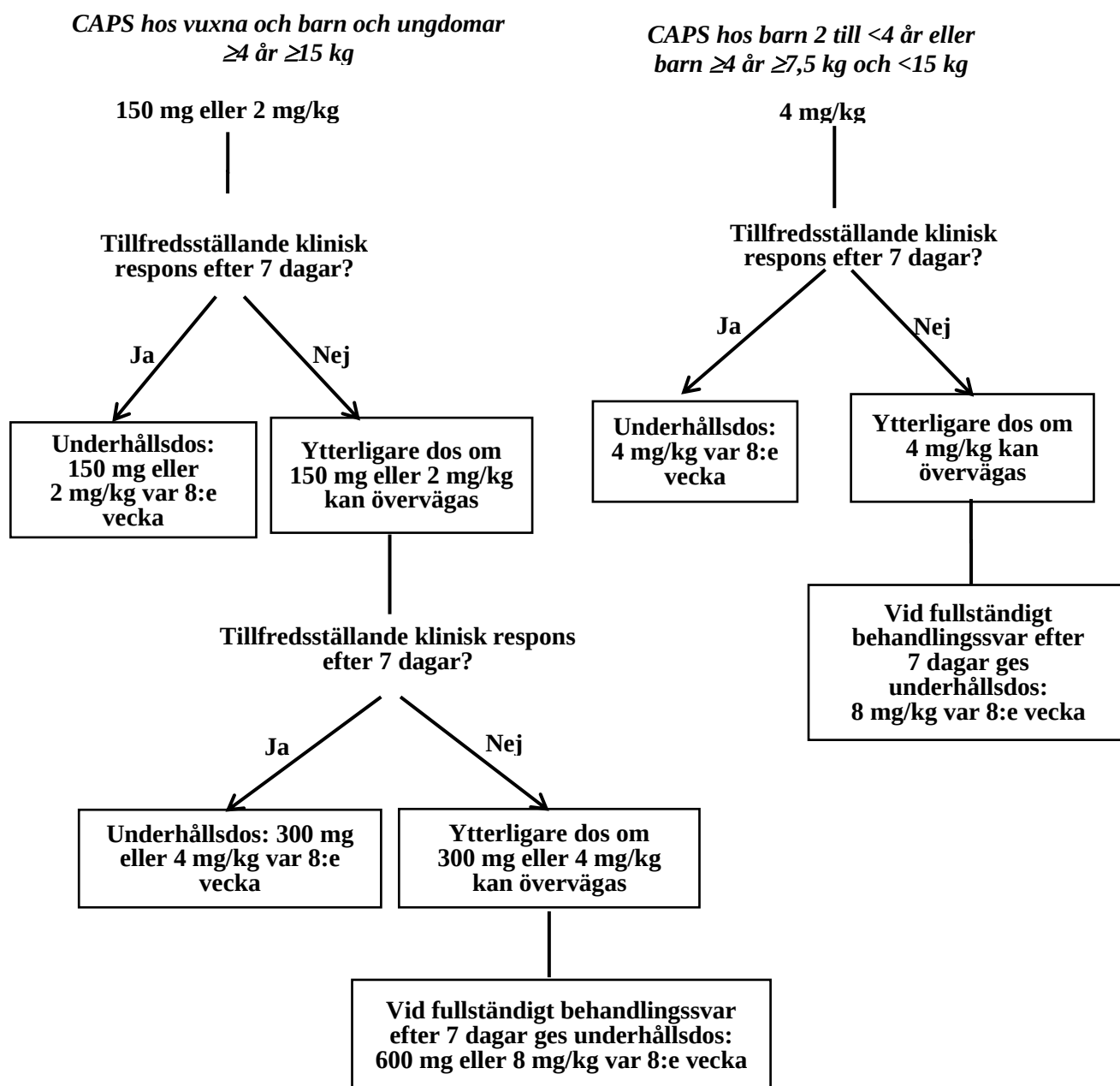
- 4 mg/kg till patienter som väger $\geq 7,5$ kg

Dosen injiceras subkutant som en engångsdos var 8:e vecka.

Om tillfredsställande klinisk respons (resolution av hudutslag och andra allmänna inflammatoriska symtom) inte har uppnåtts 7 dagar efter behandlingsstart hos patienter som får startdosen 150 mg eller 2 mg/kg, kan en andra dos av kanakinumab om 150 mg eller 2 mg/kg övervägas. Om fullständigt behandlingssvar därefter uppnåtts, behöver den stegrade dosregimen om 300 mg eller 4 mg/kg var 8:e vecka bibehållas. Om tillfredsställande klinisk respons inte har uppnåtts 7 dagar efter dosökningen kan en tredje dos av kanakinumab om 300 mg eller 4 mg/kg övervägas. Om fullständigt behandlingssvar därefter uppnåtts, ska ett bibehållande av den stegrade dosregimen om 600 mg eller 8 mg/kg var 8:e vecka övervägas, baserat på individuell klinisk bedömning.

Om tillfredsställande klinisk respons inte har uppnåtts 7 dagar efter behandlingsstart hos patienter som får startdosen 4 mg/kg, kan en andra dos av kanakinumab om 4 mg/kg övervägas. Om fullständigt behandlingssvar därefter uppnåtts, ska ett bibehållande av den stegrade dosregimen om 8 mg/kg var 8:e vecka övervägas, baserat på individuell klinisk bedömning.

Klinisk erfarenhet av kortare doseringsintervaller än 4 veckor eller av doser som överstiger 600 mg eller 8 mg/kg är begränsad.



TRAPS, HIDS/MKD och FMF: Vuxna, ungdomar och barn i åldern 2 år och äldre

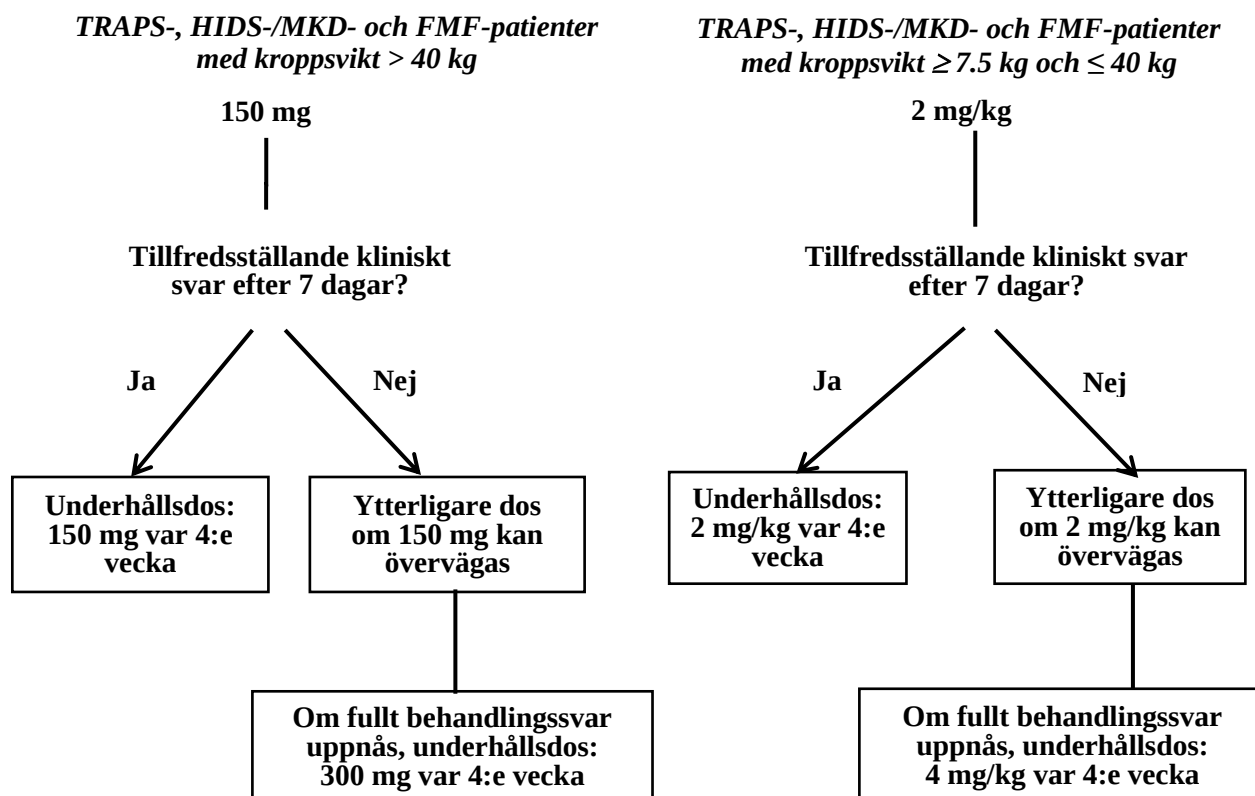
Den rekommenderade startdosen av kanakinumab för patienter med TRAPS, HIDS/MKD och FMF är:

- 150 mg för patienter med kroppsvikt > 40 kg
- 2 mg/kg för patienter med kroppsvikt ≥ 7.5 kg och ≤ 40 kg

Detta ges var fjärde vecka som en singeldos via subkutan injektion.

Om ett tillfredsställande kliniskt svar inte har uppnåtts 7 dagar efter behandlingsstart, kan en andra dos av kanakinumab om 150 mg eller 2 mg/kg övervägas. Om ett fullständigt behandlingssvar därefter uppnås, behöver den intensifierade doseringen om 300 mg (eller 4 mg/kg för patienter som väger ≤40 kg) var fjärde vecka bibehållas.

Hos patienter utan klinisk förbättring rekommenderas att den behandlande läkaren omprövar fortsatt behandling med kanakinumab.



Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Den rekommenderade dosen av kanakinumab hos patienter med Stills sjukdom (AOSD och sJIA) och med en kroppsvikt $\geq 7,5$ kg är 4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg) givet var fjärde vecka via subkutan injektion. Hos patienter utan klinisk förbättring rekommenderas att den behandlande läkaren omprövar fortsatt behandling med kanakinumab.

Giktartrit

Behandling av hyperurikemi med lämplig uratsänkande terapi (ULT) ska inledas eller optimeras. Kanakinumab ska användas som en behovsstyrd behandling för att behandla giktartritattacker.

Rekommenderad dos av kanakinumab till vuxna patienter med giktartrit är 150 mg administrerat subkutant som en engångsdos under en attack. Kanakinumab bör ges så snart som möjligt efter attackens inträdande för maximal effekt.

Det rekommenderas att patienter som inte svarar på den initiala behandlingen inte ska behandlas fler gånger med kanakinumab. När det gäller patienter som svarar på behandlingen och behöver upprepade behandling ska det gå minst 12 veckor innan en ny dos av kanakinumab administreras (se avsnitt 5.2).

Missade doser

Om patienter med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA) missar en injektion ska dosen administreras så snart som möjligt utan att vänta till nästa schemalagda dos. Efterföljande doser ska administreras med rekommenderat intervall.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD och FMF

Säkerhet och effekt för kanakinumab hos patienter med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD och FMF under 2 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

sJIA

Säkerhet och effekt för kanakinumab hos patienter med sJIA under 2 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Giktartrit

Det finns ingen relevant användning av kanakinumab för en pediatrisk population för indikationen giktartrit.

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts med kanakinumab på patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den kliniska erfarenheten av dessa patienter är emellertid begränsad.

Patientkort

Alla förskrivare av Ilaris ska ha kännedom om produktresumén och informera patienterna/vårdgivarna om patientkortet som förklarar vad patienten ska göra om de upplever något symptom på infektion eller makrofagaktiveringssyndrom (MAS), eller vid vaccinationer före behandling. Läkaren kommer att ge patientkortet till varje patient/deras vårdgivare.

Administreringssätt

För subkutan användning.

Följande är lämpliga injektionsställen: övre delen av låret, buken, överarmen eller skinkan. Ett nytt injektionsställe rekommenderas varje gång produkten injiceras, för att undvika ömhet. Skadad hud och områden med blåmärken eller utslag måste undvikas. Injektion i ärrvävnad ska undvikas eftersom detta kan leda till otillräcklig exponering för kanakinumab.

Varje injektionsflaska är för engångsbruk till en enda patient och för en enda dos.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och Stills sjukdom (AOSD och sJIA)

Efter vederbörlig träning i korrekt injektionsteknik kan patienterna eller deras vårdgivare eventuellt injicera kanakinumab om läkaren bedömer att det är lämpligt, med medicinsk uppföljning vid behov (se avsnitt 6.6).

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska produktnamnet och tillverkningsbeteckningsnumret för det administrerade läkemedlet tydligt dokumenteras.

Infektioner

Kanakinumab är förenat med en ökad incidens av allvarliga infektioner. Därför måste patienterna övervakas noga för tecken och symtom på infektioner under och efter behandling med kanakinumab (se avsnitt 4.8). Läkaren ska iaktta försiktighet vid administrering av kanakinumab till patienter med infektioner, återkommande infektioner i anamnesen eller bakomliggande tillstånd, som kan predisponera dem för infektioner.

Behandling av CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Behandling med kanakinumab ska inte initieras eller fortsätta hos patienter under en pågående infektion som kräver läkarvård.

Behandling av giktarttrit

Kanakinumab ska inte administreras under pågående infektion.

Samtidig användning av kanakinumab och TNF-hämmare (tumörnekrosfaktorhämmare) rekommenderas inte, eftersom detta kan öka risken för allvarliga infektioner (se avsnitt 4.5).

Enstaka fall av ovanliga eller opportunistiska infektioner (inklusive aspergillos, atypiska mykobakteriella infektioner, herpes zoster) har rapporterats under behandling med kanakinumab. Orsakssambandet mellan kanakinumab och dessa händelser kan inte uteslutas.

Tuberkulosundersökning

Hos cirka 12 % av CAPS-patienterna som genomgick PPD-test (hudtest med renat proteinderivat) i kliniska prövningar visades ett positivt resultat vid uppföljningstest under behandling med kanakinumab, utan kliniska belägg för latent eller aktiv tuberkulosinfektion.

Det är inte känt om användning av interleukin 1-hämmare (IL 1-hämmare) som t.ex. kanakinumab ökar risken för reaktivering av tuberkulos. Före insättande av behandling, ska alla patienter utvärderas med avseende på både aktiv och latent tuberkulosinfektion. Särskilt hos vuxna patienter, rekommenderas att denna utvärdering inkluderar en detaljerad anamnes. Lämpliga screeningtester (t.ex. tuberkulintest, IGRA-test (Interferon-Gamma Release Assay) eller lungröntgen) bör göras på alla patienter (följ eventuella lokala rekommendationer). Patienterna måste övervakas noga för tecken och symtom på tuberkulos, under och efter behandling med kanakinumab. Alla patienter ska uppmanas att söka vård vid tecken eller symtom som kan tyda på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, vikttnedgång, subfebrilitet) under behandlingen med kanakinumab. I händelse av övergång från negativt till positivt PPD-test, särskilt hos högriskpatienter, kan alternativa vägar övervägas för screening för tuberkulosinfektion.

Neutropeni och leukopeni

Neutropeni (absolut antal neutrofila granulocyter [ANC] $<1,5 \times 10^9/l$) och leukopeni har observerats med läkemedel som hämmar IL-1, däribland kanakinumab. Behandling med kanakinumab bör inte påbörjas hos patienter med neutropeni och leukopeni. Det rekommenderas att antalet vita blodkroppar (WBC), inklusive antalet neutrofila granulocyter bedöms innan man inleder behandling och igen efter 1 till 2 månader. För kronisk eller upprepade behandling rekommenderas det också att bedöma antalet vita blodkroppar periodiskt under behandlingen. Om en patient blir neutropen eller leukopen, ska antalet vita blodkroppar övervakas noga och utsättande av behandlingen övervägas.

Maligniteter

Maligniteter har rapporterats hos patienter som behandlades med kanakinumab. Risken för utveckling av malignitet vid behandling med anti-interleukin (IL)-1 är okänd.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner mot kanakinumab har rapporterats. Majoriteten av dessa biverkningar var milda i svårighetsgrad. Under den kliniska utvecklingen av kanakinumab, då över 2 600 patienter deltog, rapporterades inga anafylaktoida eller anafylaktiska reaktioner som kan tillskrivas behandling med kanakinumab. Risken för svåra överkänslighetsreaktioner, vilket inte är ovanligt för injicerbara proteiner, kan emellertid inte uteslutas (se avsnitt 4.3).

Leverfunktion

Övergående och asymtomatiska fall av förhöjda värden av serumtransaminaser eller bilirubin har rapporterats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8).

Vaccinationer

Det finns inga uppgifter om risken för sekundär överföring av infektion genom levande (försvagade) vacciner hos patienter som ges kanakinumab. Därför ska inte levande vacciner ges samtidigt som kanakinumab om inte fördelarna klart överväger riskerna (se avsnitt 4.5).

Före inledandet av behandling med kanakinumab rekommenderas att vuxna och barn vid behov får alla vaccinationer, inklusive pneumokockvaccin och inaktiverat influensavaccin (se avsnitt 4.5).

Mutation i NLRP3-genen hos CAPS-patienter

Klinisk erfarenhet av patienter med CAPS utan bekräftad mutation i NLRP3-genen är begränsad.

Makrofagaktiveringssyndrom hos patienter med Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är en känd, livshotande sjukdom som kan utvecklas hos patienter med reumatiska sjukdomar, särskilt Stills sjukdom. Om MAS inträffar, eller misstänks, ska utredning och behandling påbörjas så tidigt som möjligt. Läkare ska vara uppmärksamma på symtom på infektion eller försämring av Stills sjukdom, eftersom dessa är kända utlösande faktorer för MAS. Baserat på erfarenheten från kliniska prövningar, verkar kanakinumab inte att öka förekomsten av MAS hos patienter med Stills sjukdom, men ingen definitiv slutsats kan göras.

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med Ilaris, framför allt hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA). Patienter med DRESS kan behöva sjukhusvård eftersom tillståndet kan vara livshotande. Om patienten uppvisar tecken och symtom på DRESS och en alternativ etiologi inte kan fastställas, ska Ilaris inte ges på nytt och annan behandling övervägas.

Polysorbat 80-innehåll

Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 80 per injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Patienten/vårdgivaren ska uppmanas att berätta för läkaren om de eller deras barn har några kända allergier.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella studier av interaktioner mellan kanakinumab och andra läkemedel har genomförts.

En ökad incidens av allvarliga infektioner har setts i samband med administrering av en annan IL 1-blockerare i kombination med TNF-hämmare. Samtidig användning av kanakinumab och TNF-hämmare rekommenderas inte, eftersom detta kan öka risken för allvarliga infektioner.

Uttrycket av hepatiska CYP450-enzym kan hämmas av de cytokiner som stimulerar kronisk inflammation, såsom interleukin 1-beta (IL 1-beta). CYP450-uttryck kan således gå tillbaka när potent, cytokinhämmande behandling, såsom kanakinumab, införs. Detta är kliniskt relevant för CYP450-substrat med smalt terapeutiskt index där dosen är individuellt anpassad. Vid inledande av behandling med kanakinumab hos patienter som behandlas med denna typ av läkemedel, rekommenderas att terapeutisk övervakning av effekten eller av den aktiva substanskoncentrationen utförs och den enskilda dosen av läkemedlet anpassas efter behov.

Inga data finns tillgängliga om varken effekterna av levande vacciner eller sekundär överföring av infektion via levande vacciner hos patienter som behandlas med kanakinumab. Levande vacciner ska därför inte ges samtidigt med kanakinumab om inte fördelarna klart överväger riskerna. Om vaccination med levande vacciner är indicerat efter påbörjande av behandling med kanakinumab, är rekommendationen att vänta i minst 3 månader efter den sista injektionen kanakinumab och innan nästa (se avsnitt 4.4).

Resultaten från en studie på friska vuxna individer visade att en engångsdos av kanakinumab 300 mg inte påverkade induktionen av och beståendet av ett antikroppssvar efter vaccination med influensa- eller glykosylerade proteinbaserade meningokockvaccin.

Resultaten av en 56-veckors öppen studie hos CAPS-patienter som var under 4 år visade att alla patienter, som vaccinerades med icke-levande vaccin enligt vaccinationsprogram för barn, utvecklade skyddande antikropps nivåer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Det rekommenderas att kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med kanakinumab och upp till 3 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av kanakinumab hos gravida kvinnor. Data ifrån djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för fostret/modern är okänd. Det rekommenderas därför att kvinnor som är gravida eller som önskar bli gravida behandlas först efter en grundlig nytta/riskbedömning.

Djurstudier tyder på att kanakinumab passerar placenta och kan detekteras i fostret. Inga data från människa finns tillgängliga, men eftersom kanakinumab är ett immunglobulin av G-klass (IgG1), är transplacental överföring från människa förväntad. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Emellertid rekommenderas inte administrering av levande vacciner till nyfödda barn, som utsätts för kanakinumab *in utero*, under 16 veckor efter moderns sista dos av kanakinumab före förlossningen. Det rekommenderas att kvinnor som fått kanakinumab under graviditeten instrueras att informera barnets sjukvårdspersonal innan några vaccinationer ges till det nyfödda barnet.

Amning

Det är okänt om kanakinumab utsöndras i bröstmjölkl. Det rekommenderas därför att beslut om amning under behandling med kanakinumab tas först efter en grundlig nytta/riskbedömning.

Djurstudier har visat att en murin antikropp mot murint IL 1-beta inte hade några negativa effekter på utvecklingen hos diande musungar och att antikroppen överfördes till dem (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Inga formella studier av den eventuella effekten av kanakinumab på fertiliteten hos människa har genomförts. Kanakinumab hade ingen effekt på fertilitetsparametrarna hos vit silkesapshane (*C. jacchus*). En murin antikropp mot murint IL 1-beta visade inga negativa effekter på fertiliteten hos han- eller honmus (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ilaris har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Behandling med Ilaris kan resultera i yrsel/vertigo eller asteni (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever sådana symtom under behandling med Ilaris bör vänta på att denna går över helt innan de utför uppgifter som kräver ömdöme eller motoriska färdigheter.

4.8 Biverkningar

Översikt över säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var infektioner, huvudsakligen i de övre luftvägarna. Vid långtidsbehandling sågs ingen inverkan på biverkningarnas typ eller frekvens.

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som behandlades med kanakinumab (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Opportunistiska infektioner har rapporterats hos patienter som behandlats med kanakinumab (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna anges med MedDRA organsystemklassificering. Inom varje organsystem är biverkningarna klassificerade efter frekvens, med de vanligaste först. Frekvens definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Tabell över biverkningar

MedDRA organsystem-klassificering	Indikationer: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, sJIA och giktarttrit
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive lunginflammation, bronkit, influensa, virusinfektion, sinuit, rinit, faryngit, tonsillit, nasofaryngit, infektion i övre luftvägarna) Öroninfektion Cellulit Gastroenterit Urinvägsinfektion
Vanliga	Vulvovaginal candidiasis
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel/vertigo
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Buksmäta (övre) ¹
Mindre vanliga	Gastroesofageal refluxsjukdom ²
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Reaktion på injektionsstället
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Artralgi ¹
Vanliga	Muskuloskeletal smärta ¹ Ryggvärk ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet/asteni ²
Undersökningar	
Mycket vanliga	Minskat kreatininclearance ^{1,3} Proteinuri ^{1,4} Leukopeni ^{1,5}
Vanliga	Neutropeni ⁵
Mindre vanliga	Minskat trombocytantal ⁵
¹ Vid sJIA ² Vid giktarttrit ³ Baserat på beräknat kreatininclearance och var i de flesta fallen övergående ⁴ I de flesta fall övergående spår till 1+ positiv för protein i urinen, mätt med mätsticka ⁵ Se ytterligare information nedan	

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

sJIA (poolad analys) och AOSD

Totalt 445 sJIA-patienter i åldern 2 till <20 år fick kanakinumab i kliniska studier, inklusive 321 patienter i åldern 2 till <12 år, 88 patienter i åldern 12 till <16 år och 36 patienter i åldern 16 till <20 år. En poolad säkerhetsanalys av alla sJIA-patienter visade att i en undergrupp av unga vuxna sJIA-patienter i åldrarna 16 till <20 år, överensstämde säkerhetsprofilen för kanakinumab med vad som observerades hos sJIA-patienter yngre än 16 år. Säkerhetsprofilen för kanakinumab hos AOSD-patienter i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (GDE01T) hos 36 vuxna patienter (i åldrarna 22 till 70 år) var liknande den som observerades hos sJIA-patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Långtidsdata och avvikande laboratorievärden hos patienter med CAPS

Under kliniska prövningar med kanakinumab på CAPS-patienter ökade medelvärdena för hemoglobin medan medelvärdena för vita blodkroppar, neutrofila granulocyter och trombocyter minskade.

Förhöjda transaminasvärden har observerats i sällsynta fall hos CAPS-patienter.

Asymtomatiska och lätta förhöjningar av serumbilirubin har observerats hos CAPS-patienter som behandlats med Ilaris, utan samtidiga förhöjningar av transaminasvärdena.

I öppna långtidsstudier med dosökning rapporterades flera fall av infektioner (gastroenterit, luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion), kräkningar och yrsel i de grupper som fick 600 mg eller 8 mg/kg än i övriga dosgrupper.

Laboratorieavvikelser hos TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-patienter

Neutrofiler

Även om minskningar i neutrofilantal av $\geq$ grad 2 inträffade hos 6,5 % av patienterna (vanliga) och minskningar av grad 1 inträffade hos 9,5 % av patienterna, var minskningarna i allmänhet övergående och neutropenirelaterade infektioner har inte identifierats som en biverkning.

Trombocyter

Även om minskning av trombocyter ($\geq$ grad 2) inträffade hos 0,6 % av patienterna, har blödning inte identifierats som en biverkning. Lätt och övergående minskning av grad 1 i trombocytantal inträffade hos 15,9 % av patienterna utan några associerade blödningsbiverkningar.

Avvikande laboratorievärden hos patienter med sJIA

Hematologi

I det övergripande sJIA-programmet, rapporterades övergående, minskat antal vita blodkroppar (WBC) $\leq 0,8 \times$ LLN hos 33 patienter (16,5 %).

I den totala sJIA-programmet, rapporterades övergående minskningar i absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) till mindre än $1 \times 10^9/l$ hos 12 patienter (6,0 %).

I det övergripande sJIA-programmet, observerades övergående minskningar av trombocytantalet ($<LLN$) hos 19 patienter (9,5 %).

ALAT/ASAT

I det övergripande sJIA-programmet, rapporterades högt ALAT och/eller ASAT $>3 \times$ övre gränsen för normalvärdet (ULN) hos 19 patienter (9,5 %).

Avvikande laboratorievärden hos patienter med giktartrit

Hematologi

Sänkt antal leukocyter $\leq 0,8 \times$ undre gränsen för normalvärdet (LLN) rapporterades hos 6,7 % av de patienter som behandlades med kanakinumab jämfört med hos 1,4 % av dem som behandlades med triamcinolonacetamid. Sänkt absolut antal neutrofiler (ANC) till under $1 \times 10^9/l$ rapporterades hos 2 % av patienterna i de jämförande prövningarna. Enstaka fall med ANC $<0,5 \times 10^9/l$ observerades även (se avsnitt 4.4).

Lätt ($<LLN$ och $>75 \times 10^9/l$) och övergående sänkning av antalet trombocyter observerades med högre incidens (12,7 %) för kanakinumab i de aktivt kontrollerade kliniska studierna jämfört med för jämförelseläkemedlet (7,7 %) hos patienter med giktartrit.

Urinsyra

Övergående ökning av urinsyranivån (0,7 mg/dl vid 12 veckor och 0,5 mg/dl vid 24 veckor) observerades efter behandling med kanakinumab i jämförande prövningar vid giktartrit. I en annan studie sågs inga ökning av urinsyrahalten hos patienter som började med uratsänkande behandling (ULT). Inga urinsyraökningar sågs i populationen utan giktartrit vid de kliniska prövningarna (se avsnitt 5.1).

ALAT/ASAT

Ökningar av genomsnitts- och medianvärden för alanintransaminas (ALAT) om 3,0 U/l respektive 2,0 U/l och i aspartattransaminas (ASAT) om 2,7 U/l respektive 2,0 U/l från baslinjen till studiens slut sågs i de grupper som behandlades med kanakinumab i jämförelse med de grupper som behandlades

med triamcinolonacetonid. Incidensen av kliniskt signifikanta förändringar (≥ 3 x övre normalgränsen) var större för de patienter som behandlades med triamcinolonacetonid (2,5 % för både ASAT och ALAT) jämfört med för de patienter som behandlades med kanakinumab (1,6 % för ALAT och 0,8 % för ASAT).

Triglycerider

I aktivt kontrollerade prövningar av giktarttrit sågs en genomsnittlig ökning av triglyceridvärdet på 33,5 mg/dl hos patienterna som behandlades med kanakinumab, jämfört med en blygsam sänkning på -3,1 mg/dl vid triamcinolonacetonid-behandling. Incidensen av patienter med förhöjda triglycerider som låg >5 x övre gränsen för normalvärdet (ULN) var 2,4 % med kanakinumab och 0,7 % med triamcinolonacetonid. Den kliniska signifikansen av denna observation är oklar.

Långtidsdata från observationsstudie

Totalt 243 CAPS-patienter (85 pediatrika patienter i åldern ≥ 2 till ≤ 17 år och 158 vuxna patienter i åldern ≥ 18 år) behandlades med kanakinumab i rutinmässig, klinisk praxis i en långsiktig registerstudie (medelvärde 3,8 år av behandling med kanakinumab). Säkerhetsprofilen för kanakinumab som observerades efter långtidsbehandling under denna förutsättning, överensstämde med vad som observerats i interventionsstudier med CAPS-patienter.

Pediatrik population

Interventionsstudierna omfattade 80 barn (2–17 år gamla) med CAPS, som fick kanakinumab. Totalt sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i säkerhets- och tolerabilitetsprofilen för kanakinumab hos pediatrika patienter, jämfört med hos den totala CAPS-populationen (bestående av vuxna och barn, N=211), inräknat total frekvens av och svårighetsgrad hos infektiösa episoder. Infektion i övre luftvägarna var den oftast rapporterade infektionen.

Dessutom utvärderades 6 barn som var under 2 år i en liten, öppen klinisk studie. Säkerhetsprofilen för kanakinumab verkade jämförbar med den hos patienter i åldrarna 2 år och äldre.

Etthundratvå patienter med TRAPS, HIDS/MKD och FMF (2-17 års ålder) fick kanakinumab i en 16-veckors studie. Sammantaget fanns det inga kliniskt betydelsefulla skillnader i säkerhet och tolerabilitet av kanakinumab hos barn jämfört med den totala populationen.

Äldre population

Ingen signifikant skillnad i säkerhetsprofilen har observerats hos patienter ≥ 65 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Rapporterad erfarenhet av överdosering är begränsad. I tidiga kliniska studier, fick patienter och friska försökspersoner doser ända upp till 10 mg/kg, intravenöst eller subkutant, utan tecken på toxicitet.

I fall av överdosering rekommenderas att patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling inleds omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod L04AC08.

Verkningsmekanism

Kanakinumab är en human monoklonal antikropp mot humant interleukin 1-beta (IL 1-beta) av IgG1/κ-isotyp. Kanakinumab binds med hög affinitet specifikt till humant IL 1-beta och neutraliserar bioaktiviteten av humant IL 1-beta genom blockering av dess interaktion med IL 1-receptorer. Därigenom förhindras IL 1-betainducerad genaktivering och produktion av inflammatoriska mediatorer.

Farmakodynamisk effekt

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD och FMF

I kliniska studier har CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-patienter med okontrollerad överproduktion av IL 1-beta visat en snabb och ihållande respons på behandlingen med kanakinumab, dvs. laboratorieparametrar såsom högt C-reaktivt protein (CRP) och serumamyloid A (SAA), högt neutrofil- och trombocytvärde, och leukocytos återgick snabbt till normala nivåer.

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Stills sjukdom hos vuxna och systemisk juvenil idiopatisk artrit är allvarliga autoinflammatoriska sjukdomar, som drivs av medfödd immunitet via pro-inflammatoriska cytokiner, varav en viktig är IL 1-beta.

Gemensamt för sJIA och AOSD är feber, hudutslag, hepatosplenomegali, lymfadenopati, polyserosit och artrit. Behandling med kanakinumab resulterade i en snabb och bestående förbättring av såväl de artikulära som de systemiska egenskaperna hos sJIA, med en betydande minskning av antalet inflammerade leder, snabb vikande feber och minskning av akutfasreaktanter i flertalet av patienterna (se Klinisk effekt och säkerhet).

Giktartit

En giktartitattack orsakas av uratkristaller (mononatriumuratmonohydrat) i leder och omgivande vävnad, som utlöser residenta makrofager att producera IL 1-beta via "NALP3-inflammasom"-komplexet. Aktivisering av makrofager och samtidig överproduktion av IL 1-beta resulterar i en akut smärtsam inflammatorisk reaktion. Andra aktivatorer av det naturliga immunsystemet, som t.ex. endogena agonister till toll-liknande receptorer, kan bidra till IL 1-beta-genens transaktivering och initiera en giktartitattack. Efter behandling med kanakinumab går inflammationsmarkörerna CRP och SAA och tecknen på akut inflammation (smärta, svullnad, rodnad) snabbt tillbaka i den drabbade leden.

Klinisk effekt och säkerhet

CAPS

Kanakinumabs effekt och säkerhet har visats hos totalt 211 vuxna och pediatrika patienter med varierande svårighetsgrad av sjukdomen och olika CAPS-fenotyper (inklusive FCAS/FCU, MWS och NOMID/CINCA). Endast patienter med bekräftad NLRP3-mutation ingick i den pivotala studien.

I fas I/II-studien inträdde effekten av kanakinumab snabbt, och symtomen försvann eller förbättrades kliniskt signifikant inom en dag efter doseringen. Laboratorieparametrarna, såsom högt CRP och SAA, höga neutrofil- och trombocytvärden, normaliserades snabbt inom några dagar efter injiceringen av kanakinumab.

Den pivotala studien bestod av en 48-veckors, multicenterstudie i tre delar, dvs. en 8-veckors, öppen period (Del I), en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad utsättningsperiod om 24 veckor

(Del II) samt därefter en 16-veckors, öppen period (Del III). Syftet med studien var att bedöma kanakinumabs effekt, säkerhet och tolerabilitet (150 mg eller 2 mg/kg var 8:e vecka) hos patienter med CAPS.

- Del I: En komplett klinisk respons på kanakinumab och respons på biomarkörer (definierat som en kombination av läkarens globala bedömning av den autoinflammatoriska aktiviteten och hudsjukdomen som $\leq$ minimal och CRP- eller SAA-värden om <10 mg/l) sågs hos 97 % av patienterna inom 7 dagar efter insättande av behandlingen. Signifikanta förbättringar sågs enligt läkarens kliniska bedömning av den autoinflammatoriska sjukdomsaktiviteten: global bedömning av den autoinflammatoriska sjukdomsaktiviteten, bedömning av hudsjukdomen (urtikariautslag), artralgi, myalgi, huvudvärk/migrän, konjunktivit, trötthet/sjukdomskänsla, bedömning av andra relaterade symtom samt patientens bedömning av symtomen.
- Del II: Under utsättningsperioden i den pivotala studien definierades primär effektvariabel som andelen patienter med återfall/uppblossande av sjukdomen. Inga (0 %) av de patienter som randomiserades till kanakinumab upplevde att sjukdomen blossade upp igen, jämfört med 81 % av dem som randomiserades till placebo.
- Del III: De patienter som fick placebo under Del II och som upplevde att sjukdomen blossade upp igen återfick och bibehöll klinisk och serologisk respons efter inträdet i den öppna, utvidgade delen med kanakinumab.

Tabell 2 Översiktstabell över effekten i fas III-prövning, den pivotala placebokontrollerade utsättningsperioden (Del II)

Fas III-prövning, den pivotala placebokontrollerade utsättningsperioden (Del II)			
	Kanakinumab N=15 n (%)	Placebo N=16 n (%)	p-värde
Primär effektvariabel (uppblossande av sjukdomen)			
Andel patienter med uppblossande sjukdom i Del II	0 (0 %)	13 (81 %)	<0,001
Inflammatoriska markörer*			
C-reaktivt protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	<0,001
Serumamyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* Medelförändring (medianförändring) från start av Del II			

Två öppna okontrollerade långtidsstudier i fas III har utförts. Den ena studien omfattade säkerhet, tolerabilitet och effekt av kanakinumab hos patienter med CAPS. Total behandlingstid varierade från 6 månader till 2 år. Den andra var en öppen studie av kanakinumab för att undersöka effekt och säkerhet hos japanska CAPS-patienter under 24 veckor, med en förlängning upp till 48 veckor. Det primära syftet var att bedöma andelen patienter som var recidivfria vecka 24, även omfattande de patienter vars dos hade höjts.

I den sammanslagna effektanalysen för dessa två studier uppnådde 65,6 % av de patienter som inte tidigare hade behandlats med kanakinumab komplett respons på 150 mg eller 2 mg/kg, medan 85,2 % av patienterna uppnådde komplett respons oavsett dos. Av de patienter som behandlades med 600 mg eller 8 mg/kg (eller ännu högre) uppnådde 43,8 % komplett respons. Färre patienter i åldersgruppen 2 till <4 år uppnådde komplett respons (57,1 %) än äldre pediatrika och vuxna patienter. Hos 89,3 % av patienterna med komplett respons kvarstod denna utan återfall.

Erfarenheter från enskilda patienter som uppnådde komplett respons efter dosökning till 600 mg (8 mg/kg) var 8:e vecka tyder på att högre dos kan vara en fördel för patienter som inte uppnår komplett respons eller inte bibehåller komplett respons med de rekommenderade doserna (150 mg

eller 2 mg/kg för patienter ≥ 15 kg och ≤ 40 kg). Dosökning användes oftare till patienter i åldern 2 till <4 år och till patienter med symtom på NOMID/CINCA än till patienter med FCAS eller MWS.

En registerstudie genomfördes under 6 år för att ge uppgifter om den långsiktiga säkerheten och effekten av behandling med kanakinumab hos pediatrika och vuxna CAPS-patienter i rutinmässig, klinisk praxis. I studien ingick 243 CAPS-patienter (inklusive 85 patienter yngre än 18 år). Sjukdomsaktivitet bedömdes som frånvarande eller mild/måttlig hos mer än 90 % av patienterna vid alla tidpunkter efter studiestart och medianvärdet av serologiska markörer för inflammation (CRP och SAA) var normalt (<10 mg/liter) vid alla tidpunkter efter studiestart. Även om cirka 22 % av patienterna som fick kanakinumab krävde en dosjustering, avbröt endast en liten andel av patienterna (1,2 %) behandling med kanakinumab på grund av brist på terapeutisk effekt.

Pediatrik population

I CAPS-prövningarna med kanakinumab deltog totalt 80 barn i åldrarna 2–17 år (cirka hälften av dem behandlades på basis av mg/kg). Totalt sett sågs inga kliniskt betydelsefulla skillnader i kanakinumabs effekt-, säkerhets- och tolerabilitetsprofil hos pediatrika patienter jämfört med hos den totala CAPS-populationen. Hos majoriteten av de pediatrika patienterna uppnåddes förbättring av kliniska symtom och objektiva inflammationsmarkörer (t.ex. SAA och CRP).

En 56-veckors, öppen studie genomfördes för att utvärdera effekt, säkerhet och tolerabilitet av kanakinumab hos pediatrika CAPS-patienter ≤ 4 år. Sjutton patienter (varav 6 patienter yngre än 2 år) utvärderades med hjälp av viktbaseerade startdoser av 2-8 mg/kg. Studien utvärderade också effekten av kanakinumab på utvecklingen av antikroppar mot vanliga barnvacciner. Inga skillnader i säkerhet och effekt observerades hos patienter under 2 år jämfört med patienter i åldern 2 år och äldre. Alla patienter som fick icke-levande vaccin enligt vaccinationsprogram för barn (N=7) utvecklade skyddande antikroppsnivåer.

TRAPS, HIDS/MKD och FMF

Effekten och säkerheten av kanakinumab för behandling av TRAPS, HIDS/MKD och FMF har visats i en enda, pivotal, fas III-studie i fyra delar (N2301), som består av tre separata sjukdomsgrupper.

- Del I: Patienter i varje sjukdomsgrupp i åldern 2 år och äldre, gick in i en 12-veckors screeningperiod under vilken de utvärderades för uppkomsten av sjukdomsskov.
- Del II: Patienter med debuterande uppblossning ("flare") randomiserades till en 16-veckors dubbelblind, placebokontrollerad behandlingsperiod under vilken de fick antingen 150 mg kanakinumab (2 mg/kg för patienter med kroppsvikt ≤ 40 kg) subkutant eller placebo var fjärde vecka. Patienter >28 dagar men <2 år tilläts gå med i studien direkt i en öppen arm i del II, som icke-randomiserade patienter (och uteslöts från den primära effektanalysen).
- Del III: Patienter som avslutade 16 veckors behandling och klassificerades som att de svarade på behandlingen, randomiserades om till en 24-veckors, dubbelblind utsättningsperiod under vilken de fick kanakinumab 150 mg (2 mg/kg för patienter ≤ 40 kg) subkutant eller placebo var åttonde vecka.
- Del IV: Alla patienter i del III som behandlats med kanakinumab var kvalificerade att inleda en förlängningsfas med en 72-veckors öppen behandling.

Totalt 185 patienter i åldern 28 dagar och äldre inkluderades och totalt 181 patienter i åldern 2 år och äldre randomiserades i del II av studien.

Det primära effektmåttet i den randomiserade behandlingsperioden (del II), var andelen som svarade på behandlingen inom varje grupp, som hade utläkning av deras initiala sjukdomsskov vid dag 15 och som inte hade en ny uppblossning under resten av den 16-veckors långa behandlingsperioden (definierad som fullständigt svar). Utläkning av initialt sjukdomsskov (sjukdomsskov vid tidpunkten för randomisering) definierades som att ha ett värde på sjukdomsaktivitet, Physician Global Assessment (PGA), <2 ("minimal eller ingen sjukdom") och CRP inom normalområdet (≤ 10 mg/l) eller minskning ≥ 70 % från behandlingsstart. En ny uppblossning definierades som ett PGA-värde ≥ 2 ("mild, måttlig eller svår sjukdom") och CRP ≥ 30 mg/l. I sekundära effektmått, alla baserade på resultat efter vecka 16 (slutet av del II), ingick andelen patienter som uppnådde ett PGA-värde <2 ,

andelen patienter med serologisk remission (definierat som CRP ≤ 10 mg/l) och andelen patienter med en normaliserad SAA-nivå (definierat som SAA ≤ 10 mg/l).

För det primära effektmåttet var kanakinumab bättre än placebo för alla tre sjukdomsgrupperna. Kanakinumab visade också bättre effekt jämfört med placebo för det sekundära effektmåttet med PGA-värde < 2 och CRP ≤ 10 mg/l i alla tre grupperna. Högre andelar av patienterna hade normaliserat SAA (≤ 10 mg/l) vid vecka 16 med behandling med kanakinumab jämfört med placebo i alla tre grupperna, med en statistiskt signifikant skillnad observerad hos TRAPS-patienter (se tabell 3 med studieresultat nedan).

Tabell 3 Översiktstabell över effekten i fas III-studien; den pivotala, randomiserade, placebokontrollerade behandlingsperioden (del II)

Fas III-studien; den pivotala, randomiserade, placebokontrollerade behandlingsperioden (del II)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-värde
Primärt effektmått (sjukdomsskov) – Andel av patienter som hade tecken på utläkning av sjukdomsskov på dag 15 och inte hade en ny uppblossning under resten av den 16-veckor långa behandlingsperioden			
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)	$0,0050^*$
Sekundära effektmått (sjukdoms- och inflammatoriska markörer)			
Physician Global Assessment < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	$< 0,0001^{**}$
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	$0,0006^{**}$
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	$0,0028^{**}$
C-reaktivt 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)	$0,0149^{**}$
Serumamyloid 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=antal som svarar på behandlingen; N=antal utvärderbara patienter			
* Indikerar statistisk signifikans (ensidig) på 0,025-nivån, baserad på Fishers exakta test			
** Indikerar statistisk signifikans (ensidig) på 0,025-nivån, baserad på logistisk regressionsmodell med PGA, CRP respektive SAA i behandlingsgrupp och vid behandlingsstart, som förklaringsvariabler för varje grupp			

Upptitrering

I del II av studien fick patienter som behandlats med kanakinumab och som hade ihållande sjukdomsaktivitet, ytterligare en dos på 150 mg (eller 2 mg/kg för patienter ≤ 40 kg) inom den första månaden. Denna ytterligare dos kunde tillhandahållas så tidigt som 7 dagar efter den första behandlingsdosen. Alla upptitrerade patienter stod kvar på en ökad dos på 300 mg (eller 4 mg/kg för patienter ≤ 40 kg) var fjärde vecka.

I en undersökande analys av det primära effektmåttet konstaterades att patienter med ett otillräckligt svar efter den första dosen, som fick en upptitrering inom den första månaden till en dos på 300 mg (eller 4 mg/kg) var fjärde vecka, hade en ytterligare förbättring av kontrollen av uppblossning, minskad sjukdomsaktivitet och normalisering av CRP- och SAA-nivåer.

Pediatriska patienter:

Två icke-randomiserade HIDS-/MKD-patienter i åldern > 28 dagar, men < 2 år inkluderades i studien och fick kanakinumab. En patient hade utläkning av initialt sjukdomsskov dag 15 efter att ha fått en

enda dos av kanakinumab 2 mg/kg, men avbröt behandlingen efter den första dosen på grund av allvarliga biverkningar (pancytopeni och leversvikt). Denna patient föredrogs vid studiestart med en anamnes av immunologisk trombocytopen purpura och en aktiv sjukdom med onormal leverfunktion. Den andra patienten fick en startdos av kanakinumab 2 mg/kg och en tilläggsdos av 2 mg/kg vid vecka 3 och titrerades upp vid vecka 5 för att få en dos om 4 mg/kg, givet var fjärde vecka tills i slutet av del II av studien. Utläkning av skov uppnåddes vid vecka 5 och patienten hade inte upplevt någon ny uppblossning i slutet av del II av studien (vecka 16).

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

sJIA

Effekten av kanakinumab för behandling av aktiv sJIA bedömdes i två pivotala fas III-studier (G2305 och G2301). De rekryterade patienterna var i åldern 2 till <20 år (medelålder 8,5 år och genomsnittlig sjukdomsperiod på 3,5 år vid baslinje) och hade aktiv sjukdom definierad som ≥ 2 leder med aktiv artrit, feber och förhöjt CRP.

Studie G2305

Studie G2305 var en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, 4-veckors studie för att bedöma den kortsiktiga effekten av kanakinumab hos 84 patienter, randomiserade till behandling med en singeldos 4 mg/kg (upp till 300 mg) kanakinumab eller placebo. Det primära målet var andelen patienter vid dag 15 som uppnådde minst 30 % förbättring i det pediatrika, American College of Rheumatology (ACR) responskriteriet anpassat för att inkludera frånvaro av feber. Behandling med kanakinumab förbättrade alla pediatrika ACR-poäng jämfört med placebo på dag 15 och 29 (tabell 4).

Tabell 4 Pediatrik ACR-respons och sjukdomsstatus på dagarna 15 och 29

1)		2) Dag 15				3) Dag 29			
4)		5) Kanakinuma b		7) Placebo 8) N=41		9) Kanakinum ab		11) Placebo 12) N=41	
		6) N=43				10) N=43			
13)	ACR30	14)	84 %	15)	10 %	16)	81 %	17)	10 %
18)	ACR50	19)	67 %	20)	5 %	21)	79 %	22)	5 %
23)	ACR70	24)	61 %	25)	2 %	26)	67 %	27)	2 %
28)	ACR90	29)	42 %	30)	0 %	31)	47 %	32)	2 %
33)	ACR100	34)	33 %	35)	0 %	36)	33 %	37)	2 %
38)	Inaktiv sjukdom	39)	33 %	40)	0 %	41)	30 %	42)	0 %
43)	Behandlingsskillnaden för alla ACR-poäng var signifikant (p<0.0001)								

Resultat för de delar av det anpassade, pediatrika ACR som inkluderade systematiska och artroskomponenter, överensstämde med de övergripande ACR-resultaten. På dag 15, var medianförändringen från baslinje av antalet leder med aktiv artrit och begränsat rörelseomfång 67 % respektive 73 % för kanakinumab (N=43), jämfört med en medianförändring på 0 % respektive 0 % för placebo (N=41). Den genomsnittliga förändringen i patientens smärtpoäng (0-100 mm visuell analog skala) vid dag 15 var 50,0 mm för kanakinumab (N=43), jämfört med 4,5 mm för placebo (N=25). Den genomsnittliga förändringen av smärtan hos patienter behandlade med kanakinumab var på samma nivå dag 29.

Studie G2301

Studie G2301 var en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad utsättningsstudie av skovförebyggande med kanakinumab. Studien bestod av två delar med två oberoende primära effektmått (lyckad steroidnedtrappning och tid till skov). I del I (öppen) inkluderades 177 patienter som fick 4 mg/kg (upp till 300 mg) kanakinumab givet var 4:e vecka i upp till 32 veckor. Patienter i del II (dubbelblind) fick antingen kanakinumab 4 mg/kg eller placebo var 4:e vecka tills 37 skov inträffat.

Nedtrappning av kortikosteroidanvändning:

Av de totalt 128 patienter som deltog i del I och tar kortikosteroider, försökte 92 nedtrappning av kortikosteroiddosen. Femtiosju (62 %) av de 92 patienter som försökte nedtrappning lyckades med nedtrappning av deras kortikosteroiddos och 42 (46 %) slutade med kortikosteroider.

Tid för att få skov:

Av de patienter som tar kanakinumab i del II hade en 64 % minskad risk för ett skov jämfört med placebogruppen (hazard ratio på 0,36, 95 % CI: 0,17 till 0,75, $p=0,0032$). Sextiotre av de 100 patienter som deltog i del II, oavsett om de tilldelats placebo eller kanakinumab, fick inget skov under observationsperioden (upp till maximalt 80 veckor).

Hälsorelaterat utfall och livskvalitetsmått i studierna G2305 och G2301

Behandling med kanakinumab gav kliniskt relevanta förbättringar i patienternas fysiska funktion och livskvalitet. I studien G2305, var förbättringen i poäng enligt Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ) enligt minstakvadratmetoden 0,69 för kanakinumab jämfört med placebo. Detta motsvarar 3,6 gånger den minsta kliniskt betydelsefulla skillnaden på 0,19 ($p=0,0002$). Medianförbättringen från baslinje till slutet av del I av studien G2301 var 0,88 (79 %). Statistiskt signifikanta förbättringar i poäng enligt frågeformuläret Child Health Questionnaire-PF50, rapporterades för kanakinumab jämfört med placebo i studien G2305 (fysiskt välbefinnande $p=0,0012$; psykosocialt välbefinnande $p=0,0017$).

Analys av poolade effektdata

Data från de första 12 veckorna av behandling med kanakinumab från studier G2305, G2301 och förlängningsstudien slogs samman för att bedöma bibehållen effekt. Dessa data visade liknande förbättringar från baslinje till vecka 12 i de anpassade pediatrika ACR-svaren och dess delar till dem som observerats i placebokontrollerade studien (G2305). Vid vecka 12, var de anpassade pediatrika svaren ACR30, 50, 70, 90 och 100: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % respektive 30 %, och 28 % av patienterna hade inaktiv sjukdom ($N=178$).

Även om det hittills endast finns begränsade data från kliniska studier, tyder dessa på att patienter som inte svarat på tocilizumab eller anakinra kan svara på behandling med kanakinumab.

Studie G2301E1

Effekten som observerades i studierna G2305 och G2301 bibehölls i den öppna förlängningsstudien G2301E1. Av de 270 sJIA-patienterna i studien hade 147 patienter fått behandling med kanakinumab i studierna G2305 eller G2301 (kohort I) och 123 patienter var kanakinumabnaiva patienter (kohort II). Patienter i kohort I behandlades under en medianperiod på 3,2 år (upp till 5,2 år) och patienter i kohort II behandlades under en medianperiod på 1,8 år (upp till 2,8 år). I förlängningsstudien fick alla patienter kanakinumab 4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg) var fjärde vecka. I båda kohorterna tilläts patienter som var välkontrollerade responders (i efterhand definierat som anpassat, pediatrikt ACR ≥ 90) och som inte behövde en samtidig behandling med en kortikosteroid, att reducera sin kanakinumabdosis till 2 mg/kg var fjärde vecka (62/270; 23 %).

Studie G2306

Studie G2306 var en öppen studie för att bedöma bibehållande av behandlingssvaret med dosreduktion (2 mg/kg var 4:e vecka) av kanakinumab eller förlängning av dosintervallet (4 mg/kg var 8:e vecka) hos sJIA-patienter som fick kanakinumab 4 mg/kg var 4:e vecka. Sjuttiofem patienter i åldrarna 2 till 22 år som bibehöll inaktiv sjukdomsstatus under minst 6 månader i följd (klinisk remission) med kanakinumab som monoterapi, inklusive patienter som kunde bibehålla inaktiv sjukdomsstatus vid avbrytande av samtidig behandling med kortikosteroid och/eller metotrexat i minst 4 veckor, randomiserades för att få kanakinumab 2 mg/kg var 4:e vecka ($N=38$) eller kanakinumab 4 mg/kg var 8:e vecka ($N=37$). Efter 24 veckor kunde 71 % (27/38) av patienterna, som fick den reducerade dosen (2 mg/kg var 4:e vecka) och 84 % (31/37) av patienterna som fick det långvariga doseringsintervallet (4 mg/kg var 8:e vecka) bibehålla inaktiv sjukdomsstatus i 6 månader. Av patienterna i klinisk remission som fortsatte med ytterligare dosreduktion (1 mg/kg var 4:e vecka) eller förlängning av dosintervallet (4 mg/kg var 12:e vecka), kunde 93 % (26/28) respektive 91 % (30/33) av patienterna bibehålla inaktiv sjukdomsstatus i 6 månader. Patienter som bibehöll inaktiv sjukdomsstatus i

ytterligare 6 månader vid denna lägsta dosbehandling fick sluta med kanakinumab. Sammantaget kunde 33 % (25/75) av patienterna som randomiserades till armen för dosreduktion eller förlängt dosintervall, avbryta behandlingen med kanakinumab och bibehålla inaktiv sjukdomsstatus i 6 månader. Graden av biverkningar i båda behandlingsarmarna var liknande den som sågs hos patienter behandlade med kanakinumab 4 mg/kg var 4:e vecka.

AOSD

Effekten av kanakinumab 4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg) administrerad var fjärde vecka hos AOSD-patienter i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos 36 patienter (22 till 70 år) var jämförbar med den som observerades hos sJIA-patienter. I studie GDE01T visade en högre andel patienter (12/18; 66,7 %) i kanakinumabgruppen än i placebogruppen (7/17; 41,2 %) en förbättring från behandlingsstart i Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) på >1,2 vid vecka 12, vilket inte nådde statistisk signifikans (oddskvot 2,86; behandlingsskillnad [%] 25,49 [95 % CI: 9,43; 55,80]). Vid vecka 4 hade 7 av 18 patienter (38,9 %) som behandlats med kanakinumab redan uppnått DAS28-ESR-remission jämfört med 2 av 17 patienter (11,8 %) på placebo. Dessa data överensstämmer med resultaten från en poolad effektanalys på 418 sJIA-patienter som visade att effekten av kanakinumab hos en undergrupp av sJIA-patienter i åldrarna 16 till <20 år (n=34) var förenlig med effekten som observerades hos patienter yngre än 16 år (n=384).

Giktarttrit

Effekten av kanakinumab för behandling av giktarttritattacker har visats i två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade multicenterstudier av patienter med frekventa attacker av giktarttrit (≥ 3 attacker under de senaste 12 månaderna) som inte kunde använda NSAID eller kolkicin (på grund av kontraindikationer, intolerans eller dålig effekt). Studierna pågick under 12 veckor med en dubbelblind förlängning om 12 veckor. Totalt 225 patienter behandlades med kanakinumab 150 mg subkutant och 229 patienter behandlades med triamcinolonacetamid (TA) 40 mg intramuskulärt vid studiestarten och därefter vid nya attacker. Det genomsnittliga antalet giktarttritattacker under de senaste 12 månaderna uppgick till 6,5. Över 85 % av patienterna hade samsjuklighet, inklusive högt blodtryck (60 %), diabetes (15 %), ischemisk hjärtsjukdom (12 %), och kronisk njursjukdom, steg ≥ 3 (25 %). Ungefär en tredjedel av patienterna inkluderade (76 [33,8 %] i kanakinumabgruppen och 84 [36,7 %] i triamcinolonacetamidgruppen) hade dokumenterad oförmåga (intolerans, kontraindikation eller bristande respons) att använda både NSAID och kolkicin. Samtidig behandling med uratsänkande terapi (ULT) rapporterades av 42 % av patienterna vid påbörjan av studien.

Övriga primära effektvariabler var: (i) giktarttritens smärtintensitet (visuell analog skala, VAS) 72 timmar efter dosen, och (ii) tid till första nästa giktarttritattack.

För den totala studiepopulationen, var smärtans intensitet statistiskt signifikant lägre med kanakinumab 150 mg än med triamcinolonacetamid vid 72 timmar. Kanakinumab minskade också risken för efterföljande attacker (se tabell 5).

Effektnsultatet hos patienter som inte kunde använda varken NSAID eller kolkicin och som stod på ULT, sviktade på ULT eller hade en kontraindikation mot ULT (N=101) stämde överens med resultaten för den totala studiepopulationen med en statistiskt signifikant skillnad jämfört med triamcinolonacetamid i smärtintensitet vid 72 timmar (10,2 mm, $p=0,0208$) och i minskad risk för efterföljande attacker (riskkvot (hazard ratio) 0,39, $p=0,0047$ vid 24 veckor).

Effektdata för en mer långtgående undergrupp begränsad till nuvarande användare av ULT (N=62) presenteras i tabell 5. Behandling med kanakinumab inducerade en minskning av smärta och minskade risken för efterföljande attacker hos patienter, som använder ULT och inte kan använda både NSAID och kolkicin. Detta även om den observerade behandlingsskillnaden jämfört med triamcinolonacetamid var mindre uttalad än hos den totala studiepopulationen.

Table 5 Effekt för den totala studiepopulationen och i en undergrupp av patienter som för närvarande använder ULT och inte kan använda både NSAID och kolkicin

Effektmått	Total studiepopulation; N=454	Oförmögen att använda både NSAID och kolkicin; behandlas med ULT N=62
Behandling av giktarttritattacker, mätt med smärtintensitet (VAS) vid 72 timmar		
Uppskattad skillnad mot triamcinolonacetamid (minsta kvadratmetoden)	-10,7	-3,8
CI	(-15,4; -6,0)	(-16,7; 9,1)
p-värde, 1-sidig	p<0,0001*	p=0,2798
Riskreduktion av efterföljande giktarttritattacker, mätt som tid till första nya uppblossning (flare) (24 veckor)		
Riskkvot (hazard ratio) till triamcinolonacetamid	0,44	0,71
CI	(0,32; 0,60)	(0,29; 1,77)
p-värde, 1-sidig	p<0,0001*	p=0,2337
* Anger signifikant p-värde ≤0,025		

Säkerhetsresultaten visade en ökad incidens av biverkningar för kanakinumab jämfört med triamcinolonacetamid, där 66 % jämfört med 53 % av patienterna rapporterar eventuella biverkningar och 20 % jämfört med 10 % av patienterna rapporterar en infektion som biverkning under 24 veckor.

Äldre population

Totalt sett var effekt, säkerhet och tolerabilitet för kanakinumab hos äldre patienter ≥65 år jämförbara med för patienter <65 år.

Patienter som står på uratsänkande behandling (ULT)

Kanakinumab har utan risk administrerats tillsammans med ULT i kliniska prövningar. I den totala studiepopulationen hade patienterna på ULT en mindre uttalad behandlingsskillnad i både smärtlindring och minskning av risken för senare giktarttritattacker attacker, jämfört med patienter som inte får ULT.

Immunogenicitet

Antikroppar mot kanakinumab observerades hos omkring 1,5 %, 3 % och 2 % av CAPS-, sJIA- respektive giktarttritpatienterna som behandlades med kanakinumab. Inga neutraliserande antikroppar upptäcktes. Ingen uppenbar korrelation mellan antikroppsproduktion och kliniskt svar eller biverkningar observerades.

Inga antikroppar mot kanakinumab har observerats hos TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-patienter, som behandlats med doser på 150 mg och 300 mg under 16 veckors behandling. Vid AOSD observerades inte heller några antikroppar mot kanakinumab.

Detekteringen av ett immunsvar är mycket beroende av känsligheten och specificiteten hos analysen och testförhållandena. På grund av detta kan en jämförelse av förekomsten av antikroppar mot kanakinumab med förekomsten av antikroppar mot andra produkter därför vara missvisande.

Pediatrisk population

Innehavaren av godkännandet för försäljning har genomfört fyra pediatrika prövningsprogram för kanakinumab (för CAPS, sJIA, FMF – HIDS/MKD respektive TRAPS). Denna produktinformation har uppdaterats för att inkludera resultat från studier med kanakinumab i den pediatrika populationen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för kanakinumab, för alla grupper av den pediatrika populationen för giktartit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

CAPS

Absorption

Maximal serumkoncentration ($C_{\max}$) av kanakinumab uppnåddes cirka 7 dagar efter en subkutan engångsadministrering av 150 mg hos vuxna CAPS-patienter. Den genomsnittliga, terminala halveringstiden var 26 dagar. Genomsnittsvärden för $C_{\max}$ och area under kurvan extrapolerad till oändlighet (AUC_{inf}) efter en subkutan engångsdos om 150 mg till en typisk vuxen CAPS-patient (70 kg) var 15,9 mikrog/ml och 708 mikrog*d/ml. Den absoluta biotillgängligheten av kanakinumab vid subkutan administrering beräknades till 66 %. Exponeringsparametrarna (såsom AUC och $C_{\max}$) ökade i proportion till dosen tvärs över dosområdet 0,30–10,0 mg/kg, givet som intravenös infusion eller från 150 mg till 600 mg som subkutan injektion. Förväntade exponeringsvärden vid steady state ($C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) efter 150 mg subkutan administrering (respektive 2 mg/kg) var 8:e vecka var något högre i viktgruppen 40–70 kg (6,6 mikrog/ml, 24,3 mikrog/ml, 767 mikrog*d/ml) än i grupperna <40 kg (4,0 mikrog/ml, 19,9 mikrog/ml, 566 mikrog*d/ml) respektive >70 kg (4,6 mikrog/ml, 17,8 mikrog/ml, 545 mikrog*d/ml). Den förväntade ackumulationskvoten var 1,3- efter 6 månaders subkutan administrering av 150 mg kanakinumab var 8:e vecka.

Distribution

Kanakinumab binder till IL 1-beta i serum. Kanakinumabs distributionsvolym (V_{ss}) varierade beroende in kroppsvikt. Den beräknades till 6,2 liter hos en typisk CAPS-patient med en kroppsvikt om 70 kg.

Metabolism

Synbar clearance (CL/F) för kanakinumab ökar med kroppsvikten. Det uppskattades till 0,17 liter/d i en CAPS-patient med kroppsvikt 70 kg och 0,11 liter/d i en sJIA-patient med kroppsvikt 33 kg. Med hänsyn till skillnader i kroppsvikt sågs inga kliniskt signifikanta skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna för kanakinumab mellan CAPS- och sJIA-patienter.

Det fanns ingen indikation på accelererat clearance eller tidsberoende förändring i kanakinumabs farmakokinetiska egenskaper efter upprepad administrering. Inga köns- eller åldersrelaterade farmakokinetiska skillnader sågs efter korrigering för kroppsvikten.

TRAPS, HIDS/MKD och FMF

Biotillgängligheten hos TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-patienter har inte fastställts oberoende av varandra. Synbar clearance hos TRAPS-, HIDS-/MKD- och FMF-populationen med kroppsvikt 55 kg (0,14 liter/d) var jämförbar med CAPS-populationen med kroppsvikt 70 kg (0,17 liter/d). Den synbara distributionsvolymen (V/F) var 4,96 liter med kroppsvikt 55 kg.

Efter upprepad subkutan administrering av 150 mg var fjärde vecka, uppskattades kanakinumabs minimikoncentration vid vecka 16 ($C_{\min}$) till $15,4 \pm 6,6$ mikrog/ml. Den uppskattade steady state AUC_{tau} var $636,7 \pm 260,2$ mikrog*d/ml.

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Oberoende biotillgänglighet i sJIA-patienter har inte fastställts. Synbar clearance per kg kroppsvikt (CL/F per kg) var jämförbar mellan sJIA- och CAPS-populationen. Den synbara distributionsvolymen per kg (V/F per kg) var 0,14 liter/kg (0,004 l/d per kg). Sparsamma farmakokinetikdata hos AOSD-patienter tyder på liknande farmakokinetik av kanakinumab jämfört med sJIA- och andra patientpopulationer.

Efter upprepad administrering av 4 mg/kg var 4:e vecka var ackumuleringsförhållandet av kanakinumab 1,6-faldigt hos sJIA-patienter. Steady state uppnåddes efter 110 dagar. Det totala förväntade medelvärdet ($\pm$ SD) för $C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$ och AUC_{ss4w} var $14,7 \pm 8,8$ mikrog/ml, $36,5 \pm 14,9$ mikrog/ml respektive $696,1 \pm 326,5$ mikrog*d/ml.

AUC_{ss} i varje åldersgrupp var 692, 615, 707 respektive 742 mikrog*d/ml för 2-3, 4-5, 6-11 respektive 12-19 års ålder. När man stratifierat efter vikt, observerades en lägre (30-40 %) medianexponering för $C_{\min,ss}$ (11,4 mot 19 mikrog/ml) och AUC_{ss} (594 mot 880 mikrog*d/ml) för den lägre kroppsviktscategorin (≤ 40 kg) mot den högre kroppsviktscategorin (> 40 kg).

Baserat på farmakokinetisk modelleringanalys, liknade farmakokinetiken för kanakinumab hos unga vuxna sJIA-patienter i åldrarna 16 till 20 år den hos patienter yngre än 16 år. Förutspådda exponeringar av kanakinumab vid steady-state vid en dos av 4 mg/kg (max 300 mg) hos patienter äldre än 20 år var jämförbara med de hos sJIA-patienter yngre än 20 år.

Giktarttrit

Ingen oberoende bedömning av biotillgängligheten hos patienter med giktarttrit har genomförts. Synbar clearance per kg kroppsvikt (CL/F per kg) var jämförbara hos gikt- och CAPS-populationerna (0,004 l/d/kg). Genomsnittlig exponering hos en typisk giktarttritpatient (93 kg) efter subkutan engångsadministrering av 150 mg ($C_{\max}$: 10,8 mikrog/ml och AUC_{inf} : 495 mikrog*d/ml) var lägre än hos en typisk CAPS-patient på 70 kg (15,9 mikrog/ml och 708 mikrog*d/ml). Detta stämmer överens med ökningen av CL/F vid ökad kroppsvikt.

Den förväntade ackumulationskvoten var 1,1- efter 6 månaders subkutan administrering av 150 mg kanakinumab var 12:e vecka.

Pediatrik population

Maximala koncentrationer av kanakinumab uppnåddes 2–7 dagar ($T_{\max}$) efter en subkutan engångsadministrering av kanakinumab om 150 mg eller 2 mg/kg hos barn 4 år och äldre. Den terminala halveringstiden varierade mellan 22,9 och 25,7 dagar, likartat de farmakokinetiska egenskaper som setts hos vuxna. Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellanalysen var kanakinumabs farmakokinetik hos barn i åldern 2 till < 4 år jämförbar med den hos patienter som var 4 år och äldre. Subkutan absorption beräknas minska med åldern och verkade vara snabbast hos de yngsta patienterna. Följaktligen var $T_{\max}$ kortare (3,6 dagar) hos yngre sJIA-patienter (2-3 år) jämfört med äldre sJIA-patienter (12-19 år; $T_{\max}$ 6 dagar). Biotillgänglighet (AUC_{ss}) påverkades inte.

En ytterligare farmakokinetisk analys visade att farmakokinetiken för kanakinumab hos 6 pediatrika CAPS-patienter som var under 2 år, liknade farmakokinetiken hos pediatrika patienter i åldern 2-4 år. Baserat på farmakokinetisk modelleringanalys var den förväntade exponeringen efter en dos av 2 mg/kg jämförbar hos de CAPS-pediatrika åldersgrupperna, men var ungefär 40 % lägre hos pediatrika patienter med mycket låg kroppsvikt (t.ex. 10 kg) än hos vuxna patienter (150 mg dos). Detta överensstämmer med observationer av högre exponering i grupper av CAPS-patienter med högre kroppsvikt.

Exponeringsparametrar (dalkoncentrationer) vid TRAPS, HIDS/MKD och FMF var jämförbara i alla åldersgrupper från 2 till < 20 års ålder efter subkutan administrering av kanakinumab 2 mg/kg var fjärde vecka.

Farmakokinetiska egenskaper är likartade i pediatrika CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- FMF- och sJIA-populationer.

Äldre population

Ingen skillnad i de farmakokinetiska parametrarna baserat på clearance eller distributionsvolym observerades mellan äldre patienter och vuxna patienter <65 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende korsreaktivitet, toxicitet vid upprepad dosering, immuntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Inga formella karcinogenicitetsstudier har genomförts med kanakinumab.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart, är användningstid och förhållanden innan användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid förvaring i 2 °C–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver till injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (av klorbutylgummi) och avtagbar skyddshatt (aluminium).

Förpackningar innehållande 1 injektionsflaska eller multipack innehållande 4 st. (4×1) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ilaris 150 mg pulver till injektionsvätska, lösning, levereras i en injektionsflaska för engångsbruk för användning till en patient.

Instruktioner för beredning

Använd aseptisk teknik. Lös upp varje injektionsflaska med rumstempererat (vanligtvis 15 °C till 25 °C) kanakinumab genom att långsamt injicera 1 ml vatten för injektionsvätskor med en 1 ml-spruta och en 18 G x 2-tums (50 mm) kanyl. Snurra injektionsflaskan långsamt i cirka 45° vinkel under cirka 1 minut och låt stå i cirka 5 minuter. Vänd den sedan försiktigt upp och ner och tillbaka igen tio gånger. Undvik om möjligt att beröra gummiproppen med fingrarna. Låt stå i cirka 15 minuter i rumstemperatur, för att få en klar till opalskimrande lösning. Skaka inte flaskan. Använd inte produkten om det finns partiklar i lösningen.

Knacka på sidan av injektionsflaskan, för att eliminera eventuellt resterande vätska från proppen. Lösningen ska vara fri från synliga partiklar och klar till opalskimrande. Lösningen ska vara färglös eller kan ha en lätt brunaktig-gul nyans. Om lösningen har en distinkt brun missfärgning ska den inte användas. Om produkten inte används omedelbart efter beredningen ska lösningen förvaras i 2 °C–8 °C och användas inom 24 timmar.

Instruktioner för administrering

Dra försiktigt upp önskad volym beroende på vilken dos som ska administreras (0,1–1 ml) och injicera subkutant med hjälp av en 27 G x 0,5-tums (13 mm) kanyl.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/564/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 oktober 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 6 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Pulver till injektionsvätska, lösning

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Injektionsvätska, lösning

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

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

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsplatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska se till att, före lanseringen, alla läkare som förväntas förskriva/använda Ilaris förses med ett informationspaket för läkare som innehåller följande:

- Produktresumé
- Patientkort

Patientkort

Nyckelbudskap för den ytterligare riskminimeringsåtgärden:

Patienterna kommer att få ett patientkort som uppmärksammar dem om risker förknippade med användning av kanakinumab, såsom risk för infektioner.

Patienternas utbildningsmaterial

För att öka förståelsen för en säker och effektiv användning av Ilaris ska läkare förse patienten eller deras vårdgivare med ett patientkort som belyser följande aspekter:

Innehåll: Patientkort

Infektion

- Den ökade risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner, i samband med behandling med kanakinumab.
- Om behovet att informera sjukvårdspersonalen och att omedelbart söka läkarvård om patienten upplever feber som varar längre än 3 dagar eller andra symtom som kan bero på en infektion såsom: (A) långvarig feber, hosta eller huvudvärk; (B) lokal rodnad, värme eller svullnad i huden; eller (C) ihållande hosta, viktninskning och låggradig feber.
- För periodiska febersyndrom och Stills sjukdom: det rekommenderas inte att behandla med kanakinumab om patienten har en aktiv infektion som kräver medicinsk intervention.
- För giktartrit: det rekommenderas inte att behandla med kanakinumab om patienten har en aktiv infektion.

Vaccinationer

- Om behovet att prata med sin läkare om eventuella vaccinationer patienten kan behöva innan behandlingen med kanakinumab påbörjas.

Graviditet

- Om du fick kanakinumab medan du var gravid är det viktigt att du informerar barnets läkare eller sjuksköterska innan några vaccinationer ges till ditt barn. Ditt barn ska inte få levande vaccin förrän minst 16 veckor efter att du fått din sista dos kanakinumab före din förlossning.

Makrofagaktiveringssyndrom (endast Stills sjukdom)

- Patienter med Stills sjukdom kan utveckla ett tillstånd som kallas makrofag (en typ av vita blodkroppar) aktiveringssyndrom (MAS), som kan vara livshotande. Patienter övervakas för kända utlösare av MAS som inkluderar infektioner och försämring av Stills sjukdom.

Dessutom finns utrymme för vårdpersonal att ange detaljer om patienten och kanakinumab-behandlingen (dos, datum för första administrerad dos av kanakinumab etc.) och utrymme för förskrivarens uppgifter.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ilaris 150 mg/ml injektionsvätska, lösning
kanakinumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 150 mg kanakinumab i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även mannitol, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning
För engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Läkemedlet ska användas omedelbart efter öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/564/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ilaris 150 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ilaris 150 mg/ml injektionsvätska
kanakinumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING förfylld injektionspenna****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ilaris 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
kanakinumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 150 mg kanakinumab i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även mannitol, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld Sensoready-penna

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning
För engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Datum då läkemedlet tagits ur kylskåpet: .../.../...

Efter att ha tagits ur kylskåpet, använd inom 14 dagar (men inte efter utgångsdatumet som anges på kartongen efter EXP). Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/564/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ilaris 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ilaris 150 mg injektionsvätska
kanakinumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

SensoReady-penna

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ilaris 150 mg pulver till injektionsvätska, lösning
kanakinumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 150 mg kanakinumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
För engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Den färdigberedda lösningen ska helst användas omedelbart, men kan fortfarande användas i upp till 24 timmar om den förvaras i kylskåp.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/564/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ilaris 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ilaris 150 mg pulver till injektionsvätska, lösning
kanakinumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 150 mg kanakinumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

Multipack: 4 (4x1) injektionsflaskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
För engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Den färdigberedda lösningen ska helst användas omedelbart, men kan fortfarande användas i upp till 24 timmar om den förvaras i kylskåp.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/564/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ilaris 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**MELLANLIGGANDE KARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ilaris 150 mg pulver till injektionsvätska, lösning
kanakinumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 150 mg kanakinumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska. Del av multipack. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
För engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Den färdigberedda lösningen ska helst användas omedelbart, men kan fortfarande användas i upp till 24 timmar om den förvaras i kylskåp.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/564/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ilaris 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ilaris 150 mg pulver till injektionsvätska, lösning
kanakinumab
s.c. efter beredning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

150 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ilaris 150 mg/ml injektionsvätska, lösning kanakinumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Utöver denna bipacksedel kommer du att få ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver före och under behandlingen med Ilaris.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ilaris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ilaris
3. Hur du använder Ilaris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ilaris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ilaris är och vad det används för

Vad Ilaris är

Ilaris innehåller den aktiva substansen kanakinumab, en monoklonal antikropp, som hör till en grupp av läkemedel som kallas interleukinhämmare. Den blockerar effekten av ett ämne i kroppen som kallas interleukin 1-beta (IL 1-beta), som finns i ökad mängd vid inflammationssjukdomar.

Vad Ilaris används för

Ilaris används för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- Periodiska febersyndrom:
 - Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS),
 - Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS),
 - Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD),
 - Familjär medelhavsfeber (FMF).
- Stills sjukdom inklusive Stills sjukdom hos vuxna (AOSD) och systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)
- Giktartrit

Ytterligare information om var och en av dessa sjukdomar ges nedan.

Periodiska febersyndrom

Ilaris används hos vuxna och barn i åldern 2 år och äldre för att behandla följande:

- Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS) – detta är en grupp av autoinflammatoriska sjukdomar, som inkluderar:
 - Muckle-Wells syndrom (MWS),
 - systemisk inflammatorisk sjukdom med neonatal debut (NOMID), också kallad kroniskt neurologiskt hud- och ledsyndrom hos barn (CINCA),
 - svåra former av familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom (FCAS)/familjär köldurtikaria (FCU), som uppträder med ytterligare tecken och symtom än de som förekommer vid urtikariautslag framkallade av kyla.
- Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS)
- Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS) också känd som mevalonatkinasbrist (MKD)

- Familjär medelhavsfeber (FMF): Ilaris används för att behandla FMF. Ilaris kan användas tillsammans med kolkicin, om det är lämpligt.

Hos patienter med periodiska febersyndrom (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD och FMF) producerar kroppen för mycket av IL 1-beta. Detta kan leda till feber, huvudvärk, trötthet, hudutslag eller led- och muskelsmärta. Genom att blockera aktiviteten hos IL 1-beta, kan Ilaris förbättra dessa symtom.

Stills sjukdom

Ilaris används hos vuxna, ungdomar och barn för att behandla aktiv Stills sjukdom inklusive Stills sjukdom hos vuxna (AOSD) och systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter i åldern 2 år och äldre om andra behandlingar inte har fungerat tillräckligt bra. Ilaris kan användas ensamt eller i kombination med metotrexat.

Stills sjukdom inklusive sJIA och AOSD är inflammatoriska sjukdomar. De kan orsaka smärta, svullnad och inflammation i en eller flera leder, liksom utslag och feber. Ett pro-inflammatoriskt protein som kallas IL 1-beta spelar en viktig roll i de inflammatoriska processerna vid Stills sjukdom. Ilaris blockerar aktiviteten hos IL 1-beta, vilket kan förbättra tecken och symtom på Stills sjukdom.

Giktartrit

Ilaris används till vuxna för att behandla symtomen vid ofta förekommande giktartritattacker, om andra behandlingar inte har haft tillräcklig verkan.

Giktartrit orsakas av att uratkristaller bildas. Dessa kristaller gör att det bildas stora mängder IL 1-beta, vilket i sin tur kan leda till symtom som plötsliga och svåra smärtor, rodnad, värmekänsla och svullnad i en led (en så kallad giktattack). Genom att blockera aktiviteten hos IL 1-beta kan Ilaris leda till en förbättring av dessa symtom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ilaris

Använd inte Ilaris

- Om du är allergisk mot kanakinumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en eller misstänker att du har en aktiv och svår infektion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ilaris om något av följande gäller dig:

- Om du för närvarande har en infektion eller om du tidigare har haft upprepade infektioner eller om du har ett tillstånd som gör att du lättare får infektioner, som t.ex. låg halt vita blodkroppar.
- Om du har eller har haft tuberkulos eller har varit i direkt kontakt med en person med pågående tuberkulosinfektion. Din läkare måste kontrollera om du har tuberkulos genom att utföra ett särskilt test.
- Om du har tecken på ett leverproblem, såsom guldfärgning av hud och ögon, illamående, nedsatt aptit, mörk urin och ljus avföring.
- Om du måste vaccineras. Du rekommenderas att undvika en viss typ av vacciner (s.k. levande vacciner) under tiden som du står på behandling med Ilaris (se även "Andra läkemedel och Ilaris").
- Detta läkemedel innehåller 0,4 mg polysorbat 80 i varje ml injektionsvätska, lösning. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

Kontakta läkare omedelbart

- Om du någon gång har fått ett atypiskt utbrett hudutslag eller hudfjällning efter att du tagit Ilaris.
Den allvarliga hudreaktionen DRESS (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom) har i sällsynta fall rapporterats i samband med behandling med Ilaris, framförallt hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA). Sök omedelbart läkarhjälp om du får ett

atypiskt utbrett hudutslag, vilket kan inträffa i kombination med hög kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar.

Stills sjukdom

- Patienter med Stills sjukdom kan utveckla ett tillstånd som kallas makrofagaktiveringssyndrom (MAS), vilket kan vara livshotande. Din läkare kommer att övervaka dig för potentiella utlösande faktorer av MAS som inkluderar infektioner och återaktivering av den underliggande Stills sjukdom (skov).

Spårbarhet

Varje gång du/ditt barn får en ny förpackning Ilaris är det viktigt att du noterar läkemedlets namn och administreringsdatum tillsammans med tillverkningsnumret (efter ”Lot” på förpackningen) och förvarar denna information på ett säkert ställe.

Barn och ungdomar

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och sJIA:** Ilaris kan ges till barn i åldern 2 år och äldre.
- **Giktarttrit:** Ilaris rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Ilaris

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Levande vacciner: Du rekommenderas att undvika att vaccineras med en viss typ av vacciner, s.k. ”levande vacciner”, under tiden som du står på behandling med Ilaris. Läkaren kan vilja kontrollera vilka vaccinationer som du har fått tidigare och ge dig alla vaccinationer som du saknar innan du börjar behandlingen med Ilaris. Om du måste få ett levande vaccin efter att behandlingen med Ilaris har startat, diskutera detta med din läkare. Ett levande vaccin bör normalt ges minst 3 månader efter din senaste injektion av Ilaris och 3 månader innan nästa.
- Läkemedel som kallas tumörnekrosfaktor- (TNF-) hämmare, t.ex. etanercept, adalimumab eller infliximab. Dessa används främst vid reumatiska och autoimmuna sjukdomar. De bör inte användas tillsammans med Ilaris eftersom det kan öka risken för infektioner.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Du rekommenderas att undvika att bli gravid och måste använda lämpliga preventivmedel medan du använder Ilaris och under minst 3 månader efter den sista behandlingen med Ilaris. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller om du planerar att skaffa barn. Läkaren kommer att tala med dig om den eventuella risken med att ta Ilaris under graviditet.
- Om du har fått kanakinumab medan du var gravid, är det viktigt att du informerar barnets läkare eller sjuksköterska innan vaccinationer ges till ditt barn. Ditt barn ska inte få levande vacciner förrän tidigast 16 veckor efter att du fått din sista dos av kanakinumab innan förlossningen.
- Det är inte känt om Ilaris passerar över i bröstmjolk. Läkaren kommer att tala med dig om den eventuella risken med att ta Ilaris under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Behandling med Ilaris kan orsaka en snurrande känsla (yrsel eller vertigo) eller intensiv trötthet (asteni). Detta bör du ha i åtanke när du överväger att utföra uppgifter som kräver omdöme eller motorik. Om du känner en snurrande känsla eller känner dig trött, ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner förrän du känner dig normal igen.

3. Hur du använder Ilaris

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Informera läkaren om ditt hälsotillstånd och alla symtom innan du tar eller får Ilaris (se avsnitt 2). Om det skulle bli nödvändigt kan läkaren besluta att skjuta upp eller avbryta din behandling.

Ilaris ska ges subkutan. Detta betyder att det ska injiceras med en kort kanyl i fettvävnaden alldeles under huden.

Om du har giktartit kommer din behandling att övervakas av specialistläkare. Ilaris ska då endast injiceras av sjukvårdspersonal.

Om du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA), kan du ge dig själv injektioner med Ilaris när du har fått ordentlig träning eller så kan en vårdgivare injicera det åt dig.

Hur mycket Ilaris ska användas

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS)

Rekommenderad startdos av Ilaris är baserad på kroppsvikt:

- *Vuxna, ungdomar och barn från 4 års ålder*
 - 150 mg för patienter som väger över 40 kg
 - 2 mg/kg för patienter som väger mellan 15 kg och 40 kg
 - 4 mg/kg för patienter som väger mellan 7,5 kg och mindre än 15 kg
- *Barn i åldern 2 eller 3 år*
 - 4 mg/kg för patienter som väger 7,5 kg eller mer

Ilaris injiceras var 8:e vecka som en engångsdos.

- Om du inte har svarat tillräckligt bra på behandlingen efter 7 dagar kan läkaren ge dig ytterligare en dos om 150 mg eller 2 mg/kg.
- Om du svarar tillräckligt bra på den andra dosen, kommer behandlingen att fortsätta med 300 mg eller 4 mg/kg var 8:e vecka.
- Om du inte svarar tillräckligt bra på den ökade dosen kan en tredje dos Ilaris på 300 mg eller 4 mg/kg ges.
- Om du svarar tillräckligt bra på den tredje dosen kan din behandling fortsätta med 600 mg eller 8 mg/kg var 8:e vecka.

Till barn som fått en startdos på 4 mg/kg och som inte svarat tillräckligt bra efter 7 dagar kan läkaren ge en andra dos på 4 mg/kg. Om barnet då svarar tillräckligt bra på detta kan behandlingen fortsätta med 8 mg/kg var 8:e vecka.

Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS), Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD) och Familjär medelhavsfeber (FMF)

Den rekommenderade startdosen av Ilaris är baserad på kroppsvikt:

- *Vuxna och barn i åldern 2 år eller äldre*
 - 150 mg för patienter som väger mer än 40 kg
 - 2 mg/kg för patienter som väger mellan 7,5 kg och mindre än 40 kg

Ilaris injiceras var 4:e vecka som en engångsdos.

- Om du inte har svarat tillräckligt bra på behandlingen efter 7 dagar kan läkaren ge dig ytterligare en dos om 150 mg eller 2 mg/kg.
- Om du svarar tillräckligt bra på detta, kommer behandlingen att fortsätta med 300 mg eller 4 mg/kg var 4:e vecka.

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Den rekommenderade dosen av Ilaris med Stills sjukdom med en kroppsvikt på 7,5 kg och över är 4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg). Ilaris injiceras var 4:e vecka som en engångsdos.

Giktartrit

Din läkare kommer att diskutera med dig om en urtsänkande behandling behöver påbörjas eller justeras för att sänka urinsyrahalten i ditt blod.

Rekommenderad dos av Ilaris till vuxna patienter med giktartrit är 150 mg som en engångsdos under en attack.

Om du behöver ytterligare en behandling med Ilaris, och under förutsättning att den senaste behandlingen gjorde nytta, måste du vänta minst 12 veckor innan du får nästa dos.

Hur du injicerar Ilaris på dig själv eller på en patient

Om du är en patient med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA) eller en vårdgivare för patienter med något av dessa tillstånd, kan du ge injektioner med Ilaris själv efter att ha fått ordentlig undervisning i korrekt injiceringssteknik.

- Patienten eller vårdgivaren och läkaren ska bestämma tillsammans vem som ska ge injektionerna med Ilaris.
- Läkaren eller sjuksköterskan kommer att visa hur man ger injektioner med Ilaris.
- Försök inte utföra en injektion själv om du inte har fått tillräcklig undervisning eller om du inte är säker på hur du ska göra.
- Ilaris 150 mg/ml injektionsvätska, lösning, levereras i en injektionsflaska avsedd för engångsbruk till en patient.
- Återanvänd aldrig överbliven lösning.

För instruktioner om hur man utför injektioner med Ilaris, läs avsnittet ”Bruksanvisning” i slutet av denna bipacksedel. Om du har några frågor, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Hur länge ska Ilaris användas

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA):** Läkaren avgör hur länge du ska fortsätta med Ilaris.
- **Giktartrit:** Om du får en giktartritattack, får du Ilaris som engångsdos. Om du får ytterligare en attack kan läkaren överväga att ge dig en ny dos Ilaris, men inte tidigare än 12 veckor efter den första dosen.

Om du har använt för stor mängd av Ilaris

Om du av misstag har injicerat mer Ilaris än den rekommenderade dosen är det sannolikt inte så allvarligt, men du ska ändå informera läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Ilaris

Om du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA) och har glömt att injicera en dos av Ilaris, injicera nästa dos så snart du kommer ihåg det. Tala sedan med läkaren om när du ska injicera nästa dos. Du ska därefter fortsätta med injektionerna med det rekommenderade intervallet, som tidigare.

Om du slutar att använda Ilaris

Att sluta din behandling med Ilaris kan göra att ditt tillstånd blir värre. Sluta inte ta Ilaris såvida inte din läkare säger till dig att göra så.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Informera din läkare omedelbart om du märker någon av biverkningarna nedan:

- Feber som varar längre än 3 dagar eller andra symtom som tyder på en allvarlig infektion. Dessa kan vara skakningar, frossa, sjukdomskänsla, aptitlöshet, värk i kroppen, vanligen i samband med en plötslig sjukdom, halsont eller sår i munnen, hosta, slembildning, bröstsmärtor, andningssvårigheter, öronsmärtor, ihållande huvudvärk eller lokal hudrodnad, värmekänsla eller hudsvullnad eller inflammation i bindväven (cellulit). Dessa symtom kan bero på en allvarlig infektion, en ovanlig infektion (opportunistisk infektion) eller vara relaterade till låga nivåer av vita blodkroppar (kallas leukopeni eller neutropeni). Din läkare kanske kontrollerar ditt blod regelbundet om det anses nödvändigt.
- Allergiska reaktioner med hudutslag och klåda och eventuellt även nässelutslag, svårighet att andas eller svälja, yrsel, hjärtklappning eller lågt blodtryck.

Andra biverkningar av Ilaris kan vara:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Infektioner av alla slag. Dessa kan omfatta:
 - Luftvägsinfektioner såsom lunginflammation, influensa, halsont, rinnande näsa, nästäppa, nysningar, känsla av tryck eller smärta i kinder eller panna med eller utan feber (lunginflammation, bronkit, influensa, bihåleinflammation, rinit, faryngit, tonsillit, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion).
 - Andra infektioner såsom öroninfektion, hudinfektion (cellulit), magont och sjukdomskänsla (gastroenterit) och smärtsamma och täta urineringsar med eller utan feber (urinvägsinfektion).
- Magsmärter i övre delen av buken.
- Smärta i leder (artragi).
- Låg nivå av vita blodkroppar (leukopeni).
- Avvikande njurfunktionsvärden (minskad kreatininclearance, proteinuri).
- Reaktion på injektionsstället (såsom rodnad, svullnad, värmekänsla och klåda).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Candida – vaginal svampinfektion (vulvovaginal candidiasis).
- Yrsel, snurrande känsla (vertigo).
- Smärta i ryggen eller muskler.
- Svaghetskänsla eller mycket trött (trötthet, asteni).
- Låg nivå av vita blodkroppar som bidrar till att förhindra infektion (neutropeni).
- Onormal triglyceridhalt i blodet (rubbad fettomsättning).
- Avvikande leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser) eller hög halt bilirubin i blodet, med eller utan gulfärgning av hud och ögon (hyperbilirubinemi).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Halsbränna (gastroesofageal refluxsjukdom).
- Låg nivå av blodkroppar som bidrar till att förhindra blödning (trombocyter).

Berätta omedelbart för din läkare eller ditt barns läkare om du märker något av dessa symtom.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ilaris ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Lösningen bör användas omedelbart efter första öppnandet (genomborrning av gummiproppen) för att förbereda injektionen.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningen inte är klar till opalskimrande eller om den innehåller partiklar.
- Ej använt läkemedel måste kasseras efter att dosen har injicerats.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kanakinumab. Varje injektionsflaska innehåller 150 mg kanakinumab i 1 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (se avsnitt 2), vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Ilaris levereras som en injektionsvätska, lösning i en 2 ml injektionsflaska av glas.
- Lösningen är en klar till opalskimrande vätska. Den är färglös eller kan ha en lätt brunaktig-gul nyans. Använd inte om vätskan innehåller tydligt synliga partiklar, är grumlig eller är tydligt brun.
- Ilaris finns i förpackningar innehållande 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

Bruksanvisning för Ilaris injektionsvätska, lösning

Läs igenom instruktionerna helt innan du injicerar:

- Det är viktigt att inte försöka att injicera dig själv innan du har utbildats av sjukvårdspersonal.
- Se även avsnitt 3, "Hur du injicerar Ilaris på dig själv eller på en patient".

Viktiga förberedelser

- Försök hitta ett rent utrymme där du kan förbereda läkemedlet och injicera dig själv.
- Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem på en ren handduk.
- Efter att ha tagit ut injektionsflaskan från kylskåpet, kontrollera utgångsdatum på injektionsflaskan och sprutorna. Använd inte produkterna efter det utgångsdatum som står på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Låt injektionsflaskan stå öppen under 10 minuter för att innehållet ska anta rumstemperatur. Försök inte att värma flaskan. Låt den värmas upp på egen hand.
- Använd alltid nya, öppnade kanyler och sprutor. Rör inte kanylerna eller toppen på injektionsflaskorna.

Samla ihop alla föremål du behöver

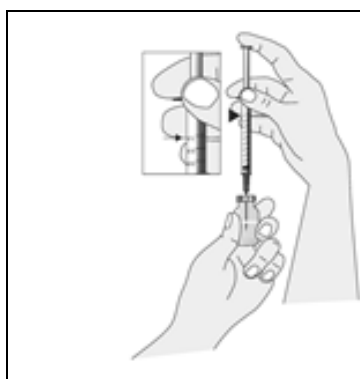
Detta ingår i förpackningen

- en injektionsflaska med Ilaris injektionsvätska, lösning (förvaras i kylskåp)

Detta ingår inte i förpackningen

- en spruta 1,0 ml
- en kanyl (t.ex. 18 G eller 21 G x 2 tum eller liknande, tillgänglig på marknaden) för att dra upp lösningen ur injektionsflaskan ("uppdragskanyl")
- en kanyl 27 G x 0,5 tum (eller liknande, tillgänglig på marknaden) för injicering ("injiceringskanyl")
- spritsuddar
- rena, torra tyglappar (i bomull)
- ett häftplåster
- en speciell, försluten avfallsbehållare för kassering av vassa föremål som kanyler, sprutor och injektionsflaskor

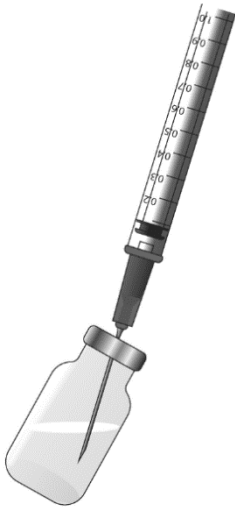
Förberedelse av injektionen



1. Ta bort av skyddshatten från injektionsflaskan med Ilaris. Rör inte injektionsflaskans gummipropp. Rengör gummiproppen i injektionsflaskan med en ny spritsudd.

Öppna skyddsomslaget med sprutan och uppdragskanylen.

- Sätt uppdragskanylen på sprutan.
- Ta bort skyddet på uppdragskanylen.
- Stick in uppdragskanylen mitt i gummiproppen i injektionsflaskan med Ilaris lösning.

	2. Luta injektionsflaskan så att hela mängden lösning kan dras in i sprutan. OBS! Den mängd lösning som behövs beror på vilken dos som ska ges. Sjukvårdspersonalen talar om för dig vilken mängd lösning du ska ha. 3. Dra sakta upp sprutkolven till korrekt markering (den mängd som ska ges enligt sjukvårdspersonalens anvisningar), för att fylla sprutan med Ilaris lösning. Om det finns luftbubblor i sprutan, ta bort dem såsom sjukvårdspersonalen instruerat dig. Kontrollera att det är rätt mängd med lösning i sprutan. 4. Ta loss sprutan och uppdragskanylen från injektionsflaskan. (Det kan finnas lösning kvar i injektionsflaskan.) Sätt på skyddet på uppdragskanylen igen såsom sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig. Ta loss uppdragskanylen från sprutan och lägg den i avfallsbehållaren. 5. Öppna skyddsomslaget till injiceringskanylen och sätt fast kanylen på sprutan. Fortsätt omedelbart med injicering.
---	---

Injicering

	6. Välj ett ställe på övre delen av låret, buken, överarmen eller skinkan där du kan injicera. Injicera inte inom ett område där du har utslag eller hudsprickor, blåmärken eller ojämnheter. Injicera inte i ärrvävnad, eftersom detta kan innebära att du inte får allt ditt läkemedel. Undvik att injicera i en ven. 7. Rengör injektionsstället med en ny spritsudd. Låt området torka upp. Ta av skyddet på injiceringskanylen. 8. Nyp försiktigt tag om huden på injektionsstället. Håll sprutan i 90° vinkel och stick lugnt och rakt in kanylen i huden.
	9. Håll kvar kanylen hela vägen inne i huden medan du sakta skjuter ner sprutkolven tills det är tomt i sprutan. Lossa greppet om huden och dra sprutan rakt ut. Lägg den använda kanylen och sprutan i avfallsbehållaren, utan att först sätta på kanylskyddet eller ta bort kanylen.

Efter injektionen

	10. Gnid inte på injektionsområdet. Om det skulle börja blöda, sätt på en ren, torr tyglapp över området och tryck försiktigt i 1–2 minuter eller tills blödningen stoppar. Sätt därefter på ett plåster.
	11. Kassera kanyler och sprutor på ett säkert sätt genom att lägga dem i avfallsbehållaren eller såsom sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig. Återanvänd aldrig sprutor eller kanyler. 12. Kassera injektionsflaskor med eventuellt kvarvarande Ilaris-lösning såsom sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Återanvänd aldrig överbliven lösning. Förvara avfallsbehållaren utom syn- och räckhåll för barn. Kassera den såsom sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig.

Bipacksedel: Information till användaren

Ilaris 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna kanakinumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Utöver denna bipacksedel kommer du att få ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver före och under behandlingen med Ilaris.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ilaris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ilaris
3. Hur du använder Ilaris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ilaris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ilaris är och vad det används för

Vad Ilaris är

Ilaris innehåller den aktiva substansen kanakinumab, en monoklonal antikropp, som hör till en grupp av läkemedel som kallas interleukinhämmare. Den blockerar effekten av ett ämne i kroppen som kallas interleukin 1-beta (IL 1-beta), som finns i ökad mängd vid inflammationssjukdomar.

Vad Ilaris används för

Ilaris används för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- Periodiska febersyndrom:
 - Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS),
 - Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS),
 - Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD),
 - Familjär medelhavsfeber (FMF).
- Stills sjukdom inklusive Stills sjukdom hos vuxna (AOSD) och systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)
- Giktarttrit

Ytterligare information om var och en av dessa sjukdomar ges nedan.

Periodiska febersyndrom

Ilaris används hos vuxna och barn i åldern 2 år och äldre för att behandla följande:

- Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS) – detta är en grupp av autoinflammatoriska sjukdomar, som inkluderar:
 - Muckle-Wells syndrom (MWS),
 - systemisk inflammatorisk sjukdom med neonatal debut (NOMID), också kallad kroniskt neurologiskt hud- och ledsyndrom hos barn (CINCA),
 - svåra former av familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom (FCAS)/familjär köldurtikaria (FCU), som uppträder med ytterligare tecken och symtom än de som förekommer vid urtikariautslag framkallade av kyla.
- Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS)
- Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS) också känd som mevalonatkinasbrist (MKD)

- Familjär medelhavsfeber (FMF): Ilaris används för att behandla FMF. Ilaris kan användas tillsammans med kolkicin, om det är lämpligt.

Hos patienter med periodiska febersyndrom (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD och FMF) producerar kroppen för mycket av IL 1-beta. Detta kan leda till feber, huvudvärk, trötthet, hudutslag eller led- och muskelsmärta. Genom att blockera aktiviteten hos IL 1-beta, kan Ilaris förbättra dessa symtom.

Stills sjukdom

Ilaris används hos vuxna, ungdomar och barn för att behandla aktiv Stills sjukdom inklusive Stills sjukdom hos vuxna (AOSD) och systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter i åldern 2 år och äldre om andra behandlingar inte har fungerat tillräckligt bra. Ilaris kan användas ensamt eller i kombination med metotrexat.

Stills sjukdom inklusive sJIA och AOSD är inflammatoriska sjukdomar. De kan orsaka smärta, svullnad och inflammation i en eller flera leder, liksom utslag och feber. Ett pro-inflammatoriskt protein som kallas IL 1-beta spelar en viktig roll i de inflammatoriska processerna vid Stills sjukdom. Ilaris blockerar aktiviteten hos IL 1-beta, vilket kan förbättra tecken och symtom på Stills sjukdom.

Giktartrit

Ilaris används till vuxna för att behandla symtomen vid ofta förekommande giktartritattacker, om andra behandlingar inte har haft tillräcklig verkan.

Giktartrit orsakas av att uratkristaller bildas. Dessa kristaller gör att det bildas stora mängder IL 1-beta, vilket i sin tur kan leda till symtom som plötsliga och svåra smärtor, rodnad, värmekänsla och svullnad i en led (en så kallad giktattack). Genom att blockera aktiviteten hos IL 1-beta kan Ilaris leda till en förbättring av dessa symtom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ilaris

Använd inte Ilaris

- Om du är allergisk mot kanakinumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en eller misstänker att du har en aktiv och svår infektion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ilaris om något av följande gäller dig:

- Om du för närvarande har en infektion eller om du tidigare har haft upprepade infektioner eller om du har ett tillstånd som gör att du lättare får infektioner, som t.ex. låg halt vita blodkroppar.
- Om du har eller har haft tuberkulos eller har varit i direkt kontakt med en person med pågående tuberkulosinfektion. Din läkare måste kontrollera om du har tuberkulos genom att utföra ett särskilt test.
- Om du har tecken på ett leverproblem, såsom gulfärgning av hud och ögon, illamående, nedsatt aptit, mörk urin och ljus avföring.
- Om du måste vaccineras. Du rekommenderas att undvika en viss typ av vacciner (s.k. levande vacciner) under tiden som du står på behandling med Ilaris (se även ”Andra läkemedel och Ilaris”).
- Detta läkemedel innehåller 0,4 mg polysorbat 80 i varje ml injektionsvätska, lösning. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

Kontakta läkare omedelbart

- Om du någon gång har fått ett atypiskt utbrett hudutslag eller hudfjällning efter att du tagit Ilaris.
Den allvarliga hudreaktionen DRESS (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom) har i sällsynta fall rapporterats i samband med behandling med Ilaris, framförallt hos

patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA). Sök omedelbart läkarhjälp om du får ett atypiskt utbrett hudutslag, vilket kan inträffa i kombination med hög kroppstemperatur och förstorade lymfkörtlar.

Stills sjukdom

- Patienter med Stills sjukdom kan utveckla ett tillstånd som kallas makrofagaktiveringssyndrom (MAS), vilket kan vara livshotande. Din läkare kommer att övervaka dig för potentiella utlösande faktorer av MAS som inkluderar infektioner och återaktivering av den underliggande Stills sjukdom (skov).

Spårbarhet

Varje gång du/ditt barn får en ny förpackning Ilaris är det viktigt att du noterar läkemedlets namn och administreringsdatum tillsammans med tillverkningssatsnumret (efter ”Lot” på förpackningen) och förvarar denna information på ett säkert ställe.

Barn och ungdomar

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och sJIA:** Ilaris kan ges till barn i åldern 2 år och äldre.
- **Giktarttrit:** Ilaris rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Ilaris

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Levande vacciner: Du rekommenderas att undvika att vaccineras med en viss typ av vacciner, s.k. ”levande vacciner”, under tiden som du står på behandling med Ilaris. Läkaren kan vilja kontrollera vilka vaccinationer som du har fått tidigare och ge dig alla vaccinationer som du saknar innan du börjar behandlingen med Ilaris. Om du måste få ett levande vaccin efter att behandlingen med Ilaris har startat, diskutera detta med din läkare. Ett levande vaccin bör normalt ges minst 3 månader efter din senaste injektion av Ilaris och 3 månader innan nästa.
- Läkemedel som kallas tumörnekrosfaktor- (TNF-) hämmare, t.ex. etanercept, adalimumab eller infliximab. Dessa används främst vid reumatiska och autoimmuna sjukdomar. De bör inte användas tillsammans med Ilaris eftersom det kan öka risken för infektioner.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Du rekommenderas att undvika att bli gravid och måste använda lämpliga preventivmedel medan du använder Ilaris och under minst 3 månader efter den sista behandlingen med Ilaris. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller om du planerar att skaffa barn. Läkaren kommer att tala med dig om den eventuella risken med att ta Ilaris under graviditet.
- Om du har fått kanakinumab medan du var gravid, är det viktigt att du informerar barnets läkare eller sjuksköterska innan vaccinationer ges till ditt barn. Ditt barn ska inte få levande vacciner förrän tidigast 16 veckor efter att du fått din sista dos av kanakinumab innan förlossningen.
- Det är inte känt om Ilaris passerar över i bröstmjölk. Läkaren kommer att tala med dig om den eventuella risken med att ta Ilaris under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Behandling med Ilaris kan orsaka en snurrande känsla (yrsel eller vertigo) eller intensiv trötthet (asteni). Detta bör du ha i åtanke när du överväger att utföra uppgifter som kräver omdöme eller motorik. Om du känner en snurrande känsla eller känner dig trött, ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner förrän du känner dig normal igen.

3. Hur du använder Ilaris

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Informera läkaren om ditt hälsotillstånd och alla symtom innan du tar eller får Ilaris (se avsnitt 2). Om det skulle bli nödvändigt kan läkaren besluta att skjuta upp eller avbryta din behandling.

Ilaris ska ges subkutan. Detta betyder att det ska injiceras med en kort kanyl i fettvävnaden alldeles under huden.

Om du har giktartrit kommer din behandling att övervakas av specialistläkare. Ilaris ska då endast injiceras av sjukvårdspersonal.

Om du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA), och är 12 år eller äldre och väger mer än 40 kg, kan du ge dig själv injektioner med Ilaris när du har fått ordentlig träning eller så kan en vårdgivare injicera det åt dig.

Hur mycket Ilaris ska användas

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS)

Rekommenderad startdos av Ilaris är:

- *Vuxna, ungdomar och barn från 4 års ålder*
 - 150 mg för patienter som väger över 40 kg
 - 2 mg/kg för patienter som väger mellan 15 kg och 40 kg
 - 4 mg/kg för patienter som väger mellan 7,5 kg och mindre än 15 kg
- *Barn i åldern 2 eller 3 år*
 - 4 mg/kg för patienter som väger 7,5 kg eller mer

Ilaris injiceras var 8:e vecka som en engångsdos.

- Om du inte har svarat tillräckligt bra på behandlingen efter 7 dagar kan läkaren ge dig ytterligare en dos om 150 mg eller 2 mg/kg.
- Om du svarar tillräckligt bra på den andra dosen, kommer behandlingen att fortsätta med 300 mg eller 4 mg/kg var 8:e vecka.
- Om du inte svarar tillräckligt bra på den ökade dosen kan en tredje dos Ilaris på 300 mg eller 4 mg/kg ges.
- Om du svarar tillräckligt bra på den tredje dosen kan din behandling fortsätta med 600 mg eller 8 mg/kg var 8:e vecka.

Till barn som fått en startdos på 4 mg/kg och som inte svarat tillräckligt bra efter 7 dagar kan läkaren ge en andra dos på 4 mg/kg. Om barnet då svarar tillräckligt bra på detta kan behandlingen fortsätta med 8 mg/kg var 8:e vecka.

Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS), Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD) och Familjär medelhavsfeber (FMF)

Den rekommenderade startdosen av Ilaris är:

- *Vuxna och barn i åldern 2 år eller äldre*
 - 150 mg för patienter som väger mer än 40 kg
 - 2 mg/kg för patienter som väger mellan 7,5 kg och mindre än 40 kg

Ilaris injiceras var 4:e vecka som en engångsdos.

- Om du inte har svarat tillräckligt bra på behandlingen efter 7 dagar kan läkaren ge dig ytterligare en dos om 150 mg eller 2 mg/kg.
- Om du svarar tillräckligt bra på detta, kommer behandlingen att fortsätta med 300 mg eller 4 mg/kg var 4:e vecka.

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Den rekommenderade dosen av Ilaris med Stills sjukdom med en kroppsvikt på 7,5 kg och över är 4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg). Ilaris injiceras var 4:e vecka som en engångsdos.

Giktartrit

Din läkare kommer att diskutera med dig om en urutsänkande behandling behöver påbörjas eller justeras för att sänka urinsyrhalten i ditt blod.

Rekommenderad dos av Ilaris till vuxna patienter med giktartrit är 150 mg som en engångsdos under en attack.

Om du behöver ytterligare en behandling med Ilaris, och under förutsättning att den senaste behandlingen gjorde nytta, måste du vänta minst 12 veckor innan du får nästa dos.

Hur du injicerar Ilaris på dig själv eller på en patient

Om du är en patient och är 12 år eller äldre och väger mer än 40 kg, med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA) eller en vårdgivare för patienter med något av dessa tillstånd, kan du ge injektioner med Ilaris själv efter att ha fått ordentlig undervisning i korrekt injiceringssteknik. Ungdomar kan behöva övervakas av en vuxen vårdgivare för att utföra injektionen själv.

- Patienten eller vårdgivaren och läkaren ska bestämma tillsammans vem som ska ge injektionerna med Ilaris.
- Läkaren eller sjuksköterskan kommer att visa hur man ger injektioner med Ilaris.
- Försök inte utföra en injektion själv om du inte har fått tillräcklig undervisning eller om du inte är säker på hur du ska göra.
- Ilaris 150 mg injektionsvätska, lösning, levereras i en injektionspenna avsedd för engångsbruk till en patient.

För instruktioner om hur man utför injektioner med Ilaris, läs avsnittet ”Bruksanvisning till Ilaris 150 mg Sensoready-penna” i slutet av denna bipacksedel. Om du har några frågor, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Hur länge ska Ilaris användas

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA):** Läkaren avgör hur länge du ska fortsätta med Ilaris.
- **Giktartrit:** Om du får en giktartritattack, får du Ilaris som engångsdos. Om du får ytterligare en attack kan läkaren överväga att ge dig en ny dos Ilaris, men inte tidigare än 12 veckor efter den första dosen.

Om du har använt för stor mängd av Ilaris

Om du av misstag har injicerat mer Ilaris än den rekommenderade dosen är det sannolikt inte så allvarligt, men du ska ändå informera läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Ilaris

Om du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA) och har glömt att injicera en dos av Ilaris, injicera nästa dos så snart du kommer ihåg det. Tala sedan med läkaren om när du ska injicera nästa dos. Du ska därefter fortsätta med injektionerna med det rekommenderade intervallet, som tidigare.

Om du slutar att använda Ilaris

Att sluta din behandling med Ilaris kan göra att ditt tillstånd blir värre. Sluta inte ta Ilaris såvida inte din läkare säger till dig att göra så.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Informera din läkare omedelbart om du märker någon av biverkningarna nedan:

- Feber som varar längre än 3 dagar eller andra symtom som tyder på en allvarlig infektion. Dessa kan vara skakningar, frossa, sjukdomskänsla, aptitlöshet, värk i kroppen, vanligen i samband med en plötslig sjukdom, halsont eller sår i munnen, hosta, slembildning, bröstsmärtor, andningssvårigheter, öronsmärtor, ihållande huvudvärk eller lokal hudrodnad, värmekänsla eller hudsvullnad eller inflammation i bindväven (cellulit). Dessa symtom kan bero på en allvarlig infektion, en ovanlig infektion (opportunistisk infektion) eller vara relaterade till låga nivåer av vita blodkroppar (kallas leukopeni eller neutropeni). Din läkare kanske kontrollerar ditt blod regelbundet om det anses nödvändigt.
- Allergiska reaktioner med hudutslag och klåda och eventuellt även nässelutslag, svårighet att andas eller svälja, yrsel, hjärtklappning eller lågt blodtryck.

Andra biverkningar av Ilaris kan vara:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Infektioner av alla slag. Dessa kan omfatta:
 - Luftvägsinfektioner såsom lunginflammation, influensa, halsont, rinnande näsa, nästäppa, nysningar, känsla av tryck eller smärta i kinder eller panna med eller utan feber (lunginflammation, bronkit, influensa, bihåleinflammation, rinit, faryngit, tonsillit, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion).
 - Andra infektioner såsom öroninfektion, hudinfektion (cellulit), magont och sjukdomskänsla (gastroenterit) och smärtsamma och täta urineringsar med eller utan feber (urinvägsinfektion).
- Magsmärter i övre delen av buken.
- Smärta i leder (artragi).
- Låg nivå av vita blodkroppar (leukopeni).
- Avvikande njurfunktionsvärden (minskad kreatininclearance, proteinuri).
- Reaktion på injektionsstället (såsom rodnad, svullnad, värmekänsla och klåda).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Candida – vaginal svampinfektion (vulvovaginal candidiasis).
- Yrsel, snurrande känsla (vertigo).
- Smärta i ryggen eller muskler.
- Svaghetskänsla eller mycket trött (trötthet, asteni).
- Låg nivå av vita blodkroppar som bidrar till att förhindra infektion (neutropeni).
- Onormal triglyceridhalt i blodet (rubbad fettomsättning).
- Avvikande leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser) eller hög halt bilirubin i blodet, med eller utan gulfärgning av hud och ögon (hyperbilirubinemi).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Halsbränna (gastroesofageal refluxsjukdom).
- Låg nivå av blodkroppar som bidrar till att förhindra blödning (trombocyter).

Berätta omedelbart för din läkare eller ditt barns läkare om du märker något av dessa symtom.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ilaris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel:

- om vätskan innehåller synliga partiklar eller är tydligt brun.
- efter utgångsdatumet som anges på kartongen eller på injektionspennan efter "EXP".
Utgångsdatumet avser den sista dagen i den månaden.
 - o om produkten har förvarats utanför kylskåpet (i högst 30°C) i mer än 14 dagar.
- om säkerhetsförseglingen har brutits.
- om injektionspennan ser skadad ut.
- om injektionspennan har tappats med locket borttaget.

Förvara injektionspennan i originalkartongen tills den ska användas. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Får ej skakas.

Ilaris kan vid behov förvaras i sin originalförpackning i rumstemperatur (högst 30 °C) i upp till 14 dagar.

Detta läkemedel är endast för engångsbruk.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kanakinumab. Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 mg kanakinumab i 1 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (se avsnitt 2), vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Ilaris levereras som en injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna.
- Lösningen är en klar till opalskimrande vätska. Den är färglös eller kan ha en lätt brunaktig-gul nyans. Använd inte om vätskan innehåller synliga partiklar eller är tydligt brun.
- Ilaris finns i förpackningar innehållande 1 förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

Bruksanvisning för Ilaris 150 mg SensoReady-penna

kanakinumab

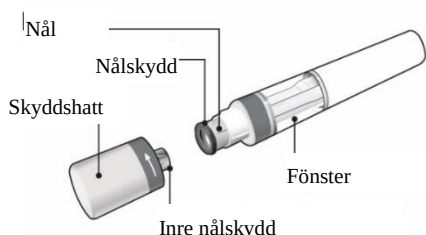


Läs HELA bruksanvisningen innan du injicerar.

Dessa anvisningar hjälper dig att injicera Ilaris 150 mg på rätt sätt med injektionspennan SensoReady.

Det är viktigt att du inte försöker injicera dig själv eller en person i din vård om du inte har fått undervisning av läkare eller sjuksköterska.

Ilaris 150 mg SensoReady-penna:



Ilaris 150 mg SensoReady-penna med skyddshatten avtagen. **Ta inte** bort hatten förrän du är redo att injicera.

Förvara kartongen med injektionspennan i kylskåp vid 2 °C-8 °C och utom räckhåll för barn.

Efter att du tagit ut förpackningen med Ilaris injektionspenna ur kylskåpet, använd den inom 14 dagar (men senast före utgångsdatumet som anges på kartongen) och förvara den inte över 30 °C. Skriv datumet då injektionspennan tas ut ur kylskåpet i datumfältet på kartongen.

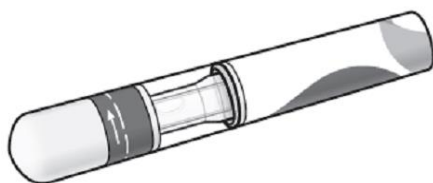
- **Använd inte** injektionspennan om den har förvarats utanför kylskåpet (i högst 30 °C) i mer än 14 dagar.
- **Använd inte** injektionspennan om den förvarats över 30 °C.
- Injektionspennan **får inte frysas**.
- Förvara injektionspennan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- **Skaka inte** injektionspennan.
- **Använd inte** injektionspennan om den har tappats med skyddshatten avtagen.
- **Använd inte** injektionspennan om du är känslig mot latex

Ta ut förpackningen med den öppnade injektionspennan ur kylskåpet i 30 minuter före injektionen så att den uppnår rumstemperatur (under 30 °C).

Tillbehör som du behöver för injektionen:

Ingår i förpackningen:

- En ny och oanvänd Ilaris 150 mg SensoReady-penna

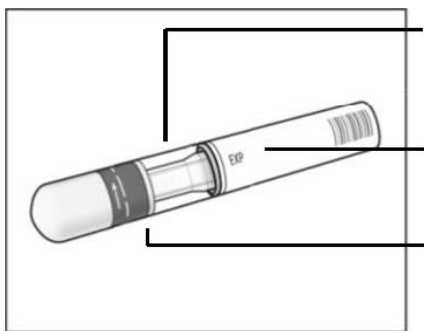


Ingår inte i förpackningen:

- Spritkompresser.
- Bomullstuss eller compress
- Behållare för riskavfall



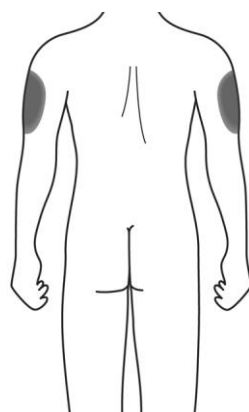
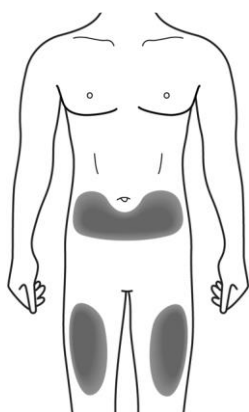
Före injektionen



1. Viktig säkerhetskontroll före injektion:

- Vätskan ska vara klar till halvgenomskinlig. Färgen kan variera från ofärgad till svagt brungul
- **Används inte** injektionspennan om vätskan innehåller tydligt synliga partiklar eller är tydligt brun. Eventuellt kan en liten luftbubbla synas, vilket är normalt.
- **Använd inte** injektionspennan om utgångsdatumet har passerat.
- **Använd inte** injektionspennan om den har förvarats utanför kylskåpet i mer än 14 dagar.
- **Använd inte** injektionspennan om säkerhetsförseglingen har brutits.
- **Använd inte** injektionspennan om den ser skadad ut.

Kontakta apotekspersonal om injektionspennan inte uppfyller dessa krav.



2a. Välj injektionsställe:

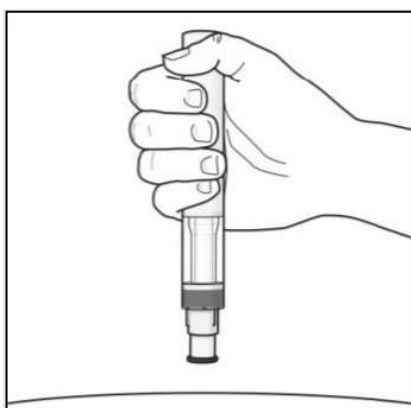
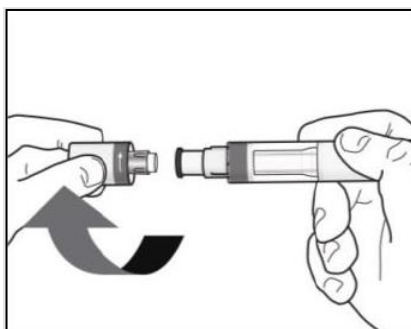
- Rekommenderat injektionsställe är lårets framsida. Du kan också använda nedre delen av buken, men **inte** området inom 5 cm från naveln.
- Välj olika ställen varje gång du injicerar.
- **Injicera inte** i områden med blåmärken eller där huden är öm, röd, fjällande eller hård. Undvik områden med ärr eller bristningar.

2b. Endast för vårdgivare och hälso- och sjukvårdspersonal:

- Om en vårdgivare eller hälso- och sjukvårdspersonal ger injektionen kan även utsidan av överarmarna användas.



Injektionen



3. Tvätta injektionsstället:

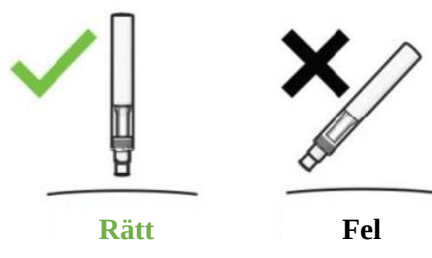
- Tvätta händerna med tvål och varmt vatten.
- Tvätta injektionsstället med en cirklande rörelse med spritkompressen. Låt torka innan du injicerar.
- **Rör eller blås inte** på det rengjorda området förrän du injicerar.

4. Ta av nålskyddet:

- Ta inte av skyddshatten förrän du är redo att använda injektionspennan.
- Dra av hatten i pilens riktning.
- Kasta hatten när du har tagit av den. **Försök inte** att sätta på hatten igen.
- Använd injektionspennan inom 5 minuter från det att hatten tagits av.
- Du kan se några droppar lösning komma ut ur nålen. Detta är normalt.

5. Så här håller du injektionspennan:

- Håll injektionspennan i 90 graders vinkel mot det rengjorda injektionsstället.

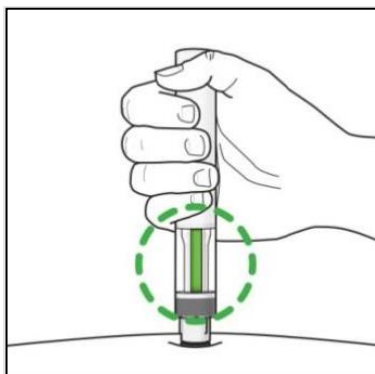
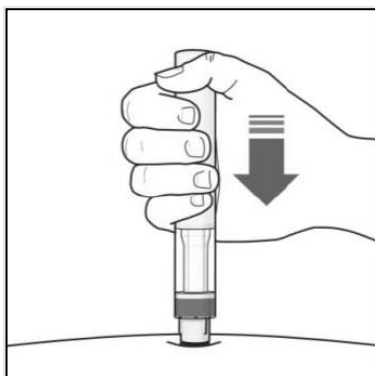


DETTA MÅSTE DU LÄSA INNAN DU INJICERAR.

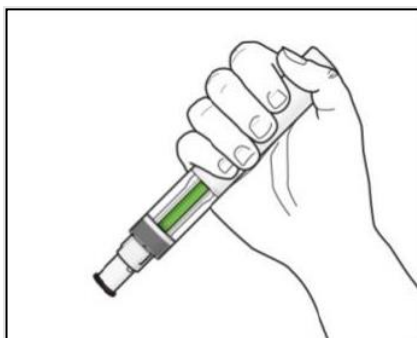
Under injektionen kommer du att höra 2 klickljud.

Det första klickljudet talar om att injektionen har startat. Några sekunder senare talar ett andra klickljud om att injektionen nästan är klar.

Du måste fortsätta att hålla injektionspennan stadigt mot huden tills du ser en grön indikator fylla fönstret och sluta röra sig.



Efter injektionen:



6. Starta injektionen:

- Tryck injektionspennan stadigt mot huden för att starta injektionen.
- Det **första klickljudet** talar om att injektionen har startat.
- **Fortsätt att trycka** injektionspennan stadigt mot huden.
- Den **gröna indikatorn** visar hur injektionen fortskrider.

7. Avsluta injektionen:

- Lyssna efter det **andra klickljudet**. Detta talar om att injektionen **nästan** är klar.
- Kontrollera att den **gröna indikatorn** fyller fönstret och har slutat röra sig.
- Nu kan du ta bort injektionspennan.

8. Kontrollera att den gröna indikatorn har fyllt fönstret:

- Detta betyder att läkemedlet har injicerats. Kontakta läkaren om den gröna indikatorn inte syns.
- Lite blod kan komma från injektionsstället. Tryck en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället i 10 sekunder. Gnugga inte på injektionsstället. Om det behövs kan du sätta ett plåster på injektionsstället.

9. Så här kasserar du din Ilaris 150 mg förfyllda-injektionspenna:

- Kasta den använda injektionspennan i en behållare för riskavfall (dvs. en punktionssäker, förslutningsbar behållare eller liknande).
- Försök aldrig återanvända en injektionspenna.

Bipacksedel: Information till användaren

Ilaris 150 mg pulver till injektionsvätska, lösning kanakinumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Utöver denna bipacksedel kommer du att få ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver före och under behandlingen med Ilaris.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ilaris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ilaris
3. Hur du använder Ilaris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ilaris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ilaris är och vad det används för

Vad Ilaris är

Ilaris innehåller den aktiva substansen kanakinumab, en monoklonal antikropp, som hör till en grupp av läkemedel som kallas interleukinhämmare. Den blockerar effekten av ett ämne i kroppen som kallas interleukin 1-beta (IL 1-beta), som finns i ökad mängd vid inflammationssjukdomar.

Vad Ilaris används för

Ilaris används för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- Periodiska febersyndrom:
 - Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS),
 - Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS),
 - Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD),
 - Familjär medelhavsfeber (FMF).
- Stills sjukdom inklusive Stills sjukdom hos vuxna (AOSD) och systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)
- Giktarttrit

Ytterligare information om var och en av dessa sjukdomar ges nedan.

Periodiska febersyndrom

Ilaris används hos vuxna och barn i åldern 2 år och äldre för att behandla följande:

- Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS) – detta är en grupp av autoinflammatoriska sjukdomar, som inkluderar:
 - Muckle-Wells syndrom (MWS),
 - systemisk inflammatorisk sjukdom med neonatal debut (NOMID), också kallad kroniskt neurologiskt hud- och ledsyndrom hos barn (CINCA),
 - svåra former av familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom (FCAS)/familjär köldurtikaria (FCU), som uppträder med ytterligare tecken och symtom än de som förekommer vid urtikariautslag framkallade av kyla.
- Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS)
- Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS) också känd som mevalonatkinasbrist (MKD)

- Familjär medelhavsfeber (FMF): Ilaris används för att behandla FMF. Ilaris kan användas tillsammans med kolkicin, om det är lämpligt.

Hos patienter med periodiska febersyndrom (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD och FMF) producerar kroppen för mycket av IL 1-beta. Detta kan leda till feber, huvudvärk, trötthet, hudutslag eller led- och muskelsmärta. Genom att blockera aktiviteten hos IL 1-beta, kan Ilaris förbättra dessa symtom.

Stills sjukdom

Ilaris används hos vuxna, ungdomar och barn för att behandla aktiv Stills sjukdom inklusive Stills sjukdom hos vuxna (AOSD) och systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter i åldern 2 år och äldre om andra behandlingar inte har fungerat tillräckligt bra. Ilaris kan användas ensamt eller i kombination med metotrexat.

Stills sjukdom inklusive sJIA och AOSD är inflammatoriska sjukdomar. De kan orsaka smärta, svullnad och inflammation i en eller flera leder, liksom utslag och feber. Ett pro-inflammatoriskt protein som kallas IL 1-beta spelar en viktig roll i de inflammatoriska processerna vid Stills sjukdom. Ilaris blockerar aktiviteten hos IL 1-beta, vilket kan förbättra tecken och symtom på Stills sjukdom.

Giktartrit

Ilaris används till vuxna för att behandla symtomen vid ofta förekommande giktartritattacker, om andra behandlingar inte har haft tillräcklig verkan.

Giktartrit orsakas av att uratkristaller bildas. Dessa kristaller gör att det bildas stora mängder IL 1-beta, vilket i sin tur kan leda till symtom som plötsliga och svåra smärtor, rodnad, värmekänsla och svullnad i en led (en så kallad giktattack). Genom att blockera aktiviteten hos IL 1-beta kan Ilaris leda till en förbättring av dessa symtom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ilaris

Använd inte Ilaris

- Om du är allergisk mot kanakinumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en eller misstänker att du har en aktiv och svår infektion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ilaris om något av följande gäller dig:

- Om du för närvarande har en infektion eller om du tidigare har haft upprepade infektioner eller om du har ett tillstånd som gör att du lättare får infektioner, som t.ex. lågt halt vita blodkroppar.
- Om du har eller har haft tuberkulos eller har varit i direkt kontakt med en person med pågående tuberkulosinfektion. Din läkare måste kontrollera om du har tuberkulos genom att utföra ett särskilt test.
- Om du har tecken på ett leverproblem, såsom gulfärgning av hud och ögon, illamående, nedsatt aptit, mörk urin och ljus avföring.
- Om du måste vaccineras. Du rekommenderas att undvika en viss typ av vacciner (s.k. levande vacciner) under tiden som du står på behandling med Ilaris (se även "Andra läkemedel och Ilaris").
- Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 80 per injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har några kända allergier.

Kontakta läkare omedelbart

- Om du någon gång har fått ett atypiskt utbrett hudutslag eller hudfjällning efter att du tagit Ilaris.
Den allvarliga hudreaktionen DRESS (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom) har i sällsynta fall rapporterats i samband med behandling med Ilaris, framförallt hos patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA). Sök omedelbart läkarhjälp om du får ett

atypiskt utbrett hudutslag, vilket kan inträffa i kombination med hög kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar.

Stills sjukdom

- Patienter med Stills sjukdom kan utveckla ett tillstånd som kallas makrofagaktiveringssyndrom (MAS), vilket kan vara livshotande. Din läkare kommer att övervaka dig för potentiella utlösande faktorer av MAS som inkluderar infektioner och återaktivering av den underliggande Stills sjukdom (skov).

Spårbarhet

Varje gång du/ditt barn får en ny förpackning Ilaris är det viktigt att du noterar läkemedlets namn och administreringsdatum tillsammans med tillverknings-satsnumret (efter ”Lot” på förpackningen) och förvarar denna information på ett säkert ställe.

Barn och ungdomar

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF och sJIA:** Ilaris kan ges till barn i åldern 2 år och äldre.
- **Giktarttrit:** Ilaris rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Ilaris

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Levande vacciner: Du rekommenderas att undvika att vaccineras med en viss typ av vacciner, s.k. ”levande vacciner”, under tiden som du står på behandling med Ilaris. Läkaren kan vilja kontrollera vilka vaccinationer som du har fått tidigare och ge dig alla vaccinationer som du saknar innan du börjar behandlingen med Ilaris. Om du måste få ett levande vaccin efter att behandlingen med Ilaris har startat, diskutera detta med din läkare. Ett levande vaccin bör normalt ges minst 3 månader efter din senaste injektion av Ilaris och 3 månader innan nästa.
- Läkemedel som kallas tumörnekrosfaktor- (TNF-) hämmare, t.ex. etanercept, adalimumab eller infliximab. Dessa används främst vid reumatiska och autoimmuna sjukdomar, De bör inte användas tillsammans med Ilaris eftersom det kan öka risken för infektioner.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Du rekommenderas att undvika att bli gravid och måste använda lämpliga preventivmedel medan du använder Ilaris och under minst 3 månader efter den sista behandlingen med Ilaris. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller om du planerar att skaffa barn. Läkaren kommer att tala med dig om den eventuella risken med att ta Ilaris under graviditet.
- Om du har fått kanakinumab medan du var gravid, är det viktigt att du informerar barnets läkare eller sjuksköterska innan vaccinationer ges till ditt barn. Ditt barn ska inte få levande vacciner förrän tidigast 16 veckor efter att du fått din sista dos av kanakinumab innan förlossningen.
- Det är inte känt om Ilaris passerar över i bröstmjölk. Läkaren kommer att tala med dig om den eventuella risken med att ta Ilaris under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Behandling med Ilaris kan orsaka en snurrande känsla (yrsel eller vertigo) eller intensiv trötthet (asteni). Detta bör du ha i åtanke när du överväger att utföra uppgifter som kräver omdöme eller motorik. Om du känner en snurrande känsla eller känner dig trött, ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner förrän du känner dig normal igen.

3. Hur du använder Ilaris

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Informera läkaren om ditt hälsotillstånd och alla symtom innan du använder Ilaris (se avsnitt 2). Om det skulle bli nödvändigt kan läkaren besluta att skjuta upp eller avbryta din behandling.

Ilaris ska ges subkutan. Detta betyder att det ska injiceras med en kort kanyl i fettvävnaden alldeles under huden.

Om du har giktartrit kommer din behandling att övervakas av specialistläkare. Ilaris ska då endast injiceras av sjukvårdspersonal.

Om du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA), kan du ge dig själv injektioner med Ilaris när du har fått ordentlig träning eller så kan en vårdgivare injicera det åt dig.

Hur mycket Ilaris ska användas

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS)

Rekommenderad startdos av Ilaris är:

- *Vuxna, ungdomar och barn från 4 års ålder*
 - 150 mg för patienter som väger över 40 kg
 - 2 mg/kg för patienter som väger mellan 15 kg och 40 kg
 - 4 mg/kg för patienter som väger mellan 7,5 kg och mindre än 15 kg
- *Barn i åldern 2 eller 3 år*
 - 4 mg/kg för patienter som väger 7,5 kg eller mer

Ilaris injiceras var 8:e vecka som en engångsdos.

- Om du inte har svarat tillräckligt bra på behandlingen efter 7 dagar kan läkaren ge dig ytterligare en dos om 150 mg eller 2 mg/kg.
- Om du svarar tillräckligt bra på den andra dosen, kommer behandlingen att fortsätta med 300 mg eller 4 mg/kg var 8:e vecka.
- Om du inte svarar tillräckligt bra på den andra dosen kan en tredje dos Ilaris på 300 mg eller 4 mg/kg ges.
- Om du svarar tillräckligt bra på den tredje dosen kan din behandling fortsätta med 600 mg eller 8 mg/kg var 8:e vecka.

Till barn som fått en startdos på 4 mg/kg och som inte svarat tillräckligt bra efter 7 dagar kan läkaren ge en andra dos på 4 mg/kg. Om barnet då svarar tillräckligt bra på detta kan behandlingen fortsätta med 8 mg/kg var 8:e vecka.

Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS), Hyperimmunoglobulin D-syndrom (HIDS)/mevalonatkinasbrist (MKD) och Familjär medelhavsfeber (FMF)

Den rekommenderade startdosen av Ilaris är:

- *Vuxna och barn i åldern 2 år eller äldre*
 - 150 mg för patienter som väger mer än 40 kg
 - 2 mg/kg för patienter som väger mellan 7,5 kg och mindre än 40 kg

Ilaris injiceras var 4:e vecka som en engångsdos.

- Om du inte har svarat tillräckligt bra på behandlingen efter 7 dagar kan läkaren ge dig ytterligare en dos om 150 mg eller 2 mg/kg.
- Om du svarar tillräckligt bra på detta, kommer behandlingen att fortsätta med 300 mg eller 4 mg/kg var 4:e vecka.

Stills sjukdom (sJIA och AOSD)

Den rekommenderade dosen av Ilaris med Stills sjukdom med en kroppsvikt på 7,5 kg och över är 4 mg/kg (upp till maximalt 300 mg). Ilaris injiceras var 4:e vecka som en engångsdos.

Giktartrit

Din läkare kommer att diskutera med dig om en urtsänkande behandling behöver påbörjas eller justeras för att sänka urinsyrahalten i ditt blod.

Rekommenderad dos av Ilaris till vuxna patienter med giktartrit är 150 mg som en engångsdos under en attack.

Om du behöver ytterligare en behandling med Ilaris, och under förutsättning att den senaste behandlingen gjorde nytta, måste du vänta minst 12 veckor innan du får nästa dos.

Hur du injicerar Ilaris på dig själv eller på en patient

Om du är en patient med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA) eller en vårdgivare för patienter med något av dessa tillstånd, kan du ge injektioner med Ilaris själv efter att ha fått ordentlig undervisning i korrekt injiceringsteknik.

- Patienten eller vårdgivaren och läkaren ska bestämma tillsammans vem som ska ge injektionerna med Ilaris.
- Läkaren eller sjuksköterskan kommer att visa hur man ger injektioner med Ilaris.
- Försök inte utföra en injektion själv om du inte har fått tillräcklig undervisning eller om du inte är säker på hur du ska göra.
- Ilaris 150 mg pulver till injektionsvätska, lösning, levereras i en injektionsflaska avsedd för engångsbruk till en patient.
- Återanvänd aldrig överbliven lösning.

För instruktioner om hur man utför injektioner med Ilaris, läs avsnittet ”Bruksanvisning” i slutet av denna bipacksedel. Om du har några frågor, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Hur länge ska Ilaris användas

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA):** Läkaren avgör hur länge du ska fortsätta med Ilaris.
- **Giktartrit:** Om du får en giktartritattack, får du Ilaris som engångsdos. Om du får ytterligare en attack kan läkaren överväga att ge dig en ny dos Ilaris, men inte tidigare än 12 veckor efter den första dosen.

Om du har använt för stor mängd av Ilaris

Om du av misstag har injicerat mer Ilaris än den rekommenderade dosen är det sannolikt inte så allvarligt, men du ska ändå informera läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Ilaris

Om du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sjukdom (AOSD eller sJIA) och har glömt att injicera en dos av Ilaris, injicera nästa dos så snart du kommer ihåg det. Tala sedan med läkaren om när du ska injicera nästa dos. Du ska därefter fortsätta med injektionerna med det rekommenderade intervallet, som tidigare.

Om du slutar att använda Ilaris

Att sluta din behandling med Ilaris kan göra att ditt tillstånd blir värre. Sluta inte ta Ilaris såvida inte din läkare säger till dig att göra så.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Informera din läkare omedelbart om du märker någon av biverkningarna nedan:

- Feber som varar längre än 3 dagar eller andra symtom som tyder på en allvarlig infektion. Dessa kan vara skakningar, frossa, sjukdomskänsla, aptitlöshet, värk i kroppen, vanligen i samband med en plötslig sjukdom, halsont eller sår i munnen, hosta, slembildning, bröstsmärtor, andningssvårigheter, öronsmärtor, ihållande huvudvärk eller lokal hudrodnad, värmekänsla eller hudsvullnad eller inflammation i bindväven (cellulit). Dessa symtom kan bero på en allvarlig infektion, en ovanlig infektion (opportunistisk infektion) eller vara relaterade till låga nivåer av vita blodkroppar (kallas leukopeni eller neutropeni). Din läkare kanske kontrollerar ditt blod regelbundet om det anses nödvändigt.
- Allergiska reaktioner med hudutslag och klåda och eventuellt även nässelutslag, svårighet att andas eller svälja, yrsel, hjärtklappning eller lågt blodtryck.

Andra biverkningar av Ilaris kan vara:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Infektioner av alla slag. Dessa kan omfatta:
 - Luftvägsinfektioner såsom lunginflammation, influensa, halsont, rinnande näsa, nästäppa, nysningar, känsla av tryck eller smärta i kinder eller panna med eller utan feber (lunginflammation, bronkit, influensa, bihåleinflammation, rinit, faryngit, tonsillit, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion).
 - Andra infektioner såsom öroninfektion, hudinfektion (cellulit), magont och sjukdomskänsla (gastroenterit) och smärtsamma och täta urineringsar med eller utan feber (urinvägsinfektion).
- Magsmärter i övre delen av buken.
- Smärta i leder (artragi).
- Låg nivå av vita blodkroppar (leukopeni).
- Avvikande njurfunktionsvärden (minskad kreatininclearance, proteinuri).
- Reaktion på injektionsstället (såsom rodnad, svullnad, värmekänsla och klåda).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Candida – vaginal svampinfektion (vulvovaginal candidiasis).
- Yrsel, snurrande känsla (vertigo).
- Smärta i ryggen eller muskler.
- Svaghetskänsla eller mycket trött (trötthet, asteni).
- Låg nivå av vita blodkroppar som bidrar till att förhindra infektion (neutropeni).
- Onormal triglyceridhalt i blodet (rubbad fettomsättning).
- Avvikande leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser) eller hög halt bilirubin i blodet, med eller utan gulfärgning av hud och ögon (hyperbilirubinemi).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Halsbränna (gastroesofageal refluxsjukdom).
- Låg nivå av blodkroppar som bidrar till att förhindra blödning (trombocyter).

Berätta omedelbart för din läkare eller ditt barns läkare om du märker något av dessa symtom.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ilaris ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Efter blandning (beredning) ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, ska lösningen förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) och användas inom 24 timmar.
- Använd inte detta läkemedel om du ser att lösningen inte är klar till opalskimrande eller om den innehåller partiklar.
- Ej använt läkemedel måste kasseras efter att dosen har injicerats.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kanakinumab. Varje injektionsflaska med pulver innehåller 150 mg kanakinumab. Efter beredning innehåller varje ml lösning 150 mg kanakinumab.
- Övriga innehållsämnen är: sackaros, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Ilaris levereras som ett pulver till injektionsvätska, lösning (150 mg i en 6 ml injektionsflaska av glas).
- Pulvret är vitt.
- Ilaris finns i förpackningar innehållande 1 injektionsflaska eller multipack innehållande 4 mellanliggande förpackningar, vardera innehållande 1 injektionsflaska. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

Bruksanvisning för Ilaris pulver till injektionsvätska, lösning

Observera att det tar cirka 30 minuter att iordningställa injektionen.
Se även avsnitt 3, "Hur du injicerar Ilaris på dig själv eller på en patient".

Läs igenom instruktionerna helt innan du börjar.

Viktiga förberedelser

- Försök hitta ett rent utrymme där du kan förbereda läkemedlet och injicera.
- Tvätta händerna med tvål och vatten.
- Kontrollera utgångsdatum på injektionsflaskan och sprutorna. Använd inte produkterna efter det utgångsdatum som står på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Använd alltid nya, öppnade kanyler och sprutor. Undvik att beröra kanylerna och toppen på injektionsflaskorna.

Samla ihop alla föremål du behöver

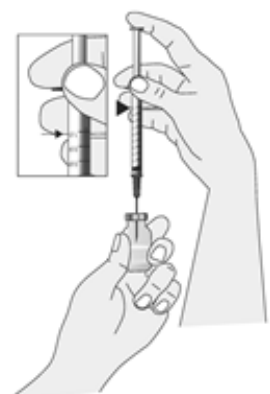
Detta ingår i förpackningen

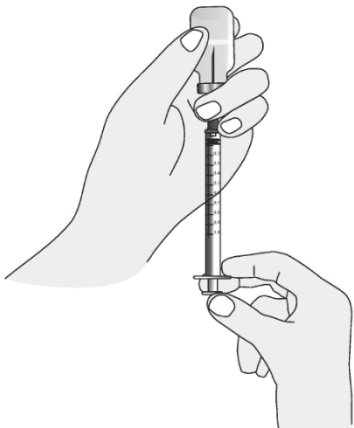
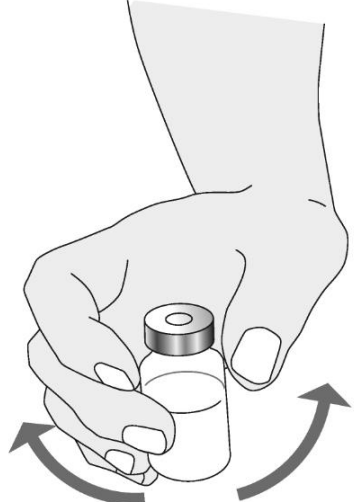
- en injektionsflaska med Ilaris pulver till injektionsvätska, lösning (förvaras i kylskåp)

Detta ingår inte i förpackningen

- en injektionsflaska (eller ampull) med sterilt vatten för injektionsvätskor ("vatten") (förvaras i rumstemperatur)
- en spruta 1,0 ml
- en kanyl 18 G x 2 tum (50 mm) för uppdragning och färdigställande av pulvret ("uppdragskanyl")
- en kanyl 27 G x 0,5 tum (13 mm) för injicering ("injiceringskanyl")
- spritsuddar
- rena, torra tyglappar (i bomull)
- ett häftplåster
- en speciell, försluten avfallsbehållare för kassering av vassa föremål som kanyler, sprutor och injektionsflaskor

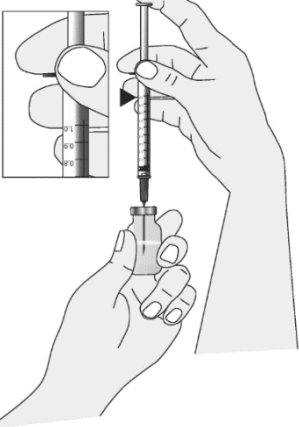
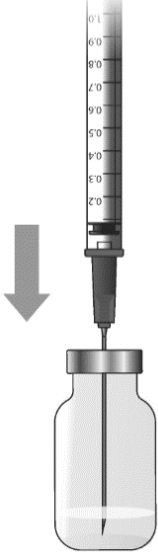
Blandning av Ilaris

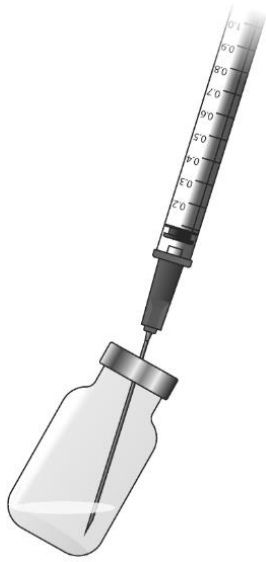
	1. Ta av hattarna på injektionsflaskorna med Ilaris och vatten. Vidrör inte gummipropparna. Rengör gummipropparna med en spritsudd. 2. Öppna skyddsomlagen till sprutan och uppdragskanylen (50 mm- kanylen) och sätt fast kanylen på sprutan. 3. Ta försiktigt av kanylskyddet på uppdragskanylen och lägg det åt sidan. Dra ner kolven hela vägen till markeringen för 1,0 ml, för att fylla sprutan med luft. Stick in kanylen mitt i gummiproppen i injektionsflaskan med vatten. 4. Skjut kolven sakta hela vägen ner tills luft kommer in i injektionsflaskan.
---	--

	5. Vänd injektionsflaskan med den fastsatta sprutan upp och ner och håll i ögonhöjd. 6. Kontrollera att änden på uppdragskanylen är täckt av vattnet, och dra sakta ner sprutkolven till strax efter markeringen för 1,0 ml. Om det finns luftbubblor i sprutan, ta bort dem såsom hälso- och sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig. 7. Kontrollera att det är 1,0 ml vatten i sprutan och ta sedan ut kanylen ur injektionsflaskan. (Det kommer att finnas vatten kvar i injektionsflaskan.)
	8. Stick in uppdragskanylen mitt i gummiproppen i injektionsflaskan med Ilaris pulver, och se till att du inte vidrör kanylen eller gummiproppen. Injicera sakta vattnet i injektionsflaskan med Ilaris pulver. 9. Ta försiktigt bort uppdragskanylen från injektionsflaskan och sätt på skyddet på kanylen igen såsom sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig.
	10. Snurra injektionsflaskan sakta (skaka inte), och utan att vidröra gummiproppen, i cirka 45° vinkel i cirka 1 minut. Låt stå i 5 minuter.

	11. Vänd nu sakta injektionsflaskan upp och ner och tillbaka igen tio gånger. Se återigen till att du inte vidrör gummiproppen. 12. Låt stå i cirka 15 minuter i rumstemperatur, tills lösningen är klar till opalskimrande. Skaka inte flaskan. Använd inte lösningen om det finns partiklar i den. 13. Kontrollera att all lösning ligger i botten på injektionsflaskan. Om det finns droppar kvar på gummiproppen, ta bort dem genom att knacka på sidan av injektionsflaskan. Lösningen ska vara klar till opalskimrande och fri från synliga partiklar. Lösningen bör vara färglös eller kan ha en svag brun-gulaktig nyans. - Om den färdiga lösningen inte används omedelbart efter färdigställandet ska den förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) och användas inom 24 timmar.
---	--

Förberedelse av injektionen

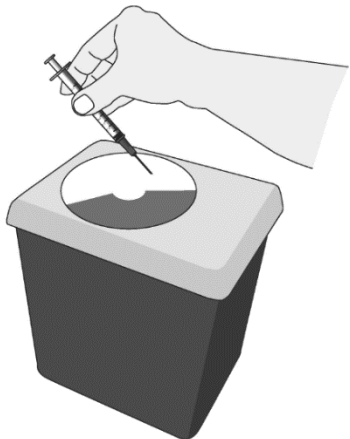
	14. Rengör gummiproppen i injektionsflaskan med Ilaris lösning med en ny spritsudd. 15. Ta bort skyddet på uppdragskanylen igen. Dra ner sprutkolven hela vägen till markeringen för 1,0 ml, för att fylla sprutan med luft. Stick in sprutkanylen mitt i gummiproppen i injektionsflaskan med Ilaris lösning. Kanylen bör inte vara i vätskan vid denna punkt. Skjut kolven sakta hela vägen ner tills all luft kommer in i injektionsflaskan. Injicera inte luft i vätskan.
	16. Vänd inte injektionsflaskan och sprutan upp och ner, injektionsflaskan bör stå upprätt. Stick kanylen hela vägen ner i injektionsflaskan tills den når botten.

	17. Luta injektionsflaskan så att hela mängden lösning kan dras in i sprutan. 18. OBS! Den mängd lösning som behövs beror på vilken dos som ska ges. Sjukvårdspersonalen talar om för dig vilken mängd lösning du ska ha. 19. Dra sakta upp sprutkolven till korrekt markering (mängd som ska ges) för att fylla sprutan med Ilaris lösning. Om det finns luftbubblor i sprutan, ta bort dem såsom sjukvårdspersonalen instruerat dig. Kontrollera att det är rätt mängd med lösning i sprutan. 20. Ta loss sprutan och kanylen från injektionsflaskan. (Det kan finnas lösning kvar i injektionsflaskan.) Sätt på skyddet på uppdragskanylen igen såsom sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig. Ta loss uppdragskanylen från sprutan. Lägg uppdragskanylen i avfallsbehållaren. 21. Öppna skyddsomslaget till injiceringskanylen och sätt fast kanylen på sprutan. Lägg sprutan åt sidan.
---	---

Injicering

	22. Välj ett ställe på övre delen av låret, buken, överarmen eller skinkan där du kan injicera. Injicera inte inom ett område där du har utslag eller hudsprickor, blåmärken eller ojämnheter. Injicera inte i ärrvävnad, eftersom detta kan innebära att du inte får allt ditt läkemedel. Undvik att injicera i en ven. 23. Rengör injektionsstället med en ny spritsudd. Låt området torka upp. Ta av skyddet på injiceringskanylen. 24. Nyp försiktigt tag om huden på injektionsstället. Håll sprutan i 90° vinkel och stick lugnt och rakt in kanylen i huden.
	25. Håll kvar kanylen hela vägen inne i huden medan du sakta skjuter ner sprutkolven tills det är tomt i sprutan. Lossa greppet om huden och dra sprutan rakt ut. Lägg den använda kanylen och sprutan i avfallsbehållaren, utan att först sätta på kanylskyddet eller ta bort kanylen.

Efter injektionen

	26. Gnid inte på injektionsområdet. Om det skulle börja blöda, sätt på en ren, torr tyglapp över området och tryck försiktigt i 1–2 minuter eller tills blödningen stoppar. Sätt därefter på ett plåster.
	27. Kassera kanyler och sprutor på ett säkert sätt genom att lägga dem i avfallsbehållaren eller såsom sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig. Återanvänd aldrig sprutor eller kanyler. 28. Kassera injektionsflaskor med eventuellt kvarvarande vatten och Ilaris-lösning såsom sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Förvara avfallsbehållaren utom räckhåll för barn. Kassera den såsom sjukvårds- eller apotekspersonalen instruerat dig.