

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Ilaris 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Każda fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu w 1 ml.

Ilaris 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg kanakinumabu w 1 ml.

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez linię komórek szpiczaka myszy Sp2/0 w technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,4 mg/ml polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz SensoReady).

Roztwór jest przeźroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko brązowawo-żółtego, o pH wynoszącym około 6.5 i osmolalność 350-450 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespoły gorączek nawrotowych

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych:

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), m.in.:

- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),

- Ostrej postaci rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu gorączki okresowej związanej z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS).

Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu zespołu hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedoboru kinazy mewalonowej (MKD).

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). Zaleca się, by produkt leczniczy Ilaris był podawany w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe.

Produkt leczniczy Ilaris jest również wskazany w leczeniu następujących chorób:

Choroba Stilla

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Dnawe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie, oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Stilla leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.

W przypadku dnawego zapalenia stawów konieczne jest, by lekarz posiadał doświadczenie w stosowaniu biologicznych produktów leczniczych, a produkt leczniczy Ilaris musi być podawany przez fachowy personel medyczny.

Dawkowanie

CAPS: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

Zalecana początkowa dawka kanakinumabu u pacjentów z CAPS wynosi:

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg

Dzieci w wieku 2 do < 4 lat:

- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg

Dawkę podaje się co osiem tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

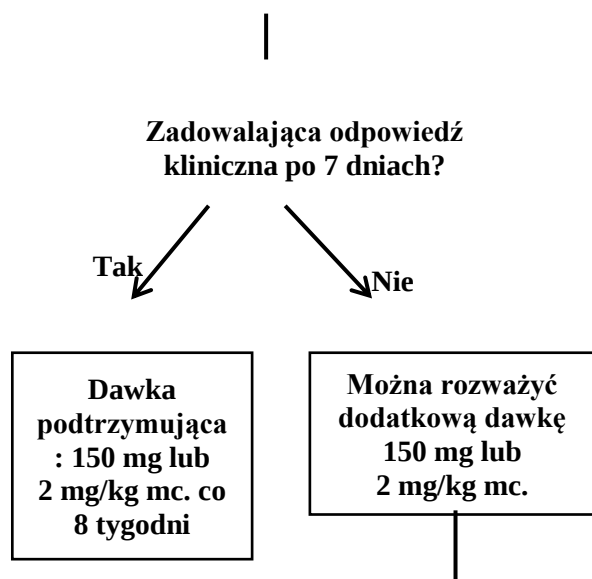
W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie drugiej dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. kanakinumabu.. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy koniecznie stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tygodni. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie trzeciej dawki kanakinumabu wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy koniecznie rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie drugiej dawki kanakinumabu wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy koniecznie rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

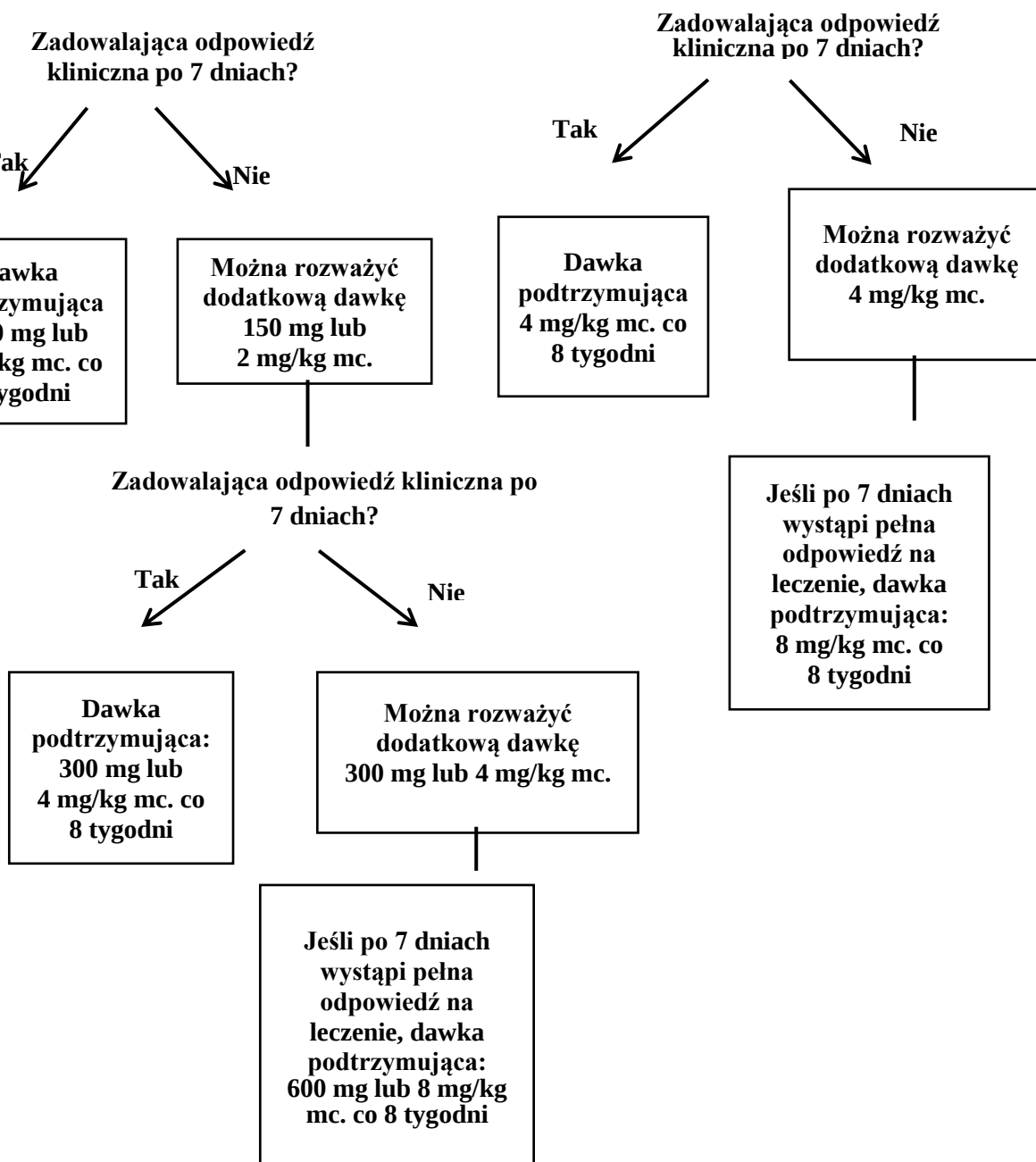
Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tygodnie lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg mc. są ograniczone.

CAPS u dorosłych i dzieci ≥ 4 lat ≥ 15 kg

150 mg lub 2 mg/kg mc.



CAPS u dzieci 2- < 4 lat lub dzieci ≥ 4 lat $\geq 7,5$ kg i < 15 kg
4 mg/kg mc.



TRAPS, HIDS/MKD i FMF: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

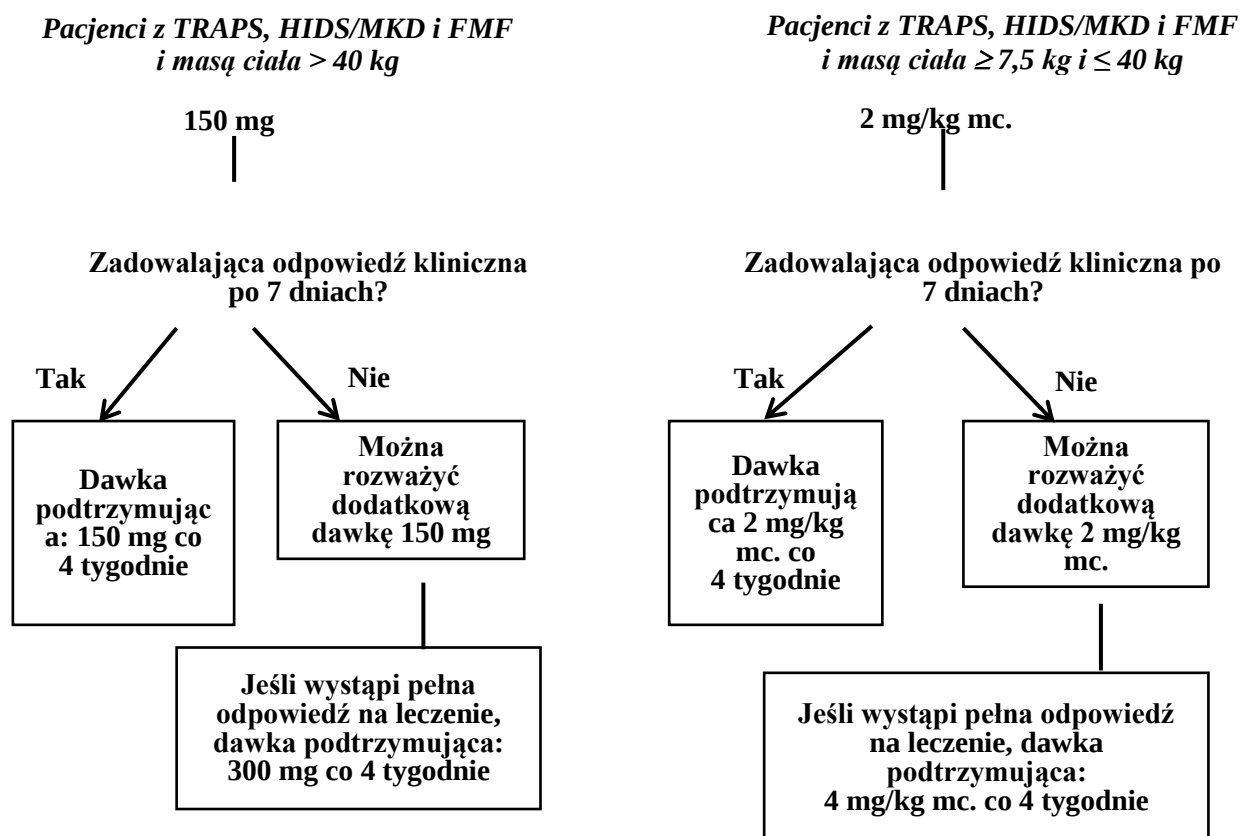
Zalecana dawka początkowa kanakinumabu u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF to:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i ≤ 40 kg

Dawkę tę podaje się co cztery tygodnie jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

Jeśli nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi klinicznej po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, można rozważyć podanie drugiej dawki kanakinumabu w wysokości 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli następnie wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, należy koniecznie utrzymać zintensyfikowany schemat dawkowania 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ważących ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

U pacjentów bez poprawy klinicznej zaleca się, by lekarz prowadzący ponownie rozważył kontynuowanie leczenia kanakinumabem.



Choroba Still (SJIA i AOSD)

Zalecana dawka kanakinumabu u pacjentów z chorobą Still i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów bez poprawy klinicznej zaleca się, by lekarz prowadzący ponownie rozważył kontynuowanie leczenia kanakinumabem.

Dnawe zapalenie stawów

Należy koniecznie wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Kanakinumab musi być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów.

Zalecana dawka kanakinumabu to 150 mg u dorosłych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów. Podaje się ją jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym w czasie trwania napadu. Dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego, zaleca się podanie kanakinumabu tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów.

Zaleca się, by pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie podawać ponownie kanakinumabu. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie kanakinumabu należy koniecznie odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki (patrz punkt 5.2).

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia u pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub chorobą Stilla (AOSD lub SJIA), wstrzyknięcie należy podać tak szybko, jak to możliwe, nie czekając do planowego czasu podania kolejnej dawki. Następne dawki należy podawać z zachowaniem zalecanych odstępów.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kanakinumabu u dzieci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

SJIA

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kanakinumabu u dzieci z SJIA w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Dnawe zapalenie stawów

Stosowanie kanakinumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu dnawe zapalenie stawów.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących kanakinumabu stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest jednak ograniczone.

Karta pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący Ilaris powinni zapoznać się z ChPL i poinformować pacjentów/opiekunów o Karcie pacjenta, wyjaśniając, co należy zrobić w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów infekcji lub zespołu aktywacji makrofagów (MAS) lub w przypadku szczepień przed leczeniem. Lekarz przekaze Kartę pacjenta każdemu pacjentowi/opiekunowi.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Do odpowiednich miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, brzuch, górna część ramienia lub pośladki. Należy za każdym razem wybierać inne miejsce wstrzyknięcia leku, aby uniknąć bólu. Nie wolno wykonywać iniekcji w miejsca z przerwana ciągłością skóry, wylewami podskórnymi (siniaki) lub pokryte wysypką. Należy koniecznie unikać wstrzykiwania w miejsca pokryte bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na kanakinumab.

Fiolka

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego zastosowania u jednego pacjenta, do podania jednej dawki.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroba Still (AOSD i SJIA)

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki wstrzykiwania pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać kanakinumab, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe i jeśli jest to konieczne, zgodnie z zaleceniami lekarza (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Wstrzykiwacz

Nie wolno wstrząsać wstrzykiwaczem.

Każdy wstrzykiwacz jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania, u jednego pacjenta do podania jednej dawki.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroba Still (AOSD i SJIA)

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki wstrzykiwania, pacjenci dorośli i pacjenci nastoletni w wieku 12 lat lub starsi o masie ciała powyżej 40 kg lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać kanakinumab, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe i jeśli jest to konieczne, pod kontrolą lekarza. Pacjenci nastoletni mogą wymagać nadzoru dorosłego opiekuna podczas samodzielnego wstrzykiwania produktu (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Kanakinumab przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Pacjenci muszą być dokładnie monitorowani pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem (patrz punkt 4.8). Lekarze muszą zachować ostrożność podając kanakinumab pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

Leczenie CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Still (SJIA i AOSD)

Nie wolno rozpoczynać ani kontynuować leczenia kanakinumabem u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

Leczenie dnawego zapalenia stawów

Nie wolno stosować kanakinumabu u pacjentów z czynnymi zakażeniami.

Nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń (patrz punkt 4.5).

W okresie leczenia kanakinumabem zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych (w tym aspergiloza, atypowe zakażenia prątkami, półpasiec). Nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy kanakinumabem a występowaniem tych zdarzeń.

Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy

U około 12% chorych z CAPS, którym w trakcie badań klinicznych wykonano tuberkulinową próbę skórną z użyciem oczyszczonej pochodnej białkowej (z ang. purified protein derivative-PPD), badania kontrolne dały wynik pozytywny w okresie leczenia kanakinumabem bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak kanakinumab zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów zaleca się, by ta ocena zawierała szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów zaleca się wykonanie odpowiednich badań przesiewowych (np. próby tuberkulinowej, testu uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenia klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. Wszyscy pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia kanakinumabem wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, można rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym kanakinumabu obserwowano neutropenię (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, ang. absolute neutrophil count [ANC] < $1,5 \times 10^9/l$) i leukopenię. U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie wolno rozpoczynać leczenia kanakinumabem. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórным leczeniu pacjentów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, konieczne jest ściśle monitorowanie liczby leukocytów i rozważenie przerwania leczenia.

Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia kanakinumabem zgłaszano przypadki występowania nowotworów złośliwych. Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukina-1.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie kanakinumabem. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad kanakinumabem u ponad 2 600 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych przypisywanych leczeniu kanakinumabem. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek (patrz punkt 4.3).

Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u pacjentów stosujących kanakinumab. Z tego względu, nie wolno podawać żywych szczepionek w okresie stosowania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia kanakinumabem (patrz punkt 4.5).

Mutacja genu NLRP3 u pacjentów z CAPS

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3 jest ograniczone.

Zespół aktywacji makrofagów u pacjentów z chorobą Stillą (SJIA i AOSD)

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym zaburzeniem zagrażającym życiu, które może rozwinąć się u pacjentów z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza z chorobą Stillą. W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu MAS należy koniecznie jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Lekarze muszą zachować czujność wobec objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Stillą, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że kanakinumab nie zwiększa częstości występowania MAS u pacjentów z chorobą Stillą, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe.

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)

U pacjentów leczonych produktem Ilaris, zwłaszcza u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (sJIA), rzadko notowano reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Jeśli u pacjenta wystąpi zespół DRESS, może być konieczna hospitalizacja, ponieważ zespół ten może prowadzić do zgonu. Jeśli występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu DRESS o nieustalonej etiologii, nie wolno ponownie podawać produktu Ilaris i należy rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Zawartość polisorbatu 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w każdym 1 ml roztworu do wstrzykiwań. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Pacjent/opiekun musi zostać poinstruowany, aby poinformować lekarza, jeśli on lub jego dziecko mają jakiegokolwiek znane alergie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji między kanakinumabem i innymi produktami leczniczymi.

Uważa się, że zwiększona zapadalność na poważne zakażenia związana jest z podawaniem blokerów innej interleukiny-1 w skojarzeniu z inhibitorami TNF. Nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów TNF ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń.

Cytokiny, takie jak interleukina-1 beta (IL-1 beta), które pobudzają proces przewlekłego zapalenia, mogą hamować ekspresję enzymów wątrobowych CYP450. Tym samym, ekspresja CYP450 może zostać ponownie zwiększona po rozpoczęciu leczenia silnymi inhibitorami cytokin (np. kanakinumabem). Jest to istotne klinicznie dla substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, dla których dawka dobierana jest indywidualnie. Podczas włączania kanakinumabu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi tego typu, zaleca się kontrolowanie działania

terapeutycznego lub stężenia substancji czynnej, a w razie konieczności dostosowanie indywidualnie dawki produktu leczniczego.

Brak danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki żywe u pacjentów przyjmujących kanakinumab. Tym samym, pacjentom nie wolno podawać żywych szczepionek w okresie podawania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. W przypadku, gdy wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia kanakinumabem, zaleca się przesunięcie terminu szczepienia o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia kanakinumabu oraz podanie szczepionki przed kolejnym wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4).

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych osób dorosłych wykazały, że pojedyncza dawka 300 mg kanakinumabu nie miała wpływu na wywoływanie oraz utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej z obecnością przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie lub podaniu szczepionek przeciwko meningokokom na bazie białek glikozylowanych.

Wyniki 56-tygodniowego, otwartego badania z udziałem pacjentów z CAPS w wieku 4 lat i młodszych wykazały, że u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe, szczepionki zgodnie ze standardowym kalendarzem szczepień doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Zaleca się, by kobiety stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia kanakinumabem oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania kanakinumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Z tego względu zaleca się, by kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę były leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Badania na zwierzętach wskazują, że kanakinumab przenika przez łożysko i jest wykrywalny u płodu. Brak jest danych od ludzi, jednak ponieważ kanakinumab jest immunoglobuliną klasy g (IgG1), należy spodziewać się, że będzie przenikać przez łożysko. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane. Jednak podawanie żywych szczepionek noworodkom narażonym na działanie kanakinumabu *in utero* (w okresie życia płodowego) nie jest zalecane przez 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki kanakinumabu poprzedzającej urodzenie dziecka. Zaleca się, by pouczyć kobiety leczone kanakinumabem podczas ciąży, by poinformowały lekarza pediatrę swojego dziecka o leczeniu kanakinumabem przed podaniem nowonarodzonemu dziecku wszelkich szczepionek.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu zaleca się, by decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania kanakinumabu powziąć tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka związanego z leczeniem.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wpływały szkodliwie na rozwój karmionych młodych myszy oraz że przeciwciała były im przekazywane (patrz punkt 5.3).

Płodność

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad wpływem kanakinumabu na płodność u ludzi. Kanakinumab nie wpływał na płodność samców marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus*. Mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność samic i samców myszy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ilaris wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leczenie produktem leczniczym Ilaris może prowadzić do wystąpienia zawrotów głowy lub osłabienia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których występują takie objawy podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris, muszą powstrzymać się od wykonywania czynności wymagających oceny sytuacji lub sprawności ruchowej do całkowitego zaniku objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w kategorii częstości występowania uporządkowano według systemu klasyfikacji układów i narządów od najczęściej występujących. Częstość występowania jest wymieniona zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Tabelaryczna lista działań niepożądanych

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Wskazania: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnawe zapalenie stawów
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych) Zakażenia ucha Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie układu moczowego
Często	Kandydoza sromu i pochwy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Ból w górnej części brzucha ¹
Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przełykowy ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów ¹
Często	Ból mięśniowo-szkieletowy ¹ Ból pleców ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia/osłabienie ²
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny ^{1,3} Białkomocz ^{1,4} Leukopenia ^{1,5}
Często	Neutropenia ⁵
Niezbyt często	Zmniejszenie liczby płytek krwi ⁵
¹ W SJIA ² W dnawym zapaleniu stawów ³ Na podstawie wyliczonego klirensu kreatyniny, większość była przemijająca ⁴ W większości przypadków obserwowano przemijającą obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka ⁵ Patrz dalsze informacje poniżej	

Choroba Still (SJIA i AOSD)

Analiza zbiorcza SJIA i AOSD

W badaniach klinicznych kanakinumab otrzymało łącznie 445 pacjentów z SJIA w wieku od 2 do < 20 lat, w tym 321 pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat, 88 pacjentów w wieku od 12 do < 16 lat i 36 pacjentów w wieku od 16 do < 20 lat. Zbiorcza analiza bezpieczeństwa obejmująca wszystkich pacjentów z SJIA wykazała, że w podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do < 20 lat profil bezpieczeństwa kanakinumabu był zgodny z jego profilem bezpieczeństwa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Profil bezpieczeństwa kanakinumabu u pacjentów z AOSD w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (GDE01T) z udziałem 36 pacjentów dorosłych (w wieku od 22 do 70 lat) był podobny do profilu bezpieczeństwa kanakinumabu obserwowanego u pacjentów z SJIA.

Opis wybranych działań niepożądanych

Długotrwałe dane i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z CAPS

Podczas badań klinicznych z kanakinumabem u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zmniejszyły się.

U pacjentów z CAPS rzadko obserwowano podwyższoną aktywność transaminaz.

Bezobjawowe i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w osoczu z równoczesnym podwyższeniem aktywności transaminaz obserwowano u pacjentów z CAPS leczonych produktem leczniczym kanakinumabem.

W długotrwałych, otwartych badaniach ze zwiększaniem dawki, zakażenia (zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych), wymioty i zawroty głowy zgłaszano częściej w grupie stosującej dawkę 600 mg lub 8 mg/kg mc. niż w grupach przyjmujących inne dawki.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Neutrofile

Mimo, iż u 6,5% pacjentów (często) wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów ≥ 2 . stopnia, a u 9,5% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 1., zmniejszenia liczby neutrofilów te są na ogół przemijające i nie stwierdzono zakażeń związanych z neutropenią jako działania niepożądanego.

Płytki krwi

Mimo, iż zmniejszenie liczby płytek krwi (≥ 2 . stopnia) wystąpiło u 0,6% pacjentów, nie stwierdzono krwawienia jako działania niepożądanego. Łagodne i przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 1. wystąpiło u 15,9% pacjentów, nie powodując związanych z tym krwawień jako zdarzeń niepożądanych.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z SJIA

Hematologia

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby krwinek białych (WBC) do poziomu $\leq 0,8 \times \text{DGN}$ zgłoszono u 33 pacjentów (16,5%).

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) do wartości poniżej $1 \times 10^9/\text{l}$ zgłoszono u 12 pacjentów (6,0%).

W całym programie SJIA przejściowe zmniejszenie liczby płytek ($< \text{DGN}$) obserwowano u 19 pacjentów (9,5%).

AlAT/AspAT

W całym programie SJIA dużą aktywność AlAT i (lub) AspAT $> 3 \times$ górna granica normy (GGN) odnotowano u 19 pacjentów (9,5%).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

Hematologia

Zmniejszoną liczbę krwinek białych (WBC) $\leq 0,8 \times$ dolną granicę normy (DGN) zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. absolute neutrophil count) do ilości mniejszej niż $1 \times 10^9/\text{l}$ zgłaszano u 2% pacjentów w badaniach porównawczych. Obserwowano także pojedyncze przypadki $\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ (patrz punkt 4.4).

Obserwowano większą częstość występowania łagodnego ($< \text{DGN}$ i $> 75 \times 10^9/\text{l}$) i przejściowego zmniejszenia liczby płytek krwi w trakcie przyjmowania kanakinumabu w grupie kontrolnej

otrzymującej aktywne leczenie (12,7%) w porównaniu z grupą pacjentów z dnawym zapaleniem stawów przyjmujących lek referencyjny (7,7%).

Kwas moczowy

Obserwowano przejściowy zwiększenie stężenia kwasu moczowego (0,7 mg/dl w trakcie 12 tygodni oraz 0,5 mg/dl w trakcie 24 tygodni) po leczeniu kanakinumabu w badaniach porównawczych z dnawym zapaleniem stawów. W innym badaniu wśród pacjentów, u których rozpoczynano leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego. Nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów bez dnawego zapalenia stawów (patrz punkt 5.1).

AlAT/AspAT

Obserwowano zwiększenie średniej i mediany aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), odpowiednio o 3,0 U/l i 2,0 U/l, oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), odpowiednio o 2,7 U/l i 2,0 U/l, od wartości początkowych do końca badania w grupach leczonych kanakinumabem w porównaniu z grupami leczonymi acetonidem triamcynolonu, jednak częstość występowania istotnych klinicznie zmian ($\geq 3 \times$ GGN, górna granica normy) była większa w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu (2,5% dla AlAT i AspAT) w porównaniu z pacjentami leczonymi kanakinumabem (1,6% dla AlAT i 0,8% dla AspAT).

Trójglicerydy

W badaniach z dnawym zapaleniem stawów kontrolowanych substancją aktywną obserwowano średnie zwiększenie stężenia trójglicerydów o +33,5 mg/dl w grupie pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z niewielkim zmniejszeniem stężenia trójglicerydów o -3,1 mg/dl w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Częstość występowania zwiększenia stężenia trójglicerydów $> 5 \times$ górna granica normy (GGN) wyniosła 2,4% w grupie przyjmującej kanakinumab oraz 0,7% w grupie przyjmującej acetonid triamcynolonu. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.

Długoterminowe dane z badania obserwacyjnego

Łącznie 243 pacjentów z CAPS (85 dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 do ≤ 17 lat i 158 dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat) było leczonych kanakinumabem w ramach rutynowej praktyki klinicznej w długoterminowym badaniu obejmującym prowadzenie rejestru pacjentów (średnia ekspozycja na kanakinumab wyniosła 3,8 lat). Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu obserwowany po długotrwałym leczeniu w tej grupie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach interwencyjnych z udziałem pacjentów z CAPS.

Dzieci i młodzież

Do badań interwencyjnych włączono 80 pacjentów pediatrycznych z CAPS (w wieku 2-17 lat), którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS (składającą się z osób dorosłych, dzieci i młodzieży, N=211), w tym w ogólnej częstości występowania i nasilenia zakażeń. W przypadku zakażeń, najczęściej obserwowanym zdarzeniem było zakażenie górnych dróg oddechowych.

Ponadto, 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat poddano ocenie w ramach małego, otwartego badania klinicznego. Profil bezpieczeństwa kanakinumabu był prównywalny do populacji pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Do 16-tygodniowego badania włączono 102 pacjentów (w wieku 2-17 lat) z TRAPS, HIDS/MKD i FMF, którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Brak jest istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zarejestrowane doświadczenia dotyczące przedawkowania są ograniczone. We wczesnych badaniach klinicznych, pacjenci i zdrowi ochotnicy otrzymywali dawkę w wysokości 10 mg/kg podawaną dożylnie lub podskórną bez potwierdzenia ostrej toksyczności.

W przypadku przedawkowania, pacjentom zaleca się monitorowanie wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

Mechanizm działania

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.

Działanie farmakodynamiczne

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie kanakinumabem, tj. parametry laboratoryjne takie jak szybki powrót zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA), zwiększonej liczby neutrofili i płytek krwi do stanu prawidłowego oraz ustąpienie leukocytozy.

Choroba Stilla (SJIA i AOSD)

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to ciężkie choroby autozapalne, zależne od wrodzonej odporności organizmu za pośrednictwem cytokin prozapalnych, z których najważniejszą jest IL-1-beta.

Częstymi objawami SJIA i AOSD są: gorączka, wysypka, powiększenie wątroby i śledziony, limfadenopatia, zapalenie błon surowiczych i zapalenie stawów. Leczenie kanakinumabem spowodowało szybką i trwałą poprawę zarówno stawowych, jak i ogólnoustrojowych objawów SJIA ze znacznym zmniejszeniem liczby stawów objętych stanem zapalnym, szybkim ustąpieniem gorączki

oraz zmniejszeniem stężenia reagentów ostrej fazy u większości pacjentów (patrz Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

Dnawe zapalenie stawów

Napad dnawego zapalenia stawów wywołany jest przez kryształy moczanu (jednowodny moczan sodu) w stawach i otaczających je tkankach, co aktywuje kompleks „inflammasom NALP3”. Aktywność makrofagów oraz towarzysząca temu procesowi nadprodukcja interleukiny-1 beta (IL-1 beta), co prowadzi do wystąpienia ostrej i bolesnej reakcji zapalnej. Inne aktywatory wrodzonego układu odpornościowego takie jak endogenne agonisty receptorów Toll-podobnych, mogą przyczyniać się do transkrypcyjnej aktywacji genu IL-1 beta, zapoczątkowując napad dnawego zapalenia stawów. Po leczeniu kanakinumabem markery zapalenia CRP (białko C-reaktywne) i SAA (sterydy anaboliczno-androgenne) oraz objawy ostrego zapalenia (np. ból, opuchnięcie, zaczerwienienie) w chorych stawach szybko ustępują.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

CAPS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu wykazano łącznie u 211 pacjentów dorosłych i dzieci, pacjentów z chorobami o różnym nasileniu i z różnym fenotypem CAPS (m.in., FCAS/FCU, MWS i NOMID/CINCA). Wyłącznie pacjenci z potwierdzoną mutacją NLRP3 zostali włączeni do kluczowego badania.

W badaniu fazy I/II, działanie kanakinumabu występowało w krótkim czasie od podania. Ustąpienie objawów lub istotna klinicznie poprawa następowała w ciągu jednego dnia od podania. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym wysokie stężenie CRP i SAA, leukocytoza i duża liczba płytek krwi wracały do stanu normalnego w ciągu kilku dni od podania kanakinumabu.

Badanie kluczowe składało się z 48-tygodniowego, 3-częściowego badania wieloośrodkowego, tj. 8-tygodniowego okresu badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II) oraz 16-tygodniowego badania otwartego z kanakinumabem (Część III). Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu (150 mg lub 2 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z CAPS.

- Część I: U 97% pacjentów w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano pełną odpowiedź kliniczną na kanakinumab i zmiany biomarkerów (określone, jako połączenie globalnej oceny choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym i choroby skóry na poziomie $\leq$ minimalna w opinii lekarza oraz wartości CRP i SAA < 10 mg/litr). Znaczącą poprawę obserwowano w ocenie klinicznej przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym dokonanej przez lekarza: globalna ocena przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym, ocena przebiegu choroby skóry (pokrzywkowa wysypka skórna), bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy/migrena, zapalenie spojówek, zmęczenie/ogólne złe samopoczucie, ocena innych objawów i ocena objawów dokonana przez pacjenta.
- Część II: W okresie odstawienia leku w badaniu osiowym, pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby: u żadnego z pacjentów (0%) losowo przydzielonych do grupy przyjmującej kanakinumab nie wystąpiło zaostrzenie przebiegu choroby; u 81% pacjentów losowo przydzielonych do grupy placebo wystąpiło zaostrzenie.
- Część III: Pacjenci, którym w części II podawano placebo i u których nastąpiło zaostrzenie przebiegu zostali włączeni do badania otwartego i po podaniu kanakinumabu wystąpiła u nich kliniczna i serologiczna odpowiedź na leczenie.

Tabela 2 Podsumowanie skuteczności stosowania w kluczowym badaniu fazy III, kontrolowanym placebo, z odstawieniem leku (Część II)

Kluczowe badanie fazy III kontrolowane placebo z odstawieniem leku (Część II)			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrożenie)			
Odsetek pacjentów z zasotzeniem przebiegu choroby w części II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Markery procesu zapalnego*			
Białko C-reaktywne, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amyloid A w surowicy, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* średnia (mediana) zmiana od rozpoczęcia części II			

Przeprowadzono dwa otwarte, długoterminowe badania III fazy bez grupy kontrolnej. Jedno z nich było badaniem bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kanakinumabu u pacjentów z CAPS. Całkowity czas trwania leczenia wynosił od 6 miesięcy do 2 lat. Drugie badanie było badaniem otwartym, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w populacji japońskiej u pacjentów z CAPS, trwającym 24 tygodnie, z przedłużoną fazą obserwacji trwającą do 48 tygodni. Głównym celem badania była ocena odsetka pacjentów bez nawrotów w tygodniu 24, z uwzględnieniem pacjentów, którym zwiększono dawkę.

W zbiorczej analizie skuteczności danych z tych dwóch badań, pełna odpowiedź na leczenie po podaniu dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. wystąpiła u 65,6% pacjentów nieleczonych wcześniej kanakinumabem, podczas, gdy 85,2% pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź po podaniu którejkolwiek z dawek. Wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. (bądź nawet większą), 43,8% osób uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź odnotowano u mniejszej liczby pacjentów w wieku 2 do < 4 lat (57,1%) niż u starszych dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych. Wśród pacjentów, którzy uzyskali pełną odpowiedź na leczenie, u 89,3% odpowiedź utrzymywała się bez nawrotów choroby.

Doświadczenie z zastosowaniem leku u poszczególnych pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą po zwiększaniu dawki do 600 mg (8 mg/kg mc.) podawanej co 8 tygodni sugeruje, że podanie większej dawki może być korzystne u osób bez pełnej odpowiedzi lub u tych, którzy nie utrzymują pełnej odpowiedzi przy stosowaniu zalecanego dawkowania (150 mg lub 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg). Zwiększoną dawkę leku częściej podawano pacjentom w wieku od 2 do < 4 lat oraz pacjentom z objawami NOMID/CINCA w porównaniu z pacjentami z FCAS lub MWS.

Przeprowadzono 6-letnie badanie obserwacyjne obejmujące prowadzenie rejestru pacjentów, aby pozyskać dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanakinumabu stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i dorosłych z CAPS w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W badaniu uczestniczyło 243 pacjentów z CAPS (w tym 85 pacjentów w wieku poniżej 18 lat). Aktywność choroby oceniono jako brak lub aktywność łagodną/umiarkowaną u ponad 90% pacjentów we wszystkich punktach czasowych badania po dokonaniu oceny wyjściowej, a mediana serologicznych markerów zapalenia (CRP i SAA) mieściła się w normie (< 10 mg/litr) we wszystkich punktach czasowych po ocenie wyjściowej. Mimo, iż około 22% pacjentów otrzymujących kanakinumab wymagało dostosowania dawki, tylko niewielki odsetek pacjentów (1,2%) przerwał stosowanie kanakinumabu z powodu braku efektu terapeutycznego.

Dzieci i młodzież

W badaniu interwencyjnym z udziałem dzieci z CAPS leczonych kanakinumabem udział wzięło 80 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat (dla około połowy pacjentów dawkę ustalano w zależności od

masy ciała). Podsumowując, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS. Większość dzieci i młodzieży uzyskała poprawę w zakresie objawów klinicznych i obiektywnych markerów stanu zapalnego (np. SAA i CRP).

Przeprowadzono 56-tygodniowe, otwarte badanie w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu u dzieci z CAPS w wieku ≤ 4 lat. Oceną objęto 17 pacjentów (w tym 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat), przyjmujących dawki początkowe z zakresu 2-8 mg/kg mc. ustalane w oparciu o masę ciała. W badaniu oceniano także wpływ kanakinumabu na tworzenie przeciwciał po podaniu standardowych szczepionek dla wieku dziecięcego. Nie obserwowano żadnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 2 lat w porównaniu z pacjentami w wieku 2 lat i starszymi. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe szczepionki zgodnie z kalendarzem szczepień ($n=7$) doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu w leczeniu TRAPS, HIDS/MKD i FMF wykazano w jednym rejestracyjnym, 4-częściowym badaniu III fazy (N2301), do którego włączono trzy grupy pacjentów z odrębnymi chorobami.

- Część I: Pacjenci z każdej grupy w wieku 2 lat i starsi rozpoczęli 12-tygodniowy okres przesiewu, podczas którego byli oceniani pod kątem wystąpienia zaostrzenia choroby.
- Część II: Pacjenci z zaostrzeniem choroby zostali losowo przydzieleni do 16-tygodniowego, okresu leczenia kontrolowanego placebo i prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego otrzymywali albo 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≤ 40 kg) podskórnie (s.c.) lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci w wieku > 28 dni, ale < 2 lat mogli wejść do badania przechodząc bezpośrednio do otwartego leczenia w Części II, jako pacjenci niepoddani randomizacji (i zostali wyłączeni z pierwotnej analizy skuteczności).
- Część III: Pacjenci, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie i zostali sklasyfikowani jako pacjenci z odpowiedzią, przeszli ponowną randomizację do 24-tygodniowego okresu wycofania leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym otrzymywali kanakinumab 150 mg (2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) podskórnie lub placebo co 8 tygodni.
- Część IV: Wszyscy pacjenci z Części III leczeni kanakinumabem spełniali kryteria włączenia do 72-tygodniowego okresu kontynuacji z otwartym leczeniem.

Ogółem włączono 185 pacjentów w wieku 28 dni i starszych, a randomizację w części II badania przeprowadzono ogółem u 181 pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w okresie leczenia z randomizacją (Część II) był odsetek pacjentów z odpowiedzią w każdej grupie, u których doszło do normalizacji wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i u których nie wystąpiło nowe zaostrzenie choroby przez pozostały czas trwania 16-tygodniowego okresu leczenia (definiowane jako odpowiedź całkowita). Normalizację wskaźnika zaostrzenia choroby definiowano jako uzyskanie wyniku ogólnej oceny dokonywanej przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA) dotyczącej aktywności choroby < 2 („aktywność minimalna lub brak choroby”) i wartości CRP w zakresie normy (≤ 10 mg/l) bądź jej zmniejszenia o $\geq 70\%$ od wartości wyjściowych. Nowe zaostrzenie definiowano jako wynik PGA ≥ 2 („choroba o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim”) i CRP ≥ 30 mg/l. Drugorzędowe punkty końcowe, wszystkie w oparciu o wyniki z tygodnia 16. (koniec Części II), obejmowały odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik PGA < 2 , odsetek pacjentów z remisją serologiczną (definiowaną jako CRP ≤ 10 mg/l) oraz odsetek pacjentów z normalizacją stężenia SAA (definiowaną jako SAA ≤ 10 mg/l).

W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności kanakinumab miał przewagę nad placebo we wszystkich trzech grupach o różnych chorobach. Kanakinumab wykazywał również lepszą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, czyli PGA < 2 i CRP ≤ 10 mg/l we wszystkich trzech grupach pacjentów. Wyższy odsetek pacjentów osiągnął normalizację SAA (≤ 10 mg/l) w tygodniu 16. w wyniku leczenia kanakinumabem w porównaniu z placebo we wszystkich trzech grupach, przy czym statystycznie istotną różnicę obserwowano u pacjentów z TRAPS (patrz Tabela 3 z wynikami badania poniżej).

Tabela 3 Tabelaryczne podsumowanie skuteczności w badaniu rejestracyjnym III fazy w okresie leczenia randomizowanego, kontrolowanego placebo (Część II)

Badanie rejestracyjne III fazy, okres leczenia randomizowanego i kontrolowanego placebo (Część II)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrenie choroby) – Odsetek pacjentów z normalizacją wskaźnika zaostrenia choroby w dniu 15. i brakiem nowego zaostrenia przez resztę 16-tygodniowego okresu leczenia			
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*
Drugorzędowe punkty końcowe (markery choroby i stanu zapalnego)			
Ogólna ocena lekarza < 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**
Białko C-reaktywne ≤ 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**
Amyloid A w surowicy ≤ 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=liczba pacjentów z odpowiedzią; N=liczba pacjentów możliwych do oceny			
* wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg testu dokładnego Fishera			
** wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg modelu regresji logistycznej z grupą leczenia oraz wyjściowymi wartościami PGA, CRP lub SAA jako zmienne objaśniające dla każdej grupy			

Zwiększanie dawki

W Części II badania pacjenci leczeni kanakinumabem, u których aktywność choroby utrzymywała się, otrzymali w ciągu pierwszego miesiąca dodatkową dawkę 150 mg (lub 2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg). Tę dodatkową dawkę można było podać już po 7 dniach od podania pierwszej dawki leku. Wszyscy pacjenci, u których zwiększono dawkę pozostali na tej wyższej dawce wynoszącej 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

W analizie eksploracyjnej pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowano, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę, zwiększenie dawki w pierwszym miesiącu do dawki 300 mg (lub 4 mg/kg mc.) co 4 tygodnie spowodowało dalszą poprawę kontroli zaostrenia choroby, zmniejszenie aktywności choroby oraz normalizację CRP i SAA.

Pacjenci pediatryczni:

Do badania włączono dwóch pacjentów z HIDS/MKD w wieku > 28 dni, ale < 2 lat, którzy nie zostali poddani randomizacji i którzy otrzymali kanakinumab. U jednego pacjenta nastąpiła normalizacja wskaźnika zaostrenia choroby do dnia 15. po otrzymaniu pojedynczej dawki kanakinumabu wynoszącej 2 mg/kg mc., jednak pacjent zakończył leczenie po pierwszej dawce z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (pancytopenii i niewydolności wątroby). Pacjent w chwili włączenia do badania miał pierwotną małopłytkowość immunologiczną w wywiadzie oraz aktywne zaburzenia czynności wątroby. Drugi pacjent otrzymał dawkę początkową kanakinumabu wynoszącą 2 mg/kg mc. i dawkę dodatkową 2 mg/kg mc. w tygodniu 3., a następnie w tygodniu 5. zwiększono u niego dawkę do dawki 4 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie do końca Części II badania. Ustąpienie

zaostrenia choroby uzyskano do tygodnia 5. i u pacjenta nie wystąpiło żadne nowe zaostrenie do końca Części II badania (tydzień 16.).

Choroba Stilla (SJIA i AOSD)

SJIA

Skuteczność kanakinumabu w leczeniu czynnej postaci SJIA oceniano w dwóch badaniach rejestracyjnych III fazy (G2305 i G2301). Pacjenci włączeni do tych badań byli w wieku od 2 do < 20 lat (średni wiek 8,5 roku, a średni czas trwania choroby wynosi 3,5 roku w chwili rozpoczęcia badania) i występowała u nich czynna postać choroby definiowana jako obecność ≥ 2 stawów z czynnym zapaleniem stawów, gorączki i zwiększonej wartości CRP.

Badanie G2305

Badanie G2305 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 4-tygodniowym badaniem kontrolowanym placebo, mającym na celu ocenę krótkotrwałej skuteczności kanakinumabu u 84 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę kanakinumabu wynoszącą 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) lub placebo. Głównym celem było określenie odsetka pacjentów w 15. dniu badania, u których uzyskano co najmniej 30% poprawę według kryterium odpowiedzi opracowanego przez Amerykańskie Kolegium Reumatologii (American College of Rheumatology; ACR) dla pacjentów pediatrycznych, zmodyfikowanego w taki sposób, by uwzględniało brak gorączki. Leczenie kanakinumabem spowodowało poprawę wszystkich wyników w zakresie odpowiedzi ACR u pacjentów pediatrycznych w porównaniu z placebo w 15. i 29. dniu badania (Tabela 4).

Tabela 4 Odpowiedź ACR dla pacjentów pediatrycznych i status choroby w dniu 15 oraz 29

	Dzień 15.		Dzień 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%
Nieaktywna choroba	33%	0%	30%	0%
Różnice w leczeniu dla wszystkich wyników ACR były istotne ($p \leq 0.0001$)				

Wyniki uzyskane dla składników zmodyfikowanej odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych, do których należała komponenta układowa i komponenta stawowa były zgodne z całościowymi wynikami dotyczącymi odpowiedzi ACR. W dniu 15. mediana zmiany liczby stawów z czynnym zapaleniem stawów i ograniczonym zakresem ruchu względem stanu wyjściowego wyniosła odpowiednio -67% i -73% dla kanakinumabu (n=43) w porównaniu z medianą zmiany wynoszącą 0% i 0% dla placebo (n=41). Średnia zmiana w wyniku dotyczącym bólu odczuwanego przez pacjentów (wzrokowa skala analogowa o długości 0-100 mm) w dniu 15. wyniosła -50,0 mm dla kanakinumabu (n=43) w porównaniu z wynikiem +4,5 mm odnotowanym dla placebo (n=25). W dniu 29. średnia zmiana wyniku dotyczącego bólu u pacjentów leczonych kanakinumabem była zgodna z wcześniejszymi wynikami.

Badanie G2301

Badanie G2301 było randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem kontrolowanym placebo z odstawieniem terapii oceniającym zapobieganie zaostreniom dzięki stosowaniu kanakinumabu. Badanie składało się z dwóch części z dwoma niezależnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi (udane stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i czas do wystąpienia zaostrenia). Do części I (badanie otwarte) włączono 177 pacjentów, którym podawano kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) co 4 tygodnie przez okres do 32 tygodni. Pacjenci uczestniczący w części II (podwójnie ślepej) otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. lub placebo co 4 tygodnie aż do wystąpienia 37 zdarzeń zaostrenia.

Zmniejszanie dawki kortykosteroidów:

Z łącznej grupy 128 pacjentów włączonych do części I badania, 92 podjęło próbę stopniowego zmniejszenia dawki kortykosteroidów. Pięćdziesięciu siedmiu (62%) z 92 pacjentów, którzy podjęli próbę zmniejszenia dawki udało się stopniowo zmniejszyć dawkę przyjmowanych przez nich kortykosteroidów, a 42 (46%) przerwało leczenie kortykosteroidami.

Czas do wystąpienia zaostrzenia:

U pacjentów przyjmujących kanakinumab w II części badania ryzyko wystąpienia zdarzenia zaostrzenia było zmniejszone o 64% w porównaniu z grupą placebo (współczynnik ryzyka 0,36; 95% CI: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). U 63 ze 100 pacjentów, których włączono do II części badania, przypisanych do grupy placebo, bądź do grupy kanakinumabu, zaostrzenia nie wystąpiły w okresie obserwacji (trwającej maksymalnie 80 tygodni).

Skutki leczenia związane ze stanem zdrowia i jakością życia w badaniach G2305 i G2301

Leczenie kanakinumabem spowodowało klinicznie istotną poprawę czynności fizycznych i jakości życia pacjentów. W badaniu G2305 poprawa średnich najmniejszych kwadratów Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia u Dzieci (Childhood Health Assessment Questionnaire) wyniosła 0,69 dla kanakinumabu w porównaniu z placebo, co stanowi 3,6-krotność minimalnej, klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 0,19 ($p=0,0002$). Mediana poprawy od stanu początkowego do końca części I badania G2301 wyniosła 0,88 (79%). W badaniu G2305 zgłaszano statystycznie znamiennej poprawę w wynikach Kwestionariusza Stanu Zdrowia Dziecka-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) w odniesieniu do kanakinumabu w porównaniu z placebo (stan fizyczny $p=0,0012$; dobrostan psychospołeczny $p=0,0017$).

Zbioreczna analiza skuteczności

Dane z pierwszych 12 tygodni leczenia kanakinumabem pochodzące z badań G2305, G2301 i kontynuacji badania zostały zebrane w celu sprawdzenia czy skuteczność leku utrzymuje się w czasie. Dane te wykazały podobną poprawę od wartości wyjściowych do tygodnia 12 w odniesieniu do zmodyfikowanych odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych i składników tych odpowiedzi w porównaniu z wartościami obserwowanymi w badaniu kontrolowanym placebo (G2305). W tygodniu 12., wartości zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30, 50, 70, 90 i 100 dla pacjentów pediatrycznych wyniosły odpowiednio: 70%, 69%, 61%, 49% i 30%, a u 28% pacjentów choroba była nieaktywna ($n=178$).

Dane z badań klinicznych, chociaż ograniczone, sugerują, że pacjenci nie odpowiadający na bez tocilizumab lub anakinra mogą odpowiedzieć na leczenie kanakinumabem.

Badanie G2301E1

Skuteczność obserwowana w badaniach G2305 i G2301 utrzymywała się w otwartym, długoterminowym badaniu fazy kontynuacji G2301E1. Spośród 270 pacjentów z SJIA uczestniczących w badaniu, 147 pacjentów otrzymało leczenie kanakinumabem w badaniach G2305 lub G2301 (Kohorta I), a 123 pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia kanakinumabem (Kohorta II). Mediana czasu trwania leczenia pacjentów z Kohorty I wyniosła 3,2 roku (maksymalnie do 5,2 roku), a u pacjentów z Kohorty II mediana czasu trwania leczenia wyniosła 1,8 roku (maksymalnie do 2,8 roku). W badaniu fazy kontynuacji wszyscy pacjenci otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) co 4 tygodnie. W obu kohortach pacjenci z odpowiedzią na leczenie i dobrą kontrolą choroby (retrospektywnie zdefiniowani jako pacjenci ze zmodyfikowaną odpowiedzią ACR dla pacjentów pediatrycznych ≥ 90), niewymagający jednoczesnego podawania kortykosteroidu mogli zmniejszyć dawkę kanakinumabu do 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie (62/270; 23%).

Badanie G2306

Badanie G2306 było otwartym badaniem oceniającym utrzymanie odpowiedzi na leczenie z redukcją dawki kanakinumabu (2 mg/kg mc. co 4 tygodnie) lub wydłużeniem odstępu między dawkami (4 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z SJIA, którzy otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Siedemdziesięciu pięciu pacjentów w wieku od 2 do 22 lat, u których utrzymywał się nieaktywny status choroby przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy (remisja kliniczna) z monoterapią kanakinumabem, w tym pacjenci, którzy byli w stanie utrzymać stan nieaktywności

choroby z przerwaniem jednoczesnego stosowania kortykosteroidów i (lub) metotreksatu przez co najmniej 4 tygodnie, zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kanakinumab w dawce 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie (N = 38) lub kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. co 8 tygodni (N = 37). Po 24 tygodniach, 71% (27/38) pacjentów, którzy otrzymali zmniejszoną dawkę (2 mg/kg mc. co 4 tygodnie) i 84% (31/37) pacjentów z wydłużeniem okresu pomiędzy dawkami leku (4 mg/kg mc. co 8 tygodni) było w stanie utrzymać nieaktywny status choroby przez 6 miesięcy. Spośród pacjentów w remisji klinicznej, u których kontynuowano dalsze zmniejszanie dawki (1 mg/kg mc. co 4 tygodnie) lub wydłużanie odstępu między dawkami (4 mg/kg mc. co 12 tygodni), odpowiednio 93% (26/28) i 91% (30/33) pacjentów było w stanie utrzymać nieaktywny status choroby przez 6 miesięcy. Pacjenci, którzy utrzymywali nieaktywny status choroby przez 6 dodatkowych miesięcy przy tym schemacie dawkowania dawką najmniejszą mogli przerwać stosowanie kanakinumabu. Ogółem 33% (25/75) pacjentów przydzielonych losowo do grup, w których stosowano zmniejszenie dawki leku lub wydłużenie odstępu między dawkami, było w stanie przerwać leczenie kanakinumabem i utrzymać stan nieaktywności choroby przez 6 miesięcy. Częstość zdarzeń niepożądanych w obu grupach terapeutycznych była podobna do częstości obserwowanej u pacjentów leczonych kanakinumabem w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

AOSD

Skuteczność kanakinumabu w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie do 300 mg) podawanego co 4 tygodnie pacjentom z AOSD w ramach randomizowanego badania kontrolowanego placebo prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 36 pacjentów (w wieku od 22 do 70 lat) była porównywalna ze skutecznością obserwowaną u pacjentów z SJIA. W badaniu GDE01T większy odsetek pacjentów (12/18; 66,7%) w grupie kanakinumabu niż w grupie placebo (7/17; 41,2%) wykazywał poprawę wyniku oceny aktywności choroby – wskaźnik opadania erytrocytów (DAS28-OB) względem wartości wyjściowych o $> 1,2$ w tygodniu 12., jednak wynik ten nie osiągnął znamienności statystycznej (iloraz szans 2,86, różnica między grupami terapeutycznymi [%] 25,49 [95% CI: 9,43; 55,80]). Do tygodnia 4. 7 z 18 pacjentów (38,9%) leczonych kanakinumabem już osiągnęło remisję w zakresie DAS28-OB w porównaniu z 2 z 17 pacjentów (11,8%) otrzymujących placebo. Dane te są spójne z wynikami zbiorczej analizy skuteczności obejmującej 418 pacjentów z SJIA, która wykazała, że skuteczność kanakinumabu w podgrupie pacjentów z SJIA w wieku od 16 do < 20 lat (n=34) była spójna ze skutecznością obserwowaną u pacjentów w wieku poniżej 16 lat (n=384).

Dnawe zapalenie stawów

Skuteczność leczenia ostrych napadów dnawego zapalenia stawów kanakinumabem wykazano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonych z udziałem pacjentów z częstymi napadami dnawego zapalenia stawów (≥ 3 napady w ciągu ostatnich 12 miesięcy), u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny (ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję lub brak skuteczności). Badania trwały 12 tygodni, po których następowało 12-tygodniowe przedłużenie badania metodą podwójnie ślepej próby. 225 pacjentów otrzymało kanakinumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 150 mg. Acetonid triamcynolonu (TA) we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg podano 229 pacjentom w chwili rozpoczynania udziału w badaniu oraz po wystąpieniu kolejnego napadu. Średnia liczba ostrych napadów dnawego zapalenia stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosiła 6,5. U powyżej 85% pacjentów wystąpiły schorzenia dodatkowe, w tym nadciśnienie (60%), cukrzyca (15%), choroba niedokrwienna serca (12%), przewlekła choroba nerek (25%), stadium ≥ 3 . Okoła jedna trzecia przyjmowanych pacjentów (76 [33,8%] w grupie z kanakinumabem oraz 84 [36,7%] w grupie a acetonidem triamcynolonu (TA)) miała udokumentowaną niemożność stosowania (nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny. Równoczesne stosowanie terapii obniżających stężenie kwasu moczowego (ULTs) było zgłaszane w momencie rozpoczynania badania przez 42% pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: (i) intensywność bólu towarzyszącego dnawemu zapaleniu stawów (wizualna skala analogowa, VAS) 72 godziny po podaniu dawki oraz (ii) czas do następnego napadu dnawego zapalenia stawów.

W badaniu pacjentów populacji ogólnej nasilenie bólu było statystycznie istotnie mniejsze dla dawki 150 mg kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach. Kanakinumab zmniejszył także ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów (patrz Tabela 5).

Wyniki badań dotyczących skuteczności w podgrupie pacjentów, u których nie można było stosować NLPZ i kolchicyny i u których stosowano ULT lub pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie ULT było nieskuteczne lub pacjentów, u których ULT było przeciwwskazane (N=101) były zgodne z wynikami badań populacji ogólnej ze statystycznie istotną różnicą w nasileniu bólu obserwowaną w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach (-10,2 mm, $p=0,0208$) i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia napadów dnawego zapalenia stawów (przedział ufności 0,39, $p=0,0047$ po 24 tygodniach).

Wyniki badań dotyczących skuteczności u bardziej wymagającej podgrupy pacjentów ograniczonej do pacjentów aktualnie stosującej ULT (N=62) są przedstawione w Tabeli 5. Leczenie kanakinumabem zmniejszało nasilenie bólu oraz ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów u pacjentów stosujących ULT i u pacjentów u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny, jednakże zaobserwowane różnice w porównaniu z populacją leczoną acetonidem triamcynolonu były mniej nasilone niż w porównaniu do pacjentów populacji ogólnej.

Tabela 5 Charakterystyka pacjentów populacji ogólnej oraz podgrupie stosującej obecnie leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT) oraz u których NLPZ i kolchicyna nie mogły być stosowane

Punkt końcowy w ocenie skuteczności	Populacja ogólna; N=454	Brak możliwości stosowania NLPZ i kolchicyny, stosowanie ULT N=62
Leczenie napadów dnawego zapalenia stawów mierzonego przez nasilenie bólu (wizualna skala analogowa, VAS) po 72 godzinach		
Średnie najmniejszych kwadratów w porównaniu z acetonidem triamcynolonu	-10,7	-3,8
przedział ufności	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-wartość, 1-jednostronny	$p < 0,0001^*$	$p=0,2798$
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów jako czas do pierwszego nowego zaostrzenia (24 tygodnie)		
Współczynnik ryzyka z acetonidem triamcynolonu	0,44	0,71
przedział ufności	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-wartość, 1-jednostronny	$p < 0,0001^*$	$p=0,2337$
* Oznacza wartość p testu jednostronnego $\leq 0,025$		

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa wykazały wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu, u 66% pacjentów w porównaniu do 53% pacjentów zgłaszających jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i u 20% pacjentów w porównaniu do 10% pacjentów zgłaszających zakażenie jako zdarzenie niepożądane w ciągu 24 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku

Ogólnie, skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i profil tolerancji kanakinumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat był porównywalny z wynikami uzyskanymi u pacjentów w wieku < 65 lat.

Pacjenci przyjmujący leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT)

W badaniach klinicznych podawanie kanakinumabu z lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego (ULT) było bezpieczne. W badaniu populacji ogólnej pacjenci otrzymujący ULT wykazywali potencjalnie słabszy efekt leczniczy w zakresie zarówno zmniejszenia bólu jak i

zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów w porównaniu do pacjentów niestosujących ULT.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko kanakinumabowi obserwowano odpowiednio u około 1,5%, 3% i 2% pacjentów leczonych kanakinumabem z powodu CAPS, SJIA i zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko kanakinumabowi u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF leczonych dawkami 150 mg i 300 mg przez 16 tygodni. Przeciwciała przeciwko kanakinumabowi nie obserwowano także w AOSD.

Wykrycie odpowiedzi immunologicznej w dużym stopniu zależy od czułości i swoistości użytej metody i warunków badania. Z tego względu porównywanie częstości występowania przeciwciał przeciwko kanakinumabowi z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może być mylące.

Dzieci i młodzież

Podmiot odpowiedzialny zakończył cztery Plany Badań Pediatrycznych z kanakinumabem (odpowiednio w CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD i TRAPS). Niniejsza informacja o produkcie została zaktualizowana, uwzględniając wyniki badań z kanakinumabem w populacji dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań kanakinumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z dnawym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

CAPS

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) kanakinumabu występowało po około 7 dniach od podskórnego podania jednej dawki 150 mg dorosłym pacjentom z CAPS. Średni końcowy okres półtrwania wyniósł 26 dni. Średnie wartości C_{max} i pola pod krzywą ekstrapolowane do nieskończoności (AUC_{inf}) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym u przeciętnej osoby dorosłej (70 kg) z CAPS wynosiły 15,9 µg/ml i 708 µg*d/ml. Całkowitą biodostępność kanakinumabu podawanego podskórnym oszacowano na 66%. Parametry ekspozycji (takie jak AUC i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,3 do 10,0 mg/kg mc. podawanych we wlewie dożylnym lub od 150 do 600 mg podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. Przewidywana ekspozycja w stanie stacjonarnym (wartości $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, AUC_{ss4w}) po podawaniu podskórnym dawki 150 mg (lub, odpowiednio, 2 mg/kg) co 8 tygodni była nieco większa w grupie pacjentów z masą ciała 40 - 70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) w porównaniu z pacjentami o masie ciała < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) i > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Przewidywany wskaźnik kumulacji wynosił 1,3-krotność po 6 miesiącach podawania podskórnym kanakinumabu w dawce 150 mg co 8 tygodni.

Dystrybucja

Kanakinumab wiąże się z IL-1 beta w surowicy. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) kanakinumabu różniła się w zależności od masy ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie 70 kg wynosi 6,2 litra.

Eliminacja

Oczekiwany klirens (CL/F) kanakinumabu zwiększa się wraz z masą ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie ciała 70 kg wynosi on 0,17 l/dobę, a u pacjenta z SJIA o masie ciała 33 kg wynosi on 0,11 l/dobę. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych kanakinumabu pomiędzy pacjentami z CAPS a pacjentami z SJIA.

Po podaniu dawek wielokrotnych nie obserwowano przyśpieszonego klirensu lub zmian właściwości farmakokinetycznych kanakinumabu w zależności od czasu. Po ustaleniu dawki w zależności od masy ciała nie obserwowano różnic w zakresie właściwości farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie przeprowadzono niezależnych badań biodostępności u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF. Pozorny klirens (CL/F) w populacji z TRAPS, HIDS/MKD i FMF przy masie ciała wynoszącej 55 kg (0,14 l/d) był porównywalny z populacją CAPS przy masie ciała 70 kg (0,17 l/d). Pozorna objętość dystrybucji (V/F) wyniosła 4,96 l przy masie ciała 55 kg.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym dawki 150 mg co 4 tygodnie minimalne stężenie kanakinumabu w tygodniu 16. (C_{min}) wyniosło w przybliżeniu $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Szacowana wartość AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wyniosła $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Choroba Stilla (SJIA i AOSD)

Biodostępność leku nie została określona oddzielnie dla pacjentów z SJIA. Oczekiwany klirens na kg masy ciała (CL/F na kg) był porównywalny w populacji pacjentów z SJIA i CAPS (0,004 l/dobę na kg). Pozorna objętość dystrybucji na kg mc. (V/F na kg) wyniosła 0,14 l/kg. Skąpe dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z AOSD sugerują podobną farmakokinetykę kanakinumabu, jak w SJIA i innych populacjach pacjentów.

Po podawaniu dawki 4 mg/kg co 4 tygodnie wskaźnik akumulacji kanakinumabu u pacjentów z SJIA wyniósł 1,6. Stan stacjonarny osiągnęto po 110 dniach. Przewidywana średnia ($\pm$ SD) dla $C_{min, ss}$, $C_{max, ss}$ i AUS_{ss4w} wynosiła, odpowiednio, $14,7 \pm 8,8$ µg/ml, $36,5 \pm 14,9$ µg/ml and $696,1 \pm 326,5$ µg*d/ml.

AUC_{ss4w} w każdej grupie wiekowej wyniosło 692, 615, 707 i 742 µg*d/ml odpowiednio dla wieku 2-3, 4-5, 6-11 i 12-19 lat. Po stratyfikacji z uwzględnieniem masy ciała zaobserwowano mniejszą medianę ekspozycji dla $C_{min, ss}$ (11,4 vs. 19 µg/ml) i AUC_{ss} (594 vs 880 µg*d/ml) u pacjentów z niższej grupy wagowej (≤ 40 kg) w porównaniu z pacjentami z wyższej grupy wagowej (> 40 kg).

Na podstawie analizy modelowania farmakokinetyki populacyjnej, farmakokinetyka kanakinumabu u młodych pacjentów dorosłych z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Przewidywana ekspozycja na kanakinumab w stanie stacjonarnym po podaniu dawek na poziomie 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) pacjentom w wieku ponad 20 lat była porównywalna z analogiczną wartością u pacjentów z SJIA w wieku poniżej 20 lat.

Populacja pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

Nie zbadano biodostępności u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów w odrębnych badaniach. Oczekiwany klirens na kilogram masy ciała w populacji pacjentów z dną i CAPS był porównywalny (0,004 l/d/kg). Średnia ekspozycja u typowego pacjenta z dnawym zapaleniem stawów (93 kg) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym (C_{max} : 10,8 µg/ml i AUC_{inf} : 495 µg*d/ml) była mniejsza niż u typowego (70 kg) pacjenta z CAPS (15,9 µg/ml i 708 µg*d/ml). Wyniki te są zgodne z obserwowanym zwiększeniem oczekiwanego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Spodziewana wielkość wskaźnika kumulacji wynosi 1,1-krotność po podskórnym podawaniu dawki 150 mg kanakinumabu co 12 tygodni.

Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenie kanakinumabu u dzieci w wieku 4 lat i starszych występowało po 2-7 dniach (T_{max}) od podskórnego podania jednej dawki kanakinumabu 150 mg lub 2 mg/kg mc. Końcowy okres półtrwania wahał się od 22,9 do 25,7 dni; właściwości farmakokinetyczne w tej populacji pacjentów były podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u dorosłych. Na podstawie analizy populacyjnego modelowania farmakokinetycznego, farmakokinetyka kanakinumabu u dzieci w wieku 2 do < 4 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Oszacowano, że szybkość absorpcji po podaniu podskórnym zmniejsza się wraz z wiekiem i wydaje się być największa u najmłodszych pacjentów. Podobnie, T_{max} był krótszy (3,6 doby) u młodszych pacjentów z SJIA (w wieku 2-3 lat) w porównaniu ze starszymi (w wieku 12-19 lat; T_{max} 6 dób). Nie wpływało to na biodostępność (AUC_{ss}).

Dodatkowa analiza farmakokinetyczna wykazała, że farmakokinetyka kanakinumabu u 6 dzieci z CAPS w wieku poniżej 2 lat była podobna do farmakokinetyki u pacjentów w wieku 2-4 lata. Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że przewidywana ekspozycja po przyjęciu dawki 2 mg/kg mc. była porównywalna we wszystkich grupach pacjentów pediatrycznych z CAPS, ale u dzieci o bardzo małej masie ciała (np. 10 kg) była ona o około 40% mniejsza niż u pacjentów dorosłych (dawka 150 mg). Jest to zgodne z obserwacjami, według których w grupach pacjentów z CAPS i większą masą ciała ekspozycja na lek była większa.

W TRAPS, HIDS/MKD i FMF parametry ekspozycji (stężenia minimalne) były porównywalne we wszystkich grupach pacjentów w wieku od 2 do < 20 lat po podskórnym podaniu kanakinumabu w dawce 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Właściwości farmakokinetyczne są podobne u dzieci i młodzieży z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA.

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano zmian we właściwościach farmakokinetycznych w oparciu o klirens i objętość dystrybucji pomiędzy osobami w podeszłym wieku, a dorosłymi pacjentami w wieku < 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań reaktywności krzyżowej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, immunotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym kanakinumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Fiolka

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

Wstrzykiwacz

3 lata.

Po wyjęciu z lodówki zużyć w ciągu 14 dni (ale nie później niż po upływie terminu wskazanego na pudełku tekturowym po „EXP”). Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po wyjęciu z lodówki zużyć w ciągu 14 dni (ale nie później niż po upływie terminu wskazanego na pudełku tekturowym po „EXP”). Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka

Roztwór do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu I) z zatyczką (z laminowanej chlorobutylowej gumy) i zdejmowanym kapsłem (z aluminium).

Opakowania zawierające 1 fiolkę.

Wstrzykiwacz

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w jednorazowej ampulko-strzykawce stanowiącej część wstrzykiwacza o trójkątnym kształcie, wyposażonego w przezroczyste okienko kontrolne i etykietę. Ampulko-strzykawka znajdująca się wewnątrz wstrzykiwacza to szklana strzykawka o pojemności 1 ml, wyposażona w igłę (w rozmiarze 27 G x 0,5 cala) i sztywną osłonę igły zawierającą kauczuk butadienowo-styrenowy, zamkniętą tłokiem z gumową końcówką o silikonowej powłoce, pokrytą laminatem.

Opakowanie zawierające 1 wstrzykiwacz.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolka

Produkt leczniczy Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użytku.

Instrukcje dotyczące podawania

Należy odczekać aż fiołka osiągnie temperaturę pokojową przed wstrzyknięciem leku. Roztwór musi być praktycznie wolny od widocznych cząstek i być przeźroczysty do opalizującego. Roztwór musi być bezbarwny lub może mieć lekki brązowawo-żółty odcień. Za pomocą igły 18 G lub 21 G x 2 cale (bądź podobnej dostępnej w sprzedaży) i strzykawki o pojemności 1 ml, ostrożnie nabrać do strzykawki potrzebną objętość roztworu w zależności od ustalonej dawki. Po pobraniu żądanej objętości roztworu nałożyć nasadkę na igłę i odłączyć igłę od strzykawki, a następnie dołączyć do strzykawki igłę 27 G x 0,5 cala (lub podobną dostępną w sprzedaży) i natychmiast podać podskórnie roztwór. Szczegółowa instrukcja użycia znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wstrzykiwacz

Produkt leczniczy Ilaris 150 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny we wstrzykiwaczu jednorazowego użytku.

Instrukcje dotyczące podawania

Po wyjęciu pudełka tekturowego z lodówki należy odczekać 30 minut aż wstrzykiwacz osiągnie temperaturę pokojową (nieprzekraczającą 30°C).

Przed użyciem zaleca się dokładne obejrzenie wstrzykiwacza. Płyn musi być przeźroczysty do opalizującego. Jego kolor może wahać się od bezbarwnego do lekko brązowawo-żółtego. Może być widoczny mały pęcherzyk powietrza, co jest zjawiskiem normalnym. Nie używać, jeśli płyn zawiera widoczne cząstki lub jest wyraźnie brązowy. Szczegółowa instrukcja użycia znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolka

EU/1/09/564/004

Wstrzykiwacz

EU/1/09/564/005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwca 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu.

Po odtworzeniu, każdy ml roztworu zawiera 150 mg kanakinumabu.

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez linię komórek szpiczaka myszy Sp2/0 w technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 0,6 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespoły gorączek nawrotowych

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych:

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), m.in.:

- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostrej postaci rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu gorączki okresowej związanej z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS).

Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu zespołu hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedoboru kinazy mewalonowej (MKD).

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). Zaleca się, by produkt leczniczy Ilaris był podawany w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe.

Produkt leczniczy Ilaris jest również wskazany w leczeniu następujących chorób:

Choroba Stilla

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Dnawe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie, oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Stilla leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.

W przypadku dnawego zapalenia stawów konieczne jest, by lekarz posiadał doświadczenie w stosowaniu biologicznych produktów leczniczych, a produkt leczniczy Ilaris musi być podawany przez fachowy personel medyczny.

Dawkowanie

CAPS: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

Zalecana początkowa dawka kanakinumabu u pacjentów z CAPS wynosi:

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg

Dzieci w wieku 2 do < 4 lat:

- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg

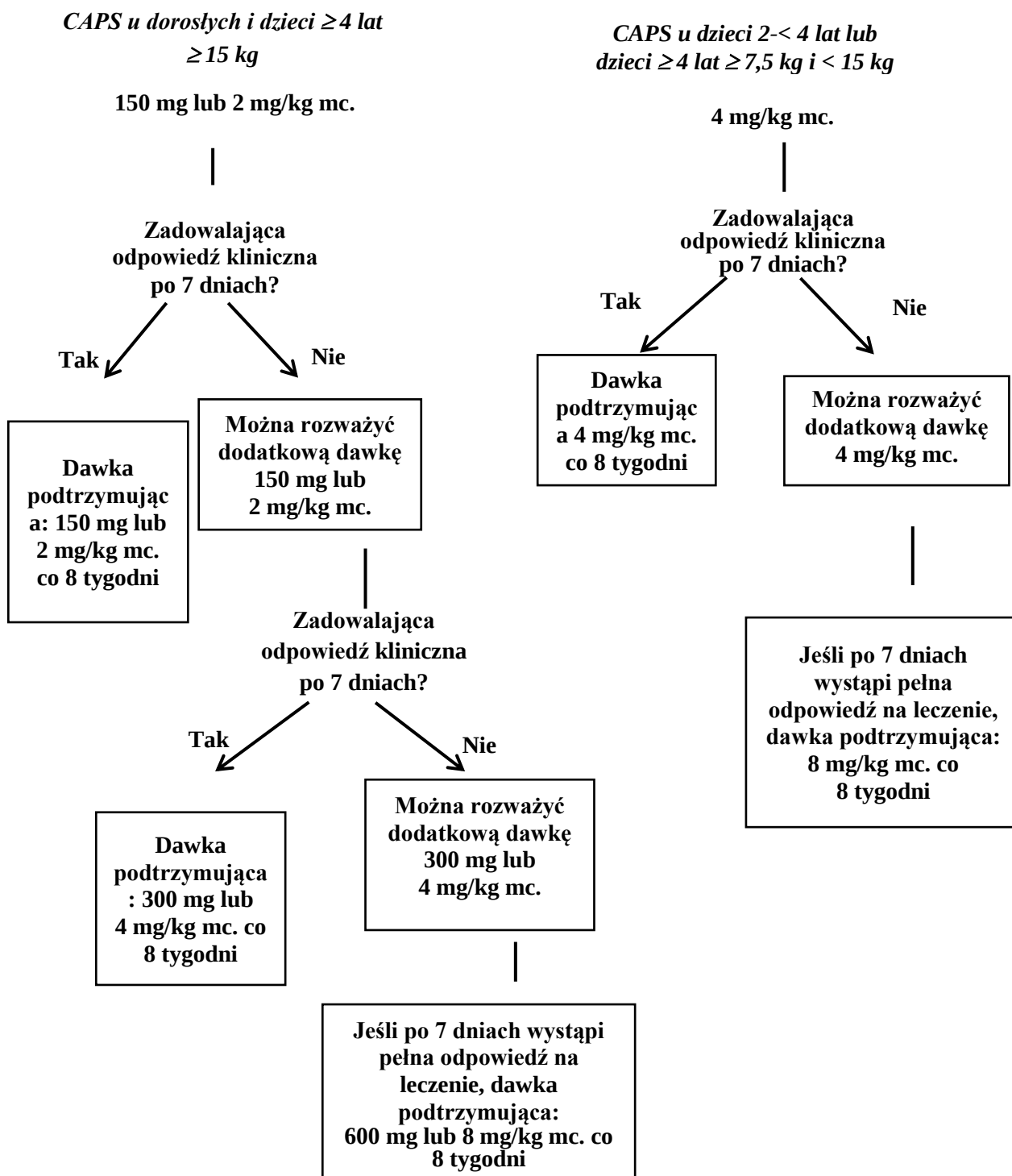
Dawkę podaje się co osiem tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie drugiej dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. kanakinumabu. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy koniecznie stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tygodni. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź

kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie trzeciej dawki kanakinumabu wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy koniecznie rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie drugiej dawki kanakinumabu wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy koniecznie rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tygodnie lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg mc. są ograniczone.



TRAPS, HIDS/MKD i FMF: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

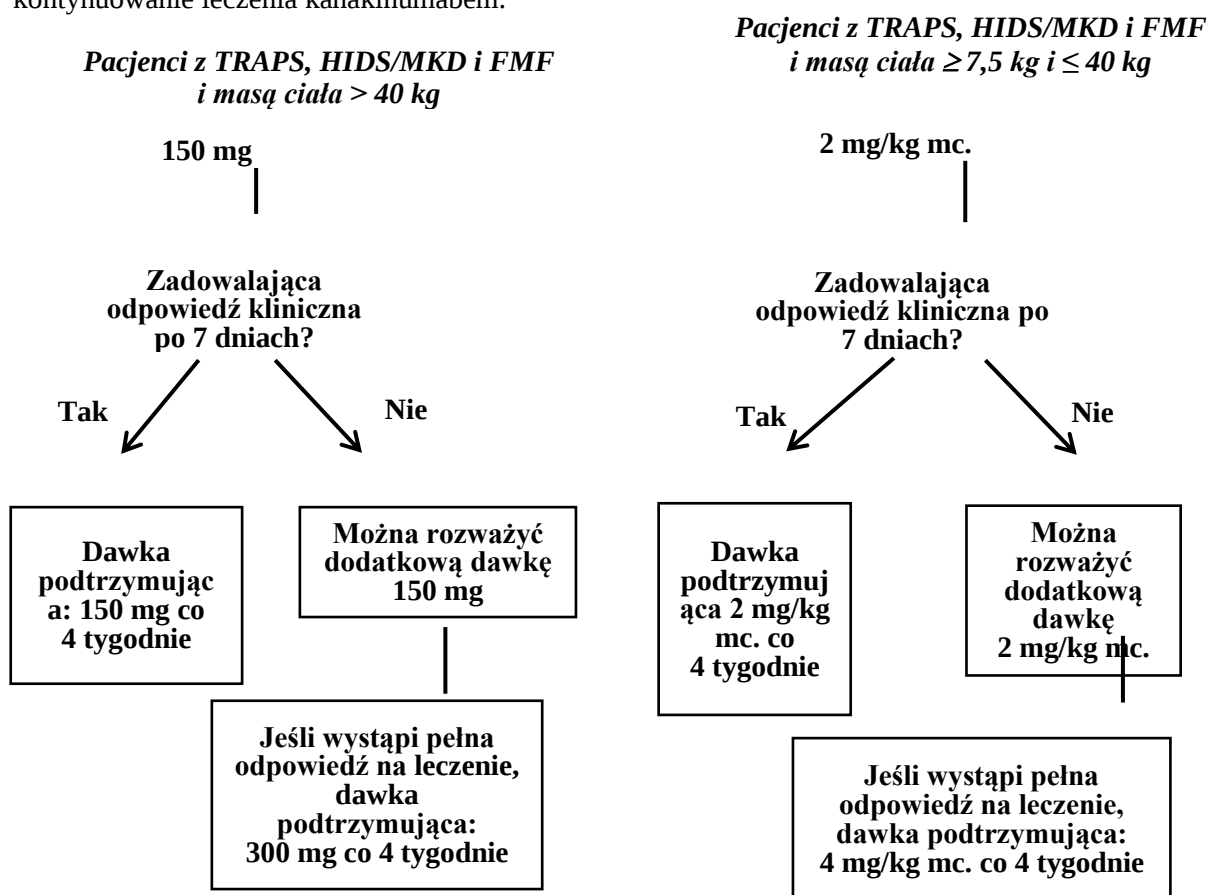
Zalecana dawka początkowa kanakinumabu u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF to:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i ≤ 40 kg

Dawkę tę podaje się co cztery tygodnie jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

Jeśli nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi klinicznej po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, można rozważyć podanie drugiej dawki kanakinumabu w wysokości 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli następnie wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, należy koniecznie utrzymać zintensyfikowany schemat dawkowania 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ważących ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

U pacjentów bez poprawy klinicznej zaleca się, by lekarz prowadzący ponownie rozważył kontynuowanie leczenia kanakinumabem.



Choroba Still'a (SJIA i AOSD)

Zalecana dawka kanakinumabu u pacjentów z chorobą Still'a i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów bez poprawy klinicznej zaleca się, by lekarz prowadzący ponownie rozważył kontynuowanie leczenia kanakinumabem.

Dnawe zapalenie stawów

Należy koniecznie wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Kanakinumab musi być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów.

Zalecana dawka kanakinumabu to 150 mg u dorosłych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów. Podaje się ją jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym w czasie trwania napadu. Dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego, zaleca się podanie kanakinumabu tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów.

Zaleca się, by pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie podawać ponownie kanakinumabu. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie kanakinumabu należy koniecznie odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki (patrz punkt 5.2).

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia u pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub chorobą Stilla (AOSD lub SJIA), wstrzyknięcie należy podać tak szybko, jak to możliwe, nie czekając do planowego czasu podania kolejnej dawki. Następne dawki należy podawać z zachowaniem zalecanych odstępów.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kanakinumabu u dzieci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

SJIA

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kanakinumabu u dzieci z SJIA w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Dnawe zapalenie stawów

Stosowanie kanakinumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu dnawe zapalenie stawów.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących kanakinumabu stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest jednak ograniczone.

Karta pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący Ilaris powinni zapoznać się z ChPL i poinformować pacjentów/opiekunów o Karcie pacjenta, wyjaśniając, co należy zrobić w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów infekcji lub zespołu aktywacji makrofagów (MAS) lub w przypadku szczepień przed leczeniem. Lekarz przekaze Kartę pacjenta każdemu pacjentowi/opiekunowi.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Do odpowiednich miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, brzuch, górna część ramienia lub pośladki. Należy za każdym razem wybierać inne miejsce wstrzyknięcia leku, aby uniknąć bólu. Nie wolno wykonywać iniekcji w miejsca z przerwana ciągłością skóry, wylewami podskórnymi (siniaki) lub pokryte wysypką. Należy koniecznie unikać wstrzykiwania w miejsca pokryte bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na kanakinumab.

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego zastosowania u jednego pacjenta, do podania jednej dawki.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroba Still'a (AOSD i SJIA)

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki wstrzykiwania pacjentowi lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać kanakinumab, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe i jeśli jest to konieczne, zgodnie z zaleceniami lekarza (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Kanakinumab przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Pacjenci muszą być dokładnie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem (patrz punkt 4.8). Lekarze muszą zachować ostrożność podając kanakinumab pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

Leczenie CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Still'a (SJIA i AOSD)

Nie wolno rozpoczynać ani kontynuować leczenia kanakinumabem u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

Leczenie dnawego zapalenia stawów

Nie wolno stosować kanakinumabu u pacjentów z czynnymi zakażeniami.

Nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń (patrz punkt 4.5).

W okresie leczenia kanakinumabem zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych (w tym aspergiloza, atypowe zakażenia prątkami, półpasiec). Nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy kanakinumabem a występowaniem tych zdarzeń.

Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy

U około 12% chorych z CAPS, którym w trakcie badań klinicznych wykonano tuberkulinową próbę skórną z użyciem oczyszczonej pochodnej białkowej (z ang. purified protein derivative-PPD), badania kontrolne dały wynik pozytywny w okresie leczenia kanakinumabem bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak kanakinumab zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów zaleca się, by ta ocena zawierała szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów zaleca się wykonanie odpowiednich badań przesiewowych (np. próby tuberkulinowej, testu uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenia klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne

zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. Wszyscy pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia kanakinumabem wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, można rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym kanakinumabu obserwowano neutropenię (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, ang. absolute neutrophil count [ANC] < $1,5 \times 10^9/l$) i leukopenię. U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie wolno rozpoczynać leczenia kanakinumabem. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórnych leczeniach pacjentów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, konieczne jest ściśle monitorowanie liczby leukocytów i rozważenie przerwania leczenia.

Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia kanakinumabem zgłaszano przypadki występowania nowotworów złośliwych. Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukiną-1.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie kanakinumabem. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad kanakinumabem u ponad 2 600 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych przypisywanych leczeniu kanakinumabem. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek (patrz punkt 4.3).

Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u pacjentów stosujących kanakinumab. Z tego względu, nie wolno podawać żywych szczepionek w okresie stosowania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia kanakinumabem (patrz punkt 4.5).

Mutacja genu NLRP3 u pacjentów z CAPS

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3 jest ograniczone.

Zespół aktywacji makrofagów u pacjentów z chorobą Stilla (SJIA i AOSD)

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym zaburzeniem zagrażającym życiu, które może rozwinąć się u pacjentów z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza z chorobą Stilla. W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu MAS należy koniecznie jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Lekarze muszą zachować czujność wobec objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Stilla, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że kanakinumab nie zwiększa częstości występowania MAS u pacjentów z chorobą Stilla, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe.

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)

U pacjentów leczonych produktem Ilaris, zwłaszcza u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (sJIA), rzadko notowano reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Jeśli u pacjenta wystąpi zespół DRESS, może być konieczna hospitalizacja, ponieważ zespół ten może prowadzić do zgonu. Jeśli występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu DRESS o nieustalonej etiologii, nie wolno ponownie podawać produktu Ilaris i należy rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Zawartość polisorbatu 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,6 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Pacjent/opiekun musi zostać poinstruowany, aby poinformować lekarza, jeśli on lub jego dziecko mają jakiegokolwiek znane alergie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji między kanakinumabem i innymi produktami leczniczymi.

Uważa się, że zwiększona zapadalność na poważne zakażenia związana jest z podawaniem blokerów innej interleukiny-1 w skojarzeniu z inhibitorami TNF. Nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów TNF ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń.

Cytokiny, takie jak interleukina-1 beta (IL-1 beta), które pobudzają proces przewlekłego zapalenia, mogą hamować ekspresję enzymów wątrobowych CYP450. Tym samym, ekspresja CYP450 może zostać ponownie zwiększona po rozpoczęciu leczenia silnymi inhibitorami cytokin (np. kanakinumabem). Jest to istotne klinicznie dla substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, dla których dawka dobierana jest indywidualnie. Podczas włączania kanakinumabu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi tego typu, zaleca się kontrolowanie działania terapeutycznego lub stężenia substancji czynnej, a w razie konieczności dostosowanie indywidualnie dawki produktu leczniczego.

Brak danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki żywe u pacjentów przyjmujących kanakinumab. Tym samym, pacjentom nie wolno podawać żywych szczepionek w okresie podawania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. W przypadku, gdy wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia kanakinumabem, zaleca się przesunięcie terminu szczepienia o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia kanakinumabu oraz podanie szczepionki przed kolejnym wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4).

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych osób dorosłych wykazały, że pojedyncza dawka 300 mg kanakinumabu nie miała wpływu na wywoływanie oraz utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej z obecnością przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie lub podaniu szczepionek przeciwko meningokokom na bazie białek glikozylowanych.

Wyniki 56-tygodniowego, otwartego badania z udziałem pacjentów z CAPS w wieku 4 lat i młodszych wykazały, że u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe, szczepionki zgodnie ze standardowym kalendarzem szczepień doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Zaleca się, by kobiety stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia kanakinumabem oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania kanakinumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Z tego względu zaleca się, by kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę były leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Badania na zwierzętach wskazują, że kanakinumab przenika przez łożysko i jest wykrywalny u płodu. Brak jest danych od ludzi, jednak ponieważ kanakinumab jest immunoglobuliną klasy g (IgG1), należy spodziewać się, że będzie przenikać przez łożysko. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane. Jednak podawanie żywych szczepionek noworodkom narażonym na działanie kanakinumabu *in utero* (w okresie życia płodowego) nie jest zalecane przez 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki kanakinumabu poprzedzającej urodzenie dziecka. Zaleca się, by pouczyć kobiety leczone kanakinumabem podczas ciąży, by poinformowały lekarza pediatrę swojego dziecka o leczeniu kanakinumabem przed podaniem nowonarodzonemu dziecku wszelkich szczepionek.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu zaleca się, by decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania kanakinumabu powziąć tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka związanego z leczeniem.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wpływały szkodliwie na rozwój karmionych młodych myszy oraz że przeciwciała były im przekazywane (patrz punkt 5.3).

Płodność

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad wpływem kanakinumabu na płodność u ludzi. Kanakinumab nie wpływał na płodność samców marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus*. Mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność samic i samców myszy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ilaris wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leczenie produktem leczniczym Ilaris może prowadzić do wystąpienia zawrotów głowy lub osłabienia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których występują takie objawy podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris, muszą powstrzymać się od wykonywania czynności wymagających oceny sytuacji lub sprawności ruchowej do całkowitego zaniku objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w kategorii częstości występowania uporządkowano według systemu klasyfikacji układów i narządów od najczęściej występujących. Częstość występowania jest wymieniona zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Tabelaryczna lista działań niepożądanych

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Wskazania: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnawe zapalenie stawów
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych) Zakażenia ucha Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie układu moczowego
Często	Kandydoza sromu i pochwy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Ból w górnej części brzucha ¹
Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przełykowy ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból stawów ¹
Często	Ból mięśniowo-szkieletowy ¹ Ból pleców ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia/osłabienie ²
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny ^{1,3} Białkomocz ^{1,4} Leukopenia ^{1,5}
Często	Neutropenia ⁵
Niezbyt często	Zmniejszenie liczby płytek krwi ⁵
¹ W SJIA ² W dnawym zapaleniu stawów ³ Na podstawie wyliczonego klirensu kreatyniny, większość była przemijająca ⁴ W większości przypadków obserwowano przemijającą obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka ⁵ Patrz dalsze informacje poniżej	

Choroba Still (SJIA i AOSD)

Analiza zbiorcza SJIA i AOSD

W badaniach klinicznych kanakinumab otrzymało łącznie 445 pacjentów z SJIA w wieku od 2 do < 20 lat, w tym 321 pacjentów w wieku od 2 do < 12 lat, 88 pacjentów w wieku od 12 do < 16 lat i 36 pacjentów w wieku od 16 do < 20 lat. Zbiorcza analiza bezpieczeństwa obejmująca wszystkich pacjentów z SJIA wykazała, że w podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do < 20 lat profil bezpieczeństwa kanakinumabu był zgodny z jego profilem bezpieczeństwa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Profil bezpieczeństwa kanakinumabu u pacjentów z AOSD w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (GDE01T) z udziałem 36 pacjentów dorosłych (w wieku od 22 do 70 lat) był podobny do profilu bezpieczeństwa kanakinumabu obserwowanego u pacjentów z SJIA.

Opis wybranych działań niepożądanych

Długotrwałe dane i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z CAPS

Podczas badań klinicznych z kanakinumabem u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zmniejszyły się.

U pacjentów z CAPS rzadko obserwowano podwyższoną aktywność transaminaz.

Bezobjawowe i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w osoczu z równoczesnym podwyższeniem aktywności transaminaz obserwowano u pacjentów z CAPS leczonych kanakinumabem.

W długotrwałych, otwartych badaniach ze zwiększaniem dawki, zakażenia (zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych), wymioty i zawroty głowy zgłaszano częściej w grupie stosującej dawkę 600 mg lub 8 mg/kg mc. niż w grupach przyjmujących inne dawki.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Neutrofile

Mimo, iż u 6,5% pacjentów (często) wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów ≥ 2 . stopnia, a u 9,5% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 1., zmniejszenia liczby neutrofilów te są na ogół przemijające i nie stwierdzono zakażeń związanych z neutropenią jako działania niepożądanego.

Płytki krwi

Mimo, iż zmniejszenie liczby płytek krwi (≥ 2 . stopnia) wystąpiło u 0,6% pacjentów, nie stwierdzono krwawienia jako działania niepożądanego. Łagodne i przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 1. wystąpiło u 15,9% pacjentów, nie powodując związanych z tym krwawień jako zdarzeń niepożądanych.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z SJIA

Hematologia

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby krwinek białych (WBC) do poziomu $\leq 0,8 \times \text{DGN}$ zgłoszono u 33 pacjentów (16,5%).

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) do wartości poniżej $1 \times 10^9/\text{l}$ zgłoszono u 12 pacjentów (6,0%).

W całym programie SJIA przejściowe zmniejszenie liczby płytek ($< \text{DGN}$) obserwowano u 19 pacjentów (9,5%).

AlAT/AspAT

W całym programie SJIA dużą aktywność AlAT i (lub) AspAT $> 3 \times$ górna granica normy (GGN) odnotowano u 19 pacjentów (9,5%).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

Hematologia

Zmniejszoną liczbę krwinek białych (WBC) $\leq 0,8 \times$ dolną granicę normy (DGN) zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. absolute neutrophil count) do ilości mniejszej niż $1 \times 10^9/\text{l}$ zgłaszano u 2% pacjentów w badaniach porównawczych. Obserwowano także pojedyncze przypadki $\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ (patrz punkt 4.4).

Obserwowano większą częstość występowania łagodnego ($< \text{DGN}$ i $> 75 \times 10^9/\text{l}$) i przejściowego zmniejszenia liczby płytek krwi w trakcie przyjmowania kanakinumabu w grupie kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie (12,7%) w porównaniu z grupą pacjentów z dnawym zapaleniem stawów przyjmujących lek referencyjny (7,7%).

Kwas moczowy

Obserwowano przejściowy zwiększenie stężenia kwasu moczowego (0,7 mg/dl w trakcie 12 tygodni oraz 0,5 mg/dl w trakcie 24 tygodni) po leczeniu kanakinumabu w badaniach porównawczych z dnawym zapaleniem stawów. W innym badaniu wśród pacjentów, u których rozpoczynano leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego. Nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów bez dnawego zapalenia stawów (patrz punkt 5.1).

AlAT/AspAT

Obserwowano zwiększenie średniej i mediany aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), odpowiednio o 3,0 U/l i 2,0 U/l, oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), odpowiednio o 2,7 U/l i 2,0 U/l, od wartości początkowych do końca badania w grupach leczonych kanakinumabem w porównaniu z grupami leczonymi acetonidem triamcynolonu, jednak częstość występowania istotnych klinicznie zmian ($\geq 3 \times$ GGN, górna granica normy) była większa w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu (2,5% dla AlAT i AspAT) w porównaniu z pacjentami leczonymi kanakinumabem (1,6% dla AlAT i 0,8% dla AspAT).

Trójglicerydy

W badaniach z dnawym zapaleniem stawów kontrolowanych substancją aktywną obserwowano średnie zwiększenie stężenia trójglicerydów o +33,5 mg/dl w grupie pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z niewielkim zmniejszeniem stężenia trójglicerydów o -3,1 mg/dl w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Częstość występowania zwiększenia stężenia trójglicerydów $> 5 \times$ górna granica normy (GGN) wyniosła 2,4% w grupie przyjmującej kanakinumab oraz 0,7% w grupie przyjmującej acetonid triamcynolonu. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.

Długoterminowe dane z badania obserwacyjnego

Łącznie 243 pacjentów z CAPS (85 dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 do ≤ 17 lat i 158 dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat) było leczonych kanakinumabem w ramach rutynowej praktyki klinicznej w długoterminowym badaniu obejmującym prowadzenie rejestru pacjentów (średnia ekspozycja na kanakinumab wyniosła 3,8 lat). Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu obserwowany po długotrwałym leczeniu w tej grupie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach interwencyjnych z udziałem pacjentów z CAPS.

Dzieci i młodzież

Do badań interwencyjnych włączono 80 pacjentów pediatrycznych z CAPS (w wieku 2-17 lat), którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS (składającą się z osób dorosłych, dzieci i młodzieży, N=211), w tym w ogólnej częstości występowania i nasilenia zakażeń. W przypadku zakażeń, najczęściej obserwowanym zdarzeniem było zakażenie górnych dróg oddechowych.

Ponadto, 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat poddano ocenie w ramach małego, otwartego badania klinicznego. Profil bezpieczeństwa kanakinumabu był prównywalny do populacji pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Do 16-tygodniowego badania włączono 102 pacjentów (w wieku 2-17 lat) z TRAPS, HIDS/MKD i FMF, którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Brak jest istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zarejestrowane doświadczenia dotyczące przedawkowania są ograniczone. We wczesnych badaniach klinicznych, pacjenci i zdrowi ochotnicy otrzymywali dawkę w wysokości 10 mg/kg podawaną dożylnie lub podskórną bez potwierdzenia ostrej toksyczności.

W przypadku przedawkowania, pacjentom zaleca się monitorowanie wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

Mechanizm działania

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.

Działanie farmakodynamiczne

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie kanakinumabem, tj. parametry laboratoryjne takie jak szybki powrót zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA), zwiększonej liczby neutrofili i płytek krwi do stanu prawidłowego oraz ustąpienie leukocytozy.

Choroba Stilla (SJIA i AOSD)

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to ciężkie choroby autozapalne, zależne od wrodzonej odporności organizmu za pośrednictwem cytokin prozapalnych, z których najważniejszą jest IL-1-beta.

Częstymi objawami SJIA i AOSD są: gorączka, wysypka, powiększenie wątroby i śledziony, limfadenopatia, zapalenie błon surowiczych i zapalenie stawów. Leczenie kanakinumabem spowodowało szybką i trwałą poprawę zarówno stawowych, jak i ogólnoustrojowych objawów SJIA ze znacznym zmniejszeniem liczby stawów objętych stanem zapalnym, szybkim ustąpieniem gorączki

oraz zmniejszeniem stężenia reagentów ostrej fazy u większości pacjentów (patrz Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

Dnawe zapalenie stawów

Napad dnawego zapalenia stawów wywołany jest przez kryształy moczanu (jednowodny moczan sodu) w stawach i otaczających je tkankach, co aktywuje kompleks „inflammasom NALP3”. Aktywność makrofagów oraz towarzysząca temu procesowi nadprodukcja interleukiny-1 beta (IL-1 beta), co prowadzi do wystąpienia ostrej i bolesnej reakcji zapalnej. Inne aktywatory wrodzonego układu odpornościowego takie jak endogenne agonisty receptorów Toll-podobnych, mogą przyczyniać się do transkrypcyjnej aktywacji genu IL-1 beta, zapoczątkowując napad dnawego zapalenia stawów. Po leczeniu kanakinumabem markery zapalenia CRP (białko C-reaktywne) i SAA (sterydy anaboliczno-androgenne) oraz objawy ostrego zapalenia (np. ból, opuchnięcie, zaczerwienienie) w chorych stawach szybko ustępują.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

CAPS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu wykazano łącznie u 211 pacjentów dorosłych i dzieci, pacjentów z chorobami o różnym nasileniu i z różnym fenotypem CAPS (m.in., FCAS/FCU, MWS i NOMID/CINCA). Wyłącznie pacjenci z potwierdzoną mutacją NLRP3 zostali włączeni do kluczowego badania.

W badaniu fazy I/II, działanie kanakinumabu występowało w krótkim czasie od podania. Ustąpienie objawów lub istotna klinicznie poprawa następowała w ciągu jednego dnia od podania. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym wysokie stężenie CRP i SAA, leukocytoza i duża liczba płytek krwi wracały do stanu normalnego w ciągu kilku dni od podania kanakinumabu.

Badanie kluczowe składało się z 48-tygodniowego, 3-częściowego badania wieloośrodkowego, tj. 8-tygodniowego okresu badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II) oraz 16-tygodniowego badania otwartego z kanakinumabem (Część III). Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu (150 mg lub 2 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z CAPS.

- Część I: U 97% pacjentów w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano pełną odpowiedź kliniczną na kanakinumab i zmiany biomarkerów (określone, jako połączenie globalnej oceny choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym i choroby skóry na poziomie $\leq$ minimalna w opinii lekarza oraz wartości CRP i SAA < 10 mg/litr). Znaczącą poprawę obserwowano w ocenie klinicznej przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym dokonanej przez lekarza: globalna ocena przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym, ocena przebiegu choroby skóry (pokrzywkowa wysypka skórna), bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy/migrena, zapalenie spojówek, zmęczenie/ogólne złe samopoczucie, ocena innych objawów i ocena objawów dokonana przez pacjenta.
- Część II: W okresie odstawienia leku w badaniu osiowym, pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby: u żadnego z pacjentów (0%) losowo przydzielonych do grupy przyjmującej kanakinumab nie wystąpiło zaostrzenie przebiegu choroby; u 81% pacjentów losowo przydzielonych do grupy placebo wystąpiło zaostrzenie.
- Część III: Pacjenci, którym w części II podawano placebo i u których nastąpiło zaostrzenie przebiegu zostali włączeni do badania otwartego i po podaniu kanakinumabu wystąpiła u nich kliniczna i serologiczna odpowiedź na leczenie.

Tabela 2 Podsumowanie skuteczności stosowania w kluczowym badaniu fazy III, kontrolowanym placebo, z odstawieniem leku (Część II)

Kluczowe badanie fazy III kontrolowane placebo z odstawieniem leku (Część II)			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrożenie)			
Odsetek pacjentów z zasotzeniem przebiegu choroby w części II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Markery procesu zapalnego*			
Białko C-reaktywne, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amyloid A w surowicy, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* średnia (mediana) zmiana od rozpoczęcia części II			

Przeprowadzono dwa otwarte, długoterminowe badania III fazy bez grupy kontrolnej. Jedno z nich było badaniem bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kanakinumabu u pacjentów z CAPS. Całkowity czas trwania leczenia wynosił od 6 miesięcy do 2 lat. Drugie badanie było badaniem otwartym, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w populacji japońskiej u pacjentów z CAPS, trwającym 24 tygodnie, z przedłużoną fazą obserwacji trwającą do 48 tygodni. Głównym celem badania była ocena odsetka pacjentów bez nawrotów w tygodniu 24, z uwzględnieniem pacjentów, którym zwiększono dawkę.

W zbiorczej analizie skuteczności danych z tych dwóch badań, pełna odpowiedź na leczenie po podaniu dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. wystąpiła u 65,6% pacjentów nieleczonych wcześniej kanakinumabem, podczas, gdy 85,2% pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź po podaniu którejkolwiek z dawek. Wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. (bądź nawet większą), 43,8% osób uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź odnotowano u mniejszej liczby pacjentów w wieku 2 do < 4 lat (57,1%) niż u starszych dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych. Wśród pacjentów, którzy uzyskali pełną odpowiedź na leczenie, u 89,3% odpowiedź utrzymywała się bez nawrotów choroby.

Doświadczenie z zastosowaniem leku u poszczególnych pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą po zwiększaniu dawki do 600 mg (8 mg/kg mc.) podawanej co 8 tygodni sugeruje, że podanie większej dawki może być korzystne u osób bez pełnej odpowiedzi lub u tych, którzy nie utrzymują pełnej odpowiedzi przy stosowaniu zalecanego dawkowania (150 mg lub 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg). Zwiększoną dawkę leku częściej podawano pacjentom w wieku od 2 do < 4 lat oraz pacjentom z objawami NOMID/CINCA w porównaniu z pacjentami z FCAS lub MWS.

Przeprowadzono 6-letnie badanie obserwacyjne obejmujące prowadzenie rejestru pacjentów, aby pozyskać dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanakinumabu stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i dorosłych z CAPS w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W badaniu uczestniczyło 243 pacjentów z CAPS (w tym 85 pacjentów w wieku poniżej 18 lat). Aktywność choroby oceniono jako brak lub aktywność łagodną/umiarkowaną u ponad 90% pacjentów we wszystkich punktach czasowych badania po dokonaniu oceny wyjściowej, a mediana serologicznych markerów zapalenia (CRP i SAA) mieściła się w normie (< 10 mg/litr) we wszystkich punktach czasowych po ocenie wyjściowej. Mimo, iż około 22% pacjentów otrzymujących kanakinumab wymagało dostosowania dawki, tylko niewielki odsetek pacjentów (1,2%) przerwał stosowanie kanakinumabu z powodu braku efektu terapeutycznego.

Dzieci i młodzież

W badaniu interwencyjnym z udziałem dzieci z CAPS leczonych kanakinumabem udział wzięło 80 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat (dla około połowy pacjentów dawkę ustalano w zależności od

masy ciała). Podsumowując, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS. Większość dzieci i młodzieży uzyskała poprawę w zakresie objawów klinicznych i obiektywnych markerów stanu zapalnego (np. SAA i CRP).

Przeprowadzono 56-tygodniowe, otwarte badanie w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu u dzieci z CAPS w wieku ≤ 4 lat. Oceną objęto 17 pacjentów (w tym 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat), przyjmujących dawki początkowe z zakresu 2-8 mg/kg mc. ustalane w oparciu o masę ciała. W badaniu oceniano także wpływ kanakinumabu na tworzenie przeciwciał po podaniu standardowych szczepionek dla wieku dziecięcego. Nie obserwowano żadnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 2 lat w porównaniu z pacjentami w wieku 2 lat i starszymi. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe szczepionki zgodnie z kalendarzem szczepień ($n=7$) doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu w leczeniu TRAPS, HIDS/MKD i FMF wykazano w jednym rejestracyjnym, 4-częściowym badaniu III fazy (N2301), do którego włączono trzy grupy pacjentów z odrębnymi chorobami.

- Część I: Pacjenci z każdej grupy w wieku 2 lat i starsi rozpoczęli 12-tygodniowy okres przesiewu, podczas którego byli oceniani pod kątem wystąpienia zaostrzenia choroby.
- Część II: Pacjenci z zaostrzeniem choroby zostali losowo przydzieleni do 16-tygodniowego, okresu leczenia kontrolowanego placebo i prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego otrzymywali albo 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≤ 40 kg) podskórnie (s.c.) lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci w wieku > 28 dni, ale < 2 lat mogli wejść do badania przechodząc bezpośrednio do otwartego leczenia w Części II, jako pacjenci niepoddani randomizacji (i zostali wyłączeni z pierwotnej analizy skuteczności).
- Część III: Pacjenci, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie i zostali sklasyfikowani jako pacjenci z odpowiedzią, przeszli ponowną randomizację do 24-tygodniowego okresu wycofania leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym otrzymywali kanakinumab 150 mg (2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) podskórnie lub placebo co 8 tygodni.
- Część IV: Wszyscy pacjenci z Części III leczeni kanakinumabem spełniali kryteria włączenia do 72-tygodniowego okresu kontynuacji z otwartym leczeniem.

Ogółem włączono 185 pacjentów w wieku 28 dni i starszych, a randomizację w części II badania przeprowadzono ogółem u 181 pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w okresie leczenia z randomizacją (Część II) był odsetek pacjentów z odpowiedzią w każdej grupie, u których doszło do normalizacji wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i u których nie wystąpiło nowe zaostrzenie choroby przez pozostały czas trwania 16-tygodniowego okresu leczenia (definiowane jako odpowiedź całkowita). Normalizację wskaźnika zaostrzenia choroby definiowano jako uzyskanie wyniku ogólnej oceny dokonywanej przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA) dotyczącej aktywności choroby < 2 („aktywność minimalna lub brak choroby”) i wartości CRP w zakresie normy (≤ 10 mg/l) bądź jej zmniejszenia o $\geq 70\%$ od wartości wyjściowych. Nowe zaostrzenie definiowano jako wynik PGA ≥ 2 („choroba o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim”) i CRP ≥ 30 mg/l. Drugorzędowe punkty końcowe, wszystkie w oparciu o wyniki z tygodnia 16. (koniec Części II), obejmowały odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik PGA < 2 , odsetek pacjentów z remisją serologiczną (definiowaną jako CRP ≤ 10 mg/l) oraz odsetek pacjentów z normalizacją stężenia SAA (definiowaną jako SAA ≤ 10 mg/l).

W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności kanakinumab miał przewagę nad placebo we wszystkich trzech grupach o różnych chorobach. Kanakinumab wykazywał również lepszą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, czyli PGA < 2 i CRP ≤ 10 mg/l we wszystkich trzech grupach pacjentów. Wyższy odsetek pacjentów osiągnął normalizację SAA (≤ 10 mg/l) w tygodniu 16. w wyniku leczenia kanakinumabem w porównaniu z placebo we wszystkich trzech grupach, przy czym statystycznie istotną różnicę obserwowano u pacjentów z TRAPS (patrz Tabela 3 z wynikami badania poniżej).

Tabela 3 Tabelaryczne podsumowanie skuteczności w badaniu rejestracyjnym III fazy w okresie leczenia randomizowanego, kontrolowanego placebo (Część II)

Badanie rejestracyjne III fazy, okres leczenia randomizowanego i kontrolowanego placebo (Część II)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrenie choroby) – Odsetek pacjentów z normalizacją wskaźnika zaostrenia choroby w dniu 15. i brakiem nowego zaostrenia przez resztę 16-tygodniowego okresu leczenia			
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*
Drugorzędowe punkty końcowe (markery choroby i stanu zapalnego)			
Ogólna ocena lekarza < 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**
Białko C-reaktywne ≤ 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**
Amyloid A w surowicy ≤ 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=liczba pacjentów z odpowiedzią; N=liczba pacjentów możliwych do oceny			
* wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg testu dokładnego Fishera			
** wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg modelu regresji logistycznej z grupą leczenia oraz wyjściowymi wartościami PGA, CRP lub SAA jako zmienne objaśniające dla każdej grupy			

Zwiększanie dawki

W Części II badania pacjenci leczeni kanakinumabem, u których aktywność choroby utrzymywała się, otrzymali w ciągu pierwszego miesiąca dodatkową dawkę 150 mg (lub 2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg). Tę dodatkową dawkę można było podać już po 7 dniach od podania pierwszej dawki leku. Wszyscy pacjenci, u których zwiększono dawkę pozostali na tej wyższej dawce wynoszącej 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

W analizie eksploracyjnej pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowano, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę, zwiększenie dawki w pierwszym miesiącu do dawki 300 mg (lub 4 mg/kg mc.) co 4 tygodnie spowodowało dalszą poprawę kontroli zaostrenia choroby, zmniejszenie aktywności choroby oraz normalizację CRP i SAA.

Pacjenci pediatryczni:

Do badania włączono dwóch pacjentów z HIDS/MKD w wieku > 28 dni, ale < 2 lat, którzy nie zostali poddani randomizacji i którzy otrzymali kanakinumab. U jednego pacjenta nastąpiła normalizacja wskaźnika zaostrenia choroby do dnia 15. po otrzymaniu pojedynczej dawki kanakinumabu wynoszącej 2 mg/kg mc., jednak pacjent zakończył leczenie po pierwszej dawce z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (pancytopenii i niewydolności wątroby). Pacjent w chwili włączenia do badania miał pierwotną małopłytkowość immunologiczną w wywiadzie oraz aktywne zaburzenia czynności wątroby. Drugi pacjent otrzymał dawkę początkową kanakinumabu wynoszącą 2 mg/kg mc. i dawkę dodatkową 2 mg/kg mc. w tygodniu 3., a następnie w tygodniu 5. zwiększono u niego dawkę do dawki 4 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie do końca Części II badania. Ustąpienie

zaostrenia choroby uzyskano do tygodnia 5. i u pacjenta nie wystąpiło żadne nowe zaostrenie do końca Części II badania (tydzień 16.).

Choroba Stilla (SJIA i AOSD)

SJIA

Skuteczność kanakinumabu w leczeniu czynnej postaci SJIA oceniano w dwóch badaniach rejestracyjnych III fazy (G2305 i G2301). Pacjenci włączeni do tych badań byli w wieku od 2 do < 20 lat (średni wiek 8,5 roku, a średni czas trwania choroby wynosi 3,5 roku w chwili rozpoczęcia badania) i występowała u nich czynna postać choroby definiowana jako obecność ≥ 2 stawów z czynnym zapaleniem stawów, gorączki i zwiększonej wartości CRP.

Badanie G2305

Badanie G2305 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 4-tygodniowym badaniem kontrolowanym placebo, mającym na celu ocenę krótkotrwałej skuteczności kanakinumabu u 84 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę kanakinumabu wynoszącą 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) lub placebo. Głównym celem było określenie odsetka pacjentów w 15. dniu badania, u których uzyskano co najmniej 30% poprawę według kryterium odpowiedzi opracowanego przez Amerykańskie Kolegium Reumatologii (American College of Rheumatology; ACR) dla pacjentów pediatrycznych, zmodyfikowanego w taki sposób, by uwzględniało brak gorączki. Leczenie kanakinumabem spowodowało poprawę wszystkich wyników w zakresie odpowiedzi ACR u pacjentów pediatrycznych w porównaniu z placebo w 15. i 29. dniu badania (Tabela 4).

Tabela 4 Odpowiedź ACR dla pacjentów pediatrycznych i status choroby w dniu 15 oraz 29

	Dzień 15.		Dzień 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%
Nieaktywna choroba	33%	0%	30%	0%
Różnice w leczeniu dla wszystkich wyników ACR były istotne ($p \leq 0.0001$)				

Wyniki uzyskane dla składników zmodyfikowanej odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych, do których należała komponenta układowa i komponenta stawowa były zgodne z całościowymi wynikami dotyczącymi odpowiedzi ACR. W dniu 15. mediana zmiany liczby stawów z czynnym zapaleniem stawów i ograniczonym zakresem ruchu względem stanu wyjściowego wyniosła odpowiednio -67% i -73% dla kanakinumabu (n=43) w porównaniu z medianą zmiany wynoszącą 0% i 0% dla placebo (n=41). Średnia zmiana w wyniku dotyczącym bólu odczuwanego przez pacjentów (wzrokowa skala analogowa o długości 0-100 mm) w dniu 15. wyniosła -50,0 mm dla kanakinumabu (n=43) w porównaniu z wynikiem +4,5 mm odnotowanym dla placebo (n=25). W dniu 29. średnia zmiana wyniku dotyczącego bólu u pacjentów leczonych kanakinumabem była zgodna z wcześniejszymi wynikami.

Badanie G2301

Badanie G2301 było randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem kontrolowanym placebo z odstawieniem terapii oceniającym zapobieganie zaostreniom dzięki stosowaniu kanakinumabu. Badanie składało się z dwóch części z dwoma niezależnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi (udane stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i czas do wystąpienia zaostrenia). Do części I (badanie otwarte) włączono 177 pacjentów, którym podawano kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) co 4 tygodnie przez okres do 32 tygodni. Pacjenci uczestniczący w części II (podwójnie ślepej) otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. lub placebo co 4 tygodnie aż do wystąpienia 37 zdarzeń zaostrenia.

Zmniejszanie dawki kortykosteroidów:

Z łącznej grupy 128 pacjentów włączonych do części I badania, 92 podjęło próbę stopniowego zmniejszenia dawki kortykosteroidów. Pięćdziesięciu siedmiu (62%) z 92 pacjentów, którzy podjęli próbę zmniejszenia dawki udało się stopniowo zmniejszyć dawkę przyjmowanych przez nich kortykosteroidów, a 42 (46%) przerwało leczenie kortykosteroidami.

Czas do wystąpienia zaostrzenia:

U pacjentów przyjmujących kanakinumab w II części badania ryzyko wystąpienia zdarzenia zaostrzenia było zmniejszone o 64% w porównaniu z grupą placebo (współczynnik ryzyka 0,36; 95% CI: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). U 63 ze 100 pacjentów, których włączono do II części badania, przypisanych do grupy placebo, bądź do grupy kanakinumabu, zaostrzenia nie wystąpiły w okresie obserwacji (trwającej maksymalnie 80 tygodni).

Skutki leczenia związane ze stanem zdrowia i jakością życia w badaniach G2305 i G2301

Leczenie kanakinumabem spowodowało klinicznie istotną poprawę czynności fizycznych i jakości życia pacjentów. W badaniu G2305 poprawa średnich najmniejszych kwadratów Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia u Dzieci (Childhood Health Assessment Questionnaire) wyniosła 0,69 dla kanakinumabu w porównaniu z placebo, co stanowi 3,6-krotność minimalnej, klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 0,19 ($p=0,0002$). Mediana poprawy od stanu początkowego do końca części I badania G2301 wyniosła 0,88 (79%). W badaniu G2305 zgłaszano statystycznie znamiennej poprawę w wynikach Kwestionariusza Stanu Zdrowia Dziecka-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) w odniesieniu do kanakinumabu w porównaniu z placebo (stan fizyczny $p=0,0012$; dobrostan psychospołeczny $p=0,0017$).

Zbioreczna analiza skuteczności

Dane z pierwszych 12 tygodni leczenia kanakinumabem pochodzące z badań G2305, G2301 i kontynuacji badania zostały zebrane w celu sprawdzenia czy skuteczność leku utrzymuje się w czasie. Dane te wykazały podobną poprawę od wartości wyjściowych do tygodnia 12 w odniesieniu do zmodyfikowanych odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych i składników tych odpowiedzi w porównaniu z wartościami obserwowanymi w badaniu kontrolowanym placebo (G2305). W tygodniu 12., wartości zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30, 50, 70, 90 i 100 dla pacjentów pediatrycznych wyniosły odpowiednio: 70%, 69%, 61%, 49% i 30%, a u 28% pacjentów choroba była nieaktywna ($n=178$).

Dane z badań klinicznych, chociaż ograniczone, sugerują, że pacjenci nie odpowiadający na tocilizumab lub anakinra mogą odpowiedzieć na leczenie kanakinumabem.

Badanie G2301E1

Skuteczność obserwowana w badaniach G2305 i G2301 utrzymywała się w otwartym, długoterminowym badaniu fazy kontynuacji G2301E1. Spośród 270 pacjentów z SJIA uczestniczących w badaniu, 147 pacjentów otrzymało leczenie kanakinumabem w badaniach G2305 lub G2301 (Kohorta I), a 123 pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia kanakinumabem (Kohorta II). Mediana czasu trwania leczenia pacjentów z Kohorty I wyniosła 3,2 roku (maksymalnie do 5,2 roku), a u pacjentów z Kohorty II mediana czasu trwania leczenia wyniosła 1,8 roku (maksymalnie do 2,8 roku). W badaniu fazy kontynuacji wszyscy pacjenci otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) co 4 tygodnie. W obu kohortach pacjenci z odpowiedzią na leczenie i dobrą kontrolą choroby (retrospektywnie zdefiniowani jako pacjenci ze zmodyfikowaną odpowiedzią ACR dla pacjentów pediatrycznych ≥ 90), niewymagający jednoczesnego podawania kortykosteroidu mogli zmniejszyć dawkę kanakinumabu do 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie (62/270; 23%).

Badanie G2306

Badanie G2306 było otwartym badaniem oceniającym utrzymanie odpowiedzi na leczenie z redukcją dawki kanakinumabu (2 mg/kg mc. co 4 tygodnie) lub wydłużeniem odstępu między dawkami (4 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z SJIA, którzy otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Siedemdziesięciu pięciu pacjentów w wieku od 2 do 22 lat, u których utrzymywał się nieaktywny status choroby przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy (remisja kliniczna) z monoterapią kanakinumabem, w tym pacjenci, którzy byli w stanie utrzymać stan nieaktywności

choroby z przerwaniem jednoczesnego stosowania kortykosteroidów i (lub) metotreksatu przez co najmniej 4 tygodnie, zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kanakinumab w dawce 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie (N = 38) lub kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. co 8 tygodni (N = 37). Po 24 tygodniach, 71% (27/38) pacjentów, którzy otrzymali zmniejszoną dawkę (2 mg/kg mc. co 4 tygodnie) i 84% (31/37) pacjentów z wydłużeniem okresu pomiędzy dawkami leku (4 mg/kg mc. co 8 tygodni) było w stanie utrzymać nieaktywny status choroby przez 6 miesięcy. Spośród pacjentów w remisji klinicznej, u których kontynuowano dalsze zmniejszanie dawki (1 mg/kg mc. co 4 tygodnie) lub wydłużanie odstępu między dawkami (4 mg/kg mc. co 12 tygodni), odpowiednio 93% (26/28) i 91% (30/33) pacjentów było w stanie utrzymać nieaktywny status choroby przez 6 miesięcy. Pacjenci, którzy utrzymywali nieaktywny status choroby przez 6 dodatkowych miesięcy przy tym schemacie dawkowania dawką najmniejszą mogli przerwać stosowanie kanakinumabu. Ogółem 33% (25/75) pacjentów przydzielonych losowo do grup, w których stosowano zmniejszenie dawki leku lub wydłużenie odstępu między dawkami, było w stanie przerwać leczenie kanakinumabem i utrzymać stan nieaktywności choroby przez 6 miesięcy. Częstość zdarzeń niepożądanych w obu grupach terapeutycznych była podobna do częstości obserwowanej u pacjentów leczonych kanakinumabem w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

AOSD

Skuteczność kanakinumabu w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie do 300 mg) podawanego co 4 tygodnie pacjentom z AOSD w ramach randomizowanego badania kontrolowanego placebo prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 36 pacjentów (w wieku od 22 do 70 lat) była porównywalna ze skutecznością obserwowaną u pacjentów z SJIA. W badaniu GDE01T większy odsetek pacjentów (12/18; 66,7%) w grupie kanakinumabu niż w grupie placebo (7/17; 41,2%) wykazywał poprawę wyniku oceny aktywności choroby – wskaźnik opadania erytrocytów (DAS28-OB) względem wartości wyjściowych o $>1,2$ w tygodniu 12., jednak wynik ten nie osiągnął znamienności statystycznej (iloraz szans 2,86, różnica między grupami terapeutycznymi [%] 25,49 [95% CI: 9,43; 55,80]). Do tygodnia 4. 7 z 18 pacjentów (38,9%) leczonych kanakinumabem już osiągnęło remisję w zakresie DAS28-OB w porównaniu z 2 z 17 pacjentów (11,8%) otrzymujących placebo. Dane te są spójne z wynikami zbiorczej analizy skuteczności obejmującej 418 pacjentów z SJIA, która wykazała, że skuteczność kanakinumabu w podgrupie pacjentów z SJIA w wieku od 16 do < 20 lat ($n=34$) była spójna ze skutecznością obserwowaną u pacjentów w wieku poniżej 16 lat ($n=384$).

Dnawe zapalenie stawów

Skuteczność leczenia ostrych napadów dnawego zapalenia stawów kanakinumabem wykazano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonych z udziałem pacjentów z częstymi napadami dnawego zapalenia stawów (≥ 3 napady w ciągu ostatnich 12 miesięcy), u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny (ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję lub brak skuteczności). Badania trwały 12 tygodni, po których następowało 12-tygodniowe przedłużenie badania metodą podwójnie ślepej próby. 225 pacjentów otrzymało kanakinumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 150 mg. Acetonid triamcynolonu (TA) we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg podano 229 pacjentom w chwili rozpoczynania udziału w badaniu oraz po wystąpieniu kolejnego napadu. Średnia liczba ostrych napadów dnawego zapalenia stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosiła 6,5. U powyżej 85% pacjentów wystąpiły schorzenia dodatkowe, w tym nadciśnienie (60%), cukrzyca (15%), choroba niedokrwienna serca (12%), przewlekła choroba nerek (25%), stadium ≥ 3 . Około jedna trzecia przyjmowanych pacjentów (76 [33,8%] w grupie z kanakinumabem oraz 84 [36,7%] w grupie a acetonidem triamcynolonu (TA)) miała udokumentowaną niemożność stosowania (nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny. Równoczesne stosowanie terapii obniżających stężenie kwasu moczowego (ULTs) było zgłaszane w momencie rozpoczynania badania przez 42% pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: (i) intensywność bólu towarzyszącego dnawemu zapaleniu stawów (wizualna skala analogowa, VAS) 72 godziny po podaniu dawki oraz (ii) czas do następnego napadu dnawego zapalenia stawów.

W badaniu pacjentów populacji ogólnej nasilenie bólu było statystycznie istotnie mniejsze dla dawki 150 mg kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach. Kanakinumab zmniejszył także ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów (patrz Tabela 5).

Wyniki badań dotyczących skuteczności w podgrupie pacjentów, u których nie można było stosować NLPZ i kolchicyny i u których stosowano ULT lub pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie ULT było nieskuteczne lub pacjentów, u których ULT było przeciwwskazane (N=101) były zgodne z wynikami badań populacji ogólnej ze statystycznie istotną różnicą w nasileniu bólu obserwowaną w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach (-10,2 mm, $p=0,0208$) i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia napadów dnawego zapalenia stawów (przedział ufności 0,39, $p=0,0047$ po 24 tygodniach).

Wyniki badań dotyczących skuteczności u bardziej wymagającej podgrupy pacjentów ograniczonej do pacjentów aktualnie stosującej ULT (N=62) są przedstawione w Tabeli 5. Leczenie kanakinumabem zmniejszało nasilenie bólu oraz ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów u pacjentów stosujących ULT i u pacjentów u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny, jednakże zaobserwowane różnice w porównaniu z populacją leczoną acetonidem triamcynolonu były mniej nasilone niż w porównaniu do pacjentów populacji ogólnej.

Tabela 5 Charakterystyka pacjentów populacji ogólnej oraz podgrupie stosującej obecnie leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT) oraz u których NLPZ i kolchicyna nie mogły być stosowane

Punkt końcowy w ocenie skuteczności	Populacja ogólna; N=454	Brak możliwości stosowania NLPZ i kolchicyny, stosowanie ULT N=62
Leczenie napadów dnawego zapalenia stawów mierzonego przez nasilenie bólu (wizualna skala analogowa, VAS) po 72 godzinach		
Średnie najmniejszych kwadratów w porównaniu z acetonidem triamcynolonu	-10,7	-3,8
przedział ufności	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-wartość, 1-jednostronny	$p < 0,0001^*$	$p=0,2798$
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów jako czas do pierwszego nowego zaostrzenia (24 tygodnie)		
Współczynnik ryzyka z acetonidem triamcynolonu	0,44	0,71
przedział ufności	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-wartość, 1-jednostronny	$p < 0,0001^*$	$p=0,2337$
* Oznacza wartość p testu jednostronnego $\leq 0,025$		

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa wykazały wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu, u 66% pacjentów w porównaniu do 53% pacjentów zgłaszających jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i u 20% pacjentów w porównaniu do 10% pacjentów zgłaszających zakażenie jako zdarzenie niepożądane w ciągu 24 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku

Ogólnie, skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i profil tolerancji kanakinumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat był porównywalny z wynikami uzyskanymi u pacjentów w wieku < 65 lat.

Pacjenci przyjmujący leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT)

W badaniach klinicznych podawanie kanakinumabu z lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego (ULT) było bezpieczne. W badaniu populacji ogólnej pacjenci otrzymujący ULT wykazywali potencjalnie słabszy efekt leczniczy w zakresie zarówno zmniejszenia bólu jak i

zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów w porównaniu do pacjentów niestosujących ULT.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko kanakinumabowi obserwowano odpowiednio u około 1,5%, 3% i 2% pacjentów leczonych kanakinumabem z powodu CAPS, SJIA i zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko kanakinumabowi u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF leczonych dawkami 150 mg i 300 mg przez 16 tygodni. Przeciwciał przeciwko kanakinumabowi nie obserwowano także w AOSD.

Wykrycie odpowiedzi immunologicznej w dużym stopniu zależy od czułości i swoistości użytej metody i warunków badania. Z tego względu porównywanie częstości występowania przeciwciał przeciwko kanakinumabowi z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może być mylące.

Dzieci i młodzież

Podmiot odpowiedzialny zakończył cztery Plany Badań Pediatrycznych z kanakinumabem (odpowiednio w CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD i TRAPS). Niniejsza informacja o produkcie została zaktualizowana, uwzględniając wyniki badań z kanakinumabem w populacji dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań kanakinumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z dnawym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

CAPS

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) kanakinumabu występowało po około 7 dniach od podskórnego podania jednej dawki 150 mg dorosłym pacjentom z CAPS. Średni końcowy okres półtrwania wyniósł 26 dni. Średnie wartości C_{max} i pola pod krzywą ekstrapolowane do nieskończoności (AUC_{inf}) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym u przeciętnej osoby dorosłej (70 kg) z CAPS wynosiły 15,9 µg/ml i 708 µg*d/ml. Całkowitą biodostępność kanakinumabu podawanego podskórnie oszacowano na 66%. Parametry ekspozycji (takie jak AUC i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,3 do 10,0 mg/kg mc. podawanych we wlewie dożylnym lub od 150 do 600 mg podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. Przewidywana ekspozycja w stanie stacjonarnym (wartości $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, AUC_{ss4w}) po podawaniu podskórnym dawki 150 mg (lub, odpowiednio, 2 mg/kg) co 8 tygodni była nieco większa w grupie pacjentów z masą ciała 40 - 70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) w porównaniu z pacjentami o masie ciała < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) i > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Przewidywany wskaźnik kumulacji wynosił 1,3-krotność po 6 miesiącach podawania podskórnego kanakinumabu w dawce 150 mg co 8 tygodni.

Dystrybucja

Kanakinumab wiąże się z IL-1 beta w surowicy. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) kanakinumabu różniła się w zależności od masy ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie 70 kg wynosi 6,2 litra.

Eliminacja

Oczekiwany klirens (CL/F) kanakinumabu zwiększa się wraz z masą ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie ciała 70 kg wynosi on 0,17 l/dobę, a u pacjenta z SJIA o masie ciała 33 kg wynosi on 0,11 l/dobę. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych kanakinumabu pomiędzy pacjentami z CAPS a pacjentami z SJIA.

Po podaniu dawek wielokrotnych nie obserwowano przyśpieszonego klirensu lub zmian właściwości farmakokinetycznych kanakinumabu w zależności od czasu. Po ustaleniu dawki w zależności od masy ciała nie obserwowano różnic w zakresie właściwości farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie przeprowadzono niezależnych badań biodostępności u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF. Pozorny klirens (CL/F) w populacji z TRAPS, HIDS/MKD i FMF przy masie ciała wynoszącej 55 kg (0,14 l/d) był porównywalny z populacją CAPS przy masie ciała 70 kg (0,17 l/d). Pozorna objętość dystrybucji (V/F) wyniosła 4,96 l przy masie ciała 55 kg.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym dawki 150 mg co 4 tygodnie minimalne stężenie kanakinumabu w tygodniu 16. (C_{min}) wyniosło w przybliżeniu $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Szacowana wartość AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wyniosła $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Choroba Still'a (SJIA i AOSD)

Biodostępność leku nie została określona oddzielnie dla pacjentów z SJIA. Oczekiwany klirens na kg masy ciała (CL/F na kg) był porównywalny w populacji pacjentów z SJIA i CAPS (0,004 l/dobę na kg). Pozorna objętość dystrybucji na kg mc. (V/F na kg) wyniosła 0,14 l/kg. Skąpe dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z AOSD sugerują podobną farmakokinetykę kanakinumabu, jak w SJIA i innych populacjach pacjentów.

Po podawaniu dawki 4 mg/kg co 4 tygodnie wskaźnik akumulacji kanakinumabu u pacjentów z SJIA wyniósł 1,6. Stan stacjonarny osiągnęto po 110 dniach. Przewidywana średnia ($\pm$ SD) dla $C_{min, ss}$, $C_{max, ss}$ i AUS_{ss4w} wynosiła, odpowiednio, $14,7 \pm 8,8$ µg/ml, $36,5 \pm 14,9$ µg/ml and $696,1 \pm 326,5$ µg*d/ml.

AUC_{ss4w} w każdej grupie wiekowej wyniosło 692, 615, 707 i 742 µg*d/ml odpowiednio dla wieku 2-3, 4-5, 6-11 i 12-19 lat. Po stratyfikacji z uwzględnieniem masy ciała zaobserwowano mniejszą medianę ekspozycji dla $C_{min, ss}$ (11,4 vs. 19 µg/ml) i AUC_{ss} (594 vs 880 µg*d/ml) u pacjentów z niższej grupy wagowej (≤ 40 kg) w porównaniu z pacjentami z wyższej grupy wagowej (> 40 kg).

Na podstawie analizy modelowania farmakokinetyki populacyjnej, farmakokinetyka kanakinumabu u młodych pacjentów dorosłych z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Przewidywana ekspozycja na kanakinumab w stanie stacjonarnym po podaniu dawek na poziomie 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) pacjentom w wieku ponad 20 lat była porównywalna z analogiczną wartością u pacjentów z SJIA w wieku poniżej 20 lat.

Populacja pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

Nie zbadano biodostępności u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów w odrębnych badaniach. Oczekiwany klirens na kilogram masy ciała w populacji pacjentów z dną i CAPS był porównywalny (0,004 l/d/kg). Średnia ekspozycja u typowego pacjenta z dnawym zapaleniem stawów (93 kg) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym (C_{max} : 10,8 µg/ml i AUC_{inf} : 495 µg*d/ml) była mniejsza niż u typowego (70 kg) pacjenta z CAPS (15,9 µg/ml i 708 µg*d/ml). Wyniki te są zgodne z obserwowanym zwiększeniem oczekiwanego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Spodziewana wielkość wskaźnika kumulacji wynosi 1,1-krotność po podskórnym podawaniu dawki 150 mg kanakinumabu co 12 tygodni.

Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenie kanakinumabu u dzieci w wieku 4 lat i starszych występowało po 2-7 dniach (T_{max}) od podskórnego podania jednej dawki kanakinumabu 150 mg lub 2 mg/kg mc. Końcowy okres półtrwania wahał się od 22,9 do 25,7 dni; właściwości farmakokinetyczne w tej populacji pacjentów były podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u dorosłych. Na podstawie analizy populacyjnego modelowania farmakokinetycznego, farmakokinetyka kanakinumabu u dzieci w wieku 2 do < 4 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Oszacowano, że szybkość absorpcji po podaniu podskórnym zmniejsza się wraz z wiekiem i wydaje się być największa u najmłodszych pacjentów. Podobnie, T_{max} był krótszy (3,6 doby) u młodszych pacjentów z SJIA (w wieku 2-3 lat) w porównaniu ze starszymi (w wieku 12-19 lat; T_{max} 6 dób). Nie wpływało to na biodostępność (AUC_{ss}).

Dodatkowa analiza farmakokinetyczna wykazała, że farmakokinetyka kanakinumabu u 6 dzieci z CAPS w wieku poniżej 2 lat była podobna do farmakokinetyki u pacjentów w wieku 2-4 lata. Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że przewidywana ekspozycja po przyjęciu dawki 2 mg/kg mc. była porównywalna we wszystkich grupach pacjentów pediatrycznych z CAPS, ale u dzieci o bardzo małej masie ciała (np. 10 kg) była ona o około 40% mniejsza niż u pacjentów dorosłych (dawka 150 mg). Jest to zgodne z obserwacjami, według których w grupach pacjentów z CAPS i większą masą ciała ekspozycja na lek była większa.

W TRAPS, HIDS/MKD i FMF parametry ekspozycji (stężenia minimalne) były porównywalne we wszystkich grupach pacjentów w wieku od 2 do < 20 lat po podskórnym podaniu kanakinumabu w dawce 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Właściwości farmakokinetyczne są podobne u dzieci i młodzieży z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA.

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano zmian we właściwościach farmakokinetycznych w oparciu o klirens i objętość dystrybucji pomiędzy osobami w podeszłym wieku, a dorosłymi pacjentami w wieku < 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań reaktywności krzyżowej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, immunotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym kanakinumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Histrydina
Histrydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór musi być zużyty natychmiast po sporządzeniu. W przypadku, gdy roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres przechowywania i warunki do kolejnego użycia odpowiedzialność ponosi użytkownik, jednak okres przechowywania nie może przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu I) z zatyczką (z chlorobutylowej gumy) i zdejmowanym kapslem (z aluminium).

Opakowania zawierające 1 fiolkę lub opakowania zawierające 4 (4x1) fiolki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użyciu.

Instrukcje dotyczące odtworzenia

Zachowując technikę aseptyczną, odtworzenie zawartości fiolki z kanakinumabem wykonuje się w temperaturze pokojowej (zwykle 15°C do 25°C) poprzez powolne wstrzyknięcie 1 ml wody do wstrzykiwań strzykawką o pojemności 1 ml i igłą 18 G x 2" (50 mm). Obracać powoli fiolkę pod kątem ok. 45° przez ok. 1 minuty i odstawić na ok. 5 minut. Następnie delikatnie odwrócić fiolkę do góry dnem i z powrotem 10 razy. W miarę możliwości należy unikać dotykania palcami gumowej zatyczki. Odstawić na 15 minut w temperaturze pokojowej, aby powstał roztwór przezroczysty do opalizującego. Nie wstrząsać. Nie używać, jeżeli w roztworze obecne są cząstki.

Opukać ściankę fiolki palcami, aby usunąć wszystkie pozostałości płynu pod zatyczką. Roztwór nie może zawierać widocznych cząstek i powinien być przejrzysty do opalizującego. Roztwór musi być bezbarwny lub mieć lekko brązowo-żółty odcień. Nie wolno używać roztworu jeżeli nastąpi jego wyraźne zabarwienie na brązowo. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, musi być przechowywany w temperaturze 2°C - 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin.

Instrukcje dotyczące podawania

Ostrożnie nabrać do strzykawki potrzebną objętość roztworu w zależności od ustalonej dawki (0,1 ml do 1 ml), a następnie podać podskórnie za pomocą igły 27 G x 0,5" (13 mm).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

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

Roztwór do wstrzykiwań

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

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

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

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny (ang. MAH – *marketing authorisation holder*), przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, powinien zapewnić zestaw edukacyjny dla wszystkich lekarzy, którzy będą przepisywać/używać produkt leczniczy Ilaris, zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Kartę pacjenta (*Patient Card*)

Karta pacjenta

Najważniejsze informacje dotyczące dodatkowych środków minimalizacji ryzyka:

Pacjenci otrzymają kartę pacjenta ostrzegającą ich przed zagrożeniami związanymi ze stosowaniem kanakinumabu, takimi jak ryzyko zakażeń.

Dodatkowe materiały edukacyjne dla pacjentów

Aby poprawić rozumienie bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego Ilaris lekarze powinni przekazać pacjentowi lub jego opiekunowi kartę pacjenta, zwracającą uwagę na następujące aspekty:

Treść Karty pacjenta

Zakażenie

- Zwiększone ryzyko zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, związane z leczeniem kanakinumabem.
- Potrzeba informowania lekarza i natychmiastowego zgłoszenia się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi gorączka trwająca dłużej niż 3 dni lub inne objawy, które mogą wynikać z występującego zakażenia takie jak: (A) długotrwała gorączka, kaszel lub ból głowy; (B) miejscowe zaczerwienienie, ucieplenie lub obrzęk skóry lub (C) uporczywy kaszel, utrata masy ciała lub nieduża gorączka.
- Zespoły okresowej gorączki i choroba Stilla: nie zaleca się leczenia kanakinumabem, jeśli u pacjenta występuje aktywne zakażenie wymagające interwencji medycznej.
- Dnawe zapalenie stawów: nie zaleca się leczenia kanakinumabem, jeśli u pacjenta występuje aktywne zakażenie.

Szczepienia

- Konieczność, by pacjenci informowali lekarza prowadzącego o wszelkich szczepieniach, które powinni przyjąć przed rozpoczęciem leczenia kanakinumabem.

Ciąża

- Jeśli pacjentka otrzymała kanakinumab będąc w ciąży, ważne jest, by poinformowała o tym lekarza lub pielęgniarkę prowadzących leczenie dziecka zanim dziecku zostaną podane jakiegokolwiek szczepionki. Dziecko pacjentki nie powinno otrzymywać żywych szczepionek do czasu, gdy od przyjęcia przez pacjentkę ostatniej dawki kanakinumabu przed urodzeniem dziecka upłynie co najmniej 16 tygodni.

Zespół aktywacji makrofagów (tylko choroba Stilla)

- U pacjentów z chorobą Stilla może wystąpić zaburzenie o nazwie zespół aktywacji makrofagów (rodzaju białych krwinek) (ang. macrophage activation syndrome, MAS), który może zagrażać życiu. Pacjentów monitoruje się pod kątem znanych czynników wywołujących MAS, które obejmują zakażenie i zaostrzenie choroby Stilla.

Ponadto, karta zawiera także miejsce na podanie przez lekarza danych dotyczących pacjenta i leczenia kanakinumabem (dawka, data podania pierwszej dawki kanakinumabu, itp.) oraz miejsce na podanie danych kontaktowych lekarza, który przepisał lek.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POJEDYNCZE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
kanakinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: mannitol, histydynę, monohydrochlorek histydyny, polisorbata 80, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ilaris 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ilaris 150 mg/ml płyn do wstrzykiwań
kanakinumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POJEDYNCZE OPAKOWANIE TEKSTUROWE - wstrzykiwacz****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ilaris 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
kanakinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg kanakinumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: mannitol, histydynę, monohydrochlorek histydyny, polisorbata 80, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz SensoReady

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki: .../.../...

Po wyjęciu z lodówki zużyć w ciągu 14 dni (nie przekraczając daty ważności podanej na pudełku tekturowym po „EXP”). Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ilaris 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ilaris 150 mg płyn do wstrzykiwań
kanakinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Wstrzykiwacz SensoReady

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POJEDYNCZE OPAKOWANIE TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
kanakinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sacharozę, histydynę, monohydrochlorek histydyny, polisorbat 80.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Zaleca się, aby odtworzony roztwór został zużyty natychmiast, jednak można go użyć w ciągu 24 godzin o ile był przechowywany w lodówce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ilaris 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
kanakinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sacharozę, histydynę, monohydrochlorek histydyny, polisorbit 80.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 4 (4x1) fiolki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Zaleca się, aby odtworzony roztwór został zużyty natychmiast, jednak można go użyć w ciągu 24 godzin o ile był przechowywany w lodówce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ilaris 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POŚREDNIE OPAKOWANIE TEKSTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
kanakinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sacharozę, histydynę, monohydrochlorek histydyny, polisorbit 80.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka. Część opakowania zbiorczego. Nie należy sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Zaleca się, aby odtworzony roztwór został zużyty natychmiast, jednak można go użyć w ciągu 24 godzin o ile był przechowywany w lodówce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ilaris 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
kanakinumab
sc. po odtworzeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań kanakinumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki pacjent otrzyma kartę pacjenta zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie, które są potrzebne przed i w trakcie leczenia lekiem Ilaris.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ilaris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ilaris
3. Jak stosować lek Ilaris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ilaris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ilaris i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ilaris

Lek Ilaris zawiera substancję czynną kanakinumab, przeciwciało monoklonalne, które należy do grupy leków zwanych inhibitorami interleukiny. Blokują one aktywność substancji zwanej interleukiną-1 beta (IL-1 beta) w organizmie, występującej w zwiększonych stężeniach w chorobach zapalnych.

W jakim celu stosuje się lek Ilaris

Ilaris jest stosowany w leczeniu takich chorób zapalnych jak:

- Zespoły gorączek nawrotowych
 - Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)
 - Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)
 - Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)
 - Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)
- Choroba Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA)
- Dnawe zapalenie stawów

Poniżej przedstawiono więcej informacji o każdej z tych chorób.

Zespoły gorączek nawrotowych

Ilaris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat i starszych w leczeniu takich chorób jak:

- Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) – to grupy chorób autozapalnych, do których należy:
 - Zespół Muckle-Wellsa (MWS),
 - Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (zespół NOMID, ang. *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*), zwana również przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA, ang. *chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome*),

- Ostra postać rodzinnego, wywołanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *familial cold autoinflammatory syndrome*) / rodzinnej pokrzywki wywołanej zimnem (FCU, ang. *familial cold urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.
- Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)
- Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) znany również jako niedobór kinazy mewalonowej (MKD)
- Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF): Ilaris jest stosowany w leczeniu FMF. Ilaris może być stosowany razem z kolchicyną, jeśli właściwe.

U pacjentów z zespołami gorączek nawrotowych (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF) organizm wytwarza zbyt duże ilości IL-1 beta. Może to powodować gorączkę, bóle głowy, zmęczenie, wysypkę skórą, bóle stawów i mięśni. Poprzez hamowanie aktywności IL-1 beta, lek Ilaris może łagodzić te objawy.

Choroba Stilla

Lek Ilaris jest stosowany u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w leczeniu aktywnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, jeśli leczenie innymi lekami okazało się niewystarczające. Lek Ilaris może być stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Choroba Stilla, w tym SJIA i AOSD jest chorobą zapalną, która może powodować ból, obrzmienie i zapalenie jednego lub większej liczby stawów, jak również wysypkę i gorączkę. W zapaleniu związanym z chorobą Stilla ważną rolę odgrywa białko prozapalne zwane IL-1 beta. Ilaris blokuje aktywność IL-1 beta, co może łagodzić przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby Stilla.

Dnawe zapalenie stawów

Lek Ilaris jest stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu objawów częstych napadów dnawego zapalenia stawów, jeśli inne rodzaje leczenia nie były wystarczająco skuteczne.

Dnawe zapalenie stawów jest wywoływane przez tworzenie się kryształów moczanu. Kryształy powodują nadmierne wytwarzanie IL-1 beta, co z kolei prowadzi do nagłego ostrego bólu, uczucia ciepła i opuchnięcia stawów (nazywanych napadami dny moczanowej). Poprzez hamowanie aktywności IL-1 beta, lek Ilaris może powodować złagodzenie tych objawów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ilaris

Kiedy nie stosować leku Ilaris

- jeśli pacjent ma uczulenie na kanakinumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje lub pacjent podejrzewa, że występuje czynne i ciężkie zakażenie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ilaris, należy zwrócić się do lekarza, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji odnosi się do pacjenta:

- trwające zakażenie, nawracające zakażenia lub choroby, takie jak, mała liczba białych krwinek, które zwiększają podatność na zakażenia.
- gruźlica obecnie lub w przeszłości, lub jeśli pacjent miał bezpośredni kontakt z osobą w fazie aktywnego zakażenia gruźlicą. Lekarz może sprawdzić, czy pacjent jest chory na gruźlicę zlecając odpowiednie badanie.
- występujący objaw zaburzenia wątroby, taki jak zażółcenie skóry i oczu, nudności, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu i jasne zabarwienie stolców.
- konieczność szczepienia. W czasie leczenia lekiem Ilaris należy unikać przyjmowania pewnych szczepionek (szczepionek żywych) (patrz także "Inne leki i Ilaris").

- Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w każdym 1 ml roztworu do wstrzykiwań. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem

- Jeśli kiedykolwiek po przyjęciu leku Ilaris u pacjenta wystąpiła nietypowa, rozległa wysypka lub łuszczenie się skóry.
W związku z leczeniem lekiem Ilaris, zwłaszcza u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (sJIA), rzadko występowały przypadki ciężkiej reakcji skórnej, nazywanej zespołem DRESS (reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi). Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli zauważy nietypową, rozległą wysypkę, wraz z którą może występować gorączka i powiększenie węzłów chłonnych.

Choroba Stilla

- U pacjentów z chorobą Stilla może rozwinąć się zespół objawów zwany zespołem aktywacji makrofagów (MAS), który może stanowić zagrożenie życia. Lekarz będzie zwracał szczególną uwagę na obecność potencjalnych czynników wywołujących MAS, do których należą zakażenia i reaktywacja choroby podstawowej, czyli choroby Stilla (zaostrenie).

Identyfikowalność

Za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie z lekiem Ilaris ważne jest, by odnotować nazwę leku i datę podania wraz z numerem serii oraz przechowywać te informacje w bezpiecznym miejscu.

Dzieci i młodzież

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA:** Lek Ilaris może być stosowany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych.
- **Dnawe zapalenie stawów:** Nie zaleca się stosowania leku Ilaris u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Ilaris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Żywe szczepionki:** W czasie leczenia lekiem Ilaris należy unikać szczepień tzw. „żywymi szczepionkami”. Lekarz może sprawdzać, jakie szczepionki pacjent przyjmował i przeprowadzić ewentualne zaległe szczepienia przed rozpoczęciem podawania leku Ilaris. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia lekiem Ilaris, należy omówić to z lekarzem. Żywą szczepionkę zazwyczaj podaje się 3 miesiące po otrzymaniu ostatniego wstrzyknięcia leku Ilaris oraz 3 miesiące przed kolejnym wstrzyknięciem leku.
- Nie należy podawać leków nazywanych inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (TNF), (takich jak etanercept, adalimumab i infliksymab). Są one stosowane głównie w chorobach reumatycznych i autoimmunologicznych. Nie powinny być stosowane równocześnie z lekiem Ilaris ze względu na możliwość zwiększenia podatności na zakażenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną zapobiegającą zajściu w ciążę podczas przyjmowania leku Ilaris oraz przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia lekiem Ilaris. Ważne jest, aby poinformować lekarza o trwającej ciąży, o możliwości trwania ciąży lub gdy planuje się mieć dziecko. Lekarz udzieli informacji o potencjalnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem leku Ilaris w okresie ciąży.
- Jeśli pacjentka otrzymywała kanakinumab podczas ciąży, ważne jest, by poinformowała o tym pediatrę swojego dziecka lub pielęgniarkę przed podaniem dziecku wszelkich szczepionek. Dziecko nie powinno otrzymywać żywych szczepionek do upływu przynajmniej 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki kanakinumabu w ciąży.

- Nie wiadomo, czy Ilaris przenika do mleka kobiecego. Lekarz udzieli informacji o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku Ilaris przed karmieniem piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie lekiem Ilaris może spowodować uczucie wirowania (znane jako zawroty głowy) lub nasilone zmęczenie (osłabienie). Należy mieć to na uwadze podczas oceny swojej zdolności wykonywania czynności, które wymagają oceny sytuacji lub sprawności ruchowej. W przypadku pojawienia się zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia, nie należy prowadzić pojazdów ani używać jakichkolwiek narzędzi lub maszyn aż do powrotu stanu normalnego.

3. Jak stosować lek Ilaris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy informować lekarza o swoim stanie zdrowia oraz o wszelkich objawach przed przyjęciem leku Ilaris (patrz punkt 2). Lekarz może zdecydować o opóźnieniu lub przerwaniu leczenia, jednak tylko wtedy, gdy będzie to konieczne.

Lek Ilaris podaje się podskórnie, czyli wstrzykuje się go przez krótką igłę do tkanki tłuszczowej tuż pod skórą.

Jeżeli pacjent choruje na dnawe zapalenie stawów, leczenie będzie nadzorowane przez lekarza, który odbył specjalistyczne szkolenie. Lek Ilaris należy podawać jedynie przez fachowy personel medyczny.

Jeśli pacjent choruje na CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub chorobę Stilla (AOSD lub SJIA), może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku Ilaris po odpowiednim przeszkoleniu lub lek może być podawany pacjentowi przez opiekuna.

Jaką dawkę leku Ilaris stosować

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)

Zalecana początkowa dawka leku Ilaris jest ustalana w oparciu o masę ciała:

- *Dorośli i dzieci w wieku 4 lat lub starsze:*
 - 150 mg dla pacjentów ważących powyżej 40 kg
 - 2 mg/kg mc. dla pacjentów ważących pomiędzy 15 kg a 40 kg
 - 4 mg/kg mc. dla pacjentów ważących pomiędzy 7,5 kg a mniej niż 15 kg
- *Dzieci w wieku 2 lub 3 lat:*
 - 4 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała 7,5 kg lub powyżej

Wstrzykuje się pojedynczą dawkę leku Ilaris co 8 tygodni.

- Jeżeli po 7 dniach nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, lekarz może podać kolejną dawkę 150 mg lub 2 mg/kg mc.
- Jeśli po drugiej dawce wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, będzie ono kontynuowane większą dawką wynoszącą 300 mg lub 4 mg/kg mc. podawaną co 8 tygodni.
- Jeśli nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na drugą dawkę leku, lekarz może zdecydować o podaniu trzeciej dawki leku Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc.
- Jeśli po trzeciej dawce wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, będzie ono kontynuowane dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

U dzieci, które otrzymały dawkę początkową 4 mg/kg mc. i po 7 dniach nie uzyskały wystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może podać drugą dawkę wynoszącą 4 mg/kg mc. Jeśli u dziecka wystąpi wystarczająca odpowiedź na tę dawkę, można kontynuować leczenie dawką 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS) zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD) i rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

Zalecana początkowa dawka leku Ilaris jest ustalana w oparciu o masę ciała:

- *Dorośli i dzieci w wieku 2 lat i starsze*
 - 150 mg u pacjentów ważących powyżej 40 kg
 - 2 mg/kg mc. u pacjentów ważących pomiędzy 7,5 kg a mniej niż 40 kg

Wstrzykuje się pojedynczą dawkę leku Ilaris co 4 tygodnie.

- - Jeśli po 7 dniach u pacjenta nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie, lekarz może podać pacjentowi kolejną dawkę wynoszącą 150 mg lub 2 mg/kg mc.
- - Jeśli u pacjenta wystąpi wystarczająca odpowiedź na tę dawkę, leczenie będzie kontynuowane dawką 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Choroba Stilla (SJIA i AOSD)

Zalecana dawka leku Ilaris u pacjentów z chorobą Stilla o masie ciała 7,5 kg i większej wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie do 300 mg). Pojedynczą dawkę leku Ilaris wstrzykuje się co 4 tygodnie.

Dnawe zapalenie stawów

Lekarz omówi z pacjentem potrzebę rozpoczęcia lub dostosowania leczenia obniżającego stężenie moczanów, w celu obniżenia stężenia kwasu moczowego we krwi.

Zalecana dawka leku Ilaris dla dorosłych pacjentów z dną wynosi 150 mg w pojedynczej dawce podawanej w trakcie napadu dnawego zapalenia stawów.

Jeśli zachodzi potrzeba powtórzenia leczenia lekiem Ilaris i jeśli poprzednia dawka przyniosła złagodzenie objawów, konieczne jest odczekanie co najmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki.

Samodzielne wstrzykiwanie lub wstrzykiwanie pacjentowi leku Ilaris

Jeżeli pacjent choruje na CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub chorobę Stilla (AOSD lub SJIA), pacjent lub opiekun pacjenta z jedną z tych chorób może wykonywać zastrzyk z lekiem Ilaris po przeszkoleniu w zakresie właściwej metody wstrzykiwania.

- Pacjent lub opiekun wraz z lekarzem powinni wspólnie zdecydować kto powinien wykonywać zastrzyk z lekiem.
- Lekarz lub pielęgniarka pokaże pacjentowi jak wykonywać zastrzyk z lekiem.
- Nie należy samodzielnie wykonywać zastrzyku z lekiem, jeśli pacjent nie został odpowiednio przeszkolony lub ma wątpliwości co do metody wstrzykiwania.
- Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użytku.
- Nigdy nie należy ponownie używać pozostałości roztworu.

Instrukcja jak wykonywać zastrzyk z lekiem Ilaris znajduje się na końcu ulotki w części zatytułowanej „Instrukcja stosowania”. Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest dodatkowa informacja.

Jak długo stosować lek Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub choroba Stilla (AOSD lub SJIA):** Lek Ilaris należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.
- **Dnawe zapalenie stawów:** Jeśli pacjent ma napad dnawego zapalenia stawów, otrzyma pojedynczą dawkę leku Ilaris. Jeśli wystąpi kolejny napad choroby, lekarz może rozważyć podanie kolejnej dawki leku Ilaris, ale nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni od podania poprzedniej dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ilaris

Jest mało prawdopodobne, że przypadkowe wstrzyknięcie większej dawki leku Ilaris niż zalecana, będzie miało poważne konsekwencje, ale należy natychmiast poinformować o tym fakcie lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Pominięcie zastosowania leku Ilaris

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub choroby Still'a (AOSD lub SJIA) i pominięcia wstrzyknięcia dawki leku Ilaris należy ją wstrzyknąć tak szybko, jak to możliwe, a następnie poinformować lekarza w celu ustalenia terminu wstrzyknięcia kolejnej dawki. Następnie należy przyjmować lek zgodnie z zaleceniami.

Przerwanie stosowania leku Ilaris

Przerwanie leczenia lekiem Ilaris może spowodować pogorszenie stanu. Nie należy przerywać stosowania leku Ilaris, chyba że tak zaleci lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować lekarza:

- Trwająca dłużej niż 3 dni gorączka lub inne objawy, które mogą sugerować ciężkie zakażenie. W tym, dreszcze, chłód, złe samopoczucie, utrata apetytu, bóle ciała, zwykle związane z nagłym rozwinięciem się choroby, ból gardła lub owrzodzenia w jamie ustnej, kaszel, flegma, ból w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, ból ucha, długotrwałe bóle głowy, miejscowe zaczerwienienie, uczucie ciepła lub opuchnięcie skóry, zapalenie tkanki łącznej. Wymienione objawy mogą być wynikiem ciężkiej infekcji, rzadkiej infekcji (infekcji oportunistycznej) lub mogą być związane ze zmniejszoną liczebnością białych krwinek (tak zwana leukopenia lub neutropenia). Lekarz może zlecać regularne badania krwi, jeśli uzna je za konieczne.
- Reakcje alergiczne z wysypką i swędzeniem, a także ewentualnie z pokrzywką, trudnościami w oddychaniu lub przełykaniu, zawrotami głowy, nietypowym wrażeniem mocnego bicia serca (kołatania) lub niskim ciśnieniem krwi.

Inne działania niepożądane występujące z produktem leczniczym Ilaris:

Bardzo często (dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Zakażenia każdego rodzaju. Mogą one obejmować:
 - Zakażenia układu oddechowego takie jak zakażenia w obrębie klatki piersiowej, grypa, ból gardła, katar, zatłoczony nos, kichanie, uczucie nacisku lub bólu w policzkach lub w czole z gorączką lub bez (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych).
 - Inne zakażenia takie jak zakażenie ucha, zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej), ból żołądka i nudności (zapalenie żołądka i jelit) oraz bolesne i częste oddawanie moczu z gorączką lub bez (zakażenie układu moczowego).
- Ból w górnej części brzucha.
- Ból stawów.
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia).
- Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek (zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, białkomocz).
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, opuchnięcie, uczucie ciepła i swędzenie).

Często (dotyczy 1 do 10 pacjentów)

- Kandydoza – drożdżakowe zapalenie pochwy (kandydoza sromu i pochwy).
- Zawroty głowy, uczucie wirowania.
- Ból pleców i mięśni.
- Uczucie osłabienia lub nasilonego zmęczenia (uczucie zmęczenia, astenia).
- Zmniejszenie liczby białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenia (neutropenia).
- Nieprawidłowe stężenia trójglicerydów we krwi (zaburzenia metabolizmu lipidów).
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności transaminaz) lub wysokie stężenie bilirubiny we krwi, z zażółceniem skóry i oczu lub bez (hiperbilirubinemia).

Niezbędnie często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Zgaga (refluks żołądkowo-przełykowy).
- Zmniejszenie liczby komórek krwi pomagających zapobiegać krwawieniu (płytek krwi).

Należy natychmiast poinformować o tym swojego lekarza lub lekarza dziecka, jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ilaris

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.
- Roztwór należy zużyć natychmiast po przekłuciu zatyczki fiolki w celu przygotowania wstrzyknięcia.
- Nie stosować tego leku w przypadku zauważenia że roztwór nie jest przejrzysty do opalizującego lub jeśli widoczne są cząstki.
- Wszelkie niezużyte ilości leku należy wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek Ilaris**

- Substancją czynną leku jest kanakinumab. Każda fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: mannitol, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, Polisorbat 80 (patrz punkt 2), woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ilaris i co zawiera opakowanie

- Ilaris to roztwór do wstrzykiwań w szklanej fiolce o pojemności 2 ml.
- Roztwór jest przezroczysty do opalizującego. Jest bezbarwny do brązowawo-żółtego. Nie stosować, jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki, jest mętny lub wyraźnie brązowy.
- Ilaris jest dostępny w opakowaniach z 1 fiolką.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Sposób użycia leku Ilaris w postaci roztworu do wstrzykiwań

Należy przeczytać całą instrukcję użycia przed wstrzyknięciem leku.

- Ważne jest, by nie próbować wykonywać wstrzyknięcia przed przeszkoleniem przez fachowy personel medyczny.
- Patrz również punkt 3. „Samodzielne wstrzykiwanie lub wstrzykiwanie pacjentowi leku Ilaris”.

Należy przeczytać instrukcję użycia przed rozpoczęciem sporządzania roztworu.

Niezbędne przygotowanie

- Znaleźć czyste miejsce do przygotowania roztworu i podania sobie zastrzyku.
- Ręce umyć wodą i mydłem, a następnie wytrzeć do sucha czystym ręcznikiem.
- Po wyjęciu fiolki z lodówki, sprawdzić termin ważności na fiolce. Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Pozostawić nieotwartą fiolkę na 10 minut, aby jej zawartość osiągnęła temperaturę pokojową. Nie podgrzewać fiolki. Pozwolić, by sama osiągnęła wyższą temperaturę.
- Należy zawsze używać nowych, nie otwieranych igieł i strzykawek. Nie dotykać igieł lub górnej części fiolki.

Należy zgromadzić wszystkie potrzebne materiały

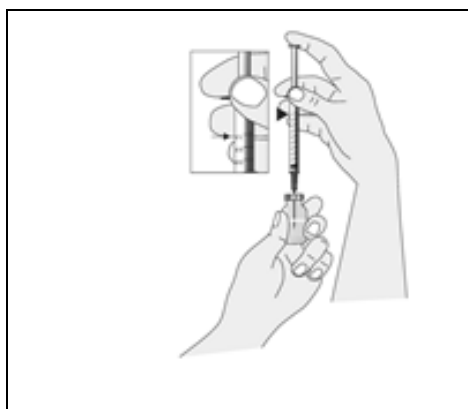
W opakowaniu znajduje się

- jedna fiolka leku Ilaris roztwór do wstrzykiwań (przechowywać w lodówce)

Przedmioty nie wchodzące w skład opakowania

- jedna strzykawka o objętości 1 ml
- jedna igła (na przykład 18 G lub 21 G x 2” lub podobna, dostępna w sprzedaży), aby pobrać roztwór z fiolki („igła do pobierania”)
- jedna igła 27 G x 0,5” (lub podobna, dostępna w sprzedaży) do wstrzykiwań („igła do wstrzykiwań”)
- gaziki nasączone alkoholem
- czyste, suche gaziki bawełniane
- plaster
- odpowiedni pojemnik na zużyte igły, strzykawki i fiolki (pojemnik na ostre przedmioty)

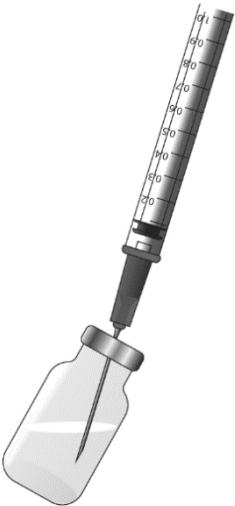
Przygotowanie wstrzyknięcia



1. Zdjąć nakładkę ochronną z fiolki z lekiem Ilaris. Nie dotykać korka fiolki. Nowym gazikiem nasączonym alkoholem wytrzeć gumowy korek fiolki.

Otworzyć opakowanie ze strzykawką i igłą do pobierania.

- Dołączyć igłę do pobierania do strzykawki.
- Zdjąć nakładkę z igły do pobierania.
- Włożyć igłę do pobierania do fiolki z roztworem Ilaris przez środek gumowego korka.

	- Przechylić fiolkę tak, by właściwa ilość roztworu została wtłoczona do strzykawki. UWAGA: Wymagana ilość zależy od dawki, która ma być podana. Lekarz zdecyduje, jaka dawka jest odpowiednia. - Powoli odciągnąć tłok strzykawki do właściwego oznaczenia (ilość leku do podania, zgodnie z zaleceniami lekarza), wypełniając strzykawkę roztworem Ilaris. Jeżeli w strzykawce pojawią się pęcherzyki powietrza, należy je usunąć zgodnie z instrukcjami lekarza. Upewnić się, że w strzykawce znajduje się odpowiednia ilość roztworu. - Wyjąć igłę do pobierania połączoną ze strzykawką z fiolki. (W fiolce może pozostać roztwór) Zabezpieczyć igłę do pobierania zgodnie z instrukcją lekarza lub farmaceuty. Rozłączyć igłę do pobierania i strzykawkę, a następnie umieścić igłę do pobierania w pojemniku na ostre przedmioty. - Otworzyć opakowanie z igłą do wstrzykiwań i połączyć ze strzykawką. Natychmiast przejść do podania wstrzyknięcia.
---	---

Podawanie wstrzyknięcia

	- Wybrać miejsce do wstrzykiwania na górnej części uda, w obrębie jamy brzusznej, na górnej części ramienia lub w obrębie pośladków. Nie wstrzykiwać w miejsca z wysypką lub uszkodzoną skórą, z siniakami lub guzkami. Nie wstrzykiwać w miejsca, w których występują blizny, ponieważ może to oznaczać, że pacjent nie otrzyma całej dawki leku. Unikać wstrzykiwania do żyły. - Oczyszczyć miejsce wstrzykiwania nowym gazikiem nasączonym alkoholem. Odczekać, aż miejsce wyschnie. Zdjąć osłonkę z igły. - Delikatnie chwycić (uszczypnąć) skórę w miejscu wstrzykiwania. Trzymać igłę pod kątem 90° i jednym, płynnym ruchem umieścić całą igłę w ciele.
	Trzymając igłę w fałdzie skórny, naciskać tłok strzykawki dopóki pojemnik nie będzie pusty. Puścić fałd skóry i prosto wyjąć igłę. Umieścić igłę i strzykawkę w pojemniku na ostre przedmioty bez zakładania nakładki lub rozdzielania igły od strzykawki.

Po wstrzyknięciu

	10. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. Jeżeli wystąpi krwawienie, miejsce krwawienia przykryć czystym, suchym kawałkiem gazy i uciskać delikatnie przez 1-2 minuty lub dopóki krwawienie nie ustanie. Następnie przylepić plaster.
	11. Zachowując ostrożność, umieścić igłę i strzykawkę w pojemniku na ostre przedmioty lub usunąć zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. Nigdy nie używać igły i strzykawki ponownie. 12. Usunąć fiolki zawierające pozostały roztwór Ilaris (jeżeli pozostał) zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Nigdy nie należy ponownie używać pozostałego roztworu. Pojemnik na ostre przedmioty trzymać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Usunąć go zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ilaris 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu kanakinumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki pacjent otrzyma kartę pacjenta zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie, które są potrzebne przed i w trakcie leczenia lekiem Ilaris.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ilaris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ilaris
3. Jak stosować lek Ilaris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ilaris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ilaris i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ilaris

Lek Ilaris zawiera substancję czynną kanakinumab, przeciwciało monoklonalne, które należy do grupy leków zwanych inhibitorami interleukiny. Blokują one aktywność substancji zwanej interleukiną-1 beta (IL-1 beta) w organizmie, występującej w zwiększonych stężeniach w chorobach zapalnych.

W jakim celu stosuje się lek Ilaris

Ilaris jest stosowany w leczeniu takich chorób zapalnych jak:

- Zespoły gorączek nawrotowych
 - Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)
 - Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)
 - Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)
 - Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)
- Choroba Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA)
- Dnawe zapalenie stawów

Poniżej przedstawiono więcej informacji o każdej z tych chorób.

Zespoły gorączek nawrotowych

Ilaris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat i starszych w leczeniu takich chorób jak:

- Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) – to grupy chorób autozapalnych, do których należy:
 - Zespół Muckle-Wellsa (MWS),
 - Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (zespół NOMID, ang. *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*), zwana również przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA, ang. *chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome*),

- Ostra postać rodzinnego, wywołanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *familial cold autoinflammatory syndrome*) / rodzinnej pokrzywki wywołanej zimnem (FCU, ang. *familial cold urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.
- Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)
- Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) znany również jako niedobór kinazy mewalonowej (MKD)
- Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF): Ilaris jest stosowany w leczeniu FMF. Ilaris może być stosowany razem z kolchicyną, jeśli właściwe.

U pacjentów z zespołami gorączek nawrotowych (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF) organizm wytwarza zbyt duże ilości IL-1 beta. Może to powodować gorączkę, bóle głowy, zmęczenie, wysypkę skórą, bóle stawów i mięśni. Poprzez hamowanie aktywności IL-1 beta, lek Ilaris może łagodzić te objawy.

Choroba Stilla

Lek Ilaris jest stosowany u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w leczeniu aktywnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, jeśli leczenie innymi lekami okazało się niewystarczające. Lek Ilaris może być stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Choroba Stilla, w tym SJIA i AOSD jest chorobą zapalną, która może powodować ból, obrzmienie i zapalenie jednego lub większej liczby stawów, jak również wysypkę i gorączkę. W zapaleniu związanym z chorobą Stilla ważną rolę odgrywa białko prozapalne zwane IL-1 beta. Ilaris blokuje aktywność IL-1 beta, co może łagodzić przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby Stilla.

Dnawe zapalenie stawów

Lek Ilaris jest stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu objawów częstych napadów dnawego zapalenia stawów, jeśli inne rodzaje leczenia nie były wystarczająco skuteczne.

Dnawe zapalenie stawów jest wywoływane przez tworzenie się kryształów moczanu. Kryształy powodują nadmierne wytwarzanie IL-1 beta, co z kolei prowadzi do nagłego ostrego bólu, uczucia ciepła i opuchnięcia stawów (nazywanych napadami dny moczanowej). Poprzez hamowanie aktywności IL-1 beta, lek Ilaris może powodować złagodzenie tych objawów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ilaris

Kiedy nie stosować leku Ilaris

- jeśli pacjent ma uczulenie na kanakinumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje lub pacjent podejrzewa, że występuje czynne i ciężkie zakażenie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ilaris, należy zwrócić się do lekarza, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji odnosi się do pacjenta:

- trwające zakażenie, nawracające zakażenia lub choroby, takie jak, mała liczba białych krwinek, które zwiększają podatność na zakażenia.
- gruźlica obecnie lub w przeszłości, lub jeśli pacjent miał bezpośredni kontakt z osobą w fazie aktywnego zakażenia gruźlicą. Lekarz może sprawdzić, czy pacjent jest chory na gruźlicę zlecając odpowiednie badanie.
- występujący objaw zaburzenia wątroby, taki jak zażółcenie skóry i oczu, nudności, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu i jasne zabarwienie stolców.
- konieczność szczepienia. W czasie leczenia lekiem Ilaris należy unikać przyjmowania pewnych szczepionek (szczepionek żywych) (patrz także "Inne leki i Ilaris").

- Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w każdym 1 ml roztworu do wstrzykiwań. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem

- Jeśli kiedykolwiek po przyjęciu leku Ilaris u pacjenta wystąpiła nietypowa, rozległa wysypka lub łuszczenie się skóry.
W związku z leczeniem lekiem Ilaris, zwłaszcza u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (sJIA), rzadko występowały przypadki ciężkiej reakcji skórnej, nazywanej zespołem DRESS (reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi). Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli zauważy nietypową, rozległą wysypkę, wraz z którą może występować gorączka i powiększenie węzłów chłonnych.

Choroba Stilla

- U pacjentów z chorobą Stilla może rozwinąć się zespół objawów zwany zespołem aktywacji makrofagów (MAS), który może stanowić zagrożenie życia. Lekarz będzie zwracał szczególną uwagę na obecność potencjalnych czynników wywołujących MAS, do których należą zakażenia i reaktywacja choroby podstawowej, czyli choroby Stilla (zaostrenie).

Identyfikowalność

Za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie z lekiem Ilaris ważne jest, by odnotować nazwę leku i datę podania wraz z numerem serii oraz przechowywać te informacje w bezpiecznym miejscu.

Dzieci i młodzież

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA:** Lek Ilaris może być stosowany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych.
- **Dnawe zapalenie stawów:** Nie zaleca się stosowania leku Ilaris u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Ilaris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Żywe szczepionki:** W czasie leczenia lekiem Ilaris należy unikać szczepień tzw. „żywymi szczepionkami”. Lekarz może sprawdzać, jakie szczepionki pacjent przyjmował i przeprowadzić ewentualne zaległe szczepienia przed rozpoczęciem podawania leku Ilaris. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia lekiem Ilaris, należy omówić to z lekarzem. Żywą szczepionkę zazwyczaj podaje się 3 miesiące po otrzymaniu ostatniego wstrzyknięcia leku Ilaris oraz 3 miesiące przed kolejnym wstrzyknięciem leku.
- Nie należy podawać leków nazywanych inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (TNF), (takich jak etanercept, adalimumab i infliksymab). Są one stosowane głównie w chorobach reumatycznych i autoimmunologicznych. Nie powinny być stosowane równocześnie z lekiem Ilaris ze względu na możliwość zwiększenia podatności na zakażenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną zapobiegającą zajściu w ciążę podczas przyjmowania leku Ilaris oraz przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia lekiem Ilaris. Ważne jest, aby poinformować lekarza o trwającej ciąży, o możliwości trwania ciąży lub gdy planuje się mieć dziecko. Lekarz udzieli informacji o potencjalnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem leku Ilaris w okresie ciąży.
- Jeśli pacjentka otrzymywała kanakinumab podczas ciąży, ważne jest, by poinformowała o tym pediatrę swojego dziecka lub pielęgniarkę przed podaniem dziecku wszelkich szczepionek. Dziecko nie powinno otrzymywać żywych szczepionek do upływu przynajmniej 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki kanakinumabu w ciąży.

- Nie wiadomo, czy Ilaris przenika do mleka kobiecego. Lekarz udzieli informacji o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku Ilaris przed karmieniem piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie lekiem Ilaris może spowodować uczucie wirowania (znane jako zawroty głowy) lub nasilone zmęczenie (osłabienie). Należy mieć to na uwadze podczas oceny swojej zdolności wykonywania czynności, które wymagają oceny sytuacji lub sprawności ruchowej. W przypadku pojawienia się zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia, nie należy prowadzić pojazdów ani używać jakichkolwiek narzędzi lub maszyn aż do powrotu stanu normalnego.

3. Jak stosować lek Ilaris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy informować lekarza o swoim stanie zdrowia oraz o wszelkich objawach przed przyjęciem leku Ilaris (patrz punkt 2). Lekarz może zdecydować o opóźnieniu lub przerwaniu leczenia, jednak tylko wtedy, gdy będzie to konieczne.

Lek Ilaris podaje się podskórnie, czyli wstrzykuje się go przez krótką igłę do tkanki tłuszczowej tuż pod skórą.

Jeżeli pacjent choruje na dnawe zapalenie stawów, leczenie będzie nadzorowane przez lekarza, który odbył specjalistyczne szkolenie. Lek Ilaris należy podawać jedynie przez fachowy personel medyczny.

Jeśli pacjent choruje na CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub chorobę Still'a (AOSD lub SJIA), ma co najmniej 12 lat i waży więcej niż 40 kg, może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku Ilaris po odpowiednim przeszkoleniu lub lek może być podawany pacjentowi przez opiekuna.

Jaką dawkę leku Ilaris stosować

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)

Zalecana początkowa dawka leku Ilaris wynosi:

- *Dorośli i dzieci w wieku 4 lat lub starsze:*
 - 150 mg dla pacjentów ważących powyżej 40 kg
 - 2 mg/kg mc. dla pacjentów ważących pomiędzy 15 kg a 40 kg
 - 4 mg/kg mc. dla pacjentów ważących pomiędzy 7,5 kg a mniej niż 15 kg
- *Dzieci w wieku 2 lub 3 lat:*
 - 4 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała 7,5 kg lub powyżej

Wstrzykuje się pojedynczą dawkę leku Ilaris co 8 tygodni.

- Jeżeli po 7 dniach nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, lekarz może podać kolejną dawkę 150 mg lub 2 mg/kg mc.
- Jeśli po drugiej dawce wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, będzie ono kontynuowane większą dawką wynoszącą 300 mg lub 4 mg/kg mc. podawaną co 8 tygodni.
- Jeśli nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na drugą dawkę leku, lekarz może zdecydować o podaniu trzeciej dawki leku Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc.
- Jeśli po trzeciej dawce wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, będzie ono kontynuowane dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

U dzieci, które otrzymały dawkę początkową 4 mg/kg mc. i po 7 dniach nie uzyskały wystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może podać drugą dawkę wynoszącą 4 mg/kg mc. Jeśli u dziecka wystąpi wystarczająca odpowiedź na tę dawkę, można kontynuować leczenie dawką 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS) zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD) i rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

- *Dorośli i dzieci w wieku 2 lat i starsze*
 - 150 mg u pacjentów ważących powyżej 40 kg
 - 2 mg/kg mc. u pacjentów ważących pomiędzy 7,5 kg a mniej niż 40 kg

Wstrzykuje się pojedynczą dawkę leku Ilaris co 4 tygodnie.

- Jeśli po 7 dniach u pacjenta nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie, lekarz może podać pacjentowi kolejną dawkę wynoszącą 150 mg lub 2 mg/kg mc.
- Jeśli u pacjenta wystąpi wystarczająca odpowiedź na tę dawkę, leczenie będzie kontynuowane dawką 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Choroba Stilla (SJIA i AOSD)

Zalecana dawka leku Ilaris u pacjentów z chorobą Stilla o masie ciała 7,5 kg i większej wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie do 300 mg). Pojedynczą dawkę leku Ilaris wstrzykuje się co 4 tygodnie.

Dnawe zapalenie stawów

Lekarz omówi z pacjentem potrzebę rozpoczęcia lub dostosowania leczenia obniżającego stężenie moczanów, w celu obniżenia stężenia kwasu moczowego we krwi.

Zalecana dawka leku Ilaris dla dorosłych pacjentów z dną wynosi 150 mg w pojedynczej dawce podawanej w trakcie napadu dnawego zapalenia stawów.

Jeśli zachodzi potrzeba powtórzenia leczenia lekiem Ilaris i jeśli poprzednia dawka przyniosła złagodzenie objawów, konieczne jest odczekanie co najmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki.

Samodzielne wstrzykiwanie lub wstrzykiwanie pacjentowi leku Ilaris

Jeżeli pacjent, który choruje na CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub chorobę Stilla (AOSD lub SJIA) ma co najmniej 12 lat, a jego masa ciała przekracza 40 kg, pacjent lub opiekun pacjenta z jedną z tych chorób może wykonywać zastrzyk z lekiem Ilaris po przeszkoleniu w zakresie właściwej metody wstrzykiwania. Pacjenci nastoletni mogą wymagać nadzoru dorosłego opiekuna podczas samodzielnego wstrzykiwania leku.

- Pacjent lub opiekun wraz z lekarzem powinni wspólnie zdecydować kto powinien wykonywać zastrzyk z lekiem.
- Lekarz lub pielęgniarka pokaże pacjentowi jak wykonywać zastrzyk z lekiem.
- Nie należy samodzielnie wykonywać zastrzyku z lekiem, jeśli pacjent nie został odpowiednio przeszkolony lub ma wątpliwości co do metody wstrzykiwania.
- Ilaris 150 mg roztwór do wstrzykiwań jest dostępny we wstrzykiwaczu do jednorazowego, indywidualnego użytku.

Instrukcja jak wykonywać zastrzyk z lekiem Ilaris znajduje się na końcu ulotki w części zatytułowanej „Instrukcja stosowania leku Ilaris 150 mg we wstrzykiwaczu SensoReady”. Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest dodatkowa informacja.

Jak długo stosować lek Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub choroba Stilla (AOSD lub SJIA):** Lek Ilaris należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.
- **Dnawe zapalenie stawów:** Jeśli pacjent ma napad dnawego zapalenia stawów, otrzyma pojedynczą dawkę leku Ilaris. Jeśli wystąpi kolejny napad choroby, lekarz może rozważyć podanie kolejnej dawki leku Ilaris, ale nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni od podania poprzedniej dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ilaris

Jest mało prawdopodobne, że przypadkowe wstrzyknięcie większej dawki leku Ilaris niż zalecana, będzie miało poważne konsekwencje, ale należy natychmiast poinformować o tym fakcie lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Pominięcie zastosowania leku Ilaris

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub choroby Still'a (AOSD lub SJIA) i pominięcia wstrzyknięcia dawki leku Ilaris należy ją wstrzyknąć tak szybko, jak to możliwe, a następnie poinformować lekarza w celu ustalenia terminu wstrzyknięcia kolejnej dawki. Następnie należy przyjmować lek zgodnie z zaleceniami.

Przerwanie stosowania leku Ilaris

Przerwanie leczenia lekiem Ilaris może spowodować pogorszenie stanu. Nie należy przerywać stosowania leku Ilaris, chyba że tak zaleci lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować lekarza:

- Trwająca dłużej niż 3 dni gorączka lub inne objawy, które mogą sugerować ciężkie zakażenie. W tym, dreszcze, chłód, złe samopoczucie, utrata apetytu, bóle ciała, zwykle związane z nagłym rozwinięciem się choroby, ból gardła lub owrzodzenia w jamie ustnej, kaszel, flegma, ból w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, ból ucha, długotrwałe bóle głowy, miejscowe zaczerwienienie, uczucie ciepła lub opuchnięcie skóry, zapalenie tkanki łącznej. Wymienione objawy mogą być wynikiem ciężkiej infekcji, rzadkiej infekcji (infekcji oportunistycznej) lub mogą być związane ze zmniejszoną liczebnością białych krwinek (tak zwana leukopenia lub neutropenia). Lekarz może zlecać regularne badania krwi, jeśli uzna je za konieczne.
- Reakcje alergiczne z wysypką i swędzeniem, a także ewentualnie z pokrzywką, trudnościami w oddychaniu lub przełykaniu, zawrotami głowy, nietypowym wrażeniem mocnego bicia serca (kołatania) lub niskim ciśnieniem krwi.

Inne działania niepożądane występujące z produktem leczniczym Ilaris:

Bardzo często (dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Zakażenia każdego rodzaju. Mogą one obejmować:
 - Zakażenia układu oddechowego takie jak zakażenia w obrębie klatki piersiowej, grypa, ból gardła, katar, zatłoczony nos, kichanie, uczucie nacisku lub bólu w policzkach lub w czole z gorączką lub bez (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych).
 - Inne zakażenia takie jak zakażenie ucha, zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej), ból żołądka i nudności (zapalenie żołądka i jelit) oraz bolesne i częste oddawanie moczu z gorączką lub bez (zakażenie układu moczowego).
- Ból w górnej części brzucha.
- Ból stawów.
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia).
- Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek (zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, białkomocz).
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, opuchnięcie, uczucie ciepła i swędzenie).

Często (dotyczy 1 do 10 pacjentów)

- Kandydoza – drożdżakowe zapalenie pochwy (kandydoza sromu i pochwy).
- Zawroty głowy, uczucie wirowania.
- Ból pleców i mięśni.
- Uczucie osłabienia lub nasilonego zmęczenia (uczucie zmęczenia, astenia).
- Zmniejszenie liczby białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenia (neutropenia).
- Nieprawidłowe stężenia trójglicerydów we krwi (zaburzenia metabolizmu lipidów).
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności transaminaz) lub wysokie stężenie bilirubiny we krwi, z zażółceniem skóry i oczu lub bez (hiperbilirubinemia).

Niezbędnie często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Zgaga (refluks żołądkowo-przełykowy).
- Zmniejszenie liczby komórek krwi pomagających zapobiegać krwawieniu (płytek krwi).

Należy natychmiast poinformować o tym swojego lekarza lub lekarza dziecka, jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ilaris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku:

- jeśli płyn zawiera widoczne cząstki lub jest wyraźnie brązowy.
- po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub na etykiecie wstrzykiwacza po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
 - o jeśli produkt pozostawał poza lodówką (w temperaturze poniżej 30°C) dłużej niż przez 14 dni.
- jeśli szczelne zamknięcie wstrzykiwacza zostało złamane.
- jeśli wstrzykiwacz wygląda na uszkodzony.
- jeśli wstrzykiwacz został upuszczony po zdjęciu nakładki.

Przechowywać wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Nie wstrząsać.

W razie konieczności wstrzykiwacz z lekiem Ilaris w pudełku może być przechowywany w temperaturze poniżej 30°C przez okres do 14 dni.

Ten lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ilaris

- Substancją czynną leku jest kanakinumab. Każdy wstrzykiwacz zawiera 150 mg kanakinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: mannitol, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, Polisorbat 80 (patrz punkt 2), woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ilaris i co zawiera opakowanie

- Ilaris to roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
- Roztwór jest przezroczysty do opalizującego. Jest bezbarwny do brązowawo-żółtego. Nie stosować, jeśli płyn zawiera widoczne cząstki lub jest wyraźnie brązowy.
- Ilaris jest dostępny w opakowaniach z 1 wstrzykiwaczem.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Instrukcja stosowania wstrzykiwacza SensoReady z lekiem Ilaris 150 mg

kanakinumab

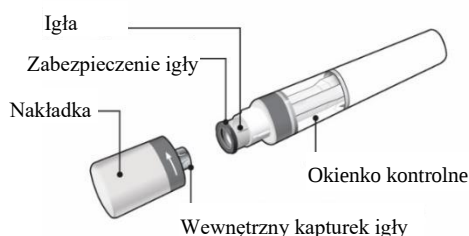


Należy zapoznać się z CAŁĄ instrukcją przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Ta instrukcja ma pomóc pacjentowi prawidłowo wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza SensoReady z lekiem Ilaris 150 mg.

Ważne jest, by nie próbować wstrzykiwać leku samodzielnie zanim pacjent nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Wstrzykiwacz SensoReady z lekiem Ilaris 150 mg:



Wstrzykiwacz SensoReady z lekiem Ilaris 150 mg po zdjęciu nakładki. **Nie** zdejmować nakładki aż do chwili, gdy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

Pudełko ze wstrzykiwaczem należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C oraz w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Po wyjęciu pudełka ze wstrzykiwaczem z lekiem Ilaris z lodówki należy go użyć w ciągu 14 dni (ale nie po upływie daty ważności podanej na pudełku tekturowym) i nie należy przechowywać go w temperaturze powyżej 30°C. Należy zapisać datę wyjęcia pudełka ze wstrzykiwaczem z lekiem Ilaris z lodówki w miejscu przeznaczonym na datę na pudełku.

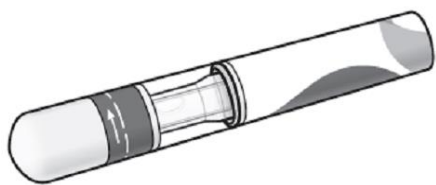
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli produkt pozostawał poza lodówką (w temperaturze poniżej 30°C) dłużej niż przez 14 dni.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli produkt był przechowywany w temperaturze powyżej 30°C.
- **Nie** zamrażać wstrzykiwacza.
- Przechowywać wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu tekturowym aż do chwili, gdy pacjent jest gotowy do jego użycia w celu ochrony przed światłem.
- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem.
- **Nie** używać wstrzykiwacza jeśli został upuszczony po zdjęciu nakładki.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli pacjent jest wrażliwy na lateks.

Wyjąć pudełko z wstrzykiwaczem z lodówki i przed otwarciem pozostawić je na 30 minut, aby wstrzykiwacz osiągnął temperaturę pokojową (poniżej 30°C).

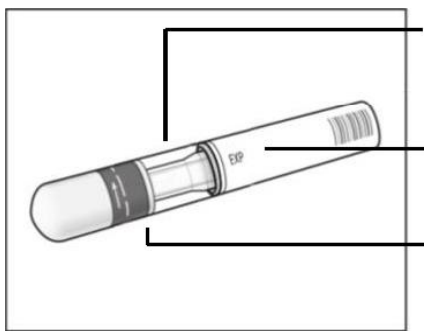
Materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

Znajdujące się w pudełku kartonowym:

- Nowy i nieużywany wstrzykiwacz SensoReady zawierający lek Ilaris 150 mg

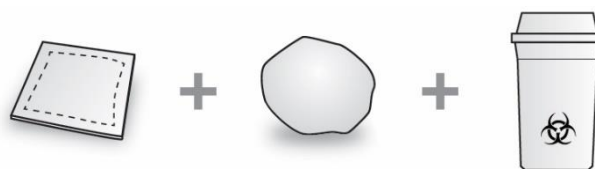


Przed wykonaniem wstrzyknięcia



Materiały niedołączone do opakowania:

- Wacik nasączony alkoholem.
- Wacik lub gazik.
- Pojemnik na ostre odpady.



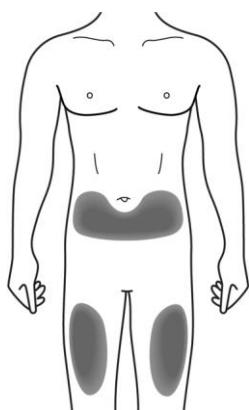
1. Ważne czynności sprawdzające bezpieczeństwo przed wykonaniem wstrzyknięcia:

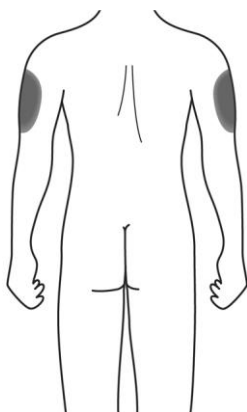
- Płyn powinien być przejrzysty do opalizującego. Jego kolor może wahać się od bezbarwnego do lekko brązowawo-żółtego.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli płyn zawiera łatwo widoczne cząstki lub jest wyraźnie brązowy. Może być widoczny mały pęcherzyk powietrza i jest to zjawisko normalne.
- **Nie** używać wstrzykiwacza po upływie terminu ważności.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli pozostawał on poza lodówką dłużej niż przez 14 dni.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli szczelne zamknięcie zostało złamane.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli wygląda na uszkodzony.

Należy skontaktować się z farmaceutą, jeśli wstrzykiwacz nie przejdzie pomyślnie którejkolwiek z podanych kontroli.

2a. Wybrać miejsce wstrzyknięcia leku:

- Zalecane miejsce to przednia część ud. Lek można również podać w dolną część brzucha, ale **nie** w miejsca znajdujące się w promieniu 5 centymetrów od pępka.
- Za każdym razem do podania leku należy wybierać inne miejsce na skórze.
- **Nie** wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona, łuszcząca się lub stwardniała. Należy unikać miejsc z bliznami lub rozstępami.





2b. Tylko do opiekunów i fachowego personelu medycznego:

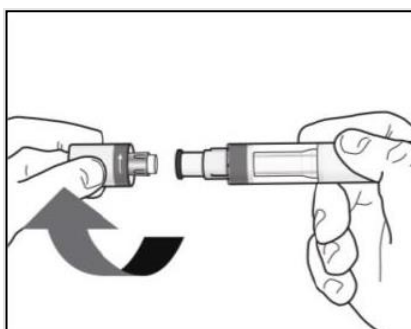
- Jeśli wstrzyknięcie wykonuje opiekun pacjenta lub osoba z fachowego personelu medycznego, lek można również podać w zewnętrzną powierzchnię górnej części ramion.



3. Oczyszczenie miejsca podania leku:

- Umyć ręce ciepłą wodą z mydłem.
- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia leku przecierając kolistymi ruchami skórę wokół niego za pomocą wacika nasączonego alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia.
- **Nie** dmuchać ani nie dotykać oczyszczonego miejsca na skórze przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Wstrzyknięcie leku

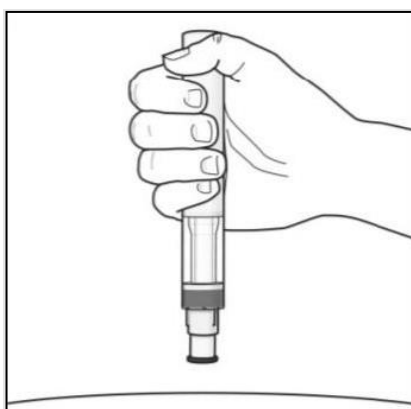


4. Zdjęcie nakładki:

- Nie zdejmować nakładki aż do chwili, gdy pacjent będzie gotowy do użycia wstrzykiwacza.
- Odkręcić nakładkę w kierunku wskazanym przez strzałkę.
- Po zdjęciu nakładki należy ją wyrzucić. **Nie** należy ponownie zakładać nakładki.
- Wstrzykiwacza należy użyć w ciągu 5 minut od zdjęcia nakładki.
- Z igły może spaść kilka kropeł roztworu. Jest to zjawisko normalne.

5. Trzymanie wstrzykiwacza:

- Trzymać wstrzykiwacz pod kątem 90 stopni do oczyszczonego miejsca wstrzyknięcia.



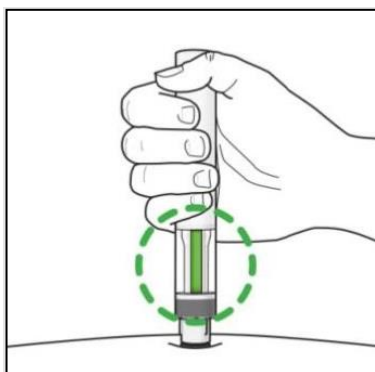
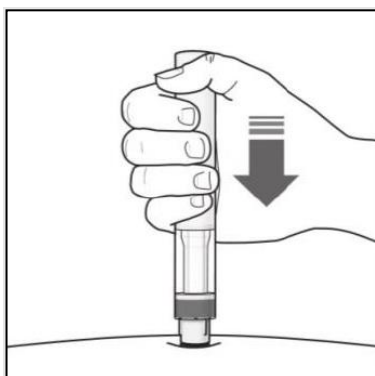


NALEŻY PRZECZYTAĆ TE INFORMACJE PRZED WSTRZYKNIĘCIEM LEKU.

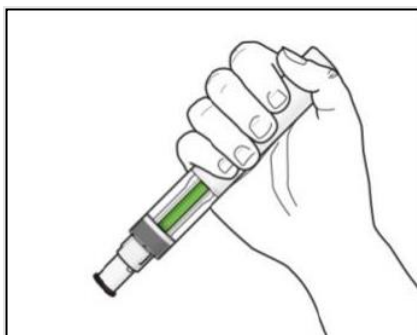
Podczas wstrzykiwania leku będą słyszalne 2 głośne kliknięcia.

1-sze kliknięcie wskazuje rozpoczęcie wstrzyknięcia. Kilkanaście sekund później słyhać 2-gie kliknięcie, które wskazuje, że wstrzyknięcie jest prawie ukończone.

Należy trzymać wstrzykiwacz mocno przyciśnięty do skóry aż do chwili, gdy okienko kontrolne wypełni się zielonym wskaźnikiem i wskaźnik ten zatrzyma się.



Po wstrzyknięciu:



6. Rozpoczęcie wstrzyknięcia:

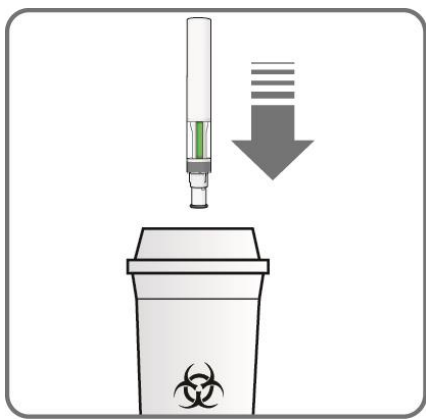
- Aby rozpocząć wstrzyknięcie, mocno przycisnąć wstrzykiwacz do skóry.
- **1-sze kliknięcie** wskazuje rozpoczęcie wstrzykiwania leku.
- **Trzymać** wstrzykiwacz mocno dociśnięty do skóry.
- **Zielony wskaźnik** informuje o postępie wstrzykiwania.

7. Zakończenie wstrzyknięcia:

- Należy nasłuchiwać **2-ego kliknięcia**. Wskazuje ono, że wstrzyknięcie leku jest **prawie** zakończone.
- Sprawdzić, czy **zielony wskaźnik** wypełnia okienko kontrolne i czy zatrzymał się.
- Teraz można usunąć wstrzykiwacz.

8. Sprawdzić czy zielony wskaźnik wypełnia okienko kontrolne:

- Oznacza to, że lek został podany. Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zielony wskaźnik nie jest widoczny.
- W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi. Miejsce wstrzyknięcia można ucisnąć wacikiem lub gazikiem i przytrzymać przez 10 sekund. **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia leku. W razie potrzeby można nałożyć na miejsce wstrzyknięcia plaster z opatrunkiem.



9. Usuwanie wstrzykiwacza SensoReady z lekiem Ilaris 150 mg:

- Zużyty wstrzykiwacz należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady (tj. zamykanego pojemnika odpornego na przebicie lub podobnego).
- Nigdy nie wolno ponownie używać wstrzykiwacza.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań kanakinumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki pacjent otrzyma kartę pacjenta zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie, które są potrzebne przed i w trakcie leczenia lekiem Ilaris.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ilaris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ilaris
3. Jak stosować lek Ilaris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ilaris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ilaris i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ilaris

Lek Ilaris zawiera substancję czynną kanakinumab, przeciwciało monoklonalne, które należy do grupy leków zwanych inhibitorami interleukiny. Blokują one aktywność substancji zwanej interleukiną-1 beta (IL-1 beta) w organizmie, występującej w zwiększonych stężeniach w chorobach zapalnych.

W jakim celu stosuje się lek Ilaris

Ilaris jest stosowany w leczeniu takich chorób zapalnych jak:

- Zespoły gorączek nawrotowych
 - Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)
 - Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)
 - Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)
 - Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)
- Choroba Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA)
- Dnawe zapalenie stawów

Poniżej przedstawiono więcej informacji o każdej z tych chorób.

Zespoły gorączek nawrotowych

Ilaris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat i starszych w leczeniu takich chorób jak:

- Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) – to grupy chorób autozapalnych, do których należy:
 - Zespół Muckle-Wellsa (MWS),
 - Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (zespół NOMID, ang. *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*), zwana również przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skóro-stawowym (CINCA, ang. *chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome*),

- Ostra postać rodzinnej, wywołanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *familial cold autoinflammatory syndrome*) / rodzinnej pokrzywki wywołanej zimnem (FCU, ang. *familial cold urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.
- Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)
- Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) znany również jako niedobór kinazy mewalonowej (MKD)
- Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF): Ilaris jest stosowany w leczeniu FMF. Ilaris może być stosowany razem z kolchicyną, jeśli właściwe.

U pacjentów z zespołami gorączek nawrotowych (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF) organizm wytwarza zbyt duże ilości IL-1 beta. Może to powodować gorączkę, bóle głowy, zmęczenie, wysypkę skórą, bóle stawów i mięśni. Poprzez hamowanie aktywności IL-1 beta, lek Ilaris może łagodzić te objawy.

Choroba Stilla

Lek Ilaris jest stosowany u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w leczeniu aktywnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, jeśli leczenie innymi lekami okazało się niewystarczające. Lek Ilaris może być stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Choroba Stilla, w tym SJIA i AOSD jest chorobą zapalną, która może powodować ból, obrzmienie i zapalenie jednego lub większej liczby stawów, jak również wysypkę i gorączkę. W zapaleniu związanym z chorobą Stilla ważną rolę odgrywa białko prozapalne zwane IL-1 beta. Ilaris blokuje aktywność IL-1 beta, co może łagodzić przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby Stilla.

Dnawe zapalenie stawów

Lek Ilaris jest stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu objawów częstych napadów dnawego zapalenia stawów, jeśli inne rodzaje leczenia nie były wystarczająco skuteczne.

Dnawe zapalenie stawów jest wywoływane przez tworzenie się kryształów moczanu. Kryształy powodują nadmierne wytwarzanie IL-1 beta, co z kolei prowadzi do nagłego ostrego bólu, uczucia ciepła i opuchnięcia stawów (nazywanych napadami dny moczanowej). Poprzez hamowanie aktywności IL-1 beta, lek Ilaris może powodować złagodzenie tych objawów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ilaris

Kiedy nie stosować leku Ilaris

- jeśli pacjent ma uczulenie na kanakinumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje lub pacjent podejrzewa, że występuje czynne i ciężkie zakażenie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ilaris, należy zwrócić się do lekarza, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji odnosi się do pacjenta:

- trwające zakażenie, nawracające zakażenia lub choroby, takie jak, mała liczba białych krwinek, które zwiększają podatność na zakażenia.
- gruźlica obecnie lub w przeszłości, lub jeśli pacjent miał bezpośredni kontakt z osobą w fazie aktywnego zakażenia gruźlicą. Lekarz może sprawdzić, czy pacjent jest chory na gruźlicę zlecając odpowiednie badanie.
- występujący objaw zaburzenia wątroby, taki jak zażółcenie skóry i oczu, nudności, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu i jasne zabarwienie stolców.
- konieczność szczepienia. W czasie leczenia lekiem Ilaris należy unikać przyjmowania pewnych szczepionek (szczepionek żywych) (patrz także "Inne leki i Ilaris").

- Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbatu 80 w każdej fiolece. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem

- Jeśli kiedykolwiek po przyjęciu leku Ilaris u pacjenta wystąpiła nietypowa, rozległa wysypka lub łuszczenie się skóry.
W związku z leczeniem lekiem Ilaris, zwłaszcza u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (sJIA), rzadko występowały przypadki ciężkiej reakcji skórnej, nazywanej zespołem DRESS (reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi). Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli zauważy nietypową, rozległą wysypkę, wraz z którą może występować gorączka i powiększenie węzłów chłonnych.

Choroba Stilla

- U pacjentów z chorobą Stilla może rozwinąć się zespół objawów zwany zespołem aktywacji makrofagów (MAS), który może stanowić zagrożenie życia. Lekarz będzie zwracał szczególną uwagę na obecność potencjalnych czynników wywołujących MAS, do których należą zakażenia i reaktywacja choroby podstawowej, czyli choroby Stilla (zaostření).

Identyfikowalność

Za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie z lekiem Ilaris ważne jest, by odnotować nazwę leku i datę podania wraz z numerem serii oraz przechowywać te informacje w bezpiecznym miejscu.

Dzieci i młodzież

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA:** Lek Ilaris może być stosowany u dzieci w wieku 2 lat lub starszych.
- **Dnawe zapalenie stawów:** Nie zaleca się stosowania leku Ilaris u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Ilaris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- **Żywe szczepionki:** W czasie leczenia lekiem Ilaris należy unikać szczepień tzw. „żywymi szczepionkami”. Lekarz może sprawdzać, jakie szczepionki pacjent przyjmował i przeprowadzić ewentualne zaległe szczepienia przed rozpoczęciem podawania leku Ilaris. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia lekiem Ilaris, należy omówić to z lekarzem. Żywą szczepionkę zazwyczaj podaje się 3 miesiące po otrzymaniu ostatniego wstrzyknięcia leku Ilaris oraz 3 miesiące przed kolejnym wstrzyknięciem leku.
- Nie należy podawać leków nazywanych inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (TNF), (takich jak etanercept, adalimumab i infliksymab). Są one stosowane głównie w chorobach reumatycznych i autoimmunologicznych. Nie powinny być stosowane równocześnie z lekiem Ilaris ze względu na możliwość zwiększenia podatności na zakażenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną zapobiegającą zajściu w ciążę podczas przyjmowania leku Ilaris oraz przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia lekiem Ilaris. Ważne jest, aby poinformować lekarza o trwającej ciąży, o możliwości trwania ciąży lub gdy planuje się mieć dziecko. Lekarz udzieli informacji o potencjalnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem leku Ilaris w okresie ciąży.
- Jeśli pacjentka otrzymywała kanakinumab podczas ciąży, ważne jest, by poinformowała o tym pediatrę swojego dziecka lub pielęgniarkę przed podaniem dziecku wszelkich szczepionek. Dziecko nie powinno otrzymywać żywych szczepionek do upływu przynajmniej 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki kanakinumabu w ciąży.

- Nie wiadomo, czy Ilaris przenika do mleka kobiecego. Lekarz udzieli informacji o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku Ilaris przed karmieniem piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie lekiem Ilaris może spowodować uczucie wirowania (znane jako zawroty głowy) lub nasilone zmęczenie (osłabienie). Należy mieć to na uwadze podczas oceny swojej zdolności wykonywania czynności, które wymagają oceny sytuacji lub sprawności ruchowej. W przypadku pojawienia się zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia, nie należy prowadzić pojazdów ani używać jakichkolwiek narzędzi lub maszyn aż do powrotu stanu normalnego.

3. Jak stosować lek Ilaris

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy informować lekarza o swoim stanie zdrowia oraz o wszelkich objawach przed przyjęciem leku Ilaris (patrz punkt 2). Lekarz może zdecydować o opóźnieniu lub przerwaniu leczenia, jednak tylko wtedy, gdy będzie to konieczne.

Lek Ilaris podaje się podskórnie, czyli wstrzykuje się go przez krótką igłę do tkanki tłuszczowej tuż pod skórą.

Jeżeli pacjent choruje na dnawe zapalenie stawów, leczenie będzie nadzorowane przez lekarza, który odbył specjalistyczne szkolenie. Lek Ilaris należy podawać jedynie przez fachowy personel medyczny.

Jeśli pacjent choruje na CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub chorobę Stilla (AOSD lub SJIA), może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku Ilaris po odpowiednim przeszkoleniu lub lek może być podawany pacjentowi przez opiekuna.

Jaką dawkę leku Ilaris stosować

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)

Zalecana początkowa dawka leku Ilaris wynosi:

- *Dorośli i dzieci w wieku 4 lat lub starsze:*
 - 150 mg dla pacjentów ważących powyżej 40 kg
 - 2 mg/kg mc. dla pacjentów ważących pomiędzy 15 kg a 40 kg
 - 4 mg/kg mc. dla pacjentów ważących pomiędzy 7,5 kg a mniej niż 15 kg
- *Dzieci w wieku 2 lub 3 lat:*
 - 4 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała 7,5 kg lub powyżej

Wstrzykuje się pojedynczą dawkę leku Ilaris co 8 tygodni.

- Jeżeli po 7 dniach nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, lekarz może podać kolejną dawkę 150 mg lub 2 mg/kg mc.
- Jeśli po drugiej dawce wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, będzie ono kontynuowane dawką wynoszącą 300 mg lub 4 mg/kg mc. podawaną co 8 tygodni.
- Jeśli nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na drugą dawkę leku, lekarz może zdecydować o podaniu trzeciej dawki leku Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc.
- Jeśli po trzeciej dawce wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, będzie ono kontynuowane dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

U dzieci, które otrzymały dawkę początkową 4 mg/kg mc. i po 7 dniach nie uzyskały wystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może podać drugą dawkę wynoszącą 4 mg/kg mc. Jeśli u dziecka wystąpi wystarczająca odpowiedź na tę dawkę, można kontynuować leczenie dawką 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS) zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD) i rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

- *Dorośli i dzieci w wieku 2 lat i starsze*
 - 150 mg u pacjentów ważących powyżej 40 kg
 - 2 mg/kg mc. u pacjentów ważących pomiędzy 7,5 kg a mniej niż 40 kg

Wstrzykuje się pojedynczą dawkę leku Ilaris co 4 tygodnie.

- Jeśli po 7 dniach u pacjenta nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie, lekarz może podać pacjentowi kolejną dawkę wynoszącą 150 mg lub 2 mg/kg mc.
- Jeśli u pacjenta wystąpi wystarczająca odpowiedź na tę dawkę, leczenie będzie kontynuowane dawką 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Choroba Stilla (SJIA i AOSD)

Zalecana dawka leku Ilaris u pacjentów z chorobą Stilla o masie ciała 7,5 kg i większej wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie do 300 mg). Pojedynczą dawkę leku Ilaris wstrzykuje się co 4 tygodnie.

Dnawe zapalenie stawów

Lekarz omówi z pacjentem potrzebę rozpoczęcia lub dostosowania leczenia obniżającego stężenie moczanów, w celu obniżenia stężenia kwasu moczowego we krwi.

Zalecana dawka leku Ilaris dla dorosłych pacjentów z dną wynosi 150 mg w pojedynczej dawce podawanej w trakcie napadu dnawego zapalenia stawów.

Jeśli zachodzi potrzeba powtórzenia leczenia lekiem Ilaris i jeśli poprzednia dawka przyniosła złagodzenie objawów, konieczne jest odczekanie co najmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki.

Samodzielne wstrzykiwanie lub wstrzykiwanie pacjentowi leku Ilaris

Jeżeli pacjent choruje na CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub chorobę Stilla (AOSD lub SJIA) pacjent lub opiekun pacjenta z jedną z tych chorób może wykonywać zastrzyk z lekiem Ilaris po przeszkoleniu w zakresie właściwej metody wstrzykiwania.

- Pacjent lub opiekun wraz z lekarzem powinni wspólnie zdecydować kto powinien wykonywać zastrzyk z lekiem.
- Lekarz lub pielęgniarka pokaże pacjentowi jak wykonywać zastrzyk z lekiem.
- Nie należy samodzielnie wykonywać zastrzyku z lekiem, jeśli pacjent nie został odpowiednio przeszkolony lub ma wątpliwości co do metody wstrzykiwania.
- Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użytku.
- Nigdy nie należy ponownie używać pozostałości roztworu.

Instrukcja jak wykonywać zastrzyk z lekiem Ilaris znajduje się na końcu ulotki w części zatytułowanej „Instrukcja stosowania”. Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest dodatkowa informacja.

Jak długo stosować lek Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub choroba Stilla (AOSD lub SJIA):** Lek Ilaris należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.
- **Dnawe zapalenie stawów:** Jeśli pacjent ma napad dnawego zapalenia stawów, otrzyma pojedynczą dawkę leku Ilaris. Jeśli wystąpi kolejny napad choroby, lekarz może rozważyć podanie kolejnej dawki leku Ilaris, ale nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni od podania poprzedniej dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ilaris

Jest mało prawdopodobne, że przypadkowe wstrzyknięcie większej dawki leku Ilaris niż zalecana, będzie miało poważne konsekwencje, ale należy natychmiast poinformować o tym fakcie lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Pominięcie zastosowania leku Ilaris

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF lub choroby Still'a (AOSD lub SJIA) i pominięcia wstrzyknięcia dawki leku Ilaris należy ją wstrzyknąć tak szybko, jak to możliwe, a następnie poinformować lekarza w celu ustalenia terminu wstrzyknięcia kolejnej dawki. Następnie należy przyjmować lek zgodnie z zaleceniami.

Przerwanie stosowania leku Ilaris

Przerwanie leczenia lekiem Ilaris może spowodować pogorszenie stanu. Nie należy przerywać przyjmowania leku Ilaris, chyba że tak zaleci lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować lekarza:

- Trwająca dłużej niż 3 dni gorączka lub inne objawy, które mogą sugerować ciężkie zakażenie. W tym, dreszcze, chłód, złe samopoczucie, utrata apetytu, bóle ciała, zwykle związane z nagłym rozwinięciem się choroby, ból gardła lub owrzodzenia w jamie ustnej, kaszel, flegma, ból w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, ból ucha, długotrwałe bóle głowy, miejscowe zaczerwienienie, uczucie ciepła lub opuchnięcie skóry, zapalenie tkanki łącznej. Wymienione objawy mogą być wynikiem ciężkiej infekcji, rzadkiej infekcji (infekcji oportunistycznej) lub mogą być związane ze zmniejszoną liczebnością białych krwinek (tak zwana leukopenia lub neutropenia). Lekarz może zlecać regularne badania krwi, jeśli uzna je za konieczne.
- Reakcje alergiczne z wysypką i swędzeniem, a także ewentualnie z pokrzywką, trudnościami w oddychaniu lub przełykaniu, zawrotami głowy, nietypowym wrażeniem mocnego bicia serca (kołatania) lub niskim ciśnieniem krwi.

Inne działania niepożądane występujące z produktem leczniczym Ilaris:

Bardzo często (dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10)

- Zakażenia każdego rodzaju. Mogą one obejmować:
 - Zakażenia układu oddechowego takie jak zakażenia w obrębie klatki piersiowej, grypa, ból gardła, katar, zatłoczony nos, kichanie, uczucie nacisku lub bólu w policzkach lub w czole z gorączką lub bez (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych).
 - Inne zakażenia takie jak zakażenie ucha, zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej), ból żołądka i nudności (zapalenie żołądka i jelit) oraz bolesne i częste oddawanie moczu z gorączką lub bez (zakażenie układu moczowego).
- Ból w górnej części brzucha.
- Ból stawów.
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia).
- Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek (zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, białkomocz).
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, opuchnięcie, uczucie ciepła i swędzenie).

Często (dotyczy 1 do 10 pacjentów)

- Kandydoza – drożdżakowe zapalenie pochwy (kandydoza sromu i pochwy).
- Zawroty głowy, uczucie wirowania.
- Ból pleców i mięśni.
- Uczucie osłabienia lub nasilonego zmęczenia (uczucie zmęczenia, astenia).
- Zmniejszenie liczby białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenia (neutropenia).
- Nieprawidłowe stężenia trójglicerydów we krwi (zaburzenia metabolizmu lipidów).
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności transaminaz) lub wysokie stężenie bilirubiny we krwi, z zażółceniem skóry i oczu lub bez (hiperbilirubinemia).

Niezbędnie często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

- Zgaga (refluks żołądkowo-przełykowy).
- Zmniejszenie liczby komórek krwi pomagających zapobiegać krwawieniu (płytek krwi).

Należy natychmiast poinformować o tym swojego lekarza lub lekarza dziecka, jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ilaris

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Ten lek należy zużyć natychmiast po rozpuszczeniu (przygotowaniu). Jeśli lek nie zostanie natychmiast zużyty, roztwór należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) i zużyć w ciągu 24 godzin.
- Nie stosować tego leku jeśli zauważy się, że roztwór nie jest przejrzysty do opalizującego lub jeśli widoczne są cząstki.
- Wszelkie niezużyte ilości leku należy wyrzucić po wykonaniu wstrzyknięcia.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek Ilaris**

- Substancją czynną leku jest kanakinumab. Każda fiolka leku zawiera 150 mg kanakinumabu. Po odtworzeniu, każdy ml roztworu zawiera 150 mg kanakinumabu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, Polisorbit 80 (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Ilaris i co zawiera opakowanie

- Ilaris to proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (150 mg w 6 ml szklanej fiolce).
- Proszek jest biały.
- Ilaris jest dostępny w opakowaniach z 1 fiolką lub opakowaniach składających się z 4 osobnych opakowań, z których każde zawiera 1 fiolkę. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Sposób użycia leku Ilaris w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań zajmuje ok. 30 minut.

Patrz również punkt 3. „Samodzielne wstrzykiwanie lub wstrzykiwanie pacjentowi leku Ilaris”.

Należy przeczytać instrukcję użycia przed rozpoczęciem sporządzania roztworu.

Niezbędne przygotowanie

- Znaleźć czyste miejsce do przygotowania roztworu i podania zastrzyku.
- Ręce umyć wodą i mydłem.
- Sprawdzić termin ważności na fiolce i strzykawce. Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Należy zawsze używać nowych, nie otwieranych igieł i strzykawek. Unikać dotykania igieł i górnej części fiolki.

Należy zgromadzić wszystkie potrzebne materiały

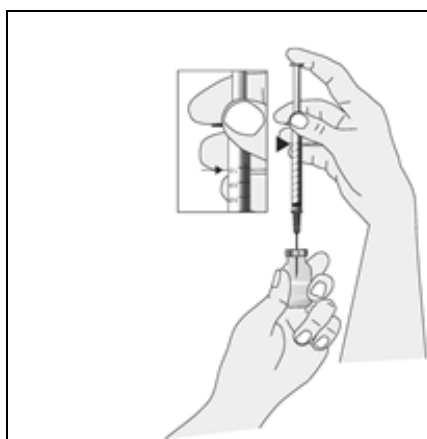
W opakowaniu znajduje się

- jedna fiolka leku Ilaris proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (przechowywać w lodówce)

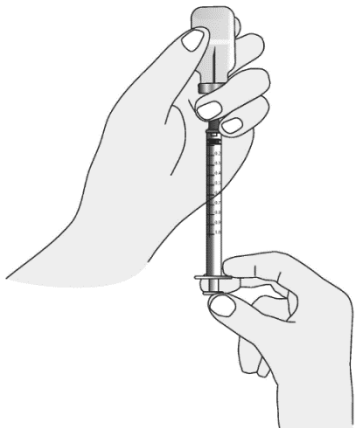
Przedmioty nie wchodzące w skład opakowania

- jedna fiolka (lub ampułka) jałowej wody do wstrzykiwań („woda”) (w temperaturze pokojowej)
- jedna strzykawka o objętości 1 ml
- jedna igła 18 G x 2” (50 mm) potrzebna do odtworzenia proszku („igła do pobierania”)
- jedna igła 27 G x 0,5” (13 mm) do wstrzykiwań („igła do wstrzykiwań”)
- gaziki nasączone alkoholem
- czyste, suche gaziki bawełniane
- plaster
- odpowiedni pojemnik na zużyte igły, strzykawki i fiolki (pojemnik na ostre przedmioty)

Rozpuszczenie leku Ilaris

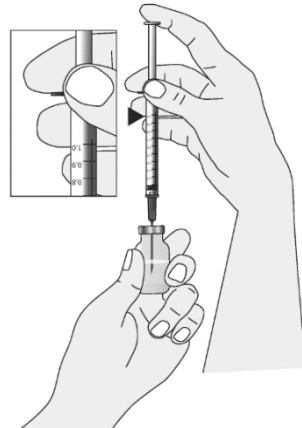
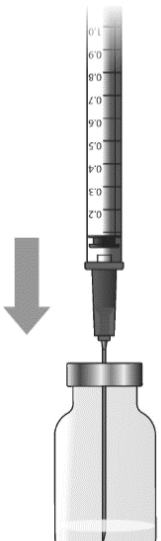


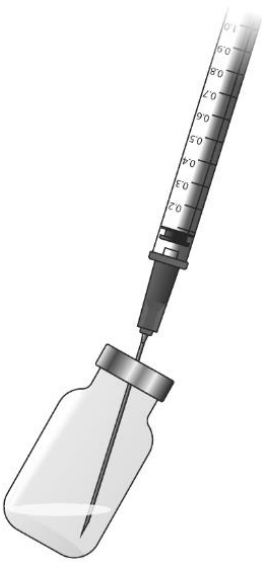
1. Usunąć kapsle z fiolek z proszkiem Ilaris i z wodą. Nie dotykać korków fiolek. Oczyszczyć korki gazikiem nasączonym alkoholem.
2. Otworzyć opakowania strzykawki i igły do pobierania (igła 50 mm). Połączyć igłę i strzykawkę.
3. Ostrożnie usunąć kapsel z igły do pobierania i odłożyć go. Odciągnąć tłok do oznaczenia 1 ml, wypełniając strzykawkę powietrzem. Wprowadzić igłę do fiolki z wodą przez gumowy korek.
4. Delikatnie nacisnąć tłok aż do chwili, gdy powietrze znajdzie się w fiolce.

	5. Odwrócić fiolkę i strzykawkę z igłą do góry dnem i podnieść do poziomu wzroku. 6. Upewnić się, że koniec igły do pobierania jest zanurzony w wodzie i powoli odciągnąć tłok strzykawki nieco poza oznaczenie 1 ml. Jeżeli w strzykawce pojawią się pęcherzyki powietrza, należy je usunąć zgodnie z instrukcją fachowego personelu medycznego lub farmaceuty. 7. Upewnić się, że w strzykawce znajduje się 1 ml wody, a następnie wyjąć igłę z fiolki. (W fiolce pozostanie woda.)
	8. Wprowadzić igłę do pobierania przez korek do fiolki z proszkiem Ilaris, uważając, aby nie dotknąć igły i korka. Powoli wstrzyknąć wodę do fiolki zawierającej proszek Ilaris. 9. Ostrożnie wyjąć igłę do pobierania z fiolki i zabezpieczyć igłę zgodnie z instrukcją lekarza lub farmaceuty.
	10. Bez dotykania gumowego korka, obracać (ale nie wstrząsać) fiolkę powoli pod kątem ok. 45° przez ok. 1 minutę. Odstawić na 5 minut.

	11. Delikatnie odwrócić fiolkę korkiem do góry i odwrotnie 10 razy, uważając, aby nie dotknąć gumowego korka. 12. Odstawić na 15 minut w temperaturze pokojowej, co pozwoli na otrzymanie przejrzystego do opalizującego roztworu. Nie wstrząsać. Nie stosować, jeśli w roztworze obecne są cząstki. 13. Upewnić się, że roztwór znajduje się na dole fiolki. Jeżeli na korku pozostaną krople roztworu, należy delikatnie opukać bok fiolki, aby je usunąć. Roztwór powinien być przejrzysty do opalizującego i bez grudek. Roztwór powinien być bezbarwny lub mieć nieznaczny brązowożółty odcień. - Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po rozpuszczeniu, należy go przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C) i użyć w ciągu 24 godzin.
---	--

Przygotowanie wstrzyknięcia

	14. Nowym gazikiem nasączonym alkoholem wytrzeć gumowy korek fiolki zawierającej roztwór Ilaris. 15. Wyjąć igłę do pobierania. Odciągnąć tłok strzykawki do oznaczenia 1 ml, wypełniając strzykawkę powietrzem. Włożyć igłę połączoną ze strzykawką do fiolki z roztworem Ilaris przez gumowy korek. Na tym etapie igła nie powinna być zanurzona w płynie. Delikatnie naciskać na tłok do wstrzyknięcia całego powietrza do fiolki. Nie wstrzykiwać powietrza do płynu.
	16. Nie odwracać fiolki z włożoną strzykawką i igłą dnem do góry, fiolka powinna stać prosto. Wprowadzać igłę do fiolki dopóki igła nie dosięgnie dna fiolki.

	17. Przechylić fiolkę tak, by właściwa ilość roztworu została wtłoczona do strzykawki. 18. UWAGA: Wymagana ilość zależy od dawki, która ma być podana. Lekarz zdecyduje, jaka dawka jest odpowiednia. 19. Powoli odciągnąć tłok strzykawki do właściwego oznaczenia (ilość do podania), wypełniając strzykawkę roztworem Ilaris. Jeżeli w strzykawce pojawiają się pęcherzyki powietrza, należy je usunąć zgodnie z instrukcjami lekarza. Upewnić się, że w strzykawce znajduje się odpowiednia ilość roztworu. 20. Wyjąć igłę połączoną ze strzykawką z fiolki. (W fiolce może pozostać roztwór) Zabezpieczyć igłę zgodnie z instrukcją lekarza lub farmaceuty. Rozłączyć igłę i strzykawkę. Umieścić igłę do pobierania w pojemniku na ostre przedmioty. 21. Otworzyć opakowanie z igłą do wstrzykiwań i połączyć ze strzykawką. Odłożyć igłę ze strzykawką.
---	--

Podawanie wstrzyknięcia

	22. Wybrać miejsce do wstrzykiwania na górnej części uda, w obrębie jamy brzusznej, na górnej części ramienia lub w obrębie pośladków. Nie wstrzykiwać w miejsca z wysypką lub uszkodzoną skórą, z siniakami lub guzkami. Nie wstrzykiwać w miejsca, w których występują blizny, ponieważ może to oznaczać, że pacjent nie otrzyma całej dawki leku. Unikać wstrzykiwania do żyły. 23. Oczyszczyć miejsce wstrzykiwania nowym gazikiem nasączonym alkoholem. Odczekać, aż miejsce wyschnie. Zdjąć osłonkę z igły. 24. Delikatnie chwycić (uszczypnąć) skórę w miejscu wstrzykiwania. Trzymać igłę pod kątem 90° i jednym, płynnym ruchem umieścić całą igłę w ciele.
	25. Trzymając igłę w fałdzie skórnym, naciskać tłok strzykawki dopóki pojemnik nie będzie pusty. Puścić fałd skóry i prosto wyjąć igłę. Umieścić igłę i strzykawkę w pojemniku na ostre przedmioty bez zakładania nakładki lub rozdzielania igły od strzykawki.

Po wstrzyknięciu

	26. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. Jeżeli wystąpi krwawienie, miejsce krwawienia przykryć czystym, suchym kawałkiem gazy i uciskać delikatnie przez 1-2 minuty lub dopóki krwawienie nie ustanie. Następnie przylepić plaster.
	27. Zachowując ostrożność, umieścić igłę i strzykawkę w pojemniku na ostre przedmioty lub usunąć zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. Nigdy nie używać igły i strzykawki ponownie. 28. Usunąć fiolki zawierające pozostałą wodę i roztwór Ilaris (jeżeli pozostał) zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami Pojemnik na ostre przedmioty trzymać poza zasięgiem dzieci. Usunąć go zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.