

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține canakinumab* 150 mg.

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

* anticorp monoclonal 100% uman produs în celulele de tip hibridoma Sp2/0 la șoarece prin tehnologie ADN recombinant

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de minim 4 ani, cu greutatea peste 15 kg, incluzând:

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supervizat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul CAPS.

După o instruire adecvată privind tehnica corectă de injectare, pacienții își pot administra singuri Ilaris, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, împreună cu monitorizare medicală, după cum este necesar.

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de minim 4 ani

Doza recomandată de Ilaris este de 150 mg pentru pacienții cu CAPS, cu greutatea > 40 kg și 2 mg/kg pentru pacienții cu CAPS, cu greutatea ≥ 15 kg și ≤ 40 kg. Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.

Dacă nu se obține niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupțiilor cutanate și a altor simptome inflamatorii generalizate) după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unei a doua doze de Ilaris de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg și 4 mg/kg. Nu există experiență cu privire la administrarea de doze > 600 mg la intervale de 8 săptămâni.

Experiența clinică cu privire la administrarea dozelor la intervale de mai puțin de 4 săptămâni este limitată.

Grupe speciale de populație

Copii

Ilaris nu este recomandat pentru utilizare la copiii cu vârsta sub 4 ani sau greutate sub 15 kg, datorită lipsei datelor clinice.

Vârstnici

Experiența clinică la pacienții cu vârsta peste 65 de ani este limitată, ca urmare se recomandă precauție.

Insuficiență hepatică

Ilaris nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

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

Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea soluției reconstituite, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Infecții active severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții grave

Ilaris poate fi asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați atent, pentru a detecta semnelor și simptomelor infecțiilor în timpul și după tratamentul cu Ilaris. Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării Ilaris la pacienți cu infecții, anterioare de infecții recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispuce la infecții. Tratamentul cu Ilaris nu trebuie continuat sau inițiat la pacienții cu infecții severe, care necesită intervenție medicală.

Infecțiile, mai ales cele ale căilor respiratorii superioare, în unele cazuri grave, au fost raportate mai frecvent la administrarea de Ilaris, comparativ cu placebo. Toate infecțiile au răspuns la terapia standard. La pacienții tratați cu canakinumab cu infecții grave și sistemice, a fost menținut un răspuns inflamator fiziologic, evidențiat de creșterea concomitentă a concentrației plasmatică a proteinei C reactive (RCP) și febră. Nu poate fi exclus un răspuns inflamator redus și, ca urmare, se recomandă vigilență sporită. Nu au fost raportate infecții neobișnuite sau oportuniste în timpul administrării Ilaris.

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

Test cutanat cu PPD (derivat proteic purificat)

La aproximativ 12% dintre pacienții cu CAPS la care s-a efectuat testul cutanat PPD în cadrul studiilor clinice, testarea ulterioară a dus la un rezultat pozitiv în timpul tratamentului cu Ilaris, fără a exista dovezi clinice de infecție latentă sau activă cu tuberculoză. Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienții adulți, această evaluare trebuie să includă o anamneză detaliată și teste de screening adecvate. Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu Ilaris și după oprirea acestuia. În cazul conversiei de la un rezultat negativ la unul pozitiv al testului PPD, mai ales la pacienții cu risc mare, trebuie luate în considerare testele alternative de screening pentru infecția cu tuberculoză.

Neutropenie

Frecvent, în cazul administrării unui alt medicament care inhibă IL-1 la o grupă de pacienți (cu artrită reumatoidă), alta decât CAPS, s-a observat apariția neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] $< 1,5 \times 10^9/l$). Neutropenia a fost observată frecvent, la pacienții cu artrită reumatoidă (utilizare neaprobă) cărora li s-a administrat subcutanat Ilaris în cadrul studiilor clinice. Tratamentul cu Ilaris nu trebuie inițiat la pacienții cu neutropenie. Se recomandă ca numărul de neutrofile să fie evaluat înainte de inițierea tratamentului, ulterior la intervale de 1 până la 2 luni și, apoi periodic în timpul administrării Ilaris. Dacă la un pacient apare neutropenie, NAN trebuie strict monitorizat și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Neoplazii

Nu se cunoaște riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1. Nu poate fi exclus un risc potențial la pacienții tratați cu Ilaris.

Reacții de hipersensibilitate

În cadrul studiilor clinice nu au fost raportate cazuri care să sugereze reacții de hipersensibilitate la terapia cu Ilaris. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară. Nu au fost raportate reacții anafilactoide sau anafilactice. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobișnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus (vezi pct. 4.3).

Funcție hepatică

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri rare, ușoare, tranzitorii și asimptomatice de creștere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

Vaccinări

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

Înainte de inițierea terapiei cu Ilaris, pacienților adulți, copii și adolescenți trebuie să li se administreze toate vaccinurile recomandate, după caz, incluzând vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat.

Mutație a genei NLRP3

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

Nu sunt disponibile date privind efectele vaccinării cu vaccin viu sau ale transmisiei secundare a infecției prin vaccinuri vii la pacienții tratați cu Ilaris. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Ilaris, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile. Dacă

este indicată vaccinarea cu vaccinuri vii după inițierea tratamentului cu Ilaris, se recomandă păstrarea unui interval de timp de cel puțin 3 luni între ultima administrare de Ilaris și utilizarea următoarei doze (vezi pct. 4.4).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Există un număr limitat de date cu privire la utilizarea canakinumabului la gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive, directe sau indirecte, cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul pentru făt/mamă. Femeile trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Ilaris și timp de până la 3 luni după administrarea ultimei doze. Ca urmare, gravidele sau femeile care vor să rămână gravide trebuie tratate numai după o evaluare detaliată a raportului beneficiu/risc.

Alăptarea

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

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

Fertilitate

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

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

Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi influențată de unele simptome asociate cu CAPS. Pacienții care prezintă vertij în timpul tratamentului cu Ilaris trebuie să aștepte vindecarea completă a acestuia, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Aproximativ 830 subiecți au fost tratați cu Ilaris în cadrul unor studii clinice oarbe și deschise, în cadrul cărora au fost incluși pacienți cu CAPS, pacienți cu alte boli și voluntari sănătoși. Sunt disponibile date de siguranță de la 104 pacienți cu CAPS. În timpul programului clinic privind CAPS, s-a raportat un total de 10 reacții adverse grave, care au fost considerate de investigator ca fiind legate de tratament, dintre care cele mai frecvente evenimente au fost infecțiile (3) și vertijul (2). În toate studiile efectuate la pacienți cu CAPS, evenimentele adverse cel mai frecvent raportate au inclus infecții ale căilor respiratorii superioare și rinofaringită. Doza și durata tratamentului nu au avut niciun impact asupra tipului sau frecvenței evenimentelor adverse.

În cadrul studiilor clinice s-a administrat Ilaris la un total de 104 pacienți adulți, adolescenți și copii cu CAPS (incluzând FCAS/FCU, MWS și NOMID/CINCA). Siguranța canakinumabului comparativ cu placebo a fost investigată într-un studiu pivot de fază III, care a constatat într-o perioadă de studiu deschis cu durata de 8 săptămâni (Partea I), o perioadă de studiu randomizat, dublu-orb și controlat placebo, cu durata de 24 săptămâni și posibilitate de retragere din studiu (Partea II) și o perioadă de studiu deschis cu canakinumab cu durata de 16 săptămâni (Partea III). Toți pacienții au fost tratați cu Ilaris 150 mg administrat subcutanat sau 2 mg/kg dacă greutatea a fost ≥ 15 kg și ≤ 40 kg.

Reacțiile adverse sunt clasificate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Rezumat al reacțiilor adverse raportate în cadrul studiului clinic pivot privind CAPS

		Partea I	Partea II		Partea III
		Canakinumab n=35	Canakinumab n=15	Placebo n=16	Canakinumab n=31
Infecții și infestări					
Foarte frecvente	Rinofaringită	4 (11,4%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	4 (12,9%)
Frecvente	Infecție a căilor urinare	0	2 (13,3%)	0	1 (3,2%)
	Infecție a căilor respiratorii superioare	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
	Infecție virală	3 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (18,8%)	1 (3,2%)
Tulburări acustice și vestibulare					
Foarte frecvente	Vertij*	2 (5,8%)	0	0	3 (9,7%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
Foarte frecvente	Reacție la locul injectării [#]	3 (8,6%)	2 (13,3%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
# Solicitat prin chestionarele medicului					
* Toate evenimentele s-au remis în ciuda tratamentului continuu cu Ilaris.					

În cadrul studiilor clinice, la pacienții tratați cu canakinumab nu au fost raportate cazuri care să sugereze reacții de hipersensibilitate la terapia cu Ilaris. Majoritatea acestor evenimente au fost de intensitate ușoară. Nu au fost raportate reacții anafilactoide sau anafilactice.

În timpul studiilor clinice cu canakinumab, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile și trombocite a scăzut. Aceste modificări au fost determinate, posibil, de o reducere a inflamației și nu sunt considerate relevante clinic.

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

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

Copii și adolescenți

La douăzeci și trei de pacienți copii și adolescenți cu CAPS (cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani) s-au demonstrat eficacitate și siguranță similare cu cele de la pacienții adulți. În mod specific la copii și adolescenți, frecvența și severitatea generale ale episoadelor infecțioase au fost comparabile cu cele ale populației adulte. Infecția căilor respiratorii superioare a fost infecția cel mai frecvent raportată.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC08

Acest medicament a fost autorizat în “Condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că, datorită rarității bolii, nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

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

Date clinice

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

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

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

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

acutizare a bolii, comparativ cu 81% dintre pacienți cărora li s-a administrat randomizat placebo.

- Partea III: pacienți cărora li s-a administrat placebo în Partea II care au prezentat o acutizare a bolii, au revenit în studiu, iar după ce au fost introduși în studiul deschis cu canakinumab răspunsul clinic și serologic s-a menținut.

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

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

La primii patru pacienți cărora li s-a administrat continuu canakinumab a fost observată o eficacitate susținută pe o perioadă mai mare de 3 ani.

La pacienții cu CAPS tratați cu canakinumab nu au fost detectați anticorpi la canakinumab.

Copii și adolescenți

Studiile cu privire la CAPS în cadrul cărora s-a administrat canakinumab au inclus un total de 23 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani (la aproximativ jumătate dintre ei s-au administrat doze exprimate în mg/kg). Per total, la copii și adolescenți, profilul de eficacitate, siguranță și tolerabilitate al canakinumabului a fost comparabil cu cel al pacienților adulți.

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de a depune rezultatele studiilor cu Ilaris la una sau mai multe subcategorii din populația de copii și adolescenți cu Sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS). Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienții adulți cu CAPS, concentrația plasmatică maximă de canakinumab (C_{max}) a apărut în aproximativ 7 zile de la prima administrare subcutanată a dozei unice de 150 mg. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 26 de zile. Pe baza unei analize farmacocinetice a populației, biodisponibilitatea absolută a canakinumab administrat subcutanat a fost estimată la 70%. Clearance-ul (Cl) și volumul de distribuție (V_{ss}) ale canakinumab au variat în funcție de greutate și au fost estimate la 0,174 l/zi, respectiv 6,01 litri, la un pacient tipic cu CAPS, cu greutatea de 70 kg. Raportul anticipat de acumulare a fost de 1,3 ori mai mare după primele 6 luni de administrare subcutanată a dozei de 150 mg canakinumab, la intervale de 8 săptămâni. Parametrii expunerii (cum sunt ASC și C_{max}) au crescut proporțional cu doza în intervalul de doze cuprins între 0,30 și 10,0 mg/kg administrate sub formă de perfuzie intravenoasă sau în intervalul de doze cuprins între 150 și 300 mg administrate subcutanat. Nu a existat niciun indiciu al clearance-ului accelerat sau al modificării în funcție de timp a proprietăților farmacocinetice ale canakinumab după administrarea de doze repetate. Nu au fost observate diferențe legate de sex sau vârstă, după efectuarea corecției cu privire la greutate.

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenți, concentrațiile plasmatice maxime ale canakinumab au apărut între zilele 2 și 7 după administrarea subcutanată de canakinumab în doză unică de 150 mg sau de 2 mg/kg. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 22,9 și 25,7 zile, similar cu proprietățile farmacocinetice observate la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor de reactivitate încrucișată, toxicitate după administrarea de doze repetate, imunotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere și toxicitate juvenilă, efectuate cu canakinumab sau cu un anticorp murin anti-murin beta IL-1.

Deoarece la maimuțe (*C. jacchus*) și la om canakinumab se leagă de beta IL-1 cu o afinitate similară, siguranța canakinumab a fost studiată la maimuțe. Nu au fost observat efecte adverse ale canakinumab după administrarea de două ori pe săptămână timp de 26 de săptămâni la maimuțe sau în cadrul unui studiu cu privire la toxicitatea asupra dezvoltării embriofetale efectuat la maimuțele gestante, în cadrul căruia expunerea a depășit valorile clinice la om. În plus, în aceste studii nu au fost detectați anticorpi la canakinumab. Nu a fost demonstrată reactivitatea tisulară încrucișată non-specifică atunci când canakinumab a fost aplicat pe țesuturile umane normale.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu canakinumab.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embriofetală efectuat la maimuțe, canakinumab nu a prezentat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau teratogenitate atunci când a fost administrat pe întreaga perioadă de organogeneză.

Nu au fost observate efecte adverse ale unui anticorp murin anti-murin beta IL-1 în cadrul unui set de studii privind funcția de reproducere și evoluția juvenilă la șoareci. Anticorpul anti-murin IL-1 beta nu a determinat evenimente adverse asupra dezvoltării fetale sau neonatale în cazul administrării pe întreaga durată a ultimei perioade de gestație, în timpul expulziei puilor și alăptării (vezi pct. 4.6). Doza mare utilizată în aceste studii a depășit doza maximă eficientă care determină supresia și activitatea beta IL-1.

Un studiu de imunotoxicologie efectuat la șoareci cu un anticorp murin anti-murin beta IL-1 a arătat că neutralizarea beta IL-1 nu are efecte asupra parametrilor imunitari și nu afectează funcția imunitară la șoareci.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Histidină
Clorură de histidină monohidrat
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

15 luni

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru reconstituire

Utilizând o tehnică aseptică, pulberea din fiecare flacon Ilaris se reconstituie la temperatura camerei, prin injectarea lentă a 1,0 ml de apă pentru preparate injectabile, cu ajutorul unei seringi cu capacitatea de 1 ml, prevăzută cu ac de 18 G x 2 inci (50 mm). Se rotește încet flaconul timp de aproximativ 1 minut, la un unghi de aproximativ 45, după care se așteaptă timp de aproximativ 5 minute. Ulterior, se întoarce încet flaconul cu susul în jos și invers de zece ori. Dacă este posibil, se va evita atingerea dopului din cauciuc cu degetele. Pentru a se obține o soluție limpede până la opalescență, se așteaptă timp de aproximativ 15 minute, la temperatura camerei. Nu se agită. Dacă prezintă particule, soluția nu se utilizează.

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

Instrucțiuni de administrare

Se extrage cu atenție volumul necesar, în funcție de doza care va fi administrată (0,2 ml până la 1,0 ml) și se injectează subcutanat, utilizând un ac de 27 G x 0,5 inci (13 mm).

Locurile adecvate de injectare sunt următoarele: partea superioară a coapsei, abdomen, partea superioară a brațului sau fese. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate și zonele care prezintă echimoze sau erupții cutanate. Trebuie evitată injectarea în țesut cicatrizat, pentru că acest lucru poate duce la o expunere insuficientă la Ilaris.

Flacoanele care conțin Ilaris sunt destinate numai unei singure utilizări.

Eliminare

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie instruiți cu privire la procedura adecvată de eliminare a flacoanelor, seringilor și acelor, în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE
DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală. (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului).

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI
EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

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

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Informații pentru medici
- Cardul de avertizare a pacientului

Informațiile pentru medici trebuie să conțină următoarele mesaje-cheie:

- Riscul de infecții grave, incluzând infecții bacteriene oportuniste, virale și fungice, la pacienții tratați cu Ilaris;
- Riscul de reacții acute la nivelul locului de administrare;
- Necesitatea de a instrui pacienții privind tehnicile adecvate de autoadministrare, atunci când pacientul dorește și este capabil să efectueze acest lucru, precum și ghidurile pentru personalul medical privind modul de raportare a erorilor de administrare;
- Riscul identificat sau potențial de imunogenitate, care ar putea determina simptome mediate imunitar;
- Necesitatea efectuării de către personalul medical a unei evaluări clinice anuale a pacienților, cu privire la un risc potențial crescut de dezvoltare a neoplaziilor;
- Necesitatea măsurării numărului de neutrofile anterior începerii tratamentului, după 1 până la 2 luni și, ulterior periodic în timpul administrării Ilaris, deoarece tratamentul cu Ilaris nu trebuie inițiat la pacienți cu neutropenie;
- Necesitatea monitorizării pacienților, cu privire la modificări ale profilului lipidelor;

- Siguranța necunoscută a Ilaris la gravide și femei care alăptează, de aici decurgând necesitatea ca medicii să discute acest risc cu pacientele, dacă acestea rămân gravide sau intenționează să rămână gravide;
 - Abordarea terapeutică adecvată a pacienților, cu privire la interacțiunea cu vaccinarea;
 - Posibilitatea de a include pacienți în studiu, pentru a facilita colectarea de date de eficacitate și siguranță pe termen lung;
 - Rolul și utilizarea cardului de avertizare a pacientului.
- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în versiunea 1 inclusă în Modulul 1.8.1 al Cererii de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 1.1 (14 mai 2009) a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de către CHMP.

În ceea ce privește ghidurile CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

Suplimentar, trebuie depus un PMR actualizat

- Când se primesc informații noi, care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minim a riscului.
- În decurs de 60 zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minim a riscului).
- La cererea EMEA.

C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul autorizației de punere pe piață va completa următorul program de studii în intervalul de timp specificat, ale cărui rezultate vor constitui baza reevaluării anuale a profilului beneficiu/risc.

Zona¹	Descriere	Data-limită²
SO 1 clinic	<p>Solicitantului i se cere să furnizeze date regulate privind siguranța și eficacitatea din Registrul Global, atât pentru adulți cât și pentru copii și adolescenți. Faptul că în studiile clinice a fost inclus un număr limitat de pacienți copii și adolescenți, în asociere cu lipsa datelor privind efectul pe termen lung al supresiei IL-1β, este o problemă din perspectiva naturii orfane a bolii. Solicitantul va trebui să propună un plan pentru a colecta date din registru cu privire la siguranța și eficacitatea utilizării la copii și adolescenți, în special riscul de infecție și posibila afectare a reacțiilor imune, cum este răspunsul la vaccinări precum și creșterea.</p> <p>În plus, Solicitantului i se cere să evalueze cazurile la care se observă o pierdere a eficacității, pentru a stabili dacă aceasta este cauzată de modificări în timp ale PK/PD sau dezvoltării de anticorpi.</p> <p>Solicitantului i se cere să furnizeze date actualizate privind ratele de recrutare și orice rezultate intermediare, odată cu RPAS.</p> <p>Pacienții trebuie incluși în registru, până sunt îndeplinite următoarele două condiții: perioadă de recrutare de 5 ani și 200 pacienți incluși.</p>	Cu RPAS
SO 2 clinic	Sunt solicitate alte date privind expunerea la PK la starea de echilibru (ASC, C _{max} , C _{min} la starea de echilibru), mai ales la subiecții copii și adolescenți. Solicitantului i se cere să deruleze studiul PK la copii și adolescenți.	01 July 2011

1. Zone: calitate, date clinice, date non-clinice, sistem de farmacovigilență, Plan de management al riscului și Farmacovigilență

2. Data-limită a obligației specifice sau a primului raport intermediar, dacă nu poate fi precizată o dată precisă.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE (INCLUZÂND CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Canakinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține canakinumab 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.
1 flacon cu pulbere.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, se recomandă utilizarea imediată. Totuși, stabilitatea la utilizare a fost demonstrată timp de 24 ore la 2-8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU AMBALAJ COLECTIV (INCLUZÂND CHENAR ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Canakinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține canakinumab 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.
Ambalaj colectiv conținând 4 ambalaje secundare, fiecare conținând 1 flacon cu pulbere.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, se recomandă utilizarea imediată. Totuși, stabilitatea la utilizare a fost demonstrată timp de 24 ore la 2-8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR AL AMBALAJELOR COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Canakinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține canakinumab 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.
Component al unui ambalaj colectiv, conținând 4 ambalaje secundare, fiecare conținând 1 flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, se recomandă utilizarea imediată. Totuși, stabilitatea la utilizare a fost demonstrată timp de 24 ore la 2-8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/0/00/000/000

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Canakinumab
Administrare subcutanată, după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă Canakinumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Ilaris și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Ilaris
3. Cum să utilizați Ilaris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ilaris
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE ILARIS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Ilaris este utilizat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 4 ani, cu greutatea peste 15 kg, pentru tratamentul următoarelor boli autoimune inflamatorii, cunoscute ca Sindroame periodice asociate criopirinei (CAPS):

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

Ilaris aparține unui grup de medicamente denumit inhibitori ai interleukinei. Substanța activă din Ilaris este canakinumab, un anticorp monoclonal 100% uman. Substanța activă blochează activitatea unei substanțe denumite beta interleukină-1 (beta IL-1). La pacienții cu CAPS, organismul produce cantități excesive de beta IL-1. Acest lucru poate duce la apariția unor simptome cum sunt febră, dureri de cap, oboseală, erupții trecătoare pe piele sau dureri ale articulațiilor și mușchilor. Prin blocarea activității beta IL-1, canakinumab determină o ameliorare a acestor simptome.

Dacă aveți întrebări despre modul în care acționează Ilaris sau de ce v-a fost recomandat acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI ILARIS

Nu utilizați Ilaris

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la canakinumab sau la oricare dintre celelalte componente ale Ilaris, prezentate la pct. 6 din acest prospect.
- dacă aveți o infecție activă severă.

Dacă credeți că puteți fi alergic sau că puteți avea o infecție, nu utilizați Ilaris și adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Aveți grijă deosebită când utilizați Ilaris

Înainte de a utiliza Ilaris, spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre situațiile următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră:

- dacă aveți o infecție, ați avut infecții care reapar sau o afecțiune care vă face susceptibil la infecții.
- dacă aveți nevoie de vaccinări. Vi se recomandă să evitați anumite tipuri de vaccinuri (denumite și „vaccinuri vii”) în timpul tratamentului cu Ilaris (vezi și “Utilizarea altor medicamente”).

În timpul tratamentului cu Ilaris, spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele următoare:

- febră prelungită (adică febră care durează mai mult de 3 zile) sau orice alte simptome posibil asociate cu o infecție, cum sunt tuse prelungită, durere de cap prelungită sau înroșire, încălzire sau umflare localizată a pielii.
- semne ale unei reacții alergice, cum sunt dificultate la respirație, greață, amețeli, erupție trecătoare pe piele, palpitații sau tensiune arterială mică.
- semne ale unor tulburări ale ficatului, cum sunt îngălbenirea pielii și a albului ochilor, greață, pierderea poftei de mâncare, urină închisă la culoare și scaune deschise la culoare.

Ilaris nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 4 ani sau celor cu greutatea sub 15 kg.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

- Vi se recomandă să evitați un anumit tip de vaccinuri, denumite și „vaccinuri vii”, în timp ce sunteți tratat cu Ilaris. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice fișa de vaccinări și să vă administreze orice vaccinuri pe care nu le-ați făcut, înainte de a începe tratamentul cu Ilaris. Dacă după inițierea tratamentului cu Ilaris este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii, vi se recomandă să lăsați să treacă un interval de cel puțin 3 luni între administrarea ultimei injecții cu Ilaris și utilizarea următoarei doze.
- Medicamentele numite inhibitori ai factorului de necroză tumorală (FNT), utilizate mai ales în tratamentul bolilor reumatoide și autoimune (cum sunt etanercept, adalimumab sau infliximab) nu trebuie utilizate cu Ilaris, pentru că acestea pot crește riscul de infecții.

Sarcina și alăptarea

- Ilaris nu a fost studiat la gravide. Vi se recomandă să evitați să rămâneți gravidă și să utilizați metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Ilaris și timp de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a medicamentului. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al utilizării Ilaris în timpul sarcinii.
- Nu se cunoaște dacă Ilaris trece în laptele matern la om. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale utilizării Ilaris înainte de alăptare.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele simptome asociate cu CAPS sau cu tratamentul cu Ilaris, cum sunt senzația de învârtire (cunoscută și sub denumirea de vertij), vă pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă aveți vertij, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje, până când nu reveniți la o stare normală.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI ILARIS

Utilizați întotdeauna Ilaris exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ilaris este destinat administrării subcutanate. Acest lucru înseamnă că este injectat cu ajutorul unui ac scurt, în țesutul gras de sub piele.

Cât Ilaris trebuie să utilizați

Doza recomandată de Ilaris pentru pacienții cu CAPS este:

- 150 mg pentru pacienți cu greutatea peste 40 kg.
- 2 mg/kg pentru pacienți cu greutatea cuprinsă între 15 kg și 40 kg.

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

Dacă după 7 zile nu ați răspuns suficient la tratament, medicul dumneavoastră poate lua în considerare administrarea unei doze repetate de 150 mg sau 2 mg/kg. Ulterior, vi se va administra în continuare această doză mai mare, de 300 mg sau 4 mg/kg.

Cum să vă injectați singur Ilaris

După un instructaj corespunzător despre tehnica corectă de injectare, vă puteți injecta singur Ilaris.

- Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți împreună dacă să vă injectați Ilaris singur sau nu.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să vă injectați singur.
- Nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost instruit corespunzător sau dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați.

Pentru instrucțiuni despre cum să vă injectați singur Ilaris, vă rugăm să citiți pct. "Instrucțiuni de utilizare" de la sfârșitul acestui prospect. Dacă aveți orice alte întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Cât timp trebuie să utilizați Ilaris

Trebuie să continuați tratamentul cu Ilaris cât timp vă recomandă medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ilaris

- Dacă vă injectați din greșeală mai mult Ilaris decât doza recomandată, este foarte puțin probabil ca acest lucru să fie grav, dar trebuie să vă adresați cât mai curând posibil medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Nu trebuie să vă injectați Ilaris mai devreme de 8 săptămâni de la administrarea dozei anterioare, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru. De asemenea, dacă vă injectați din greșeală Ilaris mai devreme decât ar trebui, trebuie să vă adresați cât mai curând posibil medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Dacă uitați să utilizați Ilaris

Dacă ați uitat să administrați o doză de Ilaris, injectați doza următoare imediat ce vă amintiți, apoi adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a vă spune când trebuie să vă administrați doza următoare. Ulterior, continuați cu injecțiile la intervale de 8 săptămâni, ca de obicei.

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

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Ilaris poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni după tratament.

Reacțiile adverse pot să apară cu anumite frecvențe, care sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente:	afectează mai mult de 1 utilizator din 10
Frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
Mai puțin frecvente:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
Rare:	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
Foarte rare:	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
Cu frecvență necunoscută:	frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacții adverse potențiale grave (foarte frecvente):

- Febră prelungită (adică febră care durează mai mult de 3 zile) sau orice alte simptome posibil asociate cu o infecție, cum sunt tuse prelungită, durere de cap prelungită sau înroșire, încălzire sau umflare localizată a pielii.

Dacă prezentați oricare dintre acestea, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse foarte frecvente:

- Senzație de învârtire (vertij).
- Reacție la locul injectării (cum sunt înroșire, umflare, senzație de căldură și mâncărimi).

Reacții adverse frecvente:

- Dureri în gât și nas (rinofaringită).

Reacții adverse posibile:

Aceste reacții adverse pot să apară, dar fie nu au fost raportate ca reacție adversă la administrarea de Ilaris, fie au fost raportate rar în timpul utilizării Ilaris și par să nu aibă legătură cu tratamentul cu Ilaris.

- Semne ale unei reacții alergice, cum sunt dificultate la respirație, greață, amețeli, erupție trecătoare pe piele, palpitații sau tensiune arterială mică. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
- Semne ale unor tulburări ale ficatului, cum sunt îngălbenirea pielii și a albului ochilor, greață, pierderea poftei de mâncare, urină închisă la culoare și scaune deschise la culoare.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să **spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.**

5. CUM SE PĂSTREAZĂ ILARIS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Ilaris după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2°C - 8°C.

Nu utilizați Ilaris dacă observați că soluția nu este limpede până la opalescentă sau conține particule.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Ilaris

- Substanța activă este canakinumabul. Un flacon cu pulbere conține canakinumab 150 mg.
- Celelalte componente sunt: zahăr, histidină, clorură de histidină monohidrat, polisorbitat 80.

Cum arată Ilaris și conținutul ambalajului

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Marea Britanie

Producătorul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
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

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

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

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 22 550 8888

Portugal

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
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 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost aprobat în

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE ILARIS PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ

Vă rugăm să aveți în vedere că prepararea injecției la temperatura camerei durează aproximativ 30 minute.

Vezi și pct. 3, ”Cum să-ți injectezi Ilaris singur”.

Citiți aceste instrucțiuni integral, înainte de a începe administrarea.

Pregătire

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

Trebuie să aveți la îndemână articolele necesare

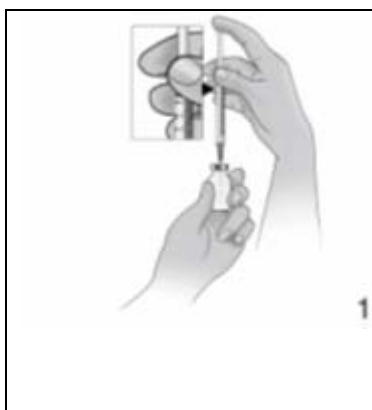
Incluse în ambalaj

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





Neincluse în ambalaj

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


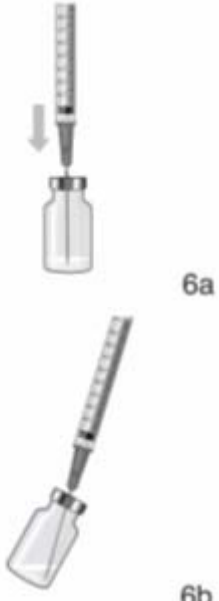
Cum se amestecă Ilaris





1. Scoateți capacele de protecție ale flacoanelor de Ilaris și apă. Nu atingeți dopurile flacoanelor. Curățați dopurile cu tampoanele cu spirt medicinal.
2. Deschideți ambalajul seringii și al acului de transfer (cel mare) și atașați acul la seringă.
3. Scoateți cu grijă capacul de pe acul de transfer și puneți-l deoparte. Trageți pistonul complet până la semnul de 1,0 ml, umplând seringă cu aer. Introduceți acul în flaconul cu apă prin centrul dopului din cauciuc (Fig. 1).
4. Împingeți ușor pistonul complet până când aerul este injectat în flacon.

 <p style="text-align: right;">2</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5. Răsturnați ansamblul format din flacon și seringă și aduceți-l în dreptul ochilor (Fig. 2). 6. Asigurați-vă că vârful acului de transfer este acoperit cu apă și trageți lent pistonul în jos până trece puțin de semnul 1,0 ml. Dacă vedeți bule în seringă, scoateți bulele așa cum v-a instruit personalul medical sau farmacistul. 7. Asigurați-vă că aveți în seringă 1,0 ml de apă, apoi scoateți acul din flacon. (Va mai rămâne apă în flacon.)
 <p style="text-align: right;">3</p>	<ol style="list-style-type: none"> 8. Introduceți acul de transfer prin centrul dopului din cauciuc al flaconului cu Ilaris pulbere, având grijă să nu atingeți acul sau dopul. Injectați lent 1,0 ml de apă în flaconul cu Ilaris pulbere (Fig. 3). 9. Îndepărtați cu atenție seringă împreună cu acul de transfer din flacon și puneți la loc capacul acului, așa cum v-a instruit personalul medical sau farmacistul.
 <p style="text-align: right;">4a</p>  <p style="text-align: right;">4b</p>	<ol style="list-style-type: none"> 10. Fără a atinge dopul din cauciuc, rotiți încet (nu agitați) flaconul, la un unghi de aproximativ 45 de grade, timp de aproximativ 1 minut (Fig. 4a). Așteptați 5 minute. 11. Acum, întoarceți ușor flaconul cu susul în jos și invers de zece ori, având grijă să nu atingeți dopul din cauciuc (Fig. 4b). 12. Pentru a obține o soluție limpede până la opalescentă, lăsați să stea aproximativ 15 minute, la temperatura camerei. Nu agitați. Nu utilizați soluția dacă prezintă particule. 13. Asigurați-vă că toată soluția se află pe fundul flaconului. Dacă rămân picături pe dopul din cauciuc, loviți flaconul pe lateral, ca să le faceți să cadă. Soluția trebuie să fie limpede până la opalescentă și fără particule vizibile. <ul style="list-style-type: none"> - Dacă nu este folosită imediat după reconstituire, soluția trebuie păstrată la frigider (2°C până la 8°C) și utilizată în decurs de 24 de ore.



Pregătirea injecției

 <p>5</p>	<ol style="list-style-type: none"> 14. Curățați cu un tampon nou cu spirt medicinal dopul etanș din cauciuc al flaconului care conține Ilaris soluție. 15. Scoateți din nou capacul acului de transfer. Trageți pistonul seringii în jos, până la semnul de 1,0 ml, umplând seringă cu aer. Introduceți acul seringii în flaconul cu soluție Ilaris, prin centrul dopului din cauciuc (Fig. 5). Împingeți pistonul lent și complet, până când aerul este injectat în flacon. Nu injectați aer în medicament.
 <p>6a</p> <p>6b</p>	<ol style="list-style-type: none"> 16. Nu răsturnați ansamblul format din flacon și seringă (Fig. 6a). Introduceți acul complet în flacon, până ajunge la fundul acestuia. 17. Înclinați flaconul pentru a vă asigura că poate fi extras în seringă volumul necesar de soluție (Fig. 6b). NOTĂ: Volumul necesar depinde de doza ce va fi administrată (0,2 ml până la 1,0 ml). Personalul medical vă va instrui cu privire la cantitatea adecvată pentru dumneavoastră. 18. Trageți încet pistonul până la semnul corect (0,2 ml până la 1,0 ml), umplând seringă cu soluție Ilaris. Dacă există bule de aer în seringă, scoateți-le așa cum v-a instruit personalul medical. Asigurați-vă că în seringă este cantitatea corectă de soluție. 19. Îndepărtați seringă împreună cu acul din flacon. (Este posibil să mai rămână soluție în flacon.) Puneți la loc capacul acului de transfer, cum v-a instruit personalul medical sau farmacistul. Îndepărtați acul de transfer de la nivelul seringii. Puneți acul de transfer în recipientul pentru materiale contaminate. 20. Desfaceți ambalajul care conține acul de injectare și atașați-l la seringă. Puneți seringă deoparte.

Administrarea injecției

 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>21. Alegeți un loc de injectare la nivelul părții superioare a piciorului, abdomenului, părții superioare a brațului sau feselor. Nu injectați la nivelul unei porțiuni de piele care prezintă erupții, leziuni, vânătăi sau umflături. Evitați injectarea în țesut cicatrizat, deoarece acest lucru poate determina o expunere insuficientă la canakinumab. Evitați injectarea într-o venă.</p> <p>22. Curățați locul de injectare cu un tampon nou cu spirt medicinal. Lăsați zona să se usuce. Scoateți capacul acului de injectare.</p> <p>23. Ridicați ușor pielea la nivelul locului de injectare. Țineți seringă la un unghi de 90 de grade și, cu o singură mișcare uniformă, împingeți acul direct și complet în piele (Fig. 7).</p>
 <p style="text-align: right;">8</p>	<p>24. Țineți acul complet în piele în timp ce împingeți ușor pistonul seringii, până când seringă se golește (Fig. 8). Lăsați pielea liberă și scoateți acul. Aruncați acul și seringă în recipientul pentru materiale contaminate, fără a pune la loc capacul pe ac și fără a scoate acul de la seringă.</p>

După injecție

 <p style="text-align: right;">9</p>	<p>25. Nu frecați locul de injectare. Dacă sângerăți, aplicați un tampon curat și uscat din vată pe zona respectivă și țineți apăsat ușor timp de 1 până la 2 minute sau până când se oprește sângerarea (Fig. 9). Apoi aplicați un plastru.</p>
 <p style="text-align: right;">10</p>	<p>26. Aruncați în siguranță acele și seringă în recipientul pentru materiale contaminate sau conform recomandărilor personalului medical sau farmacistului (Fig. 10). Niciodată nu refolosiți seringile sau acele.</p> <p>27. Aruncați corespunzător flacoanele care conțin apă și soluție Ilaris rămase (dacă a mai rămas) conform instrucțiunilor personalului medical sau farmacistului. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.</p> <p>Nu lăsați recipientul cu materiale contaminate la îndemâna copiilor. Aruncați-le conform instrucțiunilor personalului medical sau farmacistului.</p>