

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu*.

Po odtworzeniu, każdy ml roztworu zawiera 150 mg kanakinumabu.

* całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane przez hybrydową linię komórek myszy Sp2/0 w technologii rekombinacji DNA

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

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat lub starszych o masie ciała 7,5 kg lub większej 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-Skórno-Stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostrej postaci Rodzinnej Zimnej Pokrzywki (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / Rodzinnej Zimnej Pokrzywki (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA, z ang. *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci 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

CAPS i SJIA

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.

Jeżeli pacjent lub jego opiekunowie zostaną przeszkoleni w zakresie właściwej techniki wstrzyknięć, lekarz może podjąć decyzję o samodzielnym wstrzykiwaniu produktu leczniczego Ilaris przez pacjenta. Konieczne mogą być wizyty kontrolne (patrz punkt 6.6).

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

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Ilaris 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:

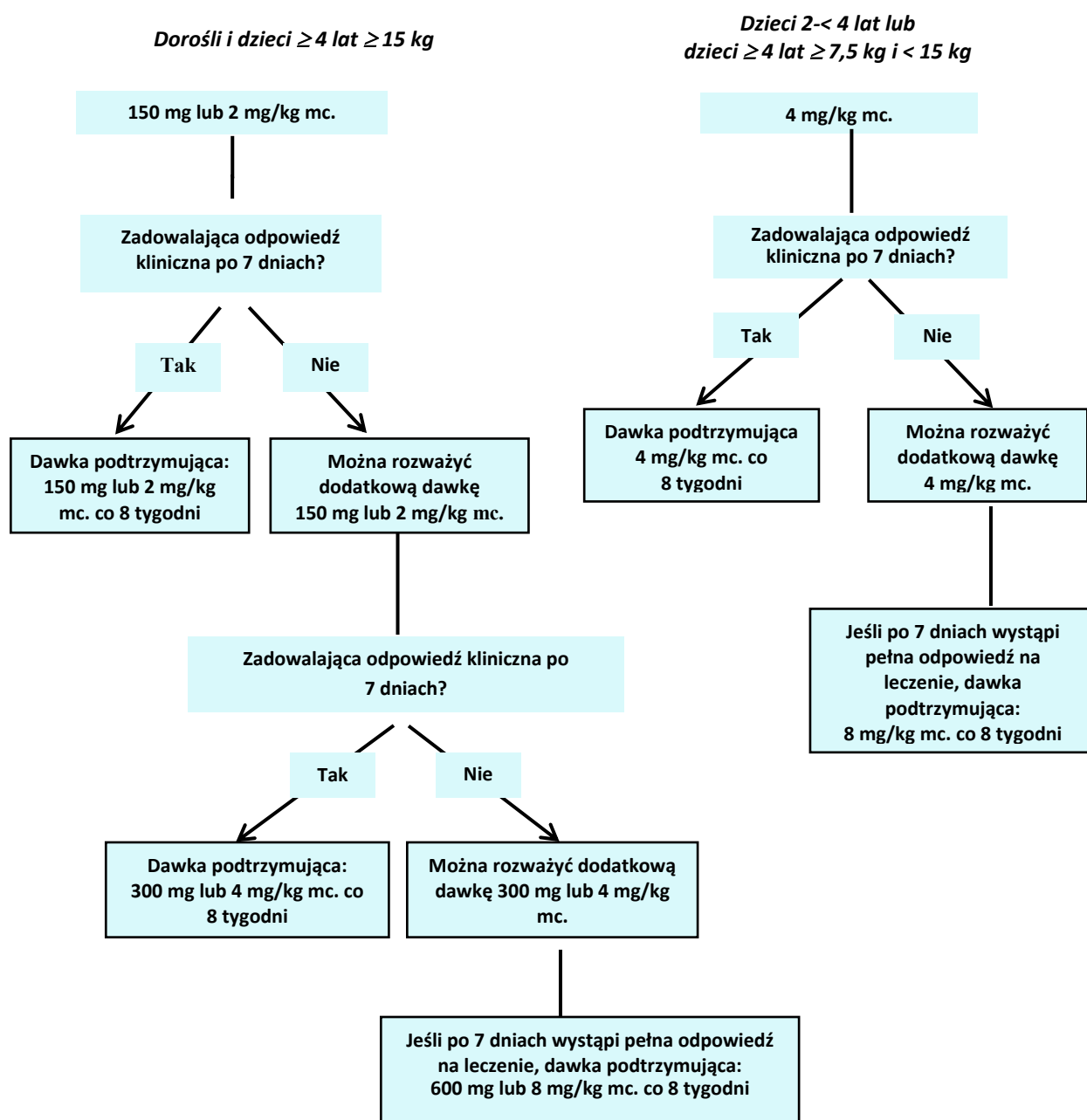
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg

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. produktu leczniczego Ilaris. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy 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 produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy 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 produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy 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.



SJIA

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z SJIA i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

Dnawe zapalenie stawów

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu dnawego zapalenia stawów oraz stosowaniu biologicznych produktów leczniczych. Produkt leczniczy Ilaris powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

Należy wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Produkt leczniczy Ilaris powinien być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów.

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris 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, Ilaris należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów.

Pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie należy podawać ponownie produktu leczniczego Ilaris. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie produktu leczniczego Ilaris należy odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki (patrz punkt 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS i SJIA w wieku poniżej 2 lat.

We wskazaniu dnawe zapalenie stawów produkt leczniczy Ilaris nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących produktu leczniczego Ilaris stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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.

Instrukcja przygotowania roztworu i postępowania z odtworzonym roztworem, 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

Zakażenia

Ilaris przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u pacjentów należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Ilaris pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

Leczenie CAPS i SJIA

Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

Leczenie dnawego zapalenia stawów

Nie należy stosować produktu Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami.

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

W okresie leczenia produktem leczniczym Ilaris zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych. Związek przyczynowy pomiędzy produktem leczniczym Ilaris a występowaniem tych zdarzeń jest nieznanym.

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 produktem leczniczym Ilaris bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak Ilaris zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy lub zakażeń oportunistycznych. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów, ta ocena powinna zawierać szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris 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, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym produktu leczniczego Ilaris 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 należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ilaris. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórnym leczeniu pacjentów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.

Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad produktem leczniczym Ilaris u ponad 2 300 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych. 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 produkt leczniczy Ilaris. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania produktu leczniczego Ilaris chyba, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Dorośli i dzieci powinni otrzymać wszystkie zalecane szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ilaris.

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 SJIA

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji między produktem leczniczym Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris 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, należy kontrolować działanie terapeutyczne lub stężenie substancji czynnej, a w razie konieczności dostosować indywidualnie dawkę produktu leczniczego.

Brak danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki żywe u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Ilaris. Tym samym, pacjentom nie należy podawać żywych szczepionek w okresie podawania produktu leczniczego Ilaris, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ilaris, zaleca się przesunięcie terminu szczepienia o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Ilaris oraz podanie szczepionki przed kolejnym wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania kanakinumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie działanie toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę mogą być leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka kobiecego. Decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris należy 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 produktu leczniczego Ilaris 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, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do całkowitego zaniku objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W interwencyjnych badaniach klinicznych produktem leczniczym Ilaris było leczonych ponad 2 300 osób, w tym 250 dzieci (w wieku od 2 do 17 lat); byli to pacjenci z CAPS, SJIA, pacjenci z dnawym zapaleniem stawów oraz z innymi chorobami zależnymi od IL-1 beta i zdrowi ochotnicy. Obserwowano poważne zakażenia. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

CAPS

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris był podawany łącznie 194 dorosłym i dzieciom z CAPS (w tym z FCAS/FCU, MWS, NOMID/CINCA). Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo analizowano w rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy, które składało się z: 8-tygodniowego badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II); 16-tygodniowego badania otwartego z produktem leczniczym Ilaris (Część III). Wszystkim pacjentom podawano dawkę produktu leczniczego Ilaris 150 mg podskórnie lub 2 mg/kg mc., jeżeli masa ciała była ≥ 15 kg i ≤ 40 kg.

SJIA

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris otrzymywało łącznie 201 pacjentów z SJIA w wieku od 2 do < 20 lat. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo oceniano w dwóch rejestracyjnych badaniach fazy III (patrz punkt 5.1).

Dnawe zapalenie stawów

Ponad 700 pacjentów z dnawym zapaleniem stawów leczono produktem leczniczym Ilaris w dawce od 10 mg do 300 mg przez okres do 24 tygodni w ramach randomizowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie. Ponad 250 pacjentów było leczonych zalecaną dawką 150 mg w badaniach fazy II i III (patrz punkt 5.1).

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 Podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów z CAPS, SJIA i dnawym zapaleniem stawów

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	CAPS	SJIA	Dnawe zapalenie stawów
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	Zapalenie nosa i gardła	Zapalenie płuc Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie dróg moczowych Wirusowe zakażenie Zapalenie zatok Nieżyt nosa Zapalenie gardła Zapalenie migdałków Zapalenie nosa i gardła Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie dróg moczowych Grypa Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie zatok Zapalenie ucha Zapalenie gardła Zapalenie nosa i gardła Zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	Zakażenie dróg moczowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Wirusowe zakażenie		
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	Zawroty głowy		Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często		Ból w nadbrzuszu	
Niezbyt często			Refluks żołądkowo-przelykowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Stany w miejscu podania	Stany w miejscu podania	
Często			Stany w miejscu podania

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często		Ból stawów	
Często		Ból mięśniowo-kostny	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Często			Zmęczenie/osłabienie
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny* Białkomocz [#] Leukopenia	
Często		Neutropenia	
* na podstawie oszacowanego klirensu kreatyniny, większość epizodów była przejściowa # w większości przypadków obserwowano przejściową obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka.			

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

Podczas badań klinicznych z produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochnych 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 Ilaris.

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 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 $1 \times 10^9/l$ 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 produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. absolute neutrophil count) do ilości mniejszej niż $1 \times 10^9/l$ zgłaszano u 2% pacjentów w badaniach porównawczych. Obserwowano także pojedyncze przypadki $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.4).

Obserwowano większą częstość występowania łagodnego ($< DGN$ i $> 75 \times 10^9/l$) i przejściowego zmniejszenia liczby płytek krwi w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris (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 produktem leczniczym Ilaris 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 Ilaris oraz 0,7% w grupie przyjmującej acetonid triamcynolonu. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.

Dzieci i młodzież

Do badań włączono 69 pacjentów pediatrycznych z CAPS (w wieku 2-17 lat). Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS (składającą się z osób dorosłych, dzieci i młodzieży, N=194), w tym w ogólnej częstości występowania i nasilenia zakażeń. W przypadku zakażeń, najczęściej obserwowanym zdarzeniem było zakażenie górnych dróg oddechowych.

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

Nie zgłoszono żadnego potwierdzonego przypadku przedawkowania.

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: inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

Mechanizm działania

Kanakinumab jest w pełni 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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką 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.

SJIA

Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest ciężką chorobą autozapalną, zależną od wrodzonej odporności organizmu za pośrednictwem cytokin prozapalnych, z których najważniejszą jest IL-1-beta.

Częstymi objawami SJIA 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 agoniści 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 produktu leczniczego Ilaris wykazano w badaniach 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 produktu leczniczego Ilaris 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.

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 produktu leczniczego Ilaris (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 produkt leczniczy Ilaris 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 produkt leczniczy Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris wystąpiła u nich kliniczna i serologiczna odpowiedź na leczenie.

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

Kluczowe badanie fazy III kontrolowane placebo z odstawieniem leku (Część II)			
	Ilaris 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.

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem dzieci z CAPS leczonych produktem leczniczym Ilaris udział wzięło 69 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 produktu leczniczego Ilaris 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).

SJIA

Skuteczność produktu leczniczego Ilaris w leczeniu czynnej postaci SJIA oceniano w dwóch badaniach rejestracyjnych (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 produktu leczniczego Ilaris u 84 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę produktu leczniczego Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris spowodowało poprawę wszystkich wyników w zakresie odpowiedzi ACR u pacjentów pediatrycznych w porównaniu z placebo w 15. i 29. dniu badania (Tabela 3).

Tabela 3 Odpowiedź ACR dla pacjentów pediatrycznych i status choroby w dniu 15 oraz 29

	Dzień 15.		Dzień 29.	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris (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 produktu leczniczego Ilaris (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 produktem leczniczym Ilaris była zgodna z wcześniejszymi wynikami.

Badanie G2301

Badanie G2301 było randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem kontrolowanym placebo z odstawieniem terapii oceniającym zapobieganie zaostrzeniom dzięki stosowaniu produktu leczniczego Ilaris. Badanie składało się z dwóch części z dwoma niezależnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi (udane stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i czas do wystąpienia zaostrzenia). Do części I (badanie otwarte) włączono 177 pacjentów, którym podawano Ilaris 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 Ilaris w dawce 4 mg/kg mc. lub placebo co 4 tygodnie aż do wystąpienia 37 zdarzeń zaostrzenia.

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 Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris 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 znamienne poprawę w wynikach Kwestionariusza Stanu Zdrowia Dziecka-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) w odniesieniu do produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo (stan fizyczny $p=0,0012$; dobrostan psychospołeczny $p=0,0017$).

Zbiorna analiza skuteczności

Dane z pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Ilaris 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 ($n=178$).

Skuteczność obserwowana w badaniach G2305 i G2301 utrzymywała się w trwającym otwartym, długoterminowym badaniu fazy kontynuacji (dane dostępne dla mediany 49 tygodni obserwacji). W badaniu tym u 25 pacjentów z silną odpowiedzią ACR utrzymującą się przez minimum 5 miesięcy dawkę produktu leczniczego Ilaris zmniejszono do 2 mg/kg mc. podawanych co 4 tygodnie, a odpowiedź ACR100 dla pacjentów pediatrycznych utrzymywała się u nich przez cały czas stosowania zmniejszonej dawki (mediana 32 tygodnie, 8-124 tygodnie).

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

Dnawe zapalenie stawów

Skuteczność leczenia ostrych napadów dnawego zapalenia stawów produktem leczniczym Ilaris 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 produkt leczniczy Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach. Produkt leczniczy Ilaris zmniejszył także ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów (patrz Tabela 4).

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 4. Leczenie produktem leczniczym Ilaris 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 4 Charakterystyka pacjentów populacji ogólnej oraz podgrupy 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 jakiekolwiek 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 produktu leczniczego Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris 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 produktowi leczniczemu Ilaris obserwowano odpowiednio u około 1,5%, 3% i 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris 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.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu we wskazaniu CAPS zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ilaris w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zespołami zależnymi od kriptiryny (CAPS) oraz młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ilaris 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 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 przyspieszonego 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.

SJIA

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.

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 AUC_{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 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$) i AUC_{ss} (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) u pacjentów z niższej grupy wagowej (≤ 40 kg) w porównaniu z pacjentami z wyższej grupy wagowej (> 40 kg).

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) była mniejsza niż u typowego (70 kg) pacjenta z CAPS (15,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$). 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 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}).

Właściwości farmakokinetyczne są podobne u dzieci i młodzieży z CAPS 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 badań reaktywności krzyżowej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i młode osobniki po podaniu kanakinumabu lub mysich przeciwciał IL-1 beta, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Kanakinumab wiąże się z receptorami IL-1 beta u marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus* i u ludzi z podobnym powinowactwem, z tego względu bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu badano u marmozetów. Nie obserwowano działań niepożądanych po podaniu kanakinumabu u marmozetów dwa razy w tygodniu przez okres do 26 tygodni oraz w badaniach toksyczności u zarodka i płodu ciężarnych marmozetów. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 42-krotnie (C_{max}) i 78-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z CAPS (masa ciała 10 kg) otrzymujących podskórną kliniczną dawkę kanakinumabu w wysokości do 8 mg/kg mc. co 8 tygodni. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 62-krotnie (C_{max}) i 104-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z SJIA, leczonych dawką do 4 mg/kg mc. podawaną podskórną co 4 tygodnie. W wyżej wymienionych badaniach nie wykryto przeciwciał przeciw kanakinumabowi. Nie obserwowano krzyżowej reaktywności niespecyficznej w tkankach po zastosowaniu kanakinumabu w zdrowych tkankach ludzkich.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym kanakinumabu.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu u marmozetów, kanakinumab nie wykazywał toksyczności dla matki, zarodka i działań teratogennych, gdy podawany był przez cały okres organogenezy.

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych wywołanych przez mysie przeciwciała IL-1 beta w badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję i młode myszy. Przeciwciała mysie IL-1 beta, podawane przez okres ciąży, porodu i karmienia (patrz punkt 4.6) nie wpływało szkodliwie na rozwój płodów i noworodków. Dawka podawana w tych badaniach była zdecydowanie większa od maksymalnej skutecznej dawki powodującej zahamowanie i pobudzenie aktywności IL-1 beta.

W badaniu toksycznego wpływu mysiego przeciwciała IL-1 beta na układ immunologiczny myszy wykazano, że zahamowanie IL-1 beta nie ma wpływu na działanie układu odpornościowego i nie prowadzi do zahamowania czynności tego układu u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć 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

150 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu I) z zatyczką (z chlorobutylowej gumy) i zdejmowanym kapsłem (z aluminium).

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

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

Instrukcje dotyczące odtworzenia

Zachowując technikę aseptyczną, odtworzenie zawartości fiołki preparatu Ilaris wykonuje się w temperaturze pokojowej poprzez powolne wstrzyknięcie 1 ml wody do wstrzykiwań strzykawką o pojemności 1 ml i igłą 18 G x 2" (50 mm). Obracać powoli fiołkę pod kątem ok. 45° przez ok. 1 minuty i odstawić na ok. 5 minut. Następnie delikatnie odwrócić fiołkę 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 fiołki palcami, aby usunąć wszystkie pozostałości płynu pod zatyczką. Roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek i powinien być przejrzysty do opalizującego. Roztwór powinien być bezbarwny lub mieć lekko brązowo-żółty odcień. Nie należy używać roztworu jeżeli nastąpi jego wyraźne zabarwienie na brązowo. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, należy go przechowywać 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 (0,2 ml do 1 ml), a następnie podać podskórnie za pomocą igły 27 G x 0,5" (13 mm).

Do właściwych miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, okolice jamy brzusznej, górna część ramienia lub pośladki. Należy unikać przerwanej ciągłości skóry, posiniaczonych lub pokrytych wysypką miejsc. Należy unikać wstrzykiwania do tkanek pokrytych bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na Ilaris.

Usuwanie

Należy zapoznać pacjentów lub ich opiekunów z właściwą procedurą usuwania fiolek, strzykawek i igieł w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/001-002

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

23.10.2009

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

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu*.

Po odtworzeniu, każdy ml roztworu zawiera 150 mg kanakinumabu.

* całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane przez hybrydową linię komórek myszy Sp2/0 w technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały.

Rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat lub starszych o masie ciała 7,5 kg lub większej 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-Skórno-Stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostrej postaci Rodzinnej Zimnej Pokrzywki (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / Rodzinnej Zimnej Pokrzywki (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA, z ang. *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci 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

CAPS i SJIA

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.

Jeżeli pacjent lub jego opiekunowie zostaną przeszkoleni w zakresie właściwej techniki wstrzyknięć, lekarz może podjąć decyzję o samodzielnym wstrzykiwaniu produktu leczniczego Ilaris przez pacjenta. Konieczne mogą być wizyty kontrolne (patrz punkt 6.6).

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

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Ilaris 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:

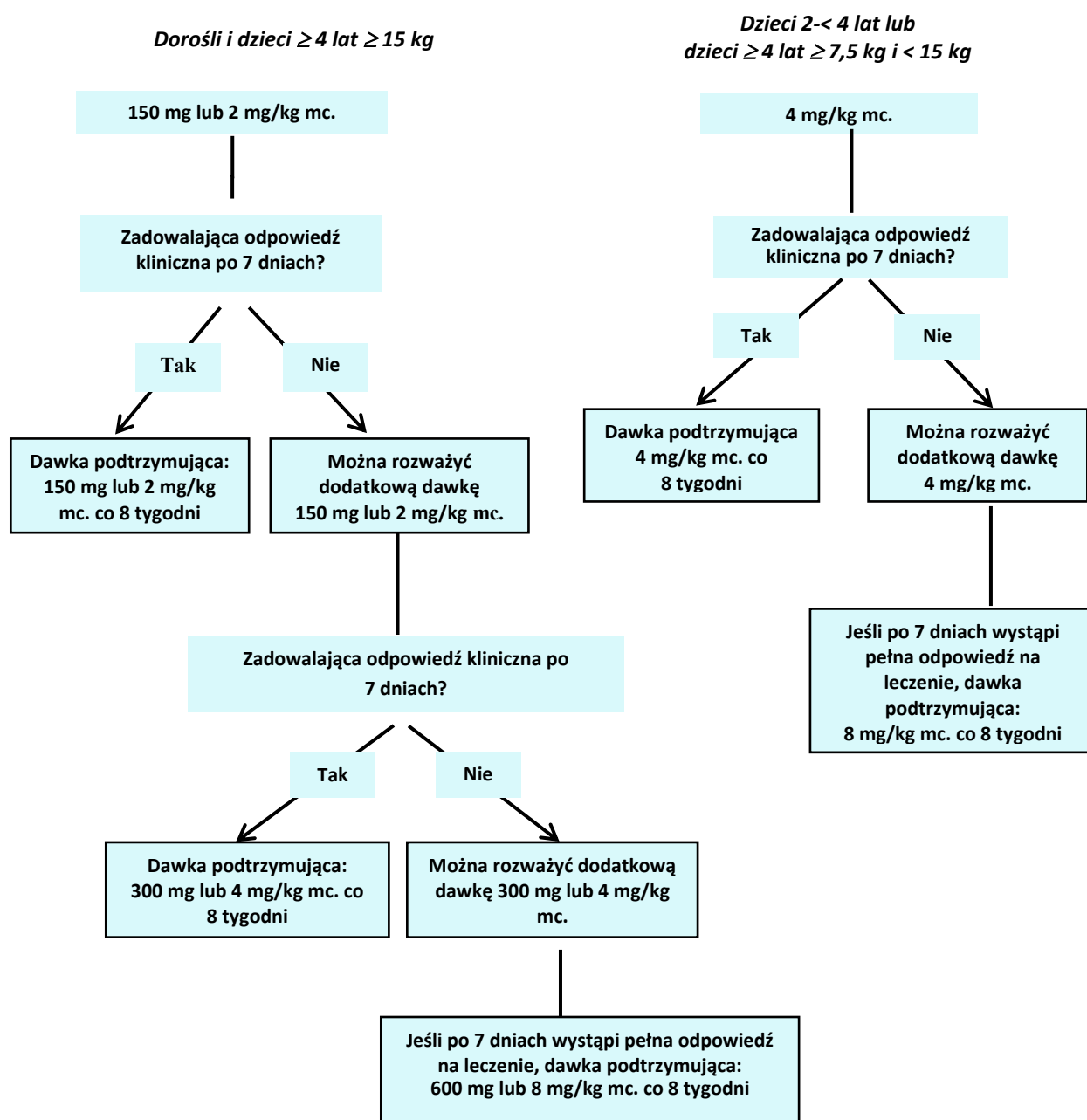
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg

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. produktu leczniczego Ilaris. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy 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 produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy 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 produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy 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.



SJIA

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z SJIA i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

Dnawe zapalenie stawów

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu dnawego zapalenia stawów oraz stosowaniu biologicznych produktów leczniczych. Produkt leczniczy Ilaris powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

Należy wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Produkt leczniczy Ilaris powinien być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów.

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris 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, Ilaris należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów.

Pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie należy podawać ponownie produktu leczniczego Ilaris. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie produktu leczniczego Ilaris należy odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki (patrz punkt 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS i SJIA w wieku poniżej 2 lat.

We wskazaniu dnawe zapalenie stawów produkt leczniczy Ilaris nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących produktu leczniczego Ilaris stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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.

Instrukcja przygotowania roztworu i postępowania z odtworzonym roztworem, 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

Zakażenia

Ilaris przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u pacjentów należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Ilaris pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

Leczenie CAPS i SJIA

Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

Leczenie dnawego zapalenia stawów

Nie należy stosować produktu Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami.

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

W okresie leczenia produktem leczniczym Ilaris zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych. Związek przyczynowy pomiędzy produktem leczniczym Ilaris a występowaniem tych zdarzeń jest nieznanym.

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 produktem leczniczym Ilaris bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak Ilaris zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy lub zakażeń oportunistycznych. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów, ta ocena powinna zawierać szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris 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, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym produktu leczniczego Ilaris 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 należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ilaris. 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, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.

Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad produktem leczniczym Ilaris u ponad 2 300 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych. 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 produkt leczniczy Ilaris. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania produktu leczniczego Ilaris chyba, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Dorośli i dzieci powinni otrzymać wszystkie zalecane szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ilaris.

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 SJIA

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji między produktem leczniczym Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris 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, należy kontrolować działanie terapeutyczne lub stężenie substancji czynnej, a w razie konieczności dostosować indywidualnie dawkę produktu leczniczego.

Brak danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki żywe u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Ilaris. Tym samym, pacjentom nie należy podawać żywych szczepionek w okresie podawania produktu leczniczego Ilaris, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ilaris, zaleca się przesunięcie terminu szczepienia o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Ilaris oraz podanie szczepionki przed kolejnym wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania kanakinumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie działanie toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę mogą być leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka kobiecego. Decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris należy 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 produktu leczniczego Ilaris 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, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do całkowitego zaniku objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W interwencyjnych badaniach klinicznych produktem leczniczym Ilaris było leczonych ponad 2 300 osób, w tym 250 dzieci (w wieku od 2 do 17 lat); byli to pacjenci z CAPS, SJIA, pacjenci z dnawym zapaleniem stawów oraz z innymi chorobami zależnymi od IL-1 beta i zdrowi ochotnicy. Obserwowano poważne zakażenia. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

CAPS

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris był podawany łącznie 194 dorosłym i dzieciom z CAPS (w tym z FCAS/FCU, MWS, NOMID/CINCA). Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo analizowano w rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy, które składało się z: 8-tygodniowego badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II); 16-tygodniowego badania otwartego z produktem leczniczym Ilaris (Część III). Wszystkim pacjentom podawano dawkę produktu leczniczego Ilaris 150 mg podskórnie lub 2 mg/kg mc., jeżeli masa ciała była ≥ 15 kg i ≤ 40 kg.

SJIA

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris otrzymywało łącznie 201 pacjentów z SJIA w wieku od 2 do < 20 lat. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo oceniano w dwóch rejestracyjnych badaniach fazy III (patrz punkt 5.1).

Dnawe zapalenie stawów

Ponad 700 pacjentów z dnawym zapaleniem stawów leczono produktem leczniczym Ilaris w dawce od 10 mg do 300 mg przez okres do 24 tygodni w ramach randomizowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie. Ponad 250 pacjentów było leczonych zalecaną dawką 150 mg w badaniach fazy II i III (patrz punkt 5.1).

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 Podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów z CAPS, SJIA i dnawym zapaleniem stawów

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	CAPS	SJIA	Dnawe zapalenie stawów
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	Zapalenie nosa i gardła	Zapalenie płuc Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie dróg moczowych Wirusowe zakażenie Zapalenie zatok Nieżyt nosa Zapalenie gardła Zapalenie migdałków Zapalenie nosa i gardła Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie dróg moczowych Grypa Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie zatok Zapalenie ucha Zapalenie gardła Zapalenie nosa i gardła Zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	Zakażenie dróg moczowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Wirusowe zakażenie		
Zaburzenia układu nerwowego			
Często	Zawroty głowy		Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często		Ból w nadbrzuszu	
Niezbyt często			Refluks żołądkowo-przelykowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Stany w miejscu podania	Stany w miejscu podania	
Często			Stany w miejscu podania

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często		Ból stawów	
Często		Ból mięśniowo-kostny	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Często			Zmęczenie/osłabienie
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny* Białkomocz [#] Leukopenia	
Często		Neutropenia	
* na podstawie oszacowanego klirensu kreatyniny, większość epizodów była przejściowa # w większości przypadków obserwowano przejściową obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka.			

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

Podczas badań klinicznych z produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochnych 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 Ilaris.

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 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 $1 \times 10^9/l$ 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 produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. absolute neutrophil count) do ilości mniejszej niż $1 \times 10^9/l$ zgłaszano u 2% pacjentów w badaniach porównawczych. Obserwowano także pojedyncze przypadki $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.4).

Obserwowano większą częstość występowania łagodnego ($< DGN$ i $> 75 \times 10^9/l$) i przejściowego zmniejszenia liczby płytek krwi w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris (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 produktem leczniczym Ilaris 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 Ilaris oraz 0,7% w grupie przyjmującej acetonid triamcynolonu. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.

Dzieci i młodzież

Do badań włączono 69 pacjentów pediatrycznych z CAPS (w wieku 2-17 lat). Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS (składającą się z osób dorosłych, dzieci i młodzieży, N=194), w tym w ogólnej częstości występowania i nasilenia zakażeń. W przypadku zakażeń, najczęściej obserwowanym zdarzeniem było zakażenie górnych dróg oddechowych.

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

Nie zgłoszono żadnego potwierdzonego przypadku przedawkowania.

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: inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

Mechanizm działania

Kanakinumab jest w pełni 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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką 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.

SJIA

Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest ciężką chorobą autozapalną, zależną od wrodzonej odporności organizmu za pośrednictwem cytokin prozapalnych, z których najważniejszą jest IL-1-beta.

Częstymi objawami SJIA 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 agoniści 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 produktu leczniczego Ilaris wykazano w badaniach 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 produktu leczniczego Ilaris 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.

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 produktu leczniczego Ilaris (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 produkt leczniczy Ilaris 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 produkt leczniczy Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris wystąpiła u nich kliniczna i serologiczna odpowiedź na leczenie.

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

Kluczowe badanie fazy III kontrolowane placebo z odstawieniem leku (Część II)			
	Ilaris 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.

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem dzieci z CAPS leczonych produktem leczniczym Ilaris udział wzięło 69 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 produktu leczniczego Ilaris 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).

SJIA

Skuteczność produktu leczniczego Ilaris w leczeniu czynnej postaci SJIA oceniano w dwóch badaniach rejestracyjnych (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 produktu leczniczego Ilaris u 84 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę produktu leczniczego Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris spowodowało poprawę wszystkich wyników w zakresie odpowiedzi ACR u pacjentów pediatrycznych w porównaniu z placebo w 15. i 29. dniu badania (Tabela 3).

Tabela 3 Odpowiedź ACR dla pacjentów pediatrycznych i status choroby w dniu 15 oraz 29

	Dzień 15.		Dzień 29.	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris (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 produktu leczniczego Ilaris (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 produktem leczniczym Ilaris była zgodna z wcześniejszymi wynikami.

Badanie G2301

Badanie G2301 było randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem kontrolowanym placebo z odstawieniem terapii oceniającym zapobieganie zaostrzeniom dzięki stosowaniu produktu leczniczego Ilaris. Badanie składało się z dwóch części z dwoma niezależnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi (udane stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i czas do wystąpienia zaostrzenia). Do części I (badanie otwarte) włączono 177 pacjentów, którym podawano Ilaris 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 Ilaris w dawce 4 mg/kg mc. lub placebo co 4 tygodnie aż do wystąpienia 37 zdarzeń zaostrzenia.

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 Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris 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 znamienne poprawę w wynikach Kwestionariusza Stanu Zdrowia Dziecka-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) w odniesieniu do produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo (stan fizyczny $p=0,0012$; dobrostan psychospołeczny $p=0,0017$).

Zbiorcza analiza skuteczności

Dane z pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Ilaris 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 ($n=178$).

Skuteczność obserwowana w badaniach G2305 i G2301 utrzymywała się w trwającym otwartym, długoterminowym badaniu fazy kontynuacji (dane dostępne dla mediany 49 tygodni obserwacji). W badaniu tym u 25 pacjentów z silną odpowiedzią ACR utrzymującą się przez minimum 5 miesięcy dawkę produktu leczniczego Ilaris zmniejszono do 2 mg/kg mc. podawanych co 4 tygodnie, a odpowiedź ACR100 dla pacjentów pediatrycznych utrzymywała się u nich przez cały czas stosowania zmniejszonej dawki (mediana 32 tygodnie, 8-124 tygodnie).

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

Dnawe zapalenie stawów

Skuteczność leczenia ostrych napadów dnawego zapalenia stawów produktem leczniczym Ilaris 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 produkt leczniczy Ilaris 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 produktem leczniczym Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach. Produkt leczniczy Ilaris zmniejszył także ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów (patrz Tabela 4).

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 4. Leczenie produktem leczniczym Ilaris 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 4 Charakterystyka pacjentów populacji ogólnej oraz podgrupy 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 produktu leczniczego Ilaris 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 produktu leczniczego Ilaris 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.

Imunogenność

Przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris obserwowano odpowiednio u około 1,5%, 3% i 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris 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.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu we wskazaniu CAPS zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ilaris w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zespołami zależnymi od kriptiryny (CAPS) oraz młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ilaris 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 AUC_{inf} po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym u przeciętnej osoby dorosłej (70 kg) z CAPS wynosiły 15,9 $\mu\text{g/ml}$ i 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) w porównaniu z pacjentami o masie ciała < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) i > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). 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 przyspieszonego 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.

SJIA

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.

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 AUC_{ss4w} wynosiła, odpowiednio, 14,7 $\pm$ 8,8 $\mu\text{g/ml}$, 36,5 $\pm$ 14,9 $\mu\text{g/ml}$ and 696,1 $\pm$ 326,5 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

AUC_{ss4w} w każdej grupie wiekowej wyniosło 692, 615, 707 i 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$) i AUC_{ss} (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) u pacjentów z niższej grupy wagowej (≤ 40 kg) w porównaniu z pacjentami z wyższej grupy wagowej (> 40 kg).

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) była mniejsza niż u typowego (70 kg) pacjenta z CAPS (15,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$). 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 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}).

Właściwości farmakokinetyczne są podobne u dzieci i młodzieży z CAPS 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 badań reaktywności krzyżowej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i młode osobniki po podaniu kanakinumabu lub mysich przeciwciał IL-1 beta, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Kanakinumab wiąże się z receptorami IL-1 beta u marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus* i u ludzi z podobnym powinowactwem, z tego względu bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu badano u marmozetów. Nie obserwowano działań niepożądanych po podaniu kanakinumabu u marmozetów dwa razy w tygodniu przez okres do 26 tygodni oraz w badaniach toksyczności u zarodka i płodu ciężarnych marmozetów. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 42-krotnie (C_{max}) i 78-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z CAPS (masa ciała 10 kg) otrzymujących podskórną kliniczną dawkę kanakinumabu w wysokości do 8 mg/kg mc. co 8 tygodni. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 62-krotnie (C_{max}) i 104-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z SJIA, leczonych dawką do 4 mg/kg mc. podawaną podskórną co 4 tygodnie. W wyżej wymienionych badaniach nie wykryto przeciwciał przeciw kanakinumabowi. Nie obserwowano krzyżowej reaktywności niespecyficznej w tkankach po zastosowaniu kanakinumabu w zdrowych tkankach ludzkich.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym kanakinumabu.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu u marmozetów, kanakinumab nie wykazywał toksyczności dla matki, zarodka i działań teratogennych, gdy podawany był przez cały okres organogenezy.

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych wywołanych przez mysie przeciwciała IL-1 beta w badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję i młode myszy. Przeciwciała mysie IL-1 beta, podawane przez okres ciąży, porodu i karmienia (patrz punkt 4.6) nie wpływało szkodliwie na rozwój płodów i noworodków. Dawka podawana w tych badaniach była zdecydowanie większa od maksymalnej skutecznej dawki powodującej zahamowanie i pobudzenie aktywności IL-1 beta.

W badaniu toksycznego wpływu mysiego przeciwciała IL-1 beta na układ immunologiczny myszy wykazano, że zahamowanie IL-1 beta nie ma wpływu na działanie układu odpornościowego i nie prowadzi do zahamowania czynności tego układu u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

Sacharoza

Histydyna

Histydyny chlorowodorek jednowodny

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć 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: 150 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 6 ml fiolce (szkło typu I) z zatyczką (z chlorobutyłowej gumy) i zdejmowanym kapsłem (z aluminium/plastikowej płytki).

Rozpuszczalnik: 5 ml wody do wstrzykiwań w 6 ml fiolce (szkło typu I) z zatyczką (powlekaną fluoropolimerem z chlorobutyłowej gumy) i zdejmowanym kapsłem (z aluminium/plastikowej płytki).

Jeden zestaw do wstrzykiwań Ilaris zawiera 1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawkę do wstrzykiwań o pojemności 1 ml, 1 igłę z zabezpieczeniem, 2 nakładki na fiolkę oraz 4 gaziki do oczyszczania.

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

Produkt leczniczy Ilaris 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użytku. Należy używać jedynie zawartości dołączonej do zestawu do wstrzykiwań Ilaris. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady lub strzykawkę należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcje dotyczące odtworzenia

Zachowując technikę aseptyczną, należy nałożyć nakładki na fiolki z produktem leczniczym Ilaris i rozpuszczalnikiem. Przenieść 1 ml powietrza do fiolki z rozpuszczalnikiem, następnie za pomocą dołączonej do zestawu strzykawki pobrać 1 ml wody do wstrzykiwań z fiolki z rozpuszczalnikiem. Odtworzyć zawartość fiolki produktu leczniczego Ilaris w temperaturze pokojowej poprzez powolne wstrzyknięcie 1 ml wody do wstrzykiwań pobranej z fiolki z rozpuszczalnikiem. Obracać powoli fiolkę pod kątem ok. 45° przez ok. 1 minutę i odstawić na ok. 5 minut. Następnie delikatnie odwrócić fiolkę do góry dnem i z powrotem 10 razy. Odstawić na 15 minut w temperaturze pokojowej. Nie wstrząsać. Nie używać, jeżeli w roztworze obecne są cząstki.

Opukać ściankę fiolki palcami, aby usunąć wszystkie pozostałości płynu pod zatyczką. Roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek i nie powinien być mętny. Roztwór powinien być bezbarwny lub mieć lekko brązowo-żółty odcień. Nie należy używać roztworu jeżeli nastąpi jego wyraźne zabarwienie na brązowo. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, należy go przechowywać 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 (0,2 ml do 1 ml), a następnie podać podskórnie za pomocą igły z zabezpieczeniem dołączonej do zestawu.

Do właściwych miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, okolice jamy brzusznej, górna część ramienia lub pośladki. Za każdym razem należy wybierać inne miejsce wstrzykiwania w celu uniknięcia bólesności. Należy unikać przerwanej ciągłości skóry, posiniaczonych lub pokrytych wysypką miejsc. Należy unikać wstrzykiwania do tkanek pokrytych bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na Ilaris.

Usuwanie

Pozostające resztki należy usunąć natychmiast po wykonaniu wstrzyknięcia. Należy zapoznać pacjentów lub ich opiekunów z właściwą procedurą usuwania fiolek, strzykawek i igieł w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/003

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

23.10.2009

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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY 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 wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

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

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I 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.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **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
- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Kartę ostrzeżeń dla pacjenta (*Patient Alert Card*)

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać następujące kluczowe informacje o:

- Ryzyku wystąpienia ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris, w tym zakażeń oportunistycznymi bakteriami, wirusami i zakażeń grzybiczych;
- Ryzyku wystąpienia ostrej reakcji związanej z wstrzyknięciem;
- Dla pacjentów z CAPS: o konieczności instruowania pacjentów o prawidłowej technice samodzielnego podawania produktu leczniczego w przypadku gdy pacjent wyraża chęć i jest w stanie to uczynić. Wytycznych dla lekarzy o zgłaszaniu błędów podczas podawania;
- Potwierdzonym lub potencjalnym ryzyku wystąpienia immunogenności, która może prowadzić do powstania objawów immunologicznych. Dla pacjentów z dnawym zapaleniem stawów: zwraca się uwagę, że terapia przerywana lub kolejna ekspozycja po długim okresie bez podawania produktu Ilaris, mogą wiązać się ze zwiększeniem odpowiedzi immunologicznej (lub utratą tolerancji) na produkt leczniczy Ilaris, w związku z czym u pacjentów, u których wznawia się leczenie musi być rozważane ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości;
- W przewlekłym leczeniu CAPS: o konieczności przedstawiania przez lekarzy corocznej oceny klinicznej pacjentów dotyczącej potencjalnego zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów;
- W związku z tym, że nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z neutropenią, o konieczności kontrolowania liczby granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu pacjentów z CAPS lub przy powtórным leczeniu pacjentów z dnawym zapaleniem stawów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby granulocytów obojętnochłonnych;
- W przypadku pacjentów z SJIA, konieczne jest zachowanie czujności przez wykwalifikowany personel medyczny pod kątem objawów zakażenia lub pogorszenia SJIA, gdyż są to znane induktory zespołu aktywacji makrofagów (MAS), który jest znanym, zagrażającym życiu zaburzeniem, które może się rozwinąć u pacjentów ze schorzeniami reumatycznymi, w szczególności u pacjentów z SJIA. W przypadku wystąpienia MAS lub jego podejrzenia należy jak najszybciej rozpocząć postępowanie diagnostyczne i leczenie.
- Konieczności monitorowania u pacjentów zmian w lipidogramie;
- Konieczności omówienia przez lekarzy z pacjentkami w ciąży lub planującymi ciążę możliwego ryzyka, gdyż nieznane są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią;
- Prawidłowym prowadzeniu pacjentów w zakresie sposobu postępowania ze szczepionkami;
- Możliwości włączania pacjentów do zarejestrowanych badań mających na celu zebranie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania;
- Roli i sposobie używania Karty ostrzeżeń dla pacjenta (*Patient Alert Card*).

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art.14 ust.8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Zakres	Opis	Termin
Dane kliniczne Określone zobowiązanie 1	Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przygotowania raportów z rejestru β-Confident (CACZ885D2401), zaprojektowanego w celu dostarczenia danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Ilaris w leczeniu dzieci i osób dorosłych z CAPS w rutynowej praktyce klinicznej. W tych raportach Podmiot odpowiedzialny proszony jest o dokładną ocenę przypadków utraty skuteczności terapii (zgłoszenia pacjentów, którzy zaprzestali stosowanie produktu leczniczego Ilaris z powodu braku odpowiedzi na leczenie), w celu określenia czy powodem są zmiany w farmakokinetyce i (lub) farmakodynamice czy też powstawanie przeciwciał (gdzie dane są dostępne), oraz przypadków, gdy dostosowanie dawki prowadziło do poprawienia odpowiedzi na terapię (pacjenci ze zwiększonym indywidualnie dawkowaniem, którzy nie zaprzestali leczenia z powodu braku odpowiedzi na terapię). Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przekazywania aktualnych raportów dotyczących ilości zrekrutowanych pacjentów i jakichkolwiek pośrednich danych corocznie w ramach corocznej ponownej oceny. Pacjentów należy włączać do rejestru aż do czasu spełnienia obydwu warunków: 5-letniego okresu rekrutacji i włączenia 200 pacjentów.	Corocznie w ramach corocznej ponownej oceny

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
POJEDYNCZE OPAKOWANIE TEKTUROWE (ZAWIERAJACE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Kanakinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna 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 proszku.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

**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)

Ze względu na czystość mikrobiologiczną, po odtworzeniu zaleca się natychmiastowe zużycie.
Jednakże, wykazano stabilność produktu w ciągu 24 godzin w temperaturze 2-8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

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

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ilaris 150 mg

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

Jedna 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.
Opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania pośrednie, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

**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)

Ze względu na czystość mikrobiologiczną, po odtworzeniu zaleca się natychmiastowe zużycie.
Jednakże, wykazano stabilność produktu w ciągu 24 godzin w temperaturze 2-8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ilaris 150 mg

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

Jedna 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.
Część opakowania zbiorczego zawierającego 4 opakowania pośrednie, z których każde zawiera 1 fiolkę z proszkiem.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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)

Ze względu na czystość mikrobiologiczną, po odtworzeniu zaleca się natychmiastowe zużycie.
Jednakże, wykazano stabilność produktu w ciągu 24 godzin w temperaturze 2-8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

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

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ilaris 150 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Kanakinumab
Podanie podskórne 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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
POJEDYNCZE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (ZAWIERAJACE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Kanakinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: sacharozę, histydynę, monohydrochlorek histydyny, polisorbat 80.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 fiolka z proszkiem + 1 fiolka z rozpuszczalnikiem + 1 ml strzykawka do wstrzykiwań + 1 igła z zabezpieczeniem + 2 nakładki na fiolkę + 4 gaziki do oczyszczania.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

**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)

Ze względu na czystość mikrobiologiczną, po odtworzeniu zaleca się natychmiastowe zużycie.
Jednakże, wykazano stabilność produktu w ciągu 24 godzin w temperaturze 2-8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

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

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ilaris 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH WIEKO WEWNĘTRZNE POJEDYNCZEGO OPAKOWANIA TEKTUROWEGO
--

1. INNE

Zawartość



1 fiolka z proszkiem



1 fiolka z rozpuszczalnikiem



1 ml strzykawka do wstrzykiwań



1 igła z zabezpieczeniem



2 nakładki na fiolkę



4 gaziki do oczyszczania

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ - PROSZEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Kanakinumab
Podanie podskórne 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

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ - ROZPUSZCZALNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu leczniczego Ilaris
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Kanakinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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.

Spis treści ulotki

1. Co to jest 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 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 farmakoterapeutycznej leków zwanych inhibitorami interleukiny. Blokują one aktywność substancji zwanej interleukiną-1 beta (IL-1 beta) w organizmie, występującej w zwiększonych stężeniach w chorobach zapalnych takich jak okresowy zespół zależnych od kriopiryny (CAPS), układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA) lub dnawe zapalenie stawów. Lek Ilaris jest stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) oraz zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (dnawego zapalenia stawów).

W jakim celu stosuje się lek Ilaris

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych masie ciała 7,5 kg lub większej w leczeniu chorób autozapalnych, znanych pod wspólną nazwą okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*). Należą do nich:

- Zespół Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowa Zapalna Choroba Wieloukładowa (zespół NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / Przewlekły Niemowlęcy Zespół Neurologiczno-Skórno-Stawowy (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostra postać rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinna zimna pokrzywka (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

U pacjentów z CAPS organizm wytwarza zbyt duże ilości IL-1 beta. Może to prowadzić do wystąpienia takich objawów jak gorączka, bóle głowy, zmęczenie, wysypka skórna, bóle stawów i mięśni. Poprzez hamowanie aktywności IL-1 beta, kanakinumab powoduje ustępowanie tych objawów.

Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA)

Lek Ilaris jest stosowany w leczeniu aktywnej postaci układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów 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.

SJIA jest chorobą zapalną występującą w dzieciństwie, która może powodować ból, obrzmienie i zapalenie jednego lub większej liczby stawów, jak również wysypkę i gorączkę. W procesach zapalnych związanych z SJIA ważną rolę odgrywa białko prozapalne zwane IL-1 beta, a kanakinumab blokując aktywność IL-1 beta powoduje poprawę w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów SJIA.

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 odkładanie się w organizmie substancji chemicznej zwanej kryształami 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, kanakinumab powoduje złagodzenie tych objawów.

W przypadku pytań dotyczących działania leku Ilaris lub wyboru właśnie tego leku, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

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 Ilaris (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje czynne, 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.
- oznaki reakcji alergicznej, takie jak trudności w oddychaniu, nudności, zawroty głowy, wysypka skórna, palpacje lub niskie ciśnienie krwi.
- 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 (w tym szczepionki) i Ilaris").

Tylko u pacjentów z SJIA

- U pacjentów z SJIA 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 SJIA (zaostrenie).

Dzieci i młodzież

- CAPS 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 i inne leki (w tym szczepionki)

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 przesunąć termin o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia leku Ilaris oraz podanie szczepionki 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 reumatoidalnych i autoimmunologicznych. Nie powinny być stosowane równocześnie z lekiem Ilaris ze względu na możliwość zwiększenia podatności na zakażenia.

Ciąża i karmienie piersią

- Nie badano stosowania leku Ilaris u kobiet w ciąży. 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 potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku Ilaris w okresie ciąży.
- Nie wiadmo, 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 zmęczenie (osłabienie). Mogą one wpływać na zdolność używania narzędzi lub obsługiwanie maszyn. 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

Jeżeli pacjent choruje na CAPS lub SJIA, lek Ilaris może być wstrzykiwany samodzielnie przez pacjenta, po odpowiednim przeszkoleniu lub może być wstrzyknięty przez opiekuna.

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

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.

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.

Jaką dawkę leku Ilaris stosować

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Zalecana początkowa dawka leku Ilaris wynosi:

Dorośli, dzieci i młodzież w wieku 4 lat lub starsze:

- 150 mg dla pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg
- 2 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała 15 kg lub powyżej, nie przekraczających 40 kg
- 4 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała 7,5 kg lub powyżej, ale poniżej 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 zadowalająca odpowiedź na leczenie, lekarz może zdecydować o powtórzeniu dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce wystąpi odpowiednia odpowiedź na leczenie, będzie ono kontynuowane większą dawką wynoszącą 300 mg lub 4 mg/kg mc. podawaną co 8 tygodni. Jeśli nie nastąpi zadowalająca odpowiedź na powtórzoną dawkę leku, lekarz może zdecydować podanie trzeciej dawki leku Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc., a jeśli po tej dawce wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, terapia może być kontynuowana dawką 600 mg i 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

U pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową 4 mg/kg mc. i po 7 dniach nie uzyskali zadowalającej odpowiedzi na leczenie, można rozważyć podanie drugiej dawki wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli u pacjenta wystąpi zadowalająca odpowiedź na tę dawkę, leczenie może być kontynuowane dawką 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA)

Zalecana dawka leku Ilaris u pacjentów z SJIA o masie ciała 7,5 kg i większej wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie do 300 mg). Lek Ilaris jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym 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 dziecku leku Ilaris

Jeżeli pacjent choruje na CAPS lub SJIA, pacjenci lub opiekunowie dzieci mogą wykonywać zastrzyk z lekiem Ilaris po przeszkoleniu pacjenta 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

- Jeżeli pacjent choruje na CAPS, lek Ilaris należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Jeżeli 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.

Jeśli wstrzyknięcie leku Ilaris nastąpiło wcześniej niż jest zalecane

- w przypadku CAPS, nie należy wstrzykiwać leku Ilaris przed upływem 8 tygodni od poprzedniej dawki, chyba, że lekarz zaleci inaczej.
- w przypadku pacjentów z SJIA: nie należy wstrzykiwać leku Ilaris przed upływem 4 tygodni od ostatniej dawki leku.

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o przypadkowym wcześniejszym podaniu leku Ilaris.

Pominięcie zastosowania leku Ilaris

W przypadku CAPS 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.

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. Nasilenie większości działań niepożądanych jest łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane zwykle ustępują po kilku dniach lub kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Możliwe poważne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować lekarza:

- Trwająca dłużej niż 3 dni gorączka lub inne objawy, które mogą być związane z zakażeniem. W tym, dreszcze, chłód, złe samopoczucie, utrata apetytu, bóle ciała, zwykle związane z nagłym rozwinieniem 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 infekcji spowodowanej 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)

- Występowanie kombinacji bólu gardła, kataru, zatkanego nosa, kichania, uczucie nacisku lub bólu w policzkach i/lub w czole z gorączką lub bez (zapalenie części nosowej gardła, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie zatok).
- Bolesne i częste oddawanie moczu z gorączką lub bez (zakażenie układu moczowego).
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (zwane trombocytopenią).
- Bóle brzucha i mdłości (zapalenie żołądka i jelit).
- Ból brzucha.
- Ból mięśni, kości, stawów.
- 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)

- Nieprawidłowe stężenie trójglicerydów we krwi (zaburzenia metabolizmu tłuszczów).
- Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby (wzrost aktywności transaminaz).
- Występowanie kombinacji bólu gardła, gorączki, powiększonych lub zaczerwienionych migdałków, kaszlu, trudności w przełykaniu i ból głowy (zapalenie migdałków/angina), zgłaszano rzadziej u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów.
- Duże stężenie bilirubiny we krwi, z zażółceniem skóry i oczu lub bez (hiperbilirubinemia).
- Zawroty głowy, uczucie wirowania.
- Uczucie osłabienia (astenia), zmęczenie.
- Ból pleców.

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

- Zgaga (refluks żołądkowo-przełykowy).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Wymioty.
- Wzrost stężenia kwasu moczowego był obserwowany w badaniach u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów w okresie zaostrzeń.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Ze względu na czystość mikrobiologiczną, roztwór należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jakkolwiek, stabilność chemiczna i fizyczna jest zachowana w ciągu 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C.

Nie stosować leku Ilaris, jeśli roztwór nie jest przejrzysty do opalizującego lub jeśli widoczne są cząstki.

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. Jedna fiolka leku zawiera 150 mg kanakinumabu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: sacharoza, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, Polisorbat 80.

Jak wygląda lek Ilaris i co zawiera opakowanie

- Ilaris to 150 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w szklanej fiolce.
- 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.
- Proszek jest biały.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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 22 375 4888

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

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

SPOSÓB UŻYCIA LEKU ILARIS W POSTACI PROSZKU I ROZPUSZCZALNIKA DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ (ZESTAW DO WSTRZYKIWAŃ)

Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań zajmuje ok. 30 minut w temperaturze pokojowej. Patrz również punkt 3. „Samodzielne wstrzykiwanie lub wstrzykiwanie dziecku 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”) (nie przechowywać w lodówce)
- 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 ochronne 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 (większa igła). 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 (Rys. 1). 4. Delikatnie nacisnąć tłok aż do wstrzyknięcia powietrza do fiolki.
---	--

 2	5. Odwrócić fiolkę i strzykawkę z igłą, podnieść do poziomu wzroku (Rys. 2). 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 lekarza lub farmaceuty. 7. Upewnić się, że w strzykawce znajduje się 1 ml wody, a następnie wyjąć igłę z fiolki. (W fiolce pozostanie woda.)
 3	8. Wprowadzić igłę do pobierania przez korek do fiolki z proszkiem Ilaris, uważając, aby nie dotknąć igły i korka. Powoli wstrzyknąć 1 ml wody do fiolki zawierającej proszek Ilaris (Rys. 3). 9. Ostrożnie wyjąć strzykawkę i igłę do pobierania z fiolki i zabezpieczyć igłę zgodnie z instrukcją lekarza lub farmaceuty.
 4a  4b	10. Bez dotykania gumowego korka, obracać (ale nie wstrząsać) fiolkę powoli pod kątem ok. 45° przez ok. 1 minutę (Rys. 4a). Odstawić na 5 minut. 11. Delikatnie odwrócić fiolkę korkiem do góry i odwrótnie 10 razy, uważając, aby nie dotknąć gumowego korka (Rys. 4b). 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. - Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, należy go przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C) i zużyć w ciągu 24 godzin.

Przygotowanie wstrzyknięcia

 5	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 (Rys. 5). Delikatnie naciskać na tłok do wstrzyknięcia całego powietrza do fiolki. Nie wstrzykiwać powietrza do proszku.
 6a  6b	16. Nie odwracać fiolki z włożoną strzykawką i igłą (Rys. 6a). Wprowadzać igłę do fiolki dopóki igła nie dotknie dna fiolki. 17. Przechylić fiolkę tak, by właściwa ilość roztworu została wtłoczona do strzykawki (Rys. 6b). UWAGA: Wymagana ilość zależy od dawki, która ma być podana (0,2 ml do 1 ml). Lekarz zdecyduje, jaka dawka jest odpowiednia. 18. Powoli odciągnąć tłok strzykawki do właściwego oznaczenia (0,2 ml to 1 ml), 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. 19. 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. 20. Otworzyć opakowanie z igłą do wstrzykiwań i połączyć ze strzykawką. Odłożyć igłę ze strzykawką.

Podawanie wstrzyknięcia

 7	21. 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. Unikać wstrzykiwania w miejsca, w których występują blizny, ponieważ może to prowadzić do niewystarczającej ekspozycji na kanakinumab. Unikać wstrzykiwania do żyły. 22. Oczyszczyć miejsce wstrzykiwania nowym gazikiem nasączonym alkoholem. Odczekać, aż miejsce wyschnie. Zdjąć osłonkę z igły. 23. Delikatnie chwycić (uszczypnąć) skórę w miejscu wstrzykiwania. Trzymać igłę pod kątem 90° i jednym, płynnym ruchem umieścić całą igłę w ciele (Rys. 7).
 8	24. Trzymając igłę w fałdzie skórny, naciskać tłok strzykawki dopóki pojemnik nie będzie pusty (Rys. 8). 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

 9	25. 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 (Rys. 9). Następnie przylepić plaster.
 10	26. Zachowując ostrożność, umieścić igłę i strzykawkę w pojemniku na ostre przedmioty lub usunąć zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty (Rys. 10). Nigdy nie używać igły i strzykawki ponownie. 27. 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.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ilaris 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Kanakinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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.

Spis treści ulotki

1. Co to jest 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 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 farmakoterapeutycznej leków zwanych inhibitorami interleukiny. Blokując ono aktywność substancji zwanej interleukiną-1 beta (IL-1 beta) w organizmie, występującej w zwiększonych stężeniach w chorobach zapalnych takich jak okresowy zespół zależnych od kriopiryny (CAPS), układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA) lub dnawe zapalenie stawów. Lek Ilaris jest stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) oraz zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (dnawego zapalenia stawów).

W jakim celu stosuje się lek Ilaris

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych masie ciała 7,5 kg lub większej w leczeniu chorób autozapalnych, znanych pod wspólną nazwą okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*). Należą do nich:

- Zespół Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowa Zapalna Choroba Wieloukładowa (zespół NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / Przewlekły Niemowlęcy Zespół Neurologiczno-Skórno-Stawowy (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostra postać rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinna zimna pokrzywka (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

U pacjentów z CAPS organizm wytwarza zbyt duże ilości IL-1 beta. Może to prowadzić do wystąpienia takich objawów jak gorączka, bóle głowy, zmęczenie, wysypka skórna, bóle stawów i mięśni. Poprzez hamowanie aktywności IL-1 beta, kanakinumab powoduje ustępowanie tych objawów.

Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA)

Lek Ilaris jest stosowany w leczeniu aktywnej postaci układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów 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.

SJIA jest chorobą zapalną występującą w dzieciństwie, która może powodować ból, obrzmienie i zapalenie jednego lub większej liczby stawów, jak również wysypkę i gorączkę. W procesach zapalnych związanych z SJIA ważną rolę odgrywa białko prozapalne zwane IL-1 beta, a kanakinumab blokując aktywność IL-1 beta powoduje poprawę w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów SJIA.

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 odkładanie się w organizmie substancji chemicznej zwanej kryształami 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, kanakinumab powoduje złagodzenie tych objawów.

W przypadku pytań dotyczących działania leku Ilaris lub wyboru właśnie tego leku, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

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 Ilaris (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje czynne, 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.
- oznaki reakcji alergicznej, takie jak trudności w oddychaniu, nudności, zawroty głowy, wysypka skórna, palpacje lub niskie ciśnienie krwi.
- 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 (w tym szczepionki) i Ilaris").

Tylko u pacjentów z SJIA

- U pacjentów z SJIA 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 SJIA (zaostrenie).

Dzieci i młodzież

- CAPS 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 i inne leki (w tym szczepionki)

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 przesunąć termin o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia leku Ilaris oraz podanie szczepionki 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 reumatoidalnych i autoimmunologicznych. Nie powinny być stosowane równocześnie z lekiem Ilaris ze względu na możliwość zwiększenia podatności na zakażenia.

Ciąża i karmienie piersią

- Nie badano stosowania leku Ilaris u kobiet w ciąży. 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 potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem leku Ilaris w okresie ciąży.
- Nie wiadmo, 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 zmęczenie (osłabienie). Mogą one wpływać na zdolność używania narzędzi lub obsługiwanie maszyn. 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

Jeżeli pacjent choruje na CAPS lub SJIA, lek Ilaris może być wstrzykiwany samodzielnie przez pacjenta, po odpowiednim przeszkoleniu lub może być wstrzyknięty przez opiekuna.

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

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.

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.

Jaką dawkę leku Ilaris stosować

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Zalecana początkowa dawka leku Ilaris wynosi:

Dorośli, dzieci i młodzież w wieku 4 lat lub starsze

- 150 mg dla pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg
- 2 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała 15 kg lub powyżej, nie przekraczających 40 kg
- 4 mg/kg mc. dla pacjentów o masie ciała 7,5 kg lub powyżej, ale poniżej 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 zadowalająca odpowiedź na leczenie, lekarz może zdecydować o powtórzeniu dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce wystąpi odpowiednia odpowiedź na leczenie, będzie ono kontynuowane większą dawką wynoszącą 300 mg lub 4 mg/kg mc. podawaną co 8 tygodni. Jeśli nie nastąpi zadowalająca odpowiedź na powtórzną dawkę leku, lekarz może zdecydować podanie trzeciej dawki leku Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc., a jeśli po tej dawce wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, terapia może być kontynuowana dawką 600 mg i 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

U pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową 4 mg/kg mc. i po 7 dniach nie uzyskali zadowalającej odpowiedzi na leczenie, można rozważyć podanie drugiej dawki wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli u pacjenta wystąpi zadowalająca odpowiedź na tę dawkę, leczenie może być kontynuowane dawką 8 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA)

Zalecana dawka leku Ilaris u pacjentów z SJIA o masie ciała 7,5 kg i większej wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie do 300 mg). Lek Ilaris jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym 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 dziecku leku Ilaris

Jeżeli pacjent choruje na CAPS lub SJIA, pacjenci lub opiekunowie dzieci mogą wykonywać zastrzyk z lekiem Ilaris po przeszkoleniu pacjenta 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.
- Fiolki z produktem leczniczym Ilaris przeznaczone są do jednorazowego indywidualnego użytku. Należy używać jedynie zawartości dołączonej do zestawu do wstrzykiwań Ilaris.
- Nigdy nie należy ponownie używać pozostałości roztworu lub którejkolwiek części zestawu.

Instrukcja jak wykonywać zastrzyk z lekiem leku 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

- Jeżeli pacjent choruje na CAPS, lek Ilaris należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Jeżeli 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.

Jeśli wstrzyknięcie leku Ilaris nastąpiło wcześniej niż jest zalecane

- w przypadku CAPS, nie należy wstrzykiwać leku Ilaris przed upływem 8 tygodni od poprzedniej dawki, chyba, że lekarz zaleci inaczej.
- w przypadku pacjentów z SJIA: nie należy wstrzykiwać leku Ilaris przed upływem 4 tygodni od ostatniej dawki leku.

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o przypadkowym wcześniejszym podaniu leku Ilaris.

Pominięcie zastosowania leku Ilaris

W przypadku CAPS 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.

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. Nasilenie większości działań niepożądanych jest łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane zwykle ustępują po kilku dniach lub kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Możliwe poważne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy natychmiast poinformować lekarza:

- Trwająca dłużej niż 3 dni gorączka lub inne objawy, które mogą być związane z zakażeniem. W tym, dreszcze, chłód, złe samopoczucie, utrata apetytu, bóle ciała, zwykle związane z nagłym rozwinieniem 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 infekcji spowodowanej 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)

- Występowanie kombinacji bólu gardła, kataru, zatkanego nosa, kichania, uczucie nacisku lub bólu w policzkach i/lub w czole z gorączką lub bez (zapalenie części nosowej gardła, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie zatok).
- Bolesne i częste oddawanie moczu z gorączką lub bez (zakażenie układu moczowego).
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (zwane trombocytopenią).
- Bóle brzucha i mdłości (zapalenie żołądka i jelit).
- Ból brzucha.
- Ból mięśni, kości, stawów.
- 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)

- Nieprawidłowe stężenie trójglicerydów we krwi (zaburzenia metabolizmu tłuszczów).
- Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby (wzrost aktywności transaminaz).
- Występowanie kombinacji bólu gardła, gorączki, powiększonych lub zaczerwienionych migdałków, kaszlu, trudności w przełykaniu i ból głowy (zapalenie migdałków/angina), zgłaszano rzadziej u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów.
- Duże stężenie bilirubiny we krwi, z zażółceniem skóry i oczu lub bez (hiperbilirubinemia).
- Zawroty głowy, uczucie wirowania.
- Uczucie osłabienia (astenia), zmęczenie.
- Ból pleców.

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

- Zgaga (refluks żołądkowo-przełykowy).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Wymioty.
- Wzrost stężenia kwasu moczowego był obserwowany w badaniach u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów w okresie zaostrzeń.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Ze względu na czystość mikrobiologiczną, roztwór należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jakkolwiek, stabilność chemiczna i fizyczna jest zachowana w ciągu 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C.

Nie stosować leku Ilaris, jeśli roztwór nie jest przejrzysty do opalizującego lub jeśli widoczne są cząstki.

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. Jedna fiolka leku zawiera 150 mg kanakinumabu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to:
sacharoza, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, Polisorbit 80.
Rozpuszczalnik: wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ilaris i co zawiera opakowanie

- Ilaris proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań składa się z białego proszku (150 mg w 6 ml szklanej fiolce) oraz z przezroczystego, bezbarwnego rozpuszczalnika (5 ml w oddzielnej 6 ml szklanej fiolce).
- Ilaris proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w postaci zestawu do wstrzykiwań zawierającego 1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawkę do wstrzykiwań, 1 igłę z zabezpieczeniem, 2 nakładki na fiolkę oraz 4 gaziki do oczyszczania.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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 22 375 4888

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

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

SPOSÓB UŻYCIA LEKU ILARIS W POSTACI PROSZKU I ROZPUSZCZALNIKA DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ (ZESTAW DO WSTRZYKIWAŃ)

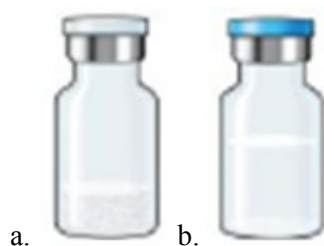
Należy przeczytać instrukcję użycia przed rozpoczęciem przygotowywania leku.

- Lekarz lub pielęgniarka przeprowadzą szkolenie z zakresu samodzielnego wstrzykiwania leku (patrz Punkt 3: Samodzielne wstrzykiwanie lub wstrzykiwanie dziecku leku Ilaris).
- Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań zajmuje ok 30 minut.
- W tym rozdziale zestaw do wstrzykiwań nazywany jest „zestawem”.

Przed rozpoczęciem:

1. Należy wyjąć zestaw z lodówki.
 - Sprawdzić termin ważności zamieszczony na pudełku zewnętrznym.
 - Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
2. Zamknięty zestaw pozostawić na ok. 15 minut.
 - Pozwoli to na doprowadzenie zawartości do temperatury pokojowej.
 - Nie ogrzewać zestawu – pozostawić do samodzielnego ogrzania.
3. Znaleźć czyste miejsce do przygotowania roztworu i podania zastrzyku. Ręce umyć wodą z mydłem, a następnie wytrzeć czystym ręcznikiem.
4. Otworzyć opakowanie zewnętrzne i wyjąć jego całą zawartość.
 - Sprawdzić, czy wszystkie elementy pokazane na poniższym schemacie znajdują się w opakowaniu.
 - Jeśli brakuje jakiegokolwiek elementu zestawu lub jest on zniszczony, należy zwrócić całe opakowanie lekarzowi lub farmaceutce.
 - Należy używać jedynie elementów dołączonych do zestawu – nie używać żadnych innych elementów.
5. Nie dotykać igieł ani górnych części fiolek.

CO ZNAJDUJE SIĘ W ZESTAWIE:



- a. Fiolka z proszkiem
- b. Fiolka z rozpuszczalnikiem



- c. 1 ml strzykawka do wstrzykiwań
- d. Igła z zabezpieczeniem





e.



f.

e. 2 nakładki na fiolkę

f. 4 gaziki do oczyszczania

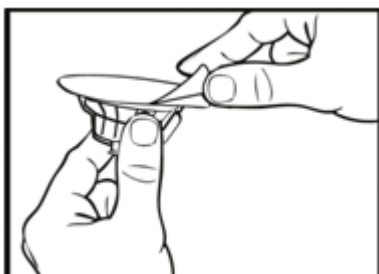
PRZYGOTOWANIE LEKU

Krok 1: Przygotowanie fiolki z proszkiem



- Usunąć ochronny kapsel z fiolki z proszkiem.
- Użyć świeżego gazika do oczyszczenia gumowego korka.
- Nie dotykać gumowego korka po jego oczyszczeniu.

Krok 2: Umieszczanie nakładki na fiolce z proszkiem



- Wziąć jeden blister zawierający nakładkę na fiolkę.
 - Mocno przytrzymać blister.
 - Całkowicie zdjąć foliowe wieczko.
 - Nie wyjmować nakrywki na fiolkę z blistra.
- Na żadnym etapie nie dotykać nakładki na fiolkę.



Umieścić fiolkę z proszkiem na płaskiej powierzchni.

- Przytrzymać blister i nałożyć nakładkę na górną część fiolki z proszkiem.
- Docisnąć blister do samego końca aż do usłyszenia zatraskiwania się nakładki. W tym czasie nakładka na fiolkę ciągle znajduje się w blistrze.



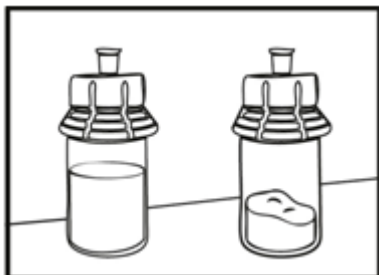
Przytrzymać blister za górną część.

- Pionowo unieść blister do momentu oddzielenia się od nakładki na fiolkę.

Sprawdzić czy nakładka na fiolkę znajduje się we właściwej pozycji. Jeśli nie:

- Nie dotykać nakładki na fiolkę.
- Ponownie umieścić blister na nakładce na fiolkę.
- Następnie zmienić pozycję nakładki na fiolkę.

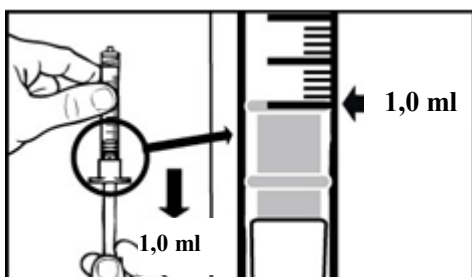
Krok 3: Umieszczanie nakładki na fiolce z rozpuszczalnikiem



- Powtórzyć kroki 1 i 2 w celu umieszczenia nakładki na fiolce z rozpuszczalnikiem.
- Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań.

Teraz obydwie fiolki mają nałożone swoje nakładki. Fiolki są gotowe do użycia.

Krok 4: Wypełnianie strzykawki 1 ml powietrza

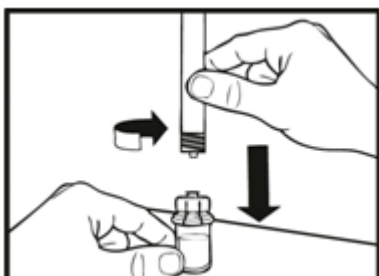


Zdjąć folię z opakowania strzykawki i wyjąć strzykawkę.

- Nie dotykać końcówki strzykawki.
- Unieść strzykawkę na wysokość oczu w celu poprawnego odmierzenia dawki.
- Odciągnąć tłok w dół aż oznaczenie 1 ml zrówna się z górnym zakończeniem tłoka. Patrz przedstawiony schemat.

Wypełnienie strzykawki 1 ml powietrza ułatwia pobranie do strzykawki wody do wstrzykiwań. Ponadto zapobiega to dostawianiu się do strzykawki pęcherzyków powietrza.

Krok 5: Przyłączanie strzykawki do fiolki z rozpuszczalnikiem

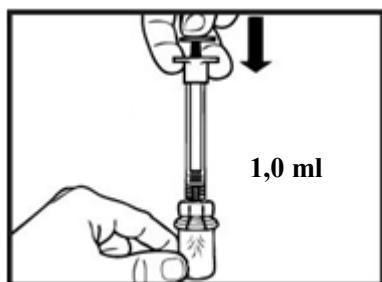


Nie dotykać końcówki strzykawki ani nakładki na fiolkę podczas wykonywania poniższych czynności.

- Przytrzymać fiolkę z rozpuszczalnikiem.
- Delikatnie nakręcić strzykawkę na nakładkę na fiolkę.
- Nie używać siły.

Na tym etapie igła nie jest potrzebna.

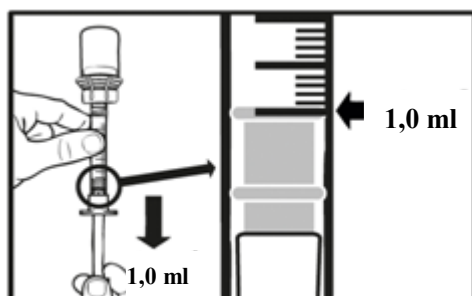
Krok 6: Wpuszczanie 1 ml powietrza do fiolki z rozpuszczalnikiem



Powoli nacisnąć tłok w dół.

- Pozwoli to na wtłoczenie pobranego do strzykawki powietrza do fiolki z rozpuszczalnikiem.
- Trzymać tłok wciśnięty.

Krok 7: Pobieranie 1 ml wody do strzykawki



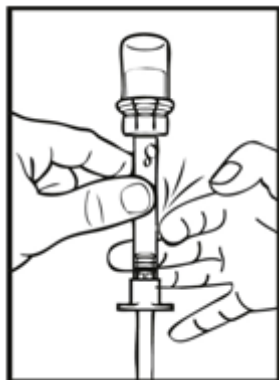
Odwrócić strzykawkę ku górze– oznacza to, że fiolka z rozpuszczalnikiem znajduje się teraz do góry dnem.

- Unieść strzykawkę na wysokość oczu w celu poprawnego odmierzenia dawki.
- Odciągnąć tłok w dół aż oznaczenie 1 ml na strzykawce zrówna się z górnym zakończeniem tłoka. Patrz przedstawiony schemat.

Trzymać fiolkę do góry dnem.

- Sprawdzić czy w strzykawce nie znajdują się duże pęcherzyki powietrza.

Krok 8: Usuwanie dużych pęcherzyków powietrza ze strzykawki



Jeśli w strzykawce znajdują się duże pęcherzyki powietrza należy je usunąć.

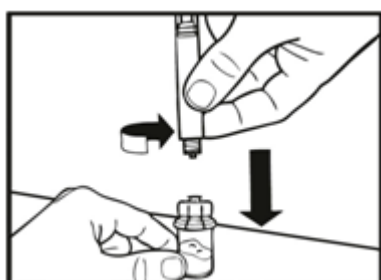
- Delikatnie postukać w strzykawkę, aby duże pęcherzyki powietrza znalazły się w górnej części strzykawki.
- Ostrożnie przycisnąć tłok w górę. Spowoduje to wtłoczenie dużych pęcherzyków powietrza do fiolki.
- Następnie ponownie odciągnąć tłok w dół do oznaczenia 1 ml.
- Kroki powtarzać aż do usunięcia wszystkich dużych pęcherzyków powietrza.
- Następnie sprawdzić czy w strzykawce nadal znajduje się 1 ml wody.

Odwrócić strzykawkę oraz fiolkę w odwrotną stronę. Oznacza to, że teraz fiolka znajduje się na dole.

- Postawić fiolkę na czystej i płaskiej powierzchni.
- Korzystanie z płaskiej powierzchni pomoże uniknąć rozlania wody.
- Trzymać fiolkę jedną ręką.
- Drugą ręką trzymać tłok i wykręcić strzykawkę z fiolki.

W fiolce z rozpuszczalnikiem wciąż może znajdować się niewielka ilość wody.

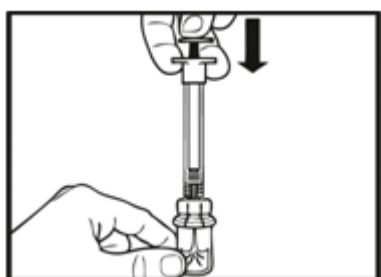
Krok 9: Nakręcanie strzykawki na fiolkę z proszkiem



Nie dotykać końcówek strzykawki i fiolki.

- Trzymać fiolkę z proszkiem na czystej i płaskiej powierzchni.
- Nakręcić strzykawkę zawierającą 1 ml wody na nakładkę na fiolkę.
- Nie używać siły.

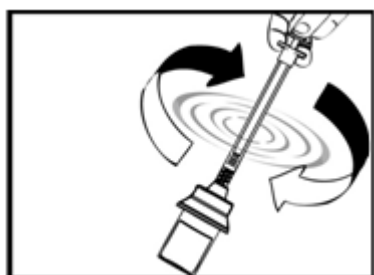
Krok 10: Wpuszczanie 1 ml wody do fiolki z rozpuszczalnikiem



Powoli wcisnąć do samego końca tłok strzykawki.

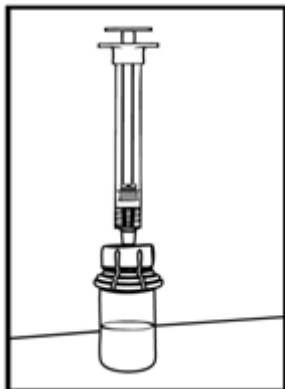
- Pozwoli to wpuścić wodę ze strzykawki do fiolki z proszkiem.
- Nie zdejmować jeszcze strzykawki.

Krok 11: Mieszanie proszku z wodą



- Trzymać strzykawkę pod kątem ok. 45 stopni.
- Delikatnie obracać strzykawkę i fiolkę przez ok. 1 minutę.
- Czynność wykonywać delikatnie – nie wstrząsać strzykawką i fiolką.

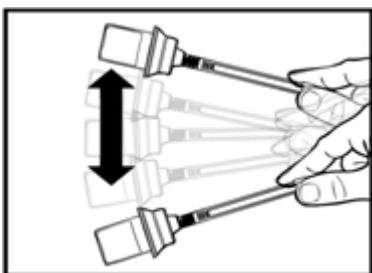
Krok 12: Odstawienie strzykawki i fiolki



- Postawić strzykawkę i fiolkę na płaskiej powierzchni.
- Odstawić na 5 minut.

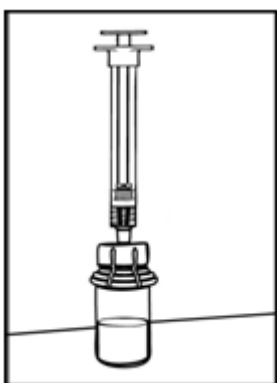
Nie należy się martwić, jeśli tłok przesuwają się w górę. Może to być spowodowane zbyt wysokim ciśnieniem w fiolce.

Krok 13: Ponowne wymieszanie proszku z wodą



- Po 5 minutach wcisnąć tłok całkowicie w dół z powrotem do strzykawki.
- Delikatnie przesuwają strzykawkę i fiolkę w górę aż znajdą się w pozycji odwróconej. Następnie ponownie odwrócić strzykawkę i fiolkę aż znajdą się w pozycji wyjściowej.
- Czynność powtórzyć dziesięć razy.
- Czynność wykonywać delikatnie – nie wstrząsać strzykawką i fiolką.

Krok 14: Sprawdzanie leku



- Odstawić fiolkę i strzykawkę na 15 minut.

Po 15 minutach sprawdzić czy lek nie jest mętny i nie zawiera grudek.

- Nie wstrząsać fiolką i strzykawką.
- W górnej części leku może powstać piana, którą nie należy się przejmować.

Jeśli w leku wciąż widoczne są grudki należy powtórzyć Krok 13.

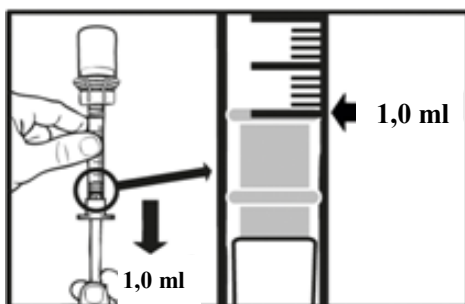
- Następnie odstawić fiolkę i strzykawkę na kolejne 15 minut.
- Ponownie sprawdzić czy w leku obecne są grudki. Jeśli lek nie jest mętny i nie znajdują się w nim żadne grudki, gotowy jest do użycia.

Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu:

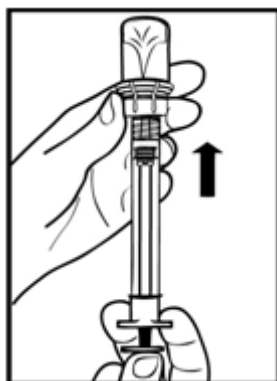
- Przechowywać lek w lodówce w temperaturze pomiędzy 2°C i 8°C.
- Zużyć lek w ciągu 24 godzin.

PRZYGOTOWANIE DO WSTRZYKNIĘCIA GOTOWEGO LEKU

Krok 15: Napelnianie 1 ml strzykawki przygotowanym lekiem

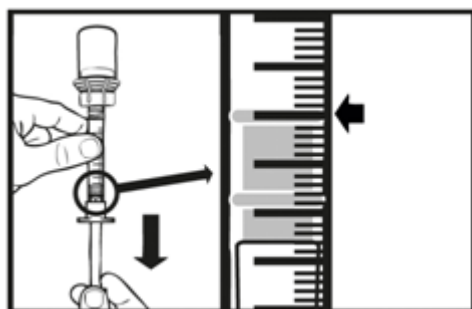


- Odwrócić strzykawkę i fiolkę do góry dnem.
- Ostrożnie odciągnąć tłok w dół aż oznaczenie 1 ml na strzykawce zrówna się z górnym zakończeniem tłoka. Patrz przedstawiony schemat.
- Nie usuwać jeszcze strzykawki.



- Powoli ponownie wciskać tłok do samego końca. Lek zostanie z powrotem przeniesiony do fiolki. Wciśnięcie tłoka do końca zapewnia całkowite wymieszanie leku oraz zapobiega dostawaniu się pęcherzyków powietrza.

Krok 16: Odmierzanie dawki przygotowanego leku



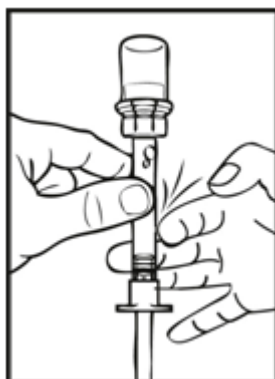
Lekarz ustali, jaka dawka jest odpowiednia.

- Unieść strzykawkę na wysokość oczu w celu poprawnego odmierzenia dawki.
- Zazwyczaj stosowana dawka to 0,2 ml do 1 ml.
- Ponownie odciągnąć tłok w dół aż górne zakończenie tłoka zrówna się z linią oznaczenia na strzykawce dawki leku. Patrz przedstawiony schemat.

Fiolkę trzymać do góry dnem.

- Sprawdzić czy lek nie zawiera dużych pęcherzyków powietrza.
- W fiolce wciąż może znajdować się niewielka ilość leku.

Krok 17: Usuwanie dużych pęcherzyków powietrza ze strzykawki



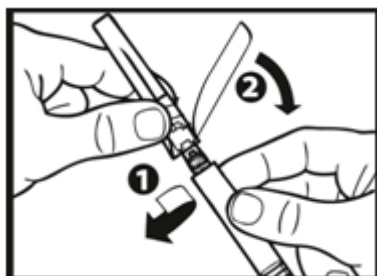
Jeśli w strzykawce znajdują się duże pęcherzyki powietrza należy je usunąć.

- Delikatnie postukać w strzykawkę, aby duże pęcherzyki powietrza znalazły się w jej górnej części.
- Ostrożnie wcisnąć tłok w górę. Spowoduje to wtłoczenie dużych pęcherzyków powietrza do fiolki.
- Powoli odciągnąć tłok w dół do miejsca na strzykawce oznaczającego dawkę przepisaną przez lekarza.
- Kroki powtarzać aż do usunięcia wszystkich dużych pęcherzyków powietrza.
- Sprawdzić czy w strzykawce nadal znajduje się wielkość dawki przepisanej przez lekarza.

Postawić fiolkę na czystej i płaskiej powierzchni.

- Korzystanie z płaskiej powierzchni pomoże uniknąć rozlania leku.
- Trzymając tłok wykręcić strzykawkę.
- Nie dotykać końcówki strzykawki.

Krok 18: Zakładanie igły

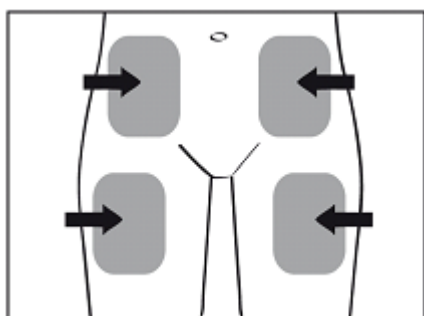


Nie dotykać zakończenia igły ani końcówki strzykawki.

- Igłę z zabezpieczeniem wyjąć z blistra.
- Nakręcić igłę na przygotowaną strzykawkę.
- Odchylić zawias osłony zabezpieczającej w stronę strzykawki – jak pokazano na rysunku.

Umieścić strzykawkę na płaskiej powierzchni. Następnie wybrać na ciele obszar wykonania wstrzyknięcia.

WYBIERANIE OBSZARU WYKONANIA WSTRZYKNIĘCIA



Zacienione obszary na schemacie przedstawiają miejsca do wykonania samodzielnego wstrzyknięcia. Należy wybrać **jedno** z następujących miejsc:

- dolna prawa część brzucha lub
- dolna lewa część brzucha lub
- górna część prawego uda lub
- górna część lewego uda.

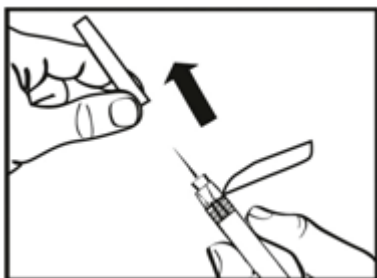
Wstrzyknięcie można również wykonać w górną część ramienia lub pośladek.

Miejsce wstrzykiwania leku należy zmieniać przy każdym wstrzyknięciu. Pozwoli to na uniknięcie bolesności.

- Nigdy nie wykonywać wstrzyknięcia w miejsce bolesne lub ze stanem zapalnym.

SAMODZIELNE WYKONANIE WSTRZYKNIĘCIA

Krok 19: Przygotowanie skóry oraz igły



- Oczyszczyć skórę w miejscu wstrzyknięcia świeżym gazikiem do oczyszczania.
- Zabezpieczającą nasadkę zdjąć bezpośrednio z igły. Nie dotykać i nie zginać igły.

Krok 20: Samodzielne wykonanie wstrzyknięcia



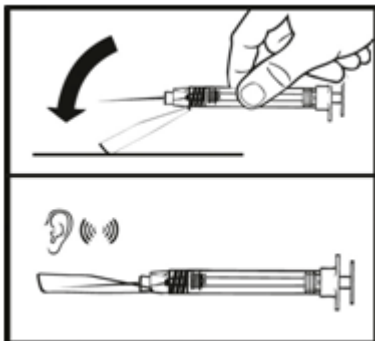
- Delikatnie uchwycić fałd skóry wokół miejsca wybranego do wstrzyknięcia. Warstwa skóry powinna zawierać tkankę tłuszczową.
- Trzymać strzykawkę jak pokazano na schemacie.
- Całą igłę wbić prostopadle w fałd skórny pod właściwym kątem.
- Delikatnie naciskać tłok tak daleko jak to możliwe. Pozwoli to na wstrzyknięcie pełnej dawki.
- Odczekać 10 sekund i wyjąć igłę ze skóry.

W razie wystąpienia krwawienia:

- Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.
- Do miejsca krwawienia przyłożyć czysty, suchy gazik do oczyszczania.
- Uciskać przez 1-2 minuty. Następnie przylepić plaster.

PO WYKONANIU WSTRZYKNIĘCIA

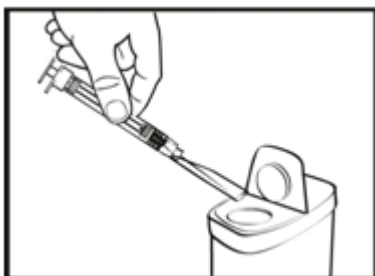
Krok 21: Nakładanie osłony zabezpieczającej na igłę



Należy natychmiast nałożyć osłonę bezpieczeństwa na igłę:

- Trzymać palce z daleka od końcówki igły i osłony zabezpieczającej.
- Przycisnąć osłonę zabezpieczającą igły do twardej powierzchni takiej jak stół. Nie przyciskać osłony zabezpieczającej palcami.
- Po prawidłowym, założeniu osłony zabezpieczającej można usłyszeć charakterystyczne kliknięcie.

Krok 22: Usuwanie



Natychmiast usunąć strzykawkę, igłę oraz zużyte fiolki, w tym jakiegokolwiek pozostałości roztworu.

- Umieścić je w pojemniku na ostre przedmioty lub w usunąć je zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Pojemnik na ostre przedmioty trzymać poza zasięgiem dzieci.

Nigdy nie należy ponownie używać któregośkolwiek z elementów zestawu lub pozostałości roztworu.