

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ilaris 150 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje canakinumabum* 150 mg.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku canakinumabum 150 mg.

* humánní monoklonální protilátka vytvořená rekombinantní DNA technologií v myších myelomech Sp2/0

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Prášek je bílý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Syndromy periodických horeček

Ilaris je indikován k léčbě následujících autoinflamatorních syndromů periodických horeček u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let:

Kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS)

Přípravek Ilaris je indikován k léčbě kryopyrin-asociovaných periodických syndromů (CAPS), včetně:

- Muckle-Wellsova syndromu (MWS);
- multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) / chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA);
- těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem indukovanou kopřivku.

Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS)

Ilaris je indikován k léčbě periodického syndromu asociovaného s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TNF) (TRAPS).

Syndrom hyperimmunoglobulinemie D (HIDS) / deficit mevalonátkinázy (MKD)

Ilaris je indikován k léčbě syndromu hyperimmunoglobulinemie D (HIDS) / deficitu mevalonátkinázy (MKD).

Familiární středomořská horečka (FMF)

Ilaris je indikován k léčbě familiární středomořské horečky (FMF). Ilaris případně může být podáván v kombinaci s kolchicinem.

Ilaris je také indikován k léčbě následujících onemocnění:

Stillova choroba

Přípravek Ilaris je indikován k léčbě aktivní Stillovy choroby, včetně Stillovy choroby se začátkem v dospělém věku (AOSD, adult-onset Still's disease) a systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA) u pacientů od 2 let, kteří adekvátně neodpověděli na předchozí léčbu nesteroidními antirevmatiky (NSA) a systémovými kortikosteroidy. Přípravek Ilaris může být podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem.

Dnavá artritida

Přípravek Ilaris je indikován k symptomatické léčbě dospělých pacientů s častými záchvaty dnavé artritidy (nejméně 3 záchvaty během předchozích 12 měsíců) u nichž jsou nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSA) a kolchicin kontraindikovány, nejsou tolerovány nebo neposkytují odpovídající léčebnou odpověď, a u nichž není vhodné opakované podávání kortikosteroidů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

U CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a Stillovy choroby má být léčba zahájena a vedena specialistou se zkušeností s diagnostikou a léčbou v relevantní indikaci.

U dnavé artritidy musí mít lékař zkušenost s použitím biologické léčby a přípravek Ilaris musí aplikovat odborný zdravotnický pracovník.

Dávkování

CAPS: Dospělí, dospívající a děti od 2 let

Doporučená počáteční dávka kanakinumabu u pacientů se syndromem CAPS je:

Dospělí, dospívající a děti od 4 let:

- 150 mg u pacientů s tělesnou hmotností >40 kg
- 2 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 15 kg a ≤ 40 kg
- 4 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností $\geq 7,5$ kg a < 15 kg

Děti od 2 do 4 let:

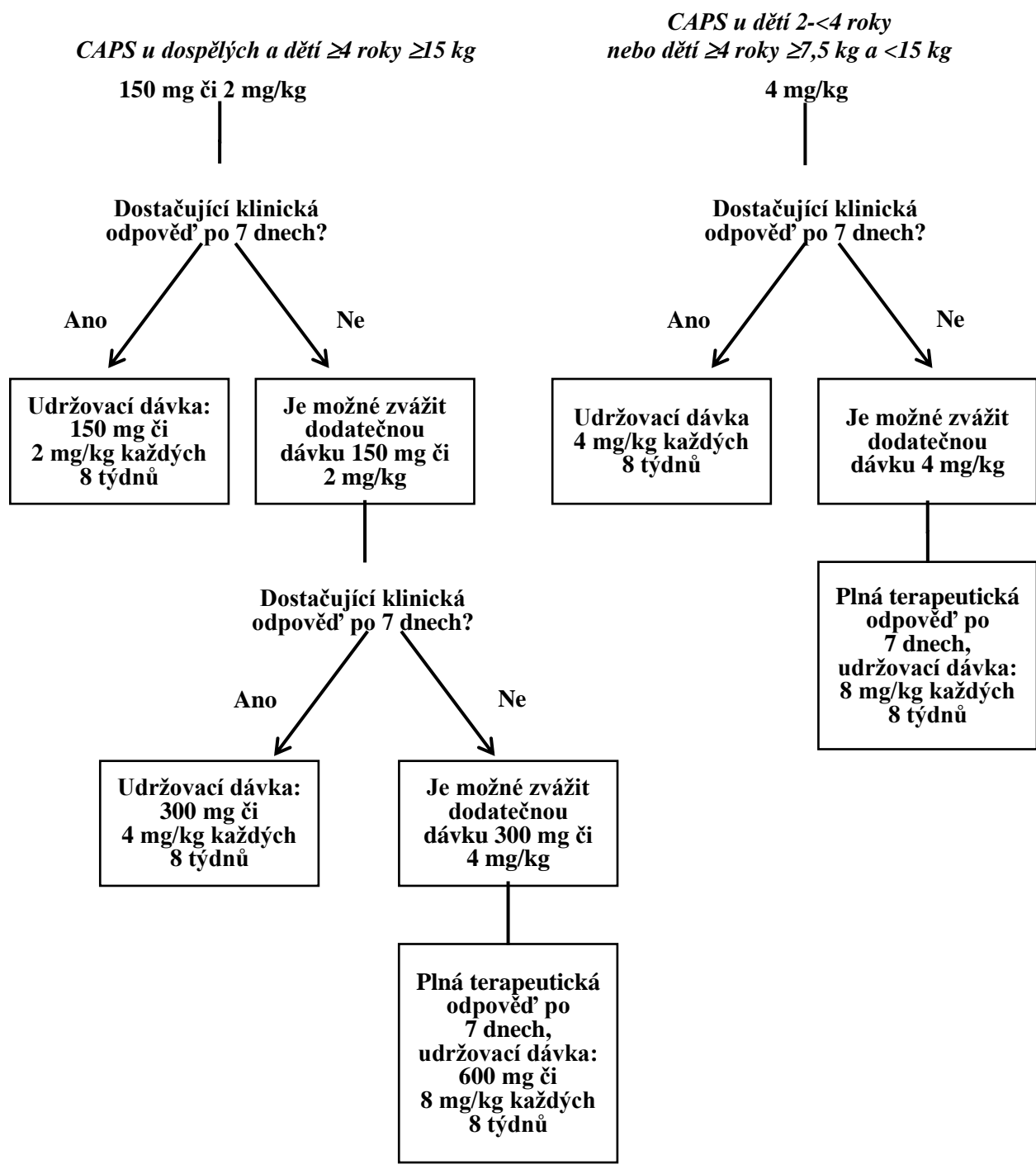
- 4 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností $\geq 7,5$ kg

Dávka se podává jednou za osm týdnů jako jednorázová podkožní injekce.

Pokud není u pacientů s počáteční dávkou 150 mg či 2 mg/kg dosaženo dostačující klinické odpovědi (odstranění vyrážky a jiných generalizovaných zánětlivých příznaků) po 7 dnech od zahájení léčby kanakinumabem, je možné zvážit podání druhé dávky 150 mg či 2 mg/kg. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, má být udržován intenzifikovaný dávkovací režim 300 mg či 4 mg/kg každých 8 týdnů. Pokud není dosaženo dostačující klinické odpovědi po 7 dnech od tohoto zvýšení dávky, je možné zvážit podání třetí dávky 300 mg či 4 mg/kg. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, je nutné zvážit na základě individuálního klinického zhodnocení pokračování v intenzifikovaném dávkovacím režimu 600 mg či 8 mg/kg každých 8 týdnů.

Pokud není u pacientů s počáteční dávkou 4 mg/kg dosaženo dostačující klinické odpovědi po 7 dnech od zahájení léčby, je možné zvážit podání druhé dávky 4 mg/kg. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, je nutné zvážit na základě individuálního klinického zhodnocení pokračování intenzifikovaného dávkovacího režimu 8 mg/kg každých 8 týdnů.

Klinické zkušenosti s dávkovacím režimem v intervalu kratším než 4 týdny nebo s dávkami nad 600 mg či 8 mg/kg jsou omezené.



TRAPS, HIDS/MKD a FMF: dospělí, dospívající a děti od 2 let

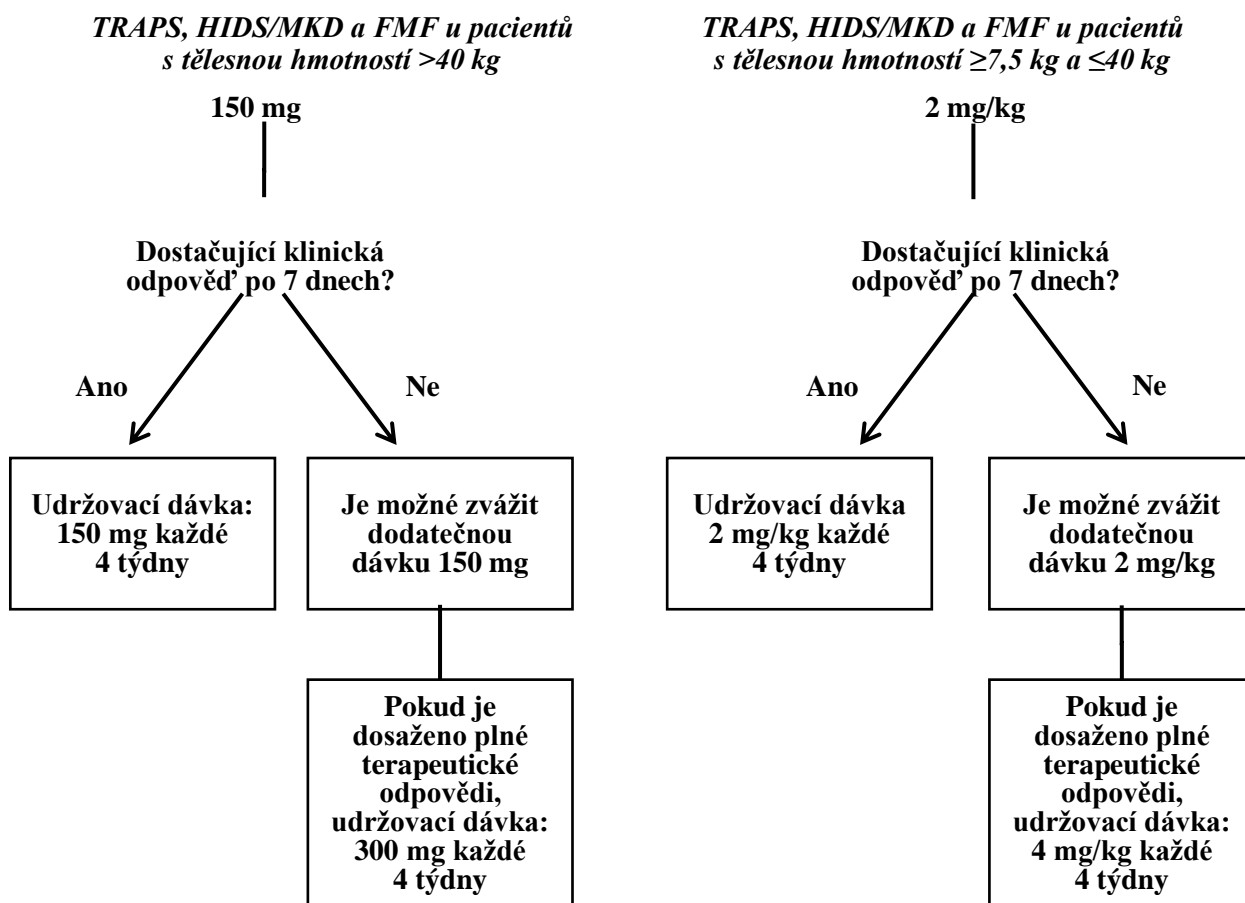
Doporučená počáteční dávka kanakinumabu u pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMF je:

- 150 mg u pacientů s tělesnou hmotností >40 kg
- 2 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností $\geq 7,5$ kg a ≤ 40 kg

Dávka se podává jednou za čtyři týdny jako jednorázová podkožní injekce.

Pokud není dosaženo dostačující klinické odpovědi po 7 dnech od zahájení léčby, je možné zvážit podání druhé dávky 150 mg nebo 2 mg/kg kanakinumabu. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, má být udržován intenzifikovaný dávkovací režim 300 mg (nebo 4 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 40 kg) každé 4 týdny.

Pokračování v léčbě kanakinumabem u pacientů bez klinického zlepšení má být ošetřujícím lékařem přehodnoceno.



Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Doporučená dávka kanakinumabu u pacientů se Stillovou chorobou a tělesnou hmotností $\geq 7,5$ kg je 4 mg/kg (až do maximální dávky 300 mg) podávané jednou za čtyři týdny jako podkožní injekce. Ošetřující lékař musí zvážit pokračování v léčbě kanakinumabem u pacientů bez zlepšení klinického stavu.

Dnavá artritida

Je nutné zahájit nebo optimalizovat řízení hyperurikemie za pomoci vhodné léčby snižující hladinu urátů (ULT). Kanakinumab se používá k zvládnutí záchvatů dnavé artritidy jako terapie on-demand.

Doporučená dávka kanakinumabu u dospělých pacientů s dnavou artritidou je 150 mg podaných podkožně v jedné dávce během záchvatu. Kanakinumab musí být podán co nejdříve po nástupu záchvatu dnavé artritidy.

Pacienti, kteří neodpovídají na zahajovací léčbu, nesmí být kanakinumabem léčeni opakovaně. U pacientů s terapeutickou odpovědí vyžadujících opakovanou léčbu musí před podáním další dávky uběhnout nejméně 12 týdnů (viz bod 5.2).

Speciální populace

Pediatrická populace

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Bezpečnost a účinnost kanakinumabu u CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF pacientů do 2 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

SJIA

Bezpečnost a účinnost kanakinumabu u SJIA pacientů do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Dnavá artritida

Neexistuje žádné relevantní použití kanakinumabu u pediatrické populace v indikaci dnavá artritida.

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

Jaterní poškození

Kanakinumab nebyl studován u pacientů s jaterním poškozením. Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Ledvinné poškození

U pacientů s poškozenou funkcí ledvin není potřeba upravovat dávkování. Nicméně klinické zkušenosti s léčbou těchto pacientů jsou omezené.

Způsob podání

K subkutánnímu podání.

Vhodná místa pro aplikaci jsou: horní část stehna, břicho, horní část paže nebo hýždě. Při každé aplikaci se doporučuje zvolit jiné místo vpichu, aby se předešlo bolesti. Je třeba vyhnout se místům s porušenou kůží, místům s pohmožděním nebo s vyrážkou. Je třeba vyhnout se aplikaci injekce do jizvy, protože to může vést k nedostatečné účinnosti kanakinumabu.

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití jako jedna dávka pro jednoho pacienta.

Po řádném proškolení ve správné injekční technice mohou pacienti nebo jejich opatrovníci kanakinumab aplikovat, pokud jejich lékař usoudí, že je to vhodné, a je zároveň zajištěn odpovídající lékařský dohled (viz bod 6.6).

Pro pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Léčba kanakinumabem je spojena se zvýšenou incidencí závažných infekcí. Pacienti proto mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky infekcí během a po léčbě kanakinumabem. Lékaři by měli být opatrní při podávání kanakinumabu pacientům s infekcemi, anamnézou opakovaných infekcí či chorobami, které je činí náchylnými k infekcím.

Léčba CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a Stillovy choroby (SJIA a AOSD)

Léčba kanakinumabem nemá být zahájena nebo se nemá v léčbě pokračovat u pacientů se závažnými infekcemi vyžadujícími lékařský zásah.

Léčba dnavé artritidy

Kanakinumab nesmí být podáván během aktivní infekce.

Současné použití kanakinumabu a inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) se nedoporučuje, protože se tak může zvýšit riziko závažných infekcí (viz bod 4.5).

Během léčby kanakinumabem byly hlášeny izolované případy nezvyklých nebo oportunních infekcí (včetně aspergilózy, atypické mykobakteriální infekce, herpes zoster). Příčinnou souvislost mezi kanakinumabem a těmito infekcemi nelze vyloučit.

Tuberkulózní screening

U přibližně 12% pacientů se syndromem CAPS testovaných v klinických hodnoceních tuberkulinovým kožním testem PPD (purifikovaný proteinový derivát) byl zaznamenán pozitivní výsledek testu během léčby kanakinumabem bez klinického průkazu latentní či aktivní infekce tuberkulózu.

Není známo, zda užití inhibitorů interleukinu-1 (IL-1) jako je kanakinumab zvyšuje riziko reaktivace tuberkulózy. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a latentní infekci tuberkulózy. Zvláště u starších pacientů musí toto vyšetření zahrnovat detailní anamnézu. U všech pacientů je nutné provést vhodné skrínigové testy (např. tuberkulinový kožní test, obsah interferonu gama nebo rentgen hrudníku, mohou se uplatnit lokální doporučení). Pacienti musí být pečlivě sledováni kvůli známkám a příznakům tuberkulózy během a po léčbě kanakinumabem. Všichni pacienti musí být instruováni, aby vyhledali lékaře, pokud se během léčby kanakinumabem objeví známky nebo příznaky tuberkulózy (např. přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, subfebrilie). V případě konverze z negativního na pozitivní tuberkulinový kožní test, obzvláště u pacientů s vysokým rizikem, mají být zváženy alternativní metody screeningu na tuberkulózu.

Neutropenie a leukopenie

Neutropenie (absolutní počet neutrofilů [ANC]<1,5 x 10⁹/l) a leukopenie byly pozorovány u léčivých přípravků inhibujících IL-1, včetně kanakinumabu. Léčba kanakinumabem nemá být u pacientů s neutropenií nebo leukopenií zahajována. Doporučuje se vyhodnotit počet bílých krvinek (WBC) včetně neutrofilů před zahájením léčby a opět po jednom až dvou měsících. U chronické nebo opakované léčby se rovněž doporučuje vyhodnocovat WBC periodicky během léčby. Pokud se pacient stane neutropenickým nebo leukopenickým, je zapotřebí pečlivě monitorovat WBC a je nutné zvážit přerušování léčby.

Malignity

U pacientů léčených kanakinumabem byly hlášeny případy malignit. Riziko vzniku maligního onemocnění při anti-interleukin-1 (IL-1) terapii není známo.

Hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny případy hypersenzitivních reakcí na kanakinumab. Většina těchto příhod byla mírné intenzity. Během klinického vývoje kanakinumabu nebyly u více než 2600 pacientů hlášeny anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce související s léčbou s kanakinumabem. Nicméně riziko závažných hypersenzitivních reakcí, které není u injekčních preparátů neobvyklé, nemůže být zcela vyloučeno (viz bod 4.3).

Jaterní funkce

V klinických hodnoceních byly hlášeny přechodné asymptomatické případy elevace sérových aminotransferáz nebo bilirubinu (viz bod 4.8).

Očkování

Údaje o riziku sekundárního přenosu infekce živými (oslabenými) vakcínami u pacientů léčených kanakinumabem nejsou k dispozici. Proto živé vakcíny nemají být podávány současně s kanakinumabem, pokud přínos jasně nepřeváží rizika (viz bod 4.5).

Před zahájením léčby kanakinumabem se doporučuje dospělým i pediatrickým pacientům absolvovat všechna očkování, včetně pneumokokové vakcíny a inaktivované chřipkové vakcíny (viz bod 4.5).

Mutace genu NLRP3 u pacientů s CAPS (SJIA a AOSD)

Klinické zkušenosti u pacientů s CAPS bez potvrzené mutace genu NLRP3 jsou omezené.

Syndrom aktivace makrofágů u pacientů se Stillovou chorobou

Syndrom aktivace makrofágů (MAS) je známá, život ohrožující porucha, která se může vyvinout u pacientů s revmatickým onemocněním, zejména se Stillovou chorobou. Pokud se MAS objeví nebo je podezření na jeho výskyt, je nutné diagnostikovat a zahájit léčbu co možná nejdříve. Lékaři musí věnovat pozornost příznakům infekce nebo zhoršování Stillovy choroby, protože ty jsou známými spouštěči MAS. Podle zkušeností z klinických studií se nezdá, že by kanakinumab zvyšoval četnost výskytu MAS u pacientů se Stillovou chorobou, definitivní závěry však nelze učinit.

Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom)

U pacientů léčených přípravkem Ilaris byla vzácně hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), převážně u pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA). Pacienti s DRESS mohou vyžadovat hospitalizaci, neboť tento stav může vést k úmrtí. Jestliže jsou přítomny známky a příznaky DRESS a není možné stanovit jinou etiologii, je třeba podávání přípravku Ilaris ukončit a zvážit jinou léčbu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mezi kanakinumabem a dalšími léčivými přípravky nebyly zkoumány ve formálních studiích.

Zvýšená incidence závažných infekcí byla spojena s podáváním jiného blokátoru IL-1 v kombinaci s inhibitory TNF. Použití kanakinumabu s TNF inhibitory se nedoporučuje, protože tak může být zvýšeno riziko závažných infekcí.

Expresí jaterních enzymů CYP450 může být potlačena cytokiny, které stimulují chronický zánět, jako je interleukin-1 beta (IL-1 beta). Expresí CYP450 tak může být obnovena, když je zahájena léčba účinným inhibitory cytokinů, jako je například kanakinumab. To je klinicky významné pro substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, kde je dávka stanovována individuálně. Při zahajování léčby kanakinumabem u pacientů léčených tímto typem léků je nutné monitorovat terapeutický efekt nebo stanovit koncentraci léčivé látky a pokud je to nutné, upravit individuální dávku přípravku.

Nejsou k dispozici údaje týkající se účinku živé vakcinace nebo sekundárního přenosu infekce živou vakcínou u pacientů léčených kanakinumabem. Živé vakcíny tedy nemají být podávány současně s kanakinumabem, pokud přínos jasně nepřeváží rizika. Pokud by bylo indikováno očkování živými vakcínami po zahájení léčby kanakinumabem, doporučuje se vyčkat nejméně 3 měsíce od poslední injekce kanakinumabu a před injekcí následující (viz bod 4.4).

Výsledky studie u zdravých dospělých osob ukázaly, že jednotlivá dávka kanakinumabu 300 mg neovlivnila nástup a trvání protilátkové odezvy po očkování vakcínou proti chřipce nebo vakcínou proti meningokokovým nákazám na bázi glykosylovaných proteinů.

Výsledky 56-týdenní otevřené studie u CAPS pacientů do 4 let prokázaly, že u všech pacientů, kteří obdrželi standardní neživou dětskou vakcinaci, se vytvořily hladiny ochranných protilátek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy mají užívat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 3 měsíců od poslední dávky kanakinumabu.

Těhotenství

O použití kanakinumabu u těhotných žen jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky, co se týče reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Riziko pro plod/matku není známo. Ženy, které jsou těhotné nebo si přejí otěhotnět, tedy mají být léčeny jen po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Studie na zvířatech ukázaly, že kanakinumab prochází přes placentu a je detekovatelný v plodu. Údaje u lidí nejsou k dispozici, ale jelikož je kanakinumab imunoglobulin třídy G (IgG1), očekává se transplacentární průchod. Klinický význam není znám. Nicméně, novorozencům, kteří byli vystaveni kanakinumabu *in utero*, se nedoporučuje podávat živé vakcíny po dobu 16 týdnů od poslední dávky kanakinumabu podané matce před porodem. Ženy, které dostávaly kanakinumab během těhotenství, je třeba poučit, aby informovaly pediatra před jakoukoli vakcinací podanou jejich novorozenci.

Kojení

Není známo, zda se kanakinumab vylučuje do mateřského mléka. Rozhodnutí, zda kojit během terapie kanakinumabem, tedy má být učiněno po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Studie na zvířatech ukázaly, že murinní protilátka proti murinnímu IL-1 beta neměla žádný nepříznivý vliv na vývoj kojených myších mláďat, a že protilátka byla mláďatům předána (viz bod 5.3).

Fertilita

Formální studie sledující možný účinek kanakinumabu na lidskou plodnost nebyly provedeny. Kanakinumab neměl žádný vliv na parametry plodnosti u samců kosmanů (*C. jacchus*). Murinní protilátky proti murinnímu IL-1 beta neměly žádný nepříznivý vliv na fertilitu samců či samic myší (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ilaris má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba přípravkem Ilaris může způsobit závrať/vertigo (viz bod 4.8). Pacienti, u nichž se během léčby přípravkem Ilaris objeví tyto příznaky, musí před řízením nebo obsluhou strojů vyčkat do jejich úplného odeznění.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce převážně horních cest dýchacích. Při dlouhodobém podávání nebyl pozorován vliv na typ nebo četnost nežádoucích účinků.

Během léčby kanakinumabem byly u pacientů hlášeny případy hypersenzitivních reakcí (viz body 4.3 a 4.4).

Během léčby kanakinumabem byly u pacientů hlášeny oportunní infekce (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny dle frekvence výskytu, velmi časté jako první. Frekvence výskytu jsou definovány s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů MedDRA	Indikace: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnavá artritida
Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce respiračního traktu (včetně pneumonie, bronchitidy, chřipky, virových infekcí, sinusitidy, rhinitidy, faryngitidy, tonsilitidy, nasofaryngitidy, infekcí horních cest dýchacích) Infekce ucha Celulitida Gastroenteritida Infekce močových cest
Časté	Vulvovaginální kandidóza
Poruchy nervového systému	
Časté	Závrať/vertigo
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Bolest nadbřišku ¹
Méně časté	Gastro-esofageální refluxní choroba ²
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Reakce v místě vpichu
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	Artralgie ¹
Časté	Muskuloskeletální bolest ¹ Bolest zad ²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava/astenie ²
Vyšetření	
Velmi časté	Pokles renální clearance kreatininu ^{1,3} Proteinurie ^{1,4} Leukopenie ^{1,5}
Časté	Neutropenie ⁵
Méně časté	Pokles počtu trombocytů ⁵
¹ u SJIA ² u dnavé artritidy ³ na základě odhadované clearance kreatininu, většina byla přechodného charakteru ⁴ většinou přechodně stopy až 1+ pozitivní bílkovina v moči zjištěné proužkem ⁵ další informace viz níže	

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Sdružená analýza SJIA a AOSD

Kanakinumab byl v klinických studiích podáván celkem 445 pacientům se SJIA ve věku 2 až <20 let, počítaje v to 321 pacientů ve věku 2 až <12 let, 88 pacientů ve věku 12 až <16 let a 36 pacientů ve věku 16 až <20 let. Sdružená bezpečnostní analýza všech pacientů se SJIA ukázala, že bezpečnostní profil kanakinumabu ve skupině mladých dospělých pacientů se SJIA ve věku od 16 do < 20 let odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u pacientů se SJIA ve věku do 16 let. Bezpečnostní profil kanakinumabu u pacientů s AOSD v randomizované dvojité slepé placebem kontrolované studii (GDE01T) u 36 dospělých pacientů (ve věku 22 až 70 let) byl podobný jako u pacientů se SJIA.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dlouhodobé údaje a laboratorní abnormality pacientů s CAPS

Během klinických studií s kanakinumabem u pacientů s CAPS rostly průměrné hodnoty hemoglobinu a klesaly hodnoty bílých krvinek, neutrofilů a destiček.

Vzácně bylo u pacientů s CAPS pozorováno zvýšení aminotransferáz.

U pacientů s CAPS léčených kanakinumabem bylo pozorováno asymptomatické a mírné zvýšení sérového bilirubinu bez současného zvýšení aminotransferáz.

V dlouhodobých otevřených studiích s eskalací dávky byly u skupiny s dávkou 600 mg či 8 mg/kg mnohem častěji než u jiných skupin hlášeny infekce (gastroenteritida, infekce dýchacích cest a horních dýchacích cest), zvracení a závrať.

Laboratorní abnormality u pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Neutrofilly

Ačkoli u 6,5 % pacientů (časté) došlo ke snížení počtu neutrofilů na \geq stupeň 2 a u 9,5 % pacientů došlo ke snížení na stupeň 1, je obecně toto snížení přechodné a infekce spojené s neutropenií nebyly identifikovány jako nežádoucí účinek.

Trombocyty

Ačkoli u 0,6 % pacientů došlo ke snížení počtu krevních destiček (\geq stupeň 2), nebylo krvácení identifikováno jako nežádoucí účinek. Mírné a přechodné snížení počtu krevních destiček na stupeň 1 se vyskytlo u 15,9 % pacientů bez nežádoucího účinku krvácení.

Laboratorní abnormality pacientů se SJIA

Hematologie

V celém programu SJIA bylo hlášeno přechodné snížení počtu bílých krvinek (WBC) $\leq 0,8$ x LLN u 33 pacientů (16,5%).

V celém programu SJIA bylo hlášeno přechodné snížení absolutního počtu neutrofilů (ANC) na méně než $1 \times 10^9/l$ u 12 pacientů (6,0%).

V celém programu SJIA bylo pozorováno přechodné snížení počtu krevních destiček ($<$ LLN) u 19 pacientů (9,5%).

ALT/AST

V celém programu SJIA byly hlášeny hodnoty ALT a/nebo AST vyšší než 3násobek horního limitu normálu (ULN) u 19 pacientů (9,5%).

Laboratorní abnormality u pacientů s dnovou artritidou

Hematologie

Snížení počtu bílých krvinek (WBC) $\leq 0,8$ x dolní limit normálních hodnot (LLN) bylo hlášeno u 6,7% pacientů léčených kanakinumabem v porovnání s 1,4% léčených triamcinolon acetonidem. Snížení absolutního počtu neutrofilů (ANC) na méně než $1 \times 10^9/l$ bylo hlášeno u 2% pacientů v komparativních studiích. Byly též pozorovány izolované případy $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (viz bod 4.4).

U pacientů s dnovou artritidou byl v klinických studiích s aktivní kontrolou pozorován u kanakinumabu mírný ($<$ LLN a $>75 \times 10^9/l$) a přechodný pokles počtu krevních destiček s vyšší četností (12,7%) v porovnání s komparátorem (7,7%).

Kyselina močová

Zvýšení hladiny kyseliny močové (0,7 mg/dl po 12 týdnech a 0,5 mg/dl po 24 týdnech) bylo pozorováno po léčbě kanakinumabem ve srovnávacích studiích u dnavé artritidy. V jiné studii, u pacientů, kteří zahajovali ULT, nebyl vzestup kyseliny močové pozorován. Vzestup kyseliny močové nebyl pozorován v klinických studiích s nednavou populací (viz bod 5.1).

ALT/AST

U skupiny léčené kanakinumabem byl na konci studie v porovnání se výchozími hodnotami pozorován průměrný a střední nárůst alaninaminotransferázy (ALT) 3,0 U/l, respektive 2,0 U/l, a aspartátaminotransferázy (AST) 2,7 U/l, respektive 2,0 U/l, oproti skupině léčené triamcinolon acetonidem, nicméně četnost klinicky významných změn (≥ 3 x ULN) byla vyšší u pacientů léčených triamcinolon acetonidem (2,5% pro AST i ALT) v porovnání s pacienty léčenými kanakinumabem (1,6% ALT a 0,8% AST).

Triglyceridy

Ve studiích dnové artritidy s aktivní kontrolou byl průměrný nárůst triglyceridů +33,5 mg/dl u pacientů léčených kanakinumabem v porovnání s mírným poklesem -3,1 mg/dl u triamcinolon acetionidu. Četnost pacientů se zvýšením triglyceridů >5x horní limit normálních hodnot (ULN) byla 2,4% u kanakinumabu a 0,7% u triamcinolon acetionidu. Klinický význam tohoto nálezu není znám.

Dlouhodobé údaje z observační studie

V dlouhodobé studii vycházející z dat získaných z registrů bylo kanakinumabem (expozice kanakinumabu průměrně 3,8 roku) v běžné klinické praxi léčeno celkem 243 pacientů s CAPS (85 pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 až ≤ 17 let a 158 dospělých pacientů ≥ 18 let). Bezpečnostní profil kanakinumabu pozorovaný v této skupině pacientů při dlouhodobé léčbě odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v intervenčních studiích u pacientů s CAPS.

Pediatrická populace

V intervenčních klinických studiích užívalo kanakinumab 80 dětských pacientů s CAPS (ve věku 2-17 let). Celkově nebyly u pediatrických pacientů pozorovány klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a tolerabilitě kanakinumabu v porovnání s celou CAPS populací (zahrnující dospělé a pediatrické pacienty, N=211), včetně celkové frekvence a závažnosti infekčních epizod. Nejčastěji hlášenými příhodami byly infekce horních cest dýchacích.

Šest pediatrických pacientů do 2 let bylo navíc hodnoceno v malé otevřené klinické studii. Bezpečnostní profil kanakinumabu se jevil podobně jako u pacientů starších 2 let.

V 16týdenní studii užívalo kanakinumab 102 pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMF (ve věku 2-17 let). Celkově nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnostním profilu a profilu snášenlivosti kanakinumabu u pediatrických pacientů v porovnání s celkovou populací.

Starší pacienti

Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů ≥ 65 let věku se významně neliší.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Hlášené zkušenosti s předávkováním jsou omezené. V časných fázích klinických studií užívali pacienti a zdraví dobrovolníci dávky až 10 mg/kg podávané intravenózně nebo subkutánně bez známek akutní toxicity.

V případě předávkování se doporučuje u pacienta monitorování jakýchkoli známek nebo příznaků nežádoucích účinků a neprodlené zahájení vhodné symptomatické léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC08

Mechanismus účinku

Kanakinumab je humánní monoklonální protilátka proti lidskému interleukinu-1 beta (IL-1 beta) isotypu IgG1/κ. Kanakinumab se s vysokou afinitou specificky váže na lidský IL-1 beta a neutralizuje biologickou aktivitu lidského IL-1 beta bloádou jeho interakce s receptory pro IL-1, čímž zabráňuje IL-1 beta indukované aktivaci genů a tvorbě zánětlivých mediátorů.

Farmakodynamické účinky

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Pacienti s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF, kteří měli nekontrolovanou nadprodukcí IL-1 beta, vykazovali v klinických studiích rychlou a trvalou odpověď na léčbu kanakinumabem, tj. laboratorní hodnoty jako vysoký C-reaktivní protein (CRP) a sérový amyloid A (SAA), vysoký počet neutrofilů a destiček a leukocytóza se rychle vrátily k normálním hodnotám.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Stillova choroba se začátkem v dospělém věku a systémová juvenilní idiopatická artritida jsou těžké autozánětlivé choroby, vyvolané nezralou imunitou prostřednictvím prozánětlivých cytokinů, z nichž klíčový je IL-1-beta.

Obecné projevy SJIA a AOSD zahrnují horečku, vyrážku, hepatosplenomegalii, lymfadenopatii, polyserositidu a artritidu. Léčba kanakinumabem znamenala rychlé a trvalé zlepšení kloubních a systémových projevů SJIA s významným snížením počtu zanícených kloubů, rychlým odezněním horečky a redukcí ukazatelů zánětu akutní fáze u většiny pacientů (viz Klinická účinnost a bezpečnost).

Dnavá artritida

Záchvat dnavé artritidy je vyvolán urátovými krystaly (monohydrát sodné soli kyseliny močové) v kloubu a okolní tkáni, které nutí rezidentní makrofágy k produkci IL-1 beta prostřednictvím „NALP3 zánětlivého“ komplexu. Aktivace makrofágů a současná nadprodukce IL-1 beta má za následek akutní bolestivou zánětlivou odpověď. Jiné aktivátory vlastního imunitního systému jako endogenní agonisté signálních receptorů mohou přispět k transkripční aktivaci IL-1 beta genu, která startuje záchvat dnavé artritidy. Po podání kanakinumabu zánětlivé markery CRP nebo SAA a známky akutního zánětu (např. bolest, otok, zarudnutí) v postiženém kloubu rychle ustupují.

Klinická účinnost a bezpečnost

CAPS

Účinnost a bezpečnost kanakinumabu byla prokázána u celkem 211 dospělých a pediatrických pacientů s různým stupněm závažnosti choroby a různými fenotypy CAPS (včetně FCAS/FCU, MWS a NOMID/CINCA). Do pivotní studie byli zařazeni pouze pacienti s potvrzenou mutací NLRP3.

Ve studii fáze I/II měla léčba kanakinumabem rychlý nástup účinku s vymizením či klinicky významným zlepšením příznaků během jednoho dne po podání dávky. Laboratorní parametry, jako je vysoká hladina CRP a SAA, vysoký počet neutrofilů a krevních destiček, se normalizovaly během dnů po injekci kanakinumabu.

Pivovní studie sestávala z 48týdenního multicentrického klinického hodnocení rozděleného do tří částí, tj. 8týdenní otevřené části (Část I), 24týdenní randomizované dvojité slepé placebem kontrolované části s odnětím (Část II), následované 16týdenní otevřenou částí (Část III). Cílem studie bylo zhodnotit účinnost, bezpečnost a snášenlivost kanakinumabu (150 mg nebo 2 mg/kg každých 8 týdnů) u pacientů s CAPS.

- Část I: Kompletní klinická a laboratorní odpověď na kanakinumab (definovaná jako komposit celkového zhodnocení autozánětlivé a kožní choroby lékařem \leq minimální a CRP či SAA hodnoty <10 mg/litr) byla pozorována u 97% pacientů a objevila se během 7 dnů od zahájení léčby. Signifikantní zlepšení bylo pozorováno v lékařově hodnocení aktivity autozánětlivé choroby: celkové zhodnocení aktivity autozánětlivé choroby, zhodnocení kožní choroby (kopřivková kožní vyrážka), artralgií, myalgií, bolestí hlavy/migrén, konjunktivitid, únavy/malátnosti, zhodnocení dalších souvisejících symptomů a pacientovo hodnocení symptomů.
- Část II: V období odnětí v pivovní studii byl primární sledovaný cíl definován jako podíl pacientů s relapsem/vzplanutím choroby: u žádného (0%) z pacientů randomizovaných do skupiny léčené kanakinumabem nedošlo ke vzplanutí v porovnání s 81% pacientů léčených placebem.
- Část III: Pacienti léčení v části II placebem, u nichž došlo ke vzplanutí, znovu dosáhli a udrželi klinickou a sérologickou odpověď po vstupu do otevřené pokračovací fáze s kanakinumabem.

Tabulka 2 Souhrn účinnosti v klinickém hodnocení fáze III, pivovní placebem kontrolovaná část s odnětím (část II)

Klinické hodnocení fáze III, pivovní placebem kontrolovaná část s odnětím (část II)			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	hodnota p
Primární sledovaný parametr (vzplanutí)			
Podíl pacientů se vzplanutím z části II	0 (0%)	13 (81%)	<0,001
Ukazatele zánětu *			
C-reaktivní protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	<0,001
Sérový amyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* průměrná (medián) změna od začátku části II			

Byly provedeny dvě otevřené, nekontrolované, dlouhodobé studie fáze III. Jedna sledovala bezpečnost, tolerabilitu a účinnost kanakinumabu u pacientů s CAPS. Celková doba léčby se pohyboval v rozmezí od 6 měsíců do 2 let. Druhá otevřená studie s kanakinumabem hodnotila účinnost a bezpečnost u japonských pacientů s CAPS pro dobu 24 týdnů s extenzí až do 48 týdnů. Primárním cílem bylo zhodnocení podílu pacientů bez relapsů v týdnu 24, včetně pacientů u nichž byla zvýšena dávka.

V souhrnné analýze účinnosti těchto dvou studií dosáhlo 65,6% pacientů, kteří dosud nebyli léčeni kanakinumabem, kompletní odpovědi při dávce 150 mg či 2 mg/kg, zatímco 85,2% pacientů dosáhlo odpovědi při jakékoliv dávce. Z pacientů léčených dávkou 600 mg či 8 mg/kg (nebo ještě vyšší) dosáhlo kompletní odpovědi 43,8%. U pacientů ve věku 2 až <4 roky dosáhlo kompletní odpovědi menší množství (57,1%) než u starších pediatrických a dospělých pacientů. Z pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi, si 89,3% udrželo odpověď bez relapsů.

Zkušenost získaná u pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi po eskalaci dávky na 600 mg (8 mg/kg) každých 8 týdnů naznačuje, že vyšší dávka může přinést prospěch pacientům, kteří nedosáhli kompletní odpovědi nebo ji neudrželi při doporučených dávkách (150 mg či 2 mg/kg u pacientů s hmotností ≥ 15 kg a ≤ 40 kg). Zvýšená dávka byla mnohem častěji podávána pacientům ve věku 2 až <4 roky a pacientům se symptomem NOMID/CINCA v porovnání s FCAS nebo MWS.

Byla provedena 6letá observační studie vycházející z dat získaných z registrů k získání údajů o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti léčby kanakinumabem u pediatrických a dospělých pacientů s CAPS v běžné klinické praxi. Studie zahrnovala 243 pacientů s CAPS (včetně 85 pacientů do 18 let). Aktivita onemocnění byla hodnocena jako žádná nebo mírná/střední u více než 90 % pacientů při všech kontrolách ve studii od počátku sledování a medián sérologických markerů zánětu (CRP a SAA) byl v normě (<10 mg/litr) při všech kontrolách od počátku sledování. I když přibližně 22 % pacientů, kteří dostávali kanakinumab, vyžadovalo úpravu dávky, pouze malé procento pacientů (1,2 %) ukončilo léčbu kanakinumabem z důvodu nedostatečného terapeutického účinku.

Pediatrická populace

Intervenční klinická hodnocení CAPS s kanakinumabem zahrnovala celkem 80 dětských pacientů ve věku od 2 do 17 let (přibližně polovina z nich byla léčena dávkou určenou v mg/kg). Celkově se neprojevyly klinicky významné rozdíly v účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti kanakinumabu u pediatrických pacientů v porovnání s celou CAPS populací. U většiny pediatrických pacientů došlo ke zlepšení klinických příznaků a objektivních markerů zánětu (např. SAA nebo CRP).

Ke stanovení účinnosti, bezpečnosti a tolerability kanakinumabu u pediatrických CAPS pacientů ve věku ≤ 4 roky byla provedena 56-týdenní otevřená studie. Bylo hodnoceno 17 pacientů (včetně 6 pacientů mladších 2 let), kteří užívali podle hmotnosti stanovené počáteční dávky 2-8 mg/kg. Studie rovněž sledovala vliv kanakinumabu na vývoj protilátek ke standardním dětským vakcínám. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti u pacientů mladších 2 let v porovnání s pacienty staršími 2 let. U všech pacientů, kteří obdrželi standardní neživou dětskou vakcinaci (N=7), se vytvořily hladiny ochranných protilátek.

TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Účinnost a bezpečnost kanakinumabu při léčbě TRAPS, HIDS/MKD a FMF byla prokázána v jedné pivoťní studii fáze III o 4 částech (N2301) sestávajících ze tří samostatných skupin onemocnění.

- Část I: pacienti v každé skupině onemocnění ve věku od 2 let vstoupili do 12týdenní screeningové části, během které byli hodnoceni dle počátku vzplanutí onemocnění.
- Část II: pacienti na počátku vzplanutí byli randomizováni do 16týdenního, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného období léčby, během kterého dostávali každé 4 týdny buď 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 40 kg) subkutánně (s.c.) nebo placebo. Pacienti ve věku 28 dní až 2 roky mohli vstoupit přímo do otevřeného ramene části II jako nerandomizovaní pacienti (a byli vyjmuti z primární analýzy účinnosti).
- Část III: pacienti, kteří dokončili 16týdenní léčbu a byli klasifikováni jako respondéři, byli znovu randomizováni do 24týdenního dvojitě zaslepeného období vymývání léčby, během kterého dostávali každých 8 týdnů kanakinumab 150 mg (2 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 40 kg) s.c. nebo placebo.
- Část IV: všichni pacienti z části III léčení kanakinumabem byli vhodní pro vstup do 72týdenního otevřeného období prodloužení léčby.

Celkem bylo zařazeno 185 pacientů starších 28 dnů a celkem 181 pacientů starších 2 let bylo randomizováno do části II studie.

Primárním parametrem účinnosti v randomizovaném období léčby (část II) byl podíl respondérů v rámci každé skupiny onemocnění, u nichž 15. den došlo k ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění a kteří neprodělali nové vzplanutí onemocnění po zbytek 16týdenního období léčby (definováno jako úplná odpověď). Ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění bylo definováno jako dosažení Celkového hodnocení lékařem (Physician's Global Assessment – PGA) skóre aktivity onemocnění <2 („minimální nebo žádné onemocnění“) a CRP v normálním rozmezí (≤ 10 mg/l) nebo snížené o ≥ 70 % od zahájení léčby. Nové vzplanutí bylo definováno jako PGA skóre ≥ 2 („slabé, mírné nebo závažné onemocnění“) a CRP ≥ 30 mg/l. Sekundární parametry účinnosti, všechny na základě výsledků v 16. týdnu (konec části II), zahrnovaly podíl pacientů, kteří dosáhli PGA skóre <2, podíl pacientů se sérovou remisí (definováno jako CRP ≤ 10 mg/l) a podíl pacientů s normalizovanou hladinou SAA (definováno jako SAA ≤ 10 mg/l).

Kanakinumab prokázal superioritu ve srovnání s placebem v primárním parametru účinnosti ve všech třech skupinách onemocnění. Kanakinumab rovněž prokázal superioritu ve srovnání s placebem v sekundárním parametru účinnosti PGA <2 a CRP ≤ 10 mg/l ve všech třech skupinách. V 16. týdnu měl normalizovanou hladinu SAA (≤ 10 mg/l) větší podíl pacientů léčených kanakinumabem v porovnání s placebem ve všech třech skupinách se statisticky významným rozdílem pozorovaným u pacientů s TRAPS (viz tabulka 3 s výsledky studie).

Tabulka 3 Tabulkový souhrn účinnosti ve studii fáze III, pivotní, randomizované, placebem kontrolované období léčby (část II)

Studie fáze III, pivotní, randomizované, placebem kontrolované období léčby (část II)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-hodnota
Primární parametr účinnosti (aktivita onemocnění) – podíl pacientů, u nichž 15. den došlo k ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění a kteří neprodělali nové vzplanutí onemocnění po zbytek 16týdenního období léčby			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	<0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Sekundární parametry účinnosti (markery onemocnění a zánětu)			
PGA <2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	<0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reaktivní protein ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	<0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Sérový amyloid A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=počet respondérů; N=počet hodnocených pacientů			
* udává statistickou významnost (jednostranná) při hladině 0,025 podle Fisherova exaktního testu			
** udává statistickou významnost (jednostranná) při hladině 0,025 podle modelu logistické regrese s léčebnou skupinou a výchozími hodnotami PGA, CRP a SAA jako vysvětlující proměnné pro každou skupinu onemocnění			

Zvýšení dávky (up-titration)

V části II studie dostávali pacienti léčení kanakinumabem v případě přetrvávající aktivity onemocnění další dávku 150 mg /nebo 2 mg/kg u pacientů ≤ 40 kg během prvního měsíce. Tato dodatečná dávka mohla být podána již 7 dní po první dávce. Všichni pacienti se zvýšenou dávkou zůstali na zvýšené dávce 300 mg (nebo 4 mg/kg u pacientů ≤ 40 kg) každé 4 týdny.

V exploratorní analýze primárního parametru účinnosti bylo pozorováno, že u pacientů s nedostatečnou odpovědí po první dávce a zvýšením dávky na 300 mg během prvního měsíce (nebo 4 mg/kg) následně každé 4 týdny došlo k potlačení vzplanutí, redukci aktivity onemocnění a k normalizaci hladin CRP a SAA.

Pediatrická populace

Do studie byli zařazeni dva pacienti s HIDS/MKD ve věku 28 dní až 2 roky, kteří užívali kanakinumab. U jednoho pacienta došlo k ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění do 15. dne po podání jednotlivé dávky kanakinumabu 2 mg/kg, ale léčba byla přerušena po této první dávce kvůli závažným nežádoucím účinkům (pancytopenie a selhání jater). Tento pacient vstupoval do studie s anamnézou imunitní trombocytopenické purpury a ve stavu s aktivní abnormální funkcí jater. Druhý pacient obdržel počáteční dávku kanakinumabu 2 mg/kg a dodatečnou dávku 2 mg/kg ve 3. týdnu a dávka byla následně zvýšena v 5. týdnu na dávku 4 mg/kg podávanou každé 4 týdny až do konce části II studie. Ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění bylo dosaženo do 5. týdne a pacient do konce části II studie (16. týden) neprodělal nové vzplanutí onemocnění.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

SJIA

Účinnost kanakinumabu v léčbě aktivní SJIA byla hodnocena ve dvou pivotních studiích fáze III (G2305 a G2301). Zařazení pacienti byli ve věku 2 až 20 let (průměrný věk 8,5 roku a průměrná doba trvání nemoci před zahájením léčby 3,5 roku) s aktivní chorobou definovanou jako dva a více kloubů s aktivní artritidou, s horečkou a zvýšeným CRP.

Studie G2305

Studie G2305 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, 4týdenní studie hodnotící krátkodobou účinnost kanakinumabu u 84 pacientů randomizovaných mezi dávku 4 mg/kg (až do 300 mg) kanakinumabu a placebo. Primárním cílem byl podíl pacientů v den 15, kteří dosáhli nejméně 30% zlepšení v pediatrickém kritériu odpovědi dle American College of Rheumatology (ACR) adaptovaném zahrnutím absence horečky. Léčba kanakinumabem zlepšila všechna pediatrická skóre odpovědi dle ACR v porovnání s placebem ve dnech 15 a 29 (Tabulka 4).

Tabulka 4 Pediatrická odpověď dle ACR a stav choroby ve dnech 15 a 29

	Den 15		Den 29	
	Kanakinumab N=43	Placebo N=41	Kanakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Inaktivní choroba	33%	0%	30%	0%
Rozdíl v léčbě u všech skóre dle ACR byl statisticky významný ($p \leq 0,0001$)				

Výsledky komponent adaptovaného pediatrického kritéria dle ACR, které zahrnovalo systémové a artritické komponenty, byly konzistentní s celkovou odpovědí dle ACR. V den 15 činil medián změny od hodnot před léčbou v počtu kloubů s aktivní artritidou a omezeným rozsahem hybnosti -67% a -73% u kanakinumabu (N=43), v porovnání s mediánem změny 0% a 0% u placeba (N=41). Průměrná změna ve skóre bolesti hodnocené pacientem (0-100 mm vizuální analogové škály) v den 15 byla -50,0 mm u kanakinumabu (N=43), v porovnání s +4,5 mm u placeba (N=25). Průměrná změna ve skóre bolesti u pacientů léčených kanakinumabem byla konzistentní v den 29.

Studie G2301

Studie G2301 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie prevence vzplanutí při léčbě kanakinumabem. Studie se skládala ze dvou částí se dvěma nezávislými cílovými parametry (úspěšné snížení dávky steroidů a čas do vzplanutí). V části I (otevřená) bylo zařazeno 177 pacientů, kteří dostával 4 mg/kg (až do 300 mg) kanakinumabu každé 4 týdny až do 32 týdnů. Pacienti v části II (dvojitě zaslepená) dostávali buď kanakinumab 4 mg/kg nebo placebo každé 4 týdny až do 37 případů vzplanutí.

Snižování dávky kortikosteroidů:

Z celkového množství 128 pacientů, kteří se účastnili části I s užíváním kortikosteroidů, se 92 pokusilo o snížení dávky kortikosteroidů. Padesát sedm (62%) z 92 pacientů, kteří se pokusili o snížení, bylo schopno úspěšně snížit dávku kortikosteroidů a 42 (46%) kortikosteroidy zcela vysadilo.

Doba do vzplanutí:

Pacienti užívající kanakinumab v části II měli o 64% snížené riziko vzplanutí v porovnání se skupinou na placebo (hazard ratio 0,36; 95% CI: 0,17 – 0,75; p=0,0032). U šedesáti tří ze 100 pacientů, kteří vstoupili do části II, nedošlo ke vzplanutí po dobu sledování (až do maxima 80 týdnů), nezávisle na zařazení do skupiny s placebem nebo kanakinumabem.

Výsledky studií G2305 a G2301 s ohledem na zdravotní stav a kvalitu života

Léčba kanakinumabem znamenala klinicky relevantní zlepšení fyzických funkcí a kvality života pacientů. Ve studii G2305 činilo průměrné zlepšení Childhood Health Assessment Questionnaire Least Squares 0,69 u kanakinumabu v porovnání s placebem, což představuje 3,6násobek minimálního klinicky významného rozdílu 0,19 (p=0,0002). Medián zlepšení z hodnot před léčbou do konce části I studie G2301 činil 0,88 (79%). Statisticky významné zlepšení Child Health Questionnaire-PF50 skóre bylo hlášeno u kanakinumabu v porovnání s placebem ve studii G2305 (fyzický stav p=0,0012; psychosociální pohoda p=0,0017).

Sdružená analýza bezpečnosti

Údaje z prvních 12 týdnů léčby kanakinumabem ze studií G2305, G2301 a pokračovací studie byly sdruženy kvůli hodnocení zachování účinnosti. Tato data prokázala podobné zlepšení adaptovaného pediatrického ACR skóre od základních hodnot do týdne 12 a jejich komponent v porovnání s těmi pozorovanými v placebem kontrolované studii (G2305). V týdnu 12 byly adaptované pediatrické odpovědi ACR30, 50, 70, 90 a 100: 70%, 69%, 61%, 49% a 30% a 28% pacientů mělo inaktivní chorobu (N=178).

Důkazy z klinických studií, jakkoli omezené, naznačují, že pacienti neodpovídající na léčbu tocilizumabem nebo anakinrou mohou odpovídat na léčbu kanakinumabem.

Studie G2301E1

Účinnost pozorovaná ve studiích G2305 a G2301 zůstala zachována v otevřené dlouhodobé pokračovací studii G2301E1. Z 270 pacientů se SJIA ve studii bylo 147 pacientů léčeno kanakinumabem ve studiích G2305 nebo G2301 (kohorta I) a 123 pacientů byli kanakinumabem naivní pacienti (kohorta II). Medián doby trvání léčby byl u pacientů v kohortě I 3,2 roku (až 5,2 roku) a u pacientů v kohortě II 1,8 roku (až 2,8 roku). V prodloužené studii dostávali všichni pacienti kanakinumab 4 mg/kg (až do maxima 300 mg) každé 4 týdny. V obou skupinách pacientů, kteří byli dobře kontrolovanými respondéry (retrospektivně definovanými adaptovanou pediatrickou odpovědí ACR \geq 90) a kteří nevyžadovali souběžný kortikosteroid, bylo povoleno snížit dávku kanakinumabu na 2 mg/kg každé 4 týdny (62/270; 23 %).

Studie G2306

Studie G2306 byla otevřená studie, která hodnotila zachování léčebné odpovědi po snížení dávky kanakinumabu (2 mg/kg každé 4 týdny) nebo při prodloužení intervalu mezi dávkami (4 mg/kg každých 8 týdnů) u pacientů se SJIA, kteří užívali Ilaris 4 mg/kg každé 4 týdny. Sedmdesát pět pacientů ve věku 2 roky až 22 let, u kterých se onemocnění udrželo v neaktivním stavu po alespoň 6 po sobě jdoucích měsících (klinická remise) na monoterapii kanakinumabem, včetně pacientů, u kterých byl zachován neaktivní stav nemoci při přerušení současně podávaných kortikosteroidů a/nebo metotrexátu užívaného po alespoň 4 týdny, bylo randomizováno do ramene s kanakinumabem 2 mg/kg každé 4 týdny (n=38) nebo s kanakinumabem 4 mg/kg každých 8 týdnů (n=37).

Po 24 týdnech byl u 71 % (27/38) pacientů, kteří dostávali sníženou dávku (2 mg/kg každé 4 týdny) a 84 % (31/37) pacientů, kteří dostávali dávky v prodlouženém intervalu (4 mg/kg každých 8 týdnů) zachován neaktivní stav nemoci po dobu 6 měsíců. Z pacientů v klinické remisi, kteří pokračovali v dalším snižování dávky (1 mg/kg každé 4 týdny) nebo v dalším prodloužování intervalu mezi dávkami (4 mg/kg každých 12 týdnů) byl u 93 % (26/28) pacientů a 91 % (30/33) pacientů, v uvedeném pořadí, zachován neaktivní stav nemoci po dobu 6 měsíců. Pacientům, u kterých byl zachován neaktivní stav nemoci po dobu dalších 6 měsíců při tomto nejnižším dávkovacím režimu, bylo povoleno kanakinumab vysadit. Celkově u 33 % (25/75) pacientů randomizovaných do ramene se sníženou dávkou nebo do ramene s prodlouženým intervalem mezi dávkami bylo možné ukončit léčbu kanakinumabem a byl u nich zachován neaktivní stav nemoci po dobu 6 měsíců. Poměr nežádoucích příhod v obou léčebných ramenech byl podobný poměru nežádoucích příhod pozorovanému u pacientů léčených kanakinumabem 4 mg/kg každé 4 týdny.

AOSD

Účinnost kanakinumabu 4 mg/kg (až do maxima 300 mg) podávaného každé 4 týdny u pacientů s AOSD v randomizované, dvojité slepé placebem kontrolované studii u 36 pacientů (ve věku 22 až 70 let) byla srovnatelná s účinností pozorovanou u pacientů se SJIA. Ve studii GDE01T vykázal vyšší podíl pacientů (12/18, 66,7 %) ve skupině s kanakinumabem než ve skupině s placebem (7/17, 41,2 %) oproti základnímu Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) > 1,2 ve 12. týdnu, který nedosáhl statistické významnosti (poměr šancí 2,86, rozdíl v léčbě [%] 25,49 [95% CI: 9,43, 55,80]). Ve 4. týdnu již 7 z 18 pacientů (38,9 %) léčených kanakinumabem dosáhlo remise DAS28-ESR oproti 2 ze 17 pacientů (11,8 %) na placebo. Tyto údaje jsou v souladu s výsledky sdružené analýzy účinnosti 418 pacientů se SJIA, která ukázala, že účinnost kanakinumabu v podskupině pacientů se SJIA ve věku 16 až <20 let (n=34) byla konzistentní s účinností pozorovanou u pacientů mladších než 16 let (n=384).

Dnavá artritida

Účinnost kanakinumabu v léčbě akutních záchvatů dnavé artritidy byla demonstrována ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s častými záchvaty dnavé artritidy (≥ 3 záchvaty během předchozích 12 měsíců), kteří nemohli užívat NSA nebo kolchicin (z důvodu kontraindikace, nesnášenlivosti nebo nedostatečné účinnosti). Studie byly 12-týdenní následované 12-týdenní extenzí s dvojitým zaslepením. Celkem 225 pacientů bylo léčeno kanakinumabem 150 mg subkutánně a 229 pacientů bylo léčeno triamcinolon acetonidem (TA) 40 mg intramuskulárně na začátku studie, poté po novém záchvatu. Průměrný počet záchvatů dnavé artritidy v předchozích 12 měsících byl 6,5. Přes 85% pacientů mělo komorbiditu, včetně hypertenze (60%), diabetu (15%), ischemické choroby srdeční (12%) a chronického onemocnění ledvin stupně ≥ 3 (25%). U přibližně jedné třetiny pacientů (76 [33,8%] ve skupině léčené kanakinumabem a 84 [36,7%] ve skupině léčené triamcinolon-acetonidem) byla doložena nemožnost (intolerance, kontraindikace nebo nedostatečná odpověď) užívat současně NSA a kolchicin. Současná léčba s ULT byla při zahájení hlášena u 42% pacientů.

Primárními cíli byly: (i) intenzita bolesti při dnavé artritidě (vizuální analogová škála, VAS) 72 hodin po podání dávky, a (ii) doba do prvního dalšího záchvatu dnavé artritidy.

U celé studijní populace byla intenzita bolesti statisticky významně nižší u kanakinumabu 150 mg v porovnání s triamcinolon acetonidem po 72 hodinách. Kanakinumab rovněž snižoval riziko následných záchvatů (viz Tabulka 5).

Účinnost u pacientů neschopných užívat NSA a kolchicin a s vhodnou ULT, selhávající ULT nebo s kontraindikací ULT (N=101) byly konzistentní s celou studijní populací se statisticky významným rozdílem v intenzitě bolesti po 72 hodinách v porovnání s triamcinolon acetonidem (-10,2 mm, p=0,0208) a v redukci rizika následných záchvatů (Hazard ratio 0,39, p=0,0047 po 24 týdnech).

Účinnost u více vymezené podskupiny současných uživatelů ULT (N=62) je uvedena v Tabulce 5. Léčba kanakinumabem vyvolala snížení bolesti a redukovala riziko následných záchvatů u pacientů léčených ULT a neschopných užívat současně NSA a kolchicin, ačkoliv pozorované rozdíly v léčbě v porovnání s triamcinolon acetonidem byly méně výrazné než u celé studijní populace.

Tabulka 5 Účinnost u celé studijní populace a u podskupiny pacientů současně léčených ULT a neschopných užívat současně NSA a kolchicin

Účinnost	Celá studijní populace; N=454	Neschopní užívat současně NSA a kolchicin; léčba ULT N=62
Léčba záchvatů dnavé artritidy měřená intenzitou bolesti (VAS) po 72 h		
LS průměrný rozdíl oproti triamcinolon acetonidu	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
1-stranná hodnota p	p < 0,0001*	p=0,2798
Redukce rizika následných záchvatů dnavé artritidy měřené dobou k novému vzplanutí (24 týdnů)		
Hazard ratio oproti triamcinolon acetonidu	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
1-stranná hodnota p	p < 0,0001*	p=0,2337
* signifikantní hodnota p ≤ 0,025		

Hodnocení bezpečnosti ukázalo zvýšenou četnost nežádoucích příhod u kanakinumabu v porovnání s triamcinolon acetonidem, se 66% oproti 53% pacientů hlásících jakoukoli nežádoucí příhodu a 20% oproti 10% pacientů hlásících nežádoucí příhodu charakteru infekce během 24 týdnů.

Starší pacienti

Celkově byl profil kanakinumabu ohledně účinnosti, bezpečnosti a tolerance u starších pacientů ≥65 let věku srovnatelný s pacienty <65 let věku.

Pacienti s léčbou snižující hladinu urátů (ULT)

V klinických studiích byl kanakinumab bezpečně podáván s ULT. V celé studijní populaci měli pacienti léčení ULT méně výrazné rozdíly v redukci bolesti a redukci rizika následných záchvatů dnavé artritidy v porovnání s pacienty bez léčby ULT.

Imunogenita

Protilátky proti kanakinumabu byly pozorovány u přibližně 1,5%, 3% a 2% pacientů léčených kanakinumabem pro CAPS, SJIA, respektive dnovou artritidu. Nebyly detekovány neutralizující protilátky. Nebyla pozorována korelace mezi vznikem protilátek a klinickou odpovědí nebo výskytem nežádoucích účinků.

Žádné protilátky proti kanakinumabu nebyly pozorovány u pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMF po 16týdenní léčbě dávkami 150 mg a 300 mg.

Pediatrická populace

Držitel rozhodnutí o registraci dokončil čtyři plány pediatrického výzkumu pro kanakinumab (pro CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD a TRAPS). Tento souhrn údajů o přípravku byl aktualizován a zahrnuje výsledky studií s kanakinumabem u pediatrické populace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kanakinumabem u všech podskupin pediatrické populace u dnavé artritidy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

CAPS

Absorpce

Maximálních sérových koncentrací kanakinumabu (C_{max}) bylo dosaženo přibližně 7 dní po jednotlivém podkožním podání 150 mg dospělým pacientům s CAPS. Průměrný terminální poločas byl 26 dní. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{inf} po jednorázovém podkožním podání 150 mg u typického dospělého pacienta s CAPS (70 kg) byly 15,9 $\mu\text{g/ml}$ a 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Absolutní biologická dostupnost podkožně podaného kanakinumabu byla odhadnuta na 66%. Parametry expozice (jako je AUC a C_{max}) rostly v závislosti na dávce v dávkovém rozmezí 0,30 až 10,0 mg/kg podávaném v intravenózní infúzi nebo 150 až 600 mg ve formě subkutánní injekce. Predikované hodnoty expozice v ustáleném stavu ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) po subkutánním podání 150 mg (nebo 2 mg/kg) každých 8 týdnů byly mírně zvýšené u hmotnostní kategorie 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) v porovnání s hmotnostními kategoriemi <40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) a >70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Očekávaný poměr akumulace byl 1,3násobný po 6 měsících subkutánního podávání 150 mg kanakinumabu každých 8 týdnů.

Distribuce

Kanakinumab se váže na sérový IL-1 beta. Distribuční objem (V_{ss}) kanakinumabu se mění v závislosti na tělesné hmotnosti. Distribuční objem byl odhadnut na 6,2 litru u pacienta s CAPS s tělesnou hmotností 70 kg.

Eliminace

Zdánlivá clearance (CL/F) se zvyšuje s tělesnou hmotností. Clearance byla odhadnuta na 0,17 l/den u CAPS pacienta s hmotností 70 kg a 0,11 l/den u pacienta se SJIA a hmotností 33 kg. Po korekci na tělesnou hmotnost nebyly pozorovány žádné klinicky signifikantní rozdíly ve farmakokinetice kanakinumabu u pacientů s CAPS a SJIA.

Známky zrychlené clearance nebo na čase závislé změny farmakokinetických vlastností kanakinumabu po opakovaném podávání nebyly pozorovány. Po korekci na tělesnou hmotnost nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví či věku.

TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Biologická dostupnost u pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMA nebyla samostatně stanovena. Zřejmá clearance (CL/F) u populace s TRAPS, HIDS/MKD a FMF při tělesné hmotnosti 55 kg (0,14 l/d) byla srovnatelná s populací s CAPS při tělesné hmotnosti 70 kg (0,17 l/d). Zřejmý distribuční objem (V/F) byl 4,96 l při tělesné hmotnosti 55 kg.

Po opakovaném subkutánním podání 150 mg každé 4 týdny byla očekávaná minimální koncentrace v 16.týdnu (C_{min}) $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. Očekávaný ustálený stav AUC_{tau} byl $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Biologická dostupnost u pacientů se SJIA nebyla stanovena. Zdánlivá clearance na kilogram tělesné hmotnosti (CL/F na kg) byla srovnatelná u populace CAPS i SJIA (0,004 l/den na kg). Zdánlivý distribuční objem na kilogram tělesné hmotnosti (V/F na kg) byl 0,14 l/kg. Skrovné údaje o farmakokinetice (PK) u pacientů s AOSD naznačují podobnou PK kanakinumabu v porovnání se SJIA a jinými populacemi pacientů.

Po opakovaném podání dávky 4 mg/kg každé 4 týdny byl poměr akumulace kanakinumabu u pacientů se SJIA 1,6násobný. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 110 dnech. Celkový odhadnutý průměr (\pm SD) pro $C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$ a $AUC_{,ss4w}$ činil 14,7 \pm 8,8 μ g/ml, 36,5 \pm 14,9 μ g/ml a 696,1 \pm 326,5 μ g*d/ml.

AUC byla 692, 615, 707 a 742 μ g*d/ml pro věkové skupiny 2-3, 4-5, 6-11 a 12-19 let. Při stratifikaci skupin podle tělesné hmotnosti byl pozorován nižší (30-40%) medián expozice u $C_{\min,ss}$ (11,4 vs 19 μ g/ml) a AUC_{ss} (594 vs 880 μ g*d/ml) u nižší hmotnostní kategorie (\leq 40 kg) v porovnání s vyšší hmotnostní kategorií (> 40 kg).

Podle modelové farmakokinetické analýzy byla farmakokinetika kanakinumabu u mladých dospělých pacientů ve věku od 16 do 20 let se SJIA obdobná jako u pacientů ve věku do 16 let. Vyčíslená expozice kanakinumabu v ustáleném stavu při dávce 4 mg/kg (maximálně 300 mg) u pacientů starších 20 let byla srovnatelná s pacienty se SJIA ve věku do 20 let.

Populace s dnovou artritidou

Biologická dostupnost u pacientů s dnovou artritidou nebyla samostatně stanovena. Zdánlivá clearance na kilogram tělesné hmotnosti (CL/F na kg) byla u populace s dnou a CAPS srovnatelná (0,004 l/d/kg). Průměrná expozice u typického pacienta s dnovou artritidou (93 kg) po jednorázovém podkožním podání dávky 150 mg (C_{\max} : 10,8 μ g/ml a AUC_{inf} : 495 μ g*d/ml) byla nižší než u typického 70 kg pacienta s CAPS (15,9 μ g/ml a 708 μ g*d/ml). Tento nález je konzistentní s pozorovaným nárůstem CL/F s tělesnou hmotností.

Očekávaný poměr akumulace byl 1,1násobný po 6 měsících subkutánního podávání 150 mg kanakinumabu každých 12 týdnů.

Pediatrická populace

Maximálních koncentrací kanakinumabu bylo dosaženo mezi 2 a 7 dny (T_{\max}) po jednorázovém podkožním podání 150 mg nebo 2 mg/kg kanakinumabu pediatrickým pacientům ve věku 4 roky a starším. Terminální poločas se pohyboval od 22,9 do 25,7 dnů, podobně jako farmakokinetické vlastnosti pozorované u dospělých. Na základě analýzy farmakokinetického modelu populace bylo zjištěno, že farmakokinetika kanakinumabu u dětí ve věku 2 až <4 roky byla podobná jako u pacientů ve věku 4 let a starších. Očekávalo se, že rychlost absorpce po subkutánním podání bude s věkem klesat a bude vyšší u mladších subjektů. V souladu s tímto předpokladem byl T_{\max} nižší (3,6 dne) u mladších pacientů se SJIA (2-3 roky) v porovnání se staršími pacienty se SJIA s (12-19 let; T_{\max} 6 dní). Biologická dostupnost (AUC_{ss}) nebyla ovlivněna.

Další farmakokinetická analýza ukázala, že farmakokinetika kanakinumabu u 6 pediatrických CAPS pacientů mladších 2 let byla podobná farmakokinetice u pediatrických pacientů ve věku 2-4 let. Na základě analýzy farmakokinetického modelování populace byly očekávané expozice po dávce 2 mg/kg srovnatelné napříč pediatrickými věkovými skupinami s CAPS, byly však přibližně o 40% nižší u pediatrických pacientů s velmi nízkou tělesnou hmotností (např. 10 kg) než u dospělých pacientů (dávka 150 mg). To je v souladu s pozorovanou vyšší expozicí u pacientů s CAPS ve skupinách s vyšší tělesnou hmotností.

U TRAPS, HIDS/MKD a FMF byly parametry expozice (minimální koncentrace) po subkutánním podání kanakinumabu 2 mg/kg každé 4 týdny srovnatelné napříč věkovými skupinami od 2 do <20 let.

Farmakokinetické vlastnosti jsou podobné u CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a SJIA pediatrické populace.

Starší pacienti

Mezi farmakokinetickými parametry odvozenými od clearance nebo distribučního objemu u starších pacientů a dospělých <65 let věku nebyl pozorován rozdíl.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií zkřížené reaktivity, toxicity po opakovaném podávání, imunotoxicity, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Formální studie kancerogenicity nebyly s kanakinumabem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci by měl být z mikrobiologického hlediska přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba uchování a podmínky před použitím jsou na zodpovědnosti uživatele a neměly by být za normálních okolností delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek pro přípravu injekčního roztoku v lahvičce (sklo typu I) se zátkou (potahovaná chlorbutylová guma) a odtrhacím víčkem (hliník).

Balení obsahuje 1 lahvičku nebo vícečetná balení obsahují 4 (4x1) lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Ilaris 150 mg, prášek pro injekční roztok, je dodáván v jednorázově použitelné lahvičce pro jednoho pacienta.

Návod k rekonstituci

Za použití aseptické techniky rekonstituujte každou lahvičku kanakinumabu při pokojové teplotě (obvykle 15 °C až 25 °C) pomalým vstříknutím 1 ml vody na injekci 1ml stříkačkou a 18G x 2 palce (50 mm) jehlou. Pomalu kroužte lahvičkou v úhlu přibližně 45 ° po cca 1 minutu, a poté nechejte asi 5 minut stát. Následně opatrně desetkrát otočte lahvičku dnem vzhůru a zase zpět. Pokud je to možné, nedotýkejte se prsty gumové zátky. Nechte stát při pokojové teplotě přibližně 15 minut, aby vznikl čirý až opalescentní roztok. Netřepejte. Nepoužívejte přípravek, pokud jsou v roztoku přítomny částice.

Poklepejte na bok ampulky, abyste odstranili případný zbytek tekutiny ze zátky. Roztok by měl být prostý viditelných částic a čirý až opalescentní. Roztok by měl být bezbarvý nebo může mít slabě hnědožlutý nádech. Pokud má roztok zřetelně hnědé zbarvení, nesmí být použit. Pokud není roztok použit okamžitě po rekonstituci, měl by být uložen při 2 °C až 8 °C a použit do 24 hodin.

Návod k podání

Pečlivě natáhněte požadovaný objem v závislosti na dávce, která má být podána (0,1 ml až 1 ml) a aplikujte do podkoží za použití jehly 27G x 0,5 palce (13 mm).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/564/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 6. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ilaris 150 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje canakinumabum* 150 mg.

Jeden ml roztoku obsahuje canakinumabum 150 mg.

* humánní monoklonální protilátka vytvořená rekombinantní DNA technologií v myších myelomech Sp2/0

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je čirý až opalescentní, bezbarvý až slabě hnědožlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Syndromy periodických horeček

Ilaris je indikován k léčbě následujících autoinflamatorních syndromů periodických horeček u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let:

Kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS)

Přípravek Ilaris je indikován k léčbě kryopyrin-asociovaných periodických syndromů (CAPS), včetně:

- Muckle-Wellsova syndromu (MWS);
- multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) / chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA);
- těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem indukovanou kopřivku.

Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS)

Ilaris je indikován k léčbě periodického syndromu asociovaného s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TNF) (TRAPS).

Syndrom hyperimmunoglobulinemie D (HIDS) / deficit mevalonátkinázy (MKD)

Ilaris je indikován k léčbě syndromu hyperimmunoglobulinemie D (HIDS) / deficitu mevalonátkinázy (MKD).

Familiární středomořská horečka (FMF)

Ilaris je indikován k léčbě familiární středomořské horečky (FMF). Ilaris případně může být podáván v kombinaci s kolchicinem.

Ilaris je také indikován k léčbě následujících onemocnění:

Stillova choroba

Přípravek Ilaris je indikován k léčbě aktivní Stillovy choroby, včetně Stillovy choroby se začátkem v dospělém věku (AOSD, adult-onset Still's disease) a systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA) u pacientů od 2 let, kteří adekvátně neodpověděli na předchozí léčbu nesteroidními antirevmatiky (NSA) a systémovými kortikosteroidy. Přípravek Ilaris může být podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem.

Dnavá artritida

Přípravek Ilaris je indikován k symptomatické léčbě dospělých pacientů s častými záchvaty dnavé artritidy (nejméně 3 záchvaty během předchozích 12 měsíců) u nichž jsou nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSA) a kolchicin kontraindikovány, nejsou tolerovány nebo neposkytují odpovídající léčebnou odpověď, a u nichž není vhodné opakované podávání kortikosteroidů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

U CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a Stillovy choroby má být léčba zahájena a vedena specialistou se zkušeností s diagnostikou a léčbou v relevantní indikaci.

U dnavé artritidy musí mít lékař zkušenost s použitím biologické léčby a přípravek Ilaris musí aplikovat odborný zdravotnický pracovník.

Dávkování

CAPS: Dospělí, dospívající a děti od 2 let

Doporučená počáteční dávka kanakinumabu u pacientů se syndromem CAPS je:

Dospělí, dospívající a děti od 4 let:

- 150 mg u pacientů s tělesnou hmotností >40 kg
- 2 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 15 kg a ≤ 40 kg
- 4 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností $\geq 7,5$ kg a < 15 kg

Děti od 2 do 4 let:

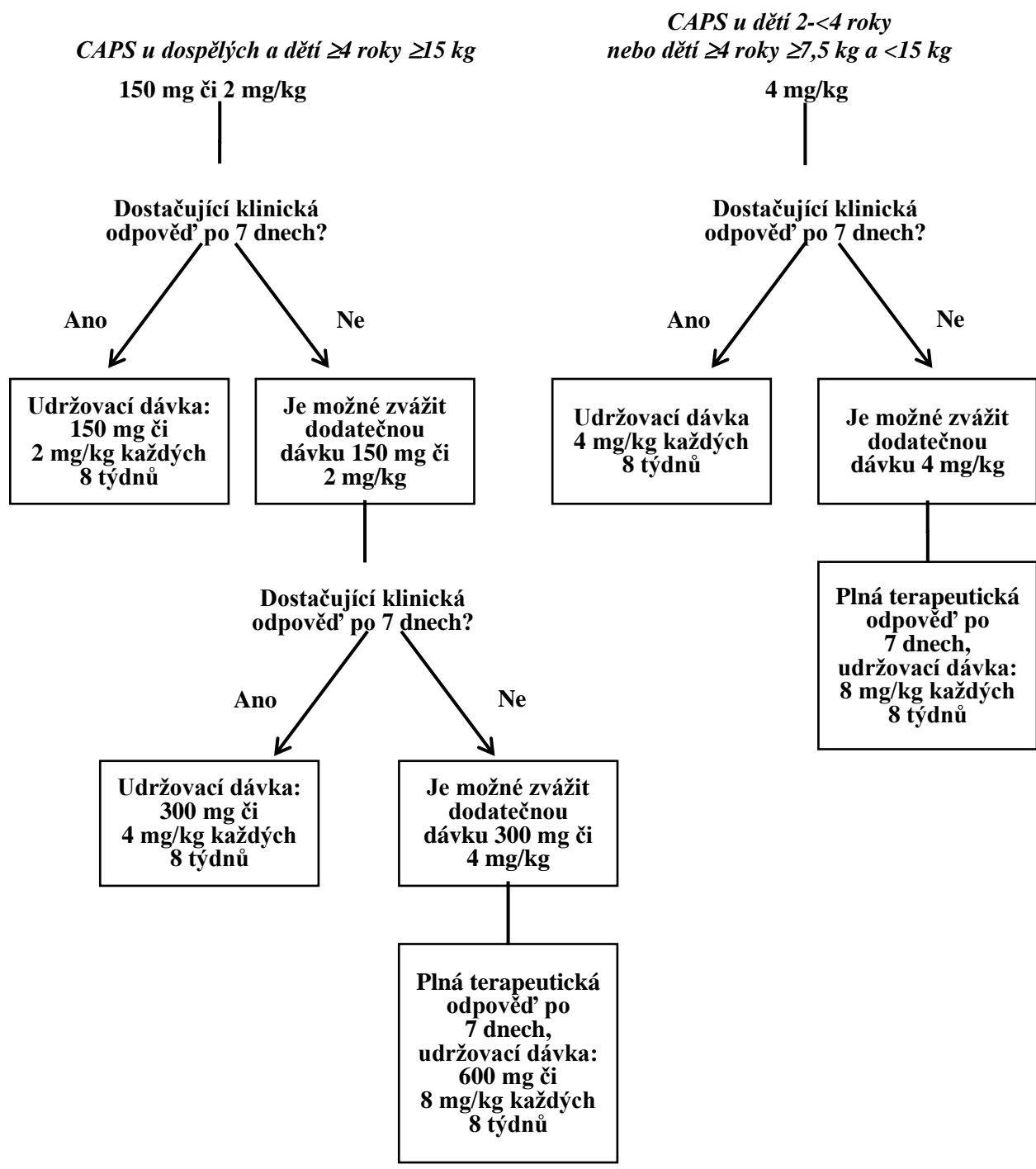
- 4 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností $\geq 7,5$ kg

Dávka se podává jednou za osm týdnů jako jednorázová podkožní injekce.

Pokud není u pacientů s počáteční dávkou 150 mg či 2 mg/kg dosaženo dostačující klinické odpovědi (odstranění vyrážky a jiných generalizovaných zánětlivých příznaků) po 7 dnech od zahájení léčby kanakinumabem, je možné zvážit podání druhé dávky 150 mg či 2 mg/kg. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, má být udržován intenzifikovaný dávkovací režim 300 mg či 4 mg/kg každých 8 týdnů. Pokud není dosaženo dostačující klinické odpovědi po 7 dnech od tohoto zvýšení dávky, je možné zvážit podání třetí dávky 300 mg či 4 mg/kg. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, je nutné zvážit na základě individuálního klinického zhodnocení pokračování v intenzifikovaném dávkovacím režimu 600 mg či 8 mg/kg každých 8 týdnů.

Pokud není u pacientů s počáteční dávkou 4 mg/kg dosaženo dostačující klinické odpovědi po 7 dnech od zahájení léčby, je možné zvážit podání druhé dávky 4 mg/kg. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, je nutné zvážit na základě individuálního klinického zhodnocení pokračování intenzifikovaného dávkovacího režimu 8 mg/kg každých 8 týdnů.

Klinické zkušenosti s dávkovacím režimem v intervalu kratším než 4 týdny nebo s dávkami nad 600 mg či 8 mg/kg jsou omezené.



TRAPS, HIDS/MKD a FMF: dospělí, dospívající a děti od 2 let

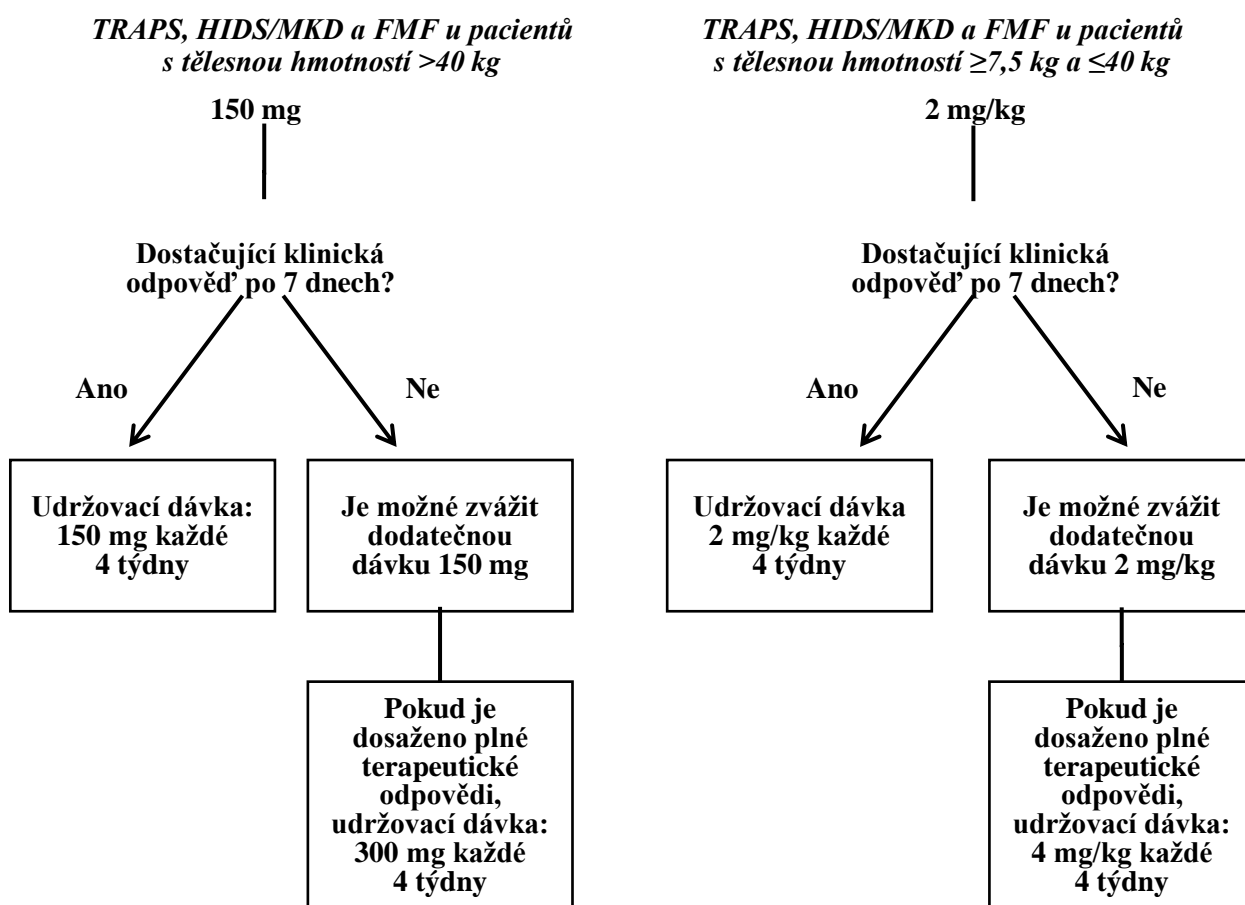
Doporučená počáteční dávka kanakinumabu u pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMF je:

- 150 mg u pacientů s tělesnou hmotností >40 kg
- 2 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností $\geq 7,5$ kg a ≤ 40 kg

Dávka se podává jednou za čtyři týdny jako jednorázová podkožní injekce.

Pokud není dosaženo dostačující klinické odpovědi po 7 dnech od zahájení léčby, je možné zvážit podání druhé dávky 150 mg nebo 2 mg/kg kanakinumabu. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, má být udržován intenzifikovaný dávkovací režim 300 mg (nebo 4 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 40 kg) každé 4 týdny.

Pokračování v léčbě kanakinumabem u pacientů bez klinického zlepšení má být ošetřujícím lékařem přehodnoceno.



Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Doporučená dávka kanakinumabu u pacientů se Stillovou chorobou a tělesnou hmotností $\geq 7,5$ kg je 4 mg/kg (až do maximální dávky 300 mg) podávané jednou za čtyři týdny jako podkožní injekce. Ošetřující lékař musí zvážit pokračování v léčbě kanakinumabem u pacientů bez zlepšení klinického stavu.

Dnavá artritida

Je nutné zahájit nebo optimalizovat řízení hyperurikemie za pomoci vhodné léčby snižující hladinu urátů (ULT). Kanakinumab se používá k zvládnutí záchvatů dnavé artritidy jako terapie on-demand.

Doporučená dávka kanakinumabu u dospělých pacientů s dnavou artritidou je 150 mg podaných podkožně v jedné dávce během záchvatu. Kanakinumab musí být podán co nejdříve po nástupu záchvatu dnavé artritidy.

Pacienti, kteří neodpovídají na zahajovací léčbu, nesmí být kanakinumabem léčeni opakovaně. U pacientů s terapeutickou odpovědí vyžadujících opakovanou léčbu musí před podáním další dávky uběhnout nejméně 12 týdnů (viz bod 5.2).

Speciální populace

Pediatrická populace

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Bezpečnost a účinnost kanakinumabu u CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF pacientů do 2 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

SJIA

Bezpečnost a účinnost kanakinumabu u SJIA pacientů do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Dnavá artritida

Neexistuje žádné relevantní použití kanakinumabu u pediatrické populace v indikaci dnavá artritida.

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

Jaterní poškození

Kanakinumab nebyl studován u pacientů s jaterním poškozením. Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Ledvinné poškození

U pacientů s poškozenou funkcí ledvin není potřeba upravovat dávkování. Nicméně klinické zkušenosti s léčbou těchto pacientů jsou omezené.

Způsob podání

K subkutánnímu podání.

Vhodná místa pro aplikaci jsou: horní část stehna, břicho, horní část paže nebo hýždě. Při každé aplikaci se doporučuje zvolit jiné místo vpichu, aby se předešlo bolesti. Je třeba vyhnout se místům s porušenou kůží, místům s pohmožděním nebo s vyrážkou. Je třeba vyhnout se aplikaci injekce do jizvy, protože to může vést k nedostatečné účinnosti kanakinumabu.

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití jako jedna dávka pro jednoho pacienta.

Po řádném proškolení ve správné injekční technice mohou pacienti nebo jejich opatrovníci kanakinumab aplikovat, pokud jejich lékař usoudí, že je to vhodné, a je zároveň zajištěn odpovídající lékařský dohled (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Léčba kanakinumabem je spojena se zvýšenou incidencí závažných infekcí. Pacienti proto mají být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky infekcí během a po léčbě kanakinumabem. Lékaři by měli být opatrní při podávání kanakinumabu pacientům s infekcemi, anamnézou opakovaných infekcí či chorobami, které je činí náchylnými k infekcím.

Léčba CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a Stillovy choroby (SJIA a AOSD)

Léčba kanakinumabem nemá být zahájena nebo se nemá v léčbě pokračovat u pacientů se závažnými infekcemi vyžadujícími lékařský zásah.

Léčba dnave artritidy

Kanakinumab nesmí být podáván během aktivní infekce.

Současné použití kanakinumabu a inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) se nedoporučuje, protože se tak může zvýšit riziko závažných infekcí (viz bod 4.5).

Během léčby kanakinumabem byly hlášeny izolované případy nezvyklých nebo oportunních infekcí (včetně aspergilózy, atypické mykobakteriální infekce, herpes zoster). Příčinnou souvislost mezi kanakinumabem a těmito infekcemi nelze vyloučit.

Tuberkulózní screening

U přibližně 12% pacientů se syndromem CAPS testovaných v klinických hodnoceních tuberkulinovým kožním testem PPD (purifikovaný proteinový derivát) byl zaznamenán pozitivní výsledek testu během léčby kanakinumabem bez klinického průkazu latentní či aktivní infekce tuberkulózu.

Není známo, zda užití inhibitorů interleukinu-1 (IL-1) jako je kanakinumab zvyšuje riziko reaktivace tuberkulózy. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a latentní infekci tuberkulózy. Zvláště u starších pacientů musí toto vyšetření zahrnovat detailní anamnézu. U všech pacientů je nutné provést vhodné screeningové testy (např. tuberkulinový kožní test, obsah interferonu gama nebo rentgen hrudníku, mohou se uplatnit lokální doporučení). Pacienti musí být pečlivě sledováni kvůli známkám a příznakům tuberkulózy během a po léčbě kanakinumabem. Všichni pacienti musí být instruováni, aby vyhledali lékaře, pokud se během léčby kanakinumabem objeví známky nebo příznaky tuberkulózy (např. přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, subfebrilie). V případě konverze z negativního na pozitivní tuberkulinový kožní test, obzvláště u pacientů s vysokým rizikem, mají být zváženy alternativní metody screeningu na tuberkulózu.

Neutropenie a leukopenie

Neutropenie (absolutní počet neutrofilů [ANC]<1,5 x 10⁹/l) a leukopenie byly pozorovány u léčivých přípravků inhibujících IL-1, včetně kanakinumabu. Léčba kanakinumabem nemá být u pacientů s neutropenií nebo leukopenií zahájována. Doporučuje se vyhodnotit počet bílých krvinek (WBC) včetně neutrofilů před zahájením léčby a opět po jednom až dvou měsících. U chronické nebo opakované léčby se rovněž doporučuje vyhodnocovat WBC periodicky během léčby. Pokud se pacient stane neutropenickým nebo leukopenickým, je zapotřebí pečlivě monitorovat WBC a je nutné zvážit přerušování léčby.

Malignity

U pacientů léčených kanakinumabem byly hlášeny případy malignit. Riziko vzniku maligního onemocnění při anti-interleukin-1 (IL-1) terapii není známo.

Hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny případy hypersenzitivních reakcí na kanakinumab. Většina těchto příhod byla mírné intenzity. Během klinického vývoje kanakinumabu nebyly u více než 2600 pacientů hlášeny anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce související s léčbou s kanakinumabem. Nicméně riziko závažných hypersenzitivních reakcí, které není u injekčních preparátů neobvyklé, nemůže být zcela vyloučeno (viz bod 4.3).

Jaterní funkce

V klinických hodnoceních byly hlášeny přechodné asymptomatické případy elevace sérových aminotransferáz nebo bilirubinu (viz bod 4.8).

Očkování

Údaje o riziku sekundárního přenosu infekce živými (oslabenými) vakcínami u pacientů léčených kanakinumabem nejsou k dispozici. Proto živé vakcíny nemají být podávány současně s kanakinumabem, pokud přínos jasně nepřeváží rizika (viz bod 4.5).

Před zahájením léčby kanakinumabem se doporučuje dospělým i pediatrickým pacientům absolvovat všechna očkování, včetně pneumokokové vakcíny a inaktivované chřipkové vakcíny (viz bod 4.5).

Mutace genu NLRP3 u pacientů s CAPS (SJIA a AOSD)

Klinické zkušenosti u pacientů s CAPS bez potvrzené mutace genu NLRP3 jsou omezené.

Syndrom aktivace makrofágů u pacientů se Stillovou chorobou

Syndrom aktivace makrofágů (MAS) je známá, život ohrožující porucha, která se může vyvinout u pacientů s revmatickým onemocněním, zejména se Stillovou chorobou. Pokud se MAS objeví nebo je podezření na jeho výskyt, je nutné diagnostikovat a zahájit léčbu co možná nejdříve. Lékaři musí věnovat pozornost příznakům infekce nebo zhoršení Stillovy choroby, protože ty jsou známými spouštěči MAS. Podle zkušeností z klinických studií se nezdá, že by kanakinumab zvyšoval četnost výskytu MAS u pacientů se Stillovou chorobou, definitivní závěry však nelze učinit.

Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom)

U pacientů léčených přípravkem Ilaris byla vzácně hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), převážně u pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (SJIA). Pacienti s DRESS mohou vyžadovat hospitalizaci, neboť tento stav může vést k úmrtí. Jestliže jsou přítomny známky a příznaky DRESS a není možné stanovit jinou etiologii, je třeba podávání přípravku Ilaris ukončit a zvážit jinou léčbu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mezi kanakinumabem a dalšími léčivými přípravky nebyly zkoumány ve formálních studiích.

Zvýšená incidence závažných infekcí byla spojena s podáváním jiného blokátoru IL-1 v kombinaci s inhibitory TNF. Použití kanakinumabu s TNF inhibitory se nedoporučuje, protože tak může být zvýšeno riziko závažných infekcí.

Expresí jaterních enzymů CYP450 může být potlačena cytokiny, které stimulují chronický zánět, jako je interleukin-1 beta (IL-1 beta). Expresí CYP450 tak může být obnovena, když je zahájena léčba účinným inhibitory cytokinů, jako je například kanakinumab. To je klinicky významné pro substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, kde je dávka stanovována individuálně. Při zahajování léčby kanakinumabem u pacientů léčených tímto typem léků je nutné monitorovat terapeutický efekt nebo stanovit koncentraci léčivé látky a pokud je to nutné, upravit individuální dávku přípravku.

Nejsou k dispozici údaje týkající se účinku živé vakcinace nebo sekundárního přenosu infekce živou vakcínou u pacientů léčených kanakinumabem. Živé vakcíny tedy nemají být podávány současně s kanakinumabem, pokud přínos jasně nepřeváží rizika. Pokud by bylo indikováno očkování živými vakcínami po zahájení léčby kanakinumabem, doporučuje se vyčkat nejméně 3 měsíce od poslední injekce kanakinumabu a před injekcí následující (viz bod 4.4).

Výsledky studie u zdravých dospělých osob ukázaly, že jednotlivá dávka kanakinumabu 300 mg neovlivnila nástup a trvání protilátkové odezvy po očkování vakcínou proti chřipce nebo vakcínou proti meningokokovým nákazám na bázi glykosylovaných proteinů.

Výsledky 56-týdenní otevřené studie u CAPS pacientů do 4 let prokázaly, že u všech pacientů, kteří obdrželi standardní neživou dětskou vakcinaci, se vytvořily hladiny ochranných protilátek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy mají užívat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 3 měsíců od poslední dávky kanakinumabu.

Těhotenství

O použití kanakinumabu u těhotných žen jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky, co se týče reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Riziko pro plod/matku není známo. Ženy, které jsou těhotné nebo si přejí otěhotnět, tedy mají být léčeny jen po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Studie na zvířatech ukázaly, že kanakinumab prochází přes placentu a je detekovatelný v plodu. Údaje u lidí nejsou k dispozici, ale jelikož je kanakinumab imunoglobulin třídy G (IgG1), očekává se transplacentární průchod. Klinický význam není znám. Nicméně, novorozencům, kteří byli vystaveni kanakinumabu *in utero*, se nedoporučuje podávat živé vakcíny po dobu 16 týdnů od poslední dávky kanakinumabu podané matce před porodem. Ženy, které dostávaly kanakinumab během těhotenství, je třeba poučit, aby informovaly pediatra před jakoukoli vakcinací podanou jejich novorozenci.

Kojení

Není známo, zda se kanakinumab vylučuje do mateřského mléka. Rozhodnutí, zda kojit během terapie kanakinumabem, tedy má být učiněno po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Studie na zvířatech ukázaly, že murinní protilátka proti murinnímu IL-1 beta neměla žádný nepříznivý vliv na vývoj kojených myších mláďat, a že protilátka byla mláďatům předána (viz bod 5.3).

Fertilita

Formální studie sledující možný účinek kanakinumabu na lidskou plodnost nebyly provedeny. Kanakinumab neměl žádný vliv na parametry plodnosti u samců kosmanů (*C. jacchus*). Murinní protilátky proti murinnímu IL-1 beta neměly žádný nepříznivý vliv na fertilitu samců či samic myší (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ilaris má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba přípravkem Ilaris může způsobit závratě/vertigo (viz bod 4.8). Pacienti, u nichž se během léčby přípravkem Ilaris objeví tyto příznaky, musí před řízením nebo obsluhou strojů vyčkat do jejich úplného odeznění.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce převážně horních cest dýchacích. Při dlouhodobém podávání nebyl pozorován vliv na typ nebo četnost nežádoucích účinků.

Během léčby kanakinumabem byly u pacientů hlášeny případy hypersenzitivních reakcí (viz body 4.3 a 4.4).

Během léčby kanakinumabem byly u pacientů hlášeny oportunní infekce (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny dle frekvence výskytu, velmi časté jako první. Frekvence výskytu jsou definovány s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů MedDRA	Indikace: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnavá artritida
Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce respiračního traktu (včetně pneumonie, bronchitidy, chřipky, virových infekcí, sinusitidy, rhinitidy, faryngitidy, tonsilitidy, nasofaryngitidy, infekcí horních cest dýchacích) Infekce ucha Celulitida Gastroenteritida Infekce močových cest
Časté	Vulvovaginální kandidóza
Poruchy nervového systému	
Časté	Závrať/vertigo
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Bolest nadbřišku ¹
Méně časté	Gastro-esofageální refluxní choroba ²
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Reakce v místě vpichu
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	Artralgie ¹
Časté	Muskuloskeletální bolest ¹ Bolest zad ²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava/astenie ²
Vyšetření	
Velmi časté	Pokles renální clearance kreatininu ^{1,3} Proteinurie ^{1,4} Leukopenie ^{1,5}
Časté	Neutropenie ⁵
Méně časté	Pokles počtu trombocytů ⁵
¹ u SJIA ² u dnavé artritidy ³ na základě odhadované clearance kreatininu, většina byla přechodného charakteru ⁴ většinou přechodně stopy až 1+ pozitivní bílkovina v moči zjištěné proužkem ⁵ další informace viz níže	

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Sdružená analýza SJIA a AOSD

Kanakinumab byl v klinických studiích podáván celkem 445 pacientům se SJIA ve věku 2 až <20 let, počítaje v to 321 pacientů ve věku 2 až <12 let, 88 pacientů ve věku 12 až <16 let a 36 pacientů ve věku 16 až <20 let. Sdružená bezpečnostní analýza všech pacientů se SJIA ukázala, že bezpečnostní profil kanakinumabu ve skupině mladých dospělých pacientů se SJIA ve věku od 16 do < 20 let odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u pacientů se SJIA ve věku do 16 let. Bezpečnostní profil kanakinumabu u pacientů s AOSD v randomizované dvojité slepé placebem kontrolované studii (GDE01T) u 36 dospělých pacientů (ve věku 22 až 70 let) byl podobný jako u pacientů se SJIA.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dlouhodobé údaje a laboratorní abnormality pacientů s CAPS

Během klinických studií s kanakinumabem u pacientů s CAPS rostly průměrné hodnoty hemoglobinu a klesaly hodnoty bílých krvinek, neutrofilů a destiček.

Vzácně bylo u pacientů s CAPS pozorováno zvýšení aminotransferáz.

U pacientů s CAPS léčených kanakinumabem bylo pozorováno asymptomatické a mírné zvýšení sérového bilirubinu bez současného zvýšení aminotransferáz.

V dlouhodobých otevřených studiích s eskalací dávky byly u skupiny s dávkou 600 mg či 8 mg/kg mnohem častěji než u jiných skupin hlášeny infekce (gastroenteritida, infekce dýchacích cest a horních dýchacích cest), zvracení a závrať.

Laboratorní abnormality u pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Neutrofilly

Ačkoli u 6,5 % pacientů (časté) došlo ke snížení počtu neutrofilů na \geq stupeň 2 a u 9,5 % pacientů došlo ke snížení na stupeň 1, je obecně toto snížení přechodné a infekce spojené s neutropenií nebyly identifikovány jako nežádoucí účinek.

Trombocyty

Ačkoli u 0,6 % pacientů došlo ke snížení počtu krevních destiček (\geq stupeň 2), nebylo krvácení identifikováno jako nežádoucí účinek. Mírné a přechodné snížení počtu krevních destiček na stupeň 1 se vyskytlo u 15,9 % pacientů bez nežádoucího účinku krvácení.

Laboratorní abnormality pacientů se SJIA

Hematologie

V celém programu SJIA bylo hlášeno přechodné snížení počtu bílých krvinek (WBC) $\leq 0,8$ x LLN u 33 pacientů (16,5%).

V celém programu SJIA bylo hlášeno přechodné snížení absolutního počtu neutrofilů (ANC) na méně než $1 \times 10^9/l$ u 12 pacientů (6,0%).

V celém programu SJIA bylo pozorováno přechodné snížení počtu krevních destiček ($<$ LLN) u 19 pacientů (9,5%).

ALT/AST

V celém programu SJIA byly hlášeny hodnoty ALT a/nebo AST vyšší než 3násobek horního limitu normálu (ULN) u 19 pacientů (9,5%).

Laboratorní abnormality u pacientů s dnovou artritidou

Hematologie

Snížení počtu bílých krvinek (WBC) $\leq 0,8$ x dolní limit normálních hodnot (LLN) bylo hlášeno u 6,7% pacientů léčených kanakinumabem v porovnání s 1,4% léčených triamcinolon acetonidem. Snížení absolutního počtu neutrofilů (ANC) na méně než $1 \times 10^9/l$ bylo hlášeno u 2% pacientů v komparativních studiích. Byly též pozorovány izolované případy $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (viz bod 4.4).

U pacientů s dnovou artritidou byl v klinických studiích s aktivní kontrolou pozorován u kanakinumabu mírný ($<$ LLN a $>75 \times 10^9/l$) a přechodný pokles počtu krevních destiček s vyšší četností (12,7%) v porovnání s komparátorem (7,7%).

Kyselina močová

Zvýšení hladiny kyseliny močové (0,7 mg/dl po 12 týdnech a 0,5 mg/dl po 24 týdnech) bylo pozorováno po léčbě kanakinumabem ve srovnávacích studiích u dnavé artritidy. V jiné studii, u pacientů, kteří zahajovali ULT, nebyl vzestup kyseliny močové pozorován. Vzestup kyseliny močové nebyl pozorován v klinických studiích s nednavou populací (viz bod 5.1).

ALT/AST

U skupiny léčené kanakinumabem byl na konci studie v porovnání se výchozími hodnotami pozorován průměrný a střední nárůst alaninaminotransferázy (ALT) 3,0 U/l, respektive 2,0 U/l, a aspartátaminotransferázy (AST) 2,7 U/l, respektive 2,0 U/l, oproti skupině léčené triamcinolon acetonidem, nicméně četnost klinicky významných změn (≥ 3 x ULN) byla vyšší u pacientů léčených triamcinolon acetonidem (2,5% pro AST i ALT) v porovnání s pacienty léčenými kanakinumabem (1,6% ALT a 0,8% AST).

Triglyceridy

Ve studiích dnové artritidy s aktivní kontrolou byl průměrný nárůst triglyceridů +33,5 mg/dl u pacientů léčených kanakinumabem v porovnání s mírným poklesem -3,1 mg/dl u triamcinolon acetonidu. Četnost pacientů se zvýšením triglyceridů >5x horní limit normálních hodnot (ULN) byla 2,4% u kanakinumabu a 0,7% u triamcinolon acetonidu. Klinický význam tohoto nálezu není znám.

Dlouhodobé údaje z observační studie

V dlouhodobé studii vycházející z dat získaných z registrů bylo kanakinumabem (expozice kanakinumabu průměrně 3,8 roku) v běžné klinické praxi léčeno celkem 243 pacientů s CAPS (85 pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 až ≤ 17 let a 158 dospělých pacientů ≥ 18 let). Bezpečnostní profil kanakinumabu pozorovaný v této skupině pacientů při dlouhodobé léčbě odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v intervenčních studiích u pacientů s CAPS.

Pediatrická populace

V intervenčních klinických studiích užívalo kanakinumab 80 dětských pacientů s CAPS (ve věku 2-17 let). Celkově nebyly u pediatrických pacientů pozorovány klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a tolerabilitě kanakinumabu v porovnání s celou CAPS populací (zahrnující dospělé a pediatrické pacienty, N=211), včetně celkové frekvence a závažnosti infekčních epizod. Nejčastěji hlášenými příhodami byly infekce horních cest dýchacích.

Šest pediatrických pacientů do 2 let bylo navíc hodnoceno v malé otevřené klinické studii. Bezpečnostní profil kanakinumabu se jevil podobně jako u pacientů starších 2 let.

V 16týdenní studii užívalo kanakinumab 102 pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMF (ve věku 2-17 let). Celkově nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnostním profilu a profilu snášenlivosti kanakinumabu u pediatrických pacientů v porovnání s celkovou populací.

Starší pacienti

Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů ≥ 65 let věku se významně neliší.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dotatku V.

4.9 Předávkování

Hlášené zkušenosti s předávkováním jsou omezené. V časných fázích klinických studií užívali pacienti a zdraví dobrovolníci dávky až 10 mg/kg podávané intravenózně nebo subkutánně bez známek akutní toxicity.

V případě předávkování se doporučuje u pacienta monitorování jakýchkoli známek nebo příznaků nežádoucích účinků a neprodlené zahájení vhodné symptomatické léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC08

Mechanismus účinku

Kanakinumab je humánní monoklonální protilátka proti lidskému interleukinu-1 beta (IL-1 beta) isotypu IgG1/κ. Kanakinumab se s vysokou afinitou specificky váže na lidský IL-1 beta a neutralizuje biologickou aktivitu lidského IL-1 beta bloádou jeho interakce s receptory pro IL-1, čímž zabráňuje IL-1 beta indukované aktivaci genů a tvorbě zánětlivých mediátorů.

Farmakodynamické účinky

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Pacienti s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF, kteří měli nekontrolovanou nadprodukcí IL-1 beta, vykazovali v klinických studiích rychlou a trvalou odpověď na léčbu kanakinumabem, tj. laboratorní hodnoty jako vysoký C-reaktivní protein (CRP) a sérový amyloid A (SAA), vysoký počet neutrofilů a destiček a leukocytóza se rychle vrátily k normálním hodnotám.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Stillova choroba se začátkem v dospělém věku a systémová juvenilní idiopatická artritida jsou těžké autozánětlivé choroby, vyvolané nezralou imunitou prostřednictvím prozánětlivých cytokinů, z nichž klíčový je IL-1-beta.

Obecné projevy SJIA a AOSD zahrnují horečku, vyrážku, hepatosplenomegalii, lymfadenopatii, polyserositidu a artritidu. Léčba kanakinumabem znamenala rychlé a trvalé zlepšení kloubních a systémových projevů SJIA s významným snížením počtu zanícených kloubů, rychlým odezněním horečky a redukcí ukazatelů zánětu akutní fáze u většiny pacientů (viz Klinická účinnost a bezpečnost).

Dnavá artritida

Záchvat dnavé artritidy je vyvolán urátovými krystaly (monohydrát sodné soli kyseliny močové) v kloubu a okolní tkáni, které nutí rezidentní makrofágy k produkci IL-1 beta prostřednictvím „NALP3 zánětlivého“ komplexu. Aktivace makrofágů a současná nadprodukce IL-1 beta má za následek akutní bolestivou zánětlivou odpověď. Jiné aktivátory vlastního imunitního systému jako endogenní agonisté signálních receptorů mohou přispět k transkripční aktivaci IL-1 beta genu, která startuje záchvat dnavé artritidy. Po podání kanakinumabu zánětlivé markery CRP nebo SAA a známky akutního zánětu (např. bolest, otok, zarudnutí) v postiženém kloubu rychle ustupují.

Klinická účinnost a bezpečnost

CAPS

Účinnost a bezpečnost kanakinumabu byla prokázána u celkem 211 dospělých a pediatrických pacientů s různým stupněm závažnosti choroby a různými fenotypy CAPS (včetně FCAS/FCU, MWS a NOMID/CINCA). Do pivotní studie byli zařazeni pouze pacienti s potvrzenou mutací NLRP3.

Ve studii fáze I/II měla léčba kanakinumabem rychlý nástup účinku s vymizením či klinicky významným zlepšením příznaků během jednoho dne po podání dávky. Laboratorní parametry, jako je vysoká hladina CRP a SAA, vysoký počet neutrofilů a krevních destiček, se normalizovaly během dnů po injekci kanakinumabu.

Pivotní studie sestávala z 48týdenního multicentrického klinického hodnocení rozděleného do tří částí, tj. 8týdenní otevřené části (Část I), 24týdenní randomizované dvojité slepé placebem kontrolované části s odnětím (Část II), následované 16týdenní otevřenou částí (Část III). Cílem studie bylo zhodnotit účinnost, bezpečnost a snášenlivost kanakinumabu (150 mg nebo 2 mg/kg každých 8 týdnů) u pacientů s CAPS.

- Část I: Kompletní klinická a laboratorní odpověď na kanakinumab (definovaná jako komposit celkového zhodnocení autozánětlivé a kožní choroby lékařem \leq minimální a CRP či SAA hodnoty <10 mg/litr) byla pozorována u 97% pacientů a objevila se během 7 dnů od zahájení léčby. Signifikantní zlepšení bylo pozorováno v lékařově hodnocení aktivity autozánětlivé choroby: celkové zhodnocení aktivity autozánětlivé choroby, zhodnocení kožní choroby (kopřivková kožní vyrážka), artralgií, myalgií, bolestí hlavy/migrén, konjunktivitid, únavy/malátnosti, zhodnocení dalších souvisejících symptomů a pacientovo hodnocení symptomů.
- Část II: V období odnětí v pivotní studii byl primární sledovaný cíl definován jako podíl pacientů s relapsem/vzplanutím choroby: u žádného (0%) z pacientů randomizovaných do skupiny léčené kanakinumabem nedošlo ke vzplanutí v porovnání s 81% pacientů léčených placebem.
- Část III: Pacienti léčení v části II placebem, u nichž došlo ke vzplanutí, znovu dosáhli a udrželi klinickou a sérologickou odpověď po vstupu do otevřené pokračovací fáze s kanakinumabem.

Tabulka 2 Souhrn účinnosti v klinickém hodnocení fáze III, pivotní placebem kontrolovaná část s odnětím (část II)

Klinické hodnocení fáze III, pivotní placebem kontrolovaná část s odnětím (část II)			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	hodnota p
Primární sledovaný parametr (vzplanutí)			
Podíl pacientů se vzplanutím z části II	0 (0%)	13 (81%)	<0,001
Ukazatele zánětu *			
C-reaktivní protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	<0,001
Sérový amyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* průměrná (medián) změna od začátku části II			

Byly provedeny dvě otevřené, nekontrolované, dlouhodobé studie fáze III. Jedna sledovala bezpečnost, tolerabilitu a účinnost kanakinumabu u pacientů s CAPS. Celková doba léčby se pohyboval v rozmezí od 6 měsíců do 2 let. Druhá otevřená studie s kanakinumabem hodnotila účinnost a bezpečnost u japonských pacientů s CAPS pro dobu 24 týdnů s extenzí až do 48 týdnů. Primárním cílem bylo zhodnocení podílu pacientů bez relapsů v týdnu 24, včetně pacientů u nichž byla zvýšena dávka.

V souhrnné analýze účinnosti těchto dvou studií dosáhlo 65,6% pacientů, kteří dosud nebyli léčeni kanakinumabem, kompletní odpovědi při dávce 150 mg či 2 mg/kg, zatímco 85,2% pacientů dosáhlo odpovědi při jakékoliv dávce. Z pacientů léčených dávkou 600 mg či 8 mg/kg (nebo ještě vyšší) dosáhlo kompletní odpovědi 43,8%. U pacientů ve věku 2 až <4 roky dosáhlo kompletní odpovědi menší množství (57,1%) než u starších pediatrických a dospělých pacientů. Z pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi, si 89,3% udrželo odpověď bez relapsů.

Zkušenost získaná u pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi po eskalaci dávky na 600 mg (8 mg/kg) každých 8 týdnů naznačuje, že vyšší dávka může přinést prospěch pacientům, kteří nedosáhli kompletní odpovědi nebo ji neudrželi při doporučených dávkách (150 mg či 2 mg/kg u pacientů s hmotností ≥ 15 kg a ≤ 40 kg). Zvýšená dávka byla mnohem častěji podávána pacientům ve věku 2 až <4 roky a pacientům se symptomem NOMID/CINCA v porovnání s FCAS nebo MWS.

Byla provedena 6letá observační studie vycházející z dat získaných z registrů k získání údajů o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti léčby kanakinumabem u pediatrických a dospělých pacientů s CAPS v běžné klinické praxi. Studie zahrnovala 243 pacientů s CAPS (včetně 85 pacientů do 18 let). Aktivita onemocnění byla hodnocena jako žádná nebo mírná/střední u více než 90 % pacientů při všech kontrolách ve studii od počátku sledování a medián sérologických markerů zánětu (CRP a SAA) byl v normě (<10 mg/litr) při všech kontrolách od počátku sledování. I když přibližně 22 % pacientů, kteří dostávali kanakinumab, vyžadovalo úpravu dávky, pouze malé procento pacientů (1,2 %) ukončilo léčbu kanakinumabem z důvodu nedostatečného terapeutického účinku.

Pediatrická populace

Intervenční klinická hodnocení CAPS s kanakinumabem zahrnovala celkem 80 dětských pacientů ve věku od 2 do 17 let (přibližně polovina z nich byla léčena dávkou určenou v mg/kg). Celkově se neprojevyly klinicky významné rozdíly v účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti kanakinumabu u pediatrických pacientů v porovnání s celou CAPS populací. U většiny pediatrických pacientů došlo ke zlepšení klinických příznaků a objektivních markerů zánětu (např. SAA nebo CRP).

Ke stanovení účinnosti, bezpečnosti a tolerability kanakinumabu u pediatrických CAPS pacientů ve věku ≤ 4 roky byla provedena 56-týdenní otevřená studie. Bylo hodnoceno 17 pacientů (včetně 6 pacientů mladších 2 let), kteří užívali podle hmotnosti stanovené počáteční dávky 2-8 mg/kg. Studie rovněž sledovala vliv kanakinumabu na vývoj protilátek ke standardním dětským vakcínám. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti u pacientů mladších 2 let v porovnání s pacienty staršími 2 let. U všech pacientů, kteří obdrželi standardní neživou dětskou vakcinaci (N=7), se vytvořily hladiny ochranných protilátek.

TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Účinnost a bezpečnost kanakinumabu při léčbě TRAPS, HIDS/MKD a FMF byla prokázána v jedné pivoťní studii fáze III o 4 částech (N2301) sestávajících ze tří samostatných skupin onemocnění.

- Část I: pacienti v každé skupině onemocnění ve věku od 2 let vstoupili do 12týdenní screeningové části, během které byli hodnoceni dle počátku vzplanutí onemocnění.
- Část II: pacienti na počátku vzplanutí byli randomizováni do 16týdenního, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného období léčby, během kterého dostávali každé 4 týdny buď 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 40 kg) subkutánně (s.c.) nebo placebo. Pacienti ve věku 28 dní až 2 roky mohli vstoupit přímo do otevřeného ramene části II jako nerandomizovaní pacienti (a byli vyjmuti z primární analýzy účinnosti).
- Část III: pacienti, kteří dokončili 16týdenní léčbu a byli klasifikováni jako respondéři, byli znovu randomizováni do 24týdenního dvojitě zaslepeného období vymývání léčby, během kterého dostávali každých 8 týdnů kanakinumab 150 mg (2 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností ≤ 40 kg) s.c. nebo placebo.
- Část IV: všichni pacienti z části III léčení kanakinumabem byli vhodní pro vstup do 72týdenního otevřeného období prodloužení léčby.

Celkem bylo zařazeno 185 pacientů starších 28 dnů a celkem 181 pacientů starších 2 let bylo randomizováno do části II studie.

Primárním parametrem účinnosti v randomizovaném období léčby (část II) byl podíl respondérů v rámci každé skupiny onemocnění, u nichž 15. den došlo k ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění a kteří neprodělali nové vzplanutí onemocnění po zbytek 16týdenního období léčby (definováno jako úplná odpověď). Ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění bylo definováno jako dosažení Celkového hodnocení lékařem (Physician's Global Assessment – PGA) skóre aktivity onemocnění <2 („minimální nebo žádné onemocnění“) a CRP v normálním rozmezí (≤ 10 mg/l) nebo snížené o ≥ 70 % od zahájení léčby. Nové vzplanutí bylo definováno jako PGA skóre ≥ 2 („slabé, mírné nebo závažné onemocnění“) a CRP ≥ 30 mg/l. Sekundární parametry účinnosti, všechny na základě výsledků v 16. týdnu (konec části II), zahrnovaly podíl pacientů, kteří dosáhli PGA skóre <2, podíl pacientů se sérovou remisí (definováno jako CRP ≤ 10 mg/l) a podíl pacientů s normalizovanou hladinou SAA (definováno jako SAA ≤ 10 mg/l).

Kanakinumab prokázal superioritu ve srovnání s placebem v primárním parametru účinnosti ve všech třech skupinách onemocnění. Kanakinumab rovněž prokázal superioritu ve srovnání s placebem v sekundárním parametru účinnosti PGA <2 a CRP ≤ 10 mg/l ve všech třech skupinách. V 16. týdnu měl normalizovanou hladinu SAA (≤ 10 mg/l) větší podíl pacientů léčených kanakinumabem v porovnání s placebem ve všech třech skupinách se statisticky významným rozdílem pozorovaným u pacientů s TRAPS (viz tabulka 3 s výsledky studie).

Tabulka 3 Tabulkový souhrn účinnosti ve studii fáze III, pivotní, randomizované, placebem kontrolované období léčby (část II)

Studie fáze III, pivotní, randomizované, placebem kontrolované období léčby (část II)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-hodnota
Primární parametr účinnosti (aktivita onemocnění) – podíl pacientů, u nichž 15. den došlo k ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění a kteří neprodělali nové vzplanutí onemocnění po zbytek 16týdenního období léčby			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	<0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Sekundární parametry účinnosti (markery onemocnění a zánětu)			
PGA <2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	<0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reaktivní protein ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	<0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Sérový amyloid A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=počet respondérů; N=počet hodnocených pacientů			
* udává statistickou významnost (jednostranná) při hladině 0,025 podle Fisherova exaktního testu			
** udává statistickou významnost (jednostranná) při hladině 0,025 podle modelu logistické regrese s léčebnou skupinou a výchozími hodnotami PGA, CRP a SAA jako vysvětlující proměnné pro každou skupinu onemocnění			

Zvýšení dávky (up-titration)

V části II studie dostávali pacienti léčení kanakinumabem v případě přetrvávající aktivity onemocnění další dávku 150 mg /nebo 2 mg/kg u pacientů ≤ 40 kg během prvního měsíce. Tato dodatečná dávka mohla být podána již 7 dní po první dávce. Všichni pacienti se zvýšenou dávkou zůstali na zvýšené dávce 300 mg (nebo 4 mg/kg u pacientů ≤ 40 kg) každé 4 týdny.

V exploratorní analýze primárního parametru účinnosti bylo pozorováno, že u pacientů s nedostatečnou odpovědí po první dávce a zvýšením dávky na 300 mg během prvního měsíce (nebo 4 mg/kg) následně každé 4 týdny došlo k potlačení vzplanutí, redukci aktivity onemocnění a k normalizaci hladin CRP a SAA.

Pediatrická populace

Do studie byli zařazeni dva pacienti s HIDS/MKD ve věku 28 dní až 2 roky, kteří užívali kanakinumab. U jednoho pacienta došlo k ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění do 15. dne po podání jednotlivé dávky kanakinumabu 2 mg/kg, ale léčba byla přerušena po této první dávce kvůli závažným nežádoucím účinkům (pancytopenie a selhání jater). Tento pacient vstupoval do studie s anamnézou imunitní trombocytopenické purpury a ve stavu s aktivní abnormální funkcí jater. Druhý pacient obdržel počáteční dávku kanakinumabu 2 mg/kg a dodatečnou dávku 2 mg/kg ve 3. týdnu a dávka byla následně zvýšena v 5. týdnu na dávku 4 mg/kg podávanou každé 4 týdny až do konce části II studie. Ustoupení ukazatelů vzplanutí onemocnění bylo dosaženo do 5. týdne a pacient do konce části II studie (16. týden) neprodělal nové vzplanutí onemocnění.

Stilova choroba (SJIA a AOSD)

SJIA

Účinnost kanakinumabu v léčbě aktivní SJIA byla hodnocena ve dvou pivotních studiích fáze III (G2305 a G2301). Zařazení pacienti byli ve věku 2 až 20 let (průměrný věk 8,5 roku a průměrná doba trvání nemoci před zahájením léčby 3,5 roku) s aktivní chorobou definovanou jako dva a více kloubů s aktivní artritidou, s horečkou a zvýšeným CRP.

Studie G2305

Studie G2305 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, 4týdenní studie hodnotící krátkodobou účinnost kanakinumabu u 84 pacientů randomizovaných mezi dávku 4 mg/kg (až do 300 mg) kanakinumabu a placebo. Primárním cílem byl podíl pacientů v den 15, kteří dosáhli nejméně 30% zlepšení v pediatrickém kritériu odpovědi dle American College of Rheumatology (ACR) adaptovaném zahrnutím absence horečky. Léčba kanakinumabem zlepšila všechna pediatrická skóre odpovědi dle ACR v porovnání s placebem ve dnech 15 a 29 (Tabulka 4).

Tabulka 4 Pediatrická odpověď dle ACR a stav choroby ve dnech 15 a 29

	Den 15		Den 29	
	Kanakinumab N=43	Placebo N=41	Kanakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Inaktivní choroba	33%	0%	30%	0%
Rozdíl v léčbě u všech skóre dle ACR byl statisticky významný ($p \leq 0,0001$)				

Výsledky komponent adaptovaného pediatrického kritéria dle ACR, které zahrnovalo systémové a artritické komponenty, byly konzistentní s celkovou odpovědí dle ACR. V den 15 činil medián změny od hodnot před léčbou v počtu kloubů s aktivní artritidou a omezeným rozsahem hybnosti -67% a -73% u kanakinumabu (N=43), v porovnání s mediánem změny 0% a 0% u placeba (N=41). Průměrná změna ve skóre bolesti hodnocené pacientem (0-100 mm vizuální analogové škály) v den 15 byla -50,0 mm u kanakinumabu (N=43), v porovnání s +4,5 mm u placeba (N=25). Průměrná změna ve skóre bolesti u pacientů léčených kanakinumabem byla konzistentní v den 29.

Studie G2301

Studie G2301 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie prevence vzplanutí při léčbě kanakinumabem. Studie se skládala ze dvou částí se dvěma nezávislými cílovými parametry (úspěšné snížení dávky steroidů a čas do vzplanutí). V části I (otevřená) bylo zařazeno 177 pacientů, kteří dostával 4 mg/kg (až do 300 mg) kanakinumabu každé 4 týdny až do 32 týdnů. Pacienti v části II (dvojitě zaslepená) dostávali buď kanakinumab 4 mg/kg nebo placebo každé 4 týdny až do 37 případů vzplanutí.

Snižování dávky kortikosteroidů:

Z celkového množství 128 pacientů, kteří se účastnili části I s užíváním kortikosteroidů, se 92 pokusilo o snížení dávky kortikosteroidů. Padesát sedm (62%) z 92 pacientů, kteří se pokusili o snížení, bylo schopno úspěšně snížit dávku kortikosteroidů a 42 (46%) kortikosteroidy zcela vysadilo.

Doba do vzplanutí:

Pacienti užívající kanakinumab v části II měli o 64% snížené riziko vzplanutí v porovnání se skupinou na placebo (hazard ratio 0,36; 95% CI: 0,17 – 0,75; p=0,0032). U šedesáti tří ze 100 pacientů, kteří vstoupili do části II, nedošlo ke vzplanutí po dobu sledování (až do maxima 80 týdnů), nezávisle na zařazení do skupiny s placebem nebo kanakinumabem.

Výsledky studií G2305 a G2301 s ohledem na zdravotní stav a kvalitu života

Léčba kanakinumabem znamenala klinicky relevantní zlepšení fyzických funkcí a kvality života pacientů. Ve studii G2305 činilo průměrné zlepšení Childhood Health Assessment Questionnaire Least Squares 0,69 u kanakinumabu v porovnání s placebem, což představuje 3,6násobek minimálního klinicky významného rozdílu 0,19 (p=0,0002). Medián zlepšení z hodnot před léčbou do konce části I studie G2301 činil 0,88 (79%). Statisticky významné zlepšení Child Health Questionnaire-PF50 skóre bylo hlášeno u kanakinumabu v porovnání s placebem ve studii G2305 (fyzický stav p=0,0012; psychosociální pohoda p=0,0017).

Sdružená analýza bezpečnosti

Údaje z prvních 12 týdnů léčby kanakinumabem ze studií G2305, G2301 a pokračovací studie byly sdruženy kvůli hodnocení zachování účinnosti. Tato data prokázala podobné zlepšení adaptovaného pediatrického ACR skóre od základních hodnot do týdne 12 a jejich komponent v porovnání s těmi pozorovanými v placebem kontrolované studii (G2305). V týdnu 12 byly adaptované pediatrické odpovědi ACR30, 50, 70, 90 a 100: 70%, 69%, 61%, 49% a 30% a 28% pacientů mělo inaktivní chorobu (N=178).

Důkazy z klinických studií, jakkoli omezené, naznačují, že pacienti neodpovídající na léčbu tocilizumabem nebo anakinrou mohou odpovídat na léčbu kanakinumabem.

Studie G2301E1

Účinnost pozorovaná ve studiích G2305 a G2301 zůstala zachována v otevřené dlouhodobé pokračovací studii G2301E1. Z 270 pacientů se SJA ve studii bylo 147 pacientů léčeno kanakinumabem ve studiích G2305 nebo G2301 (kohorta I) a 123 pacientů byli kanakinumabem naivní pacienti (kohorta II). Medián doby trvání léčby byl u pacientů v kohortě I 3,2 roku (až 5,2 roku) a u pacientů v kohortě II 1,8 roku (až 2,8 roku). V prodloužené studii dostávali všichni pacienti kanakinumab 4 mg/kg (až do maxima 300 mg) každé 4 týdny. V obou skupinách pacientů, kteří byli dobře kontrolovanými respondéry (retrospektivně definovanými adaptovanou pediatrickou odpovědí ACR \geq 90) a kteří nevyžadovali souběžný kortikosteroid, bylo povoleno snížit dávku kanakinumabu na 2 mg/kg každé 4 týdny (62/270; 23 %).

Studie G2306

Studie G2306 byla otevřená studie, která hodnotila zachování léčebné odpovědi po snížení dávky kanakinumabu (2 mg/kg každé 4 týdny) nebo při prodloužení intervalu mezi dávkami (4 mg/kg každých 8 týdnů) u pacientů se SJIA, kteří užívali Ilaris 4 mg/kg každé 4 týdny. Sedmdesát pět pacientů ve věku 2 roky až 22 let, u kterých se onemocnění udrželo v neaktivním stavu po alespoň 6 po sobě jdoucích měsících (klinická remise) na monoterapii kanakinumabem, včetně pacientů, u kterých byl zachován neaktivní stav nemoci při přerušení současně podávaných kortikosteroidů a/nebo metotrexátu užívaného po alespoň 4 týdny, bylo randomizováno do ramene s kanakinumabem 2 mg/kg každé 4 týdny (n=38) nebo s kanakinumabem 4 mg/kg každých 8 týdnů (n=37).

Po 24 týdnech byl u 71 % (27/38) pacientů, kteří dostávali sníženou dávku (2 mg/kg každé 4 týdny) a 84 % (31/37) pacientů, kteří dostávali dávky v prodlouženém intervalu (4 mg/kg každých 8 týdnů) zachován neaktivní stav nemoci po dobu 6 měsíců. Z pacientů v klinické remisi, kteří pokračovali v dalším snižování dávky (1 mg/kg každé 4 týdny) nebo v dalším prodlužování intervalu mezi dávkami (4 mg/kg každých 12 týdnů) byl u 93 % (26/28) pacientů a 91 % (30/33) pacientů, v uvedeném pořadí, zachován neaktivní stav nemoci po dobu 6 měsíců. Pacientům, u kterých byl zachován neaktivní stav nemoci po dobu dalších 6 měsíců při tomto nejnižším dávkovacím režimu, bylo povoleno kanakinumab vysadit. Celkově u 33 % (25/75) pacientů randomizovaných do ramene se sníženou dávkou nebo do ramene s prodlouženým intervalem mezi dávkami bylo možné ukončit léčbu kanakinumabem a byl u nich zachován neaktivní stav nemoci po dobu 6 měsíců. Poměr nežádoucích příhod v obou léčebných ramenech byl podobný poměru nežádoucích příhod pozorovanému u pacientů léčených kanakinumabem 4 mg/kg každé 4 týdny.

AOSD

Účinnost kanakinumabu 4 mg/kg (až do maxima 300 mg) podávaného každé 4 týdny u pacientů s AOSD v randomizované, dvojité slepé placebem kontrolované studii u 36 pacientů (ve věku 22 až 70 let) byla srovnatelná s účinností pozorovanou u pacientů se SJIA. Ve studii GDE01T vykázal vyšší podíl pacientů (12/18, 66,7 %) ve skupině s kanakinumabem než ve skupině s placebem (7/17, 41,2 %) oproti základnímu Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) > 1,2 ve 12. týdnu, který nedosáhl statistické významnosti (poměr šancí 2,86, rozdíl v léčbě [%] 25,49 [95% CI: 9,43, 55,80]). Ve 4. týdnu již 7 z 18 pacientů (38,9 %) léčených kanakinumabem dosáhlo remise DAS28-ESR oproti 2 ze 17 pacientů (11,8 %) na placebo. Tyto údaje jsou v souladu s výsledky sdružené analýzy účinnosti 418 pacientů se SJIA, která ukázala, že účinnost kanakinumabu v podskupině pacientů se SJIA ve věku 16 až <20 let (n=34) byla konzistentní s účinností pozorovanou u pacientů mladších než 16 let (n=384).

Dnavá artritida

Účinnost kanakinumabu v léčbě akutních záchvatů dnavé artritidy byla demonstrována ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s častými záchvaty dnavé artritidy (≥ 3 záchvaty během předchozích 12 měsíců), kteří nemohli užívat NSA nebo kolchicin (z důvodu kontraindikace, nesnášenlivosti nebo nedostatečné účinnosti). Studie byly 12-týdenní následované 12-týdenní extenzí s dvojitým zaslepením. Celkem 225 pacientů bylo léčeno kanakinumabem 150 mg subkutánně a 229 pacientů bylo léčeno triamcinolon acetonidem (TA) 40 mg intramuskulárně na začátku studie, poté po novém záchvatu. Průměrný počet záchvatů dnavé artritidy v předchozích 12 měsících byl 6,5. Přes 85% pacientů mělo komorbiditu, včetně hypertenze (60%), diabetu (15%), ischemické choroby srdeční (12%) a chronického onemocnění ledvin stupně ≥ 3 (25%). U přibližně jedné třetiny pacientů (76 [33,8%] ve skupině léčené kanakinumabem a 84 [36,7%] ve skupině léčené triamcinolon-acetonidem) byla doložena nemožnost (intolerance, kontraindikace nebo nedostatečná odpověď) užívat současně NSA a kolchicin. Současná léčba s ULT byla při zahájení hlášena u 42% pacientů.

Primárními cíli byly: (i) intenzita bolesti při dnavé artritidě (vizuální analogová škála, VAS) 72 hodin po podání dávky, a (ii) doba do prvního dalšího záchvatu dnavé artritidy.

U celé studijní populace byla intenzita bolesti statisticky významně nižší u kanakinumabu 150 mg v porovnání s triamcinolon acetonidem po 72 hodinách. Kanakinumab rovněž snižoval riziko následných záchvatů (viz Tabulka 5).

Účinnost u pacientů neschopných užívat NSA a kolchicin a s vhodnou ULT, selhávající ULT nebo s kontraindikací ULT (N=101) byly konzistentní s celou studijní populací se statisticky významným rozdílem v intenzitě bolesti po 72 hodinách v porovnání s triamcinolon acetonidem (-10,2 mm, p=0,0208) a v redukci rizika následných záchvatů (Hazard ratio 0,39, p=0,0047 po 24 týdnech).

Účinnost u více vymezené podskupiny současných uživatelů ULT (N=62) je uvedena v Tabulce 5. Léčba kanakinumabem vyvolala snížení bolesti a redukovala riziko následných záchvatů u pacientů léčených ULT a neschopných užívat současně NSA a kolchicin, ačkoliv pozorované rozdíly v léčbě v porovnání s triamcinolon acetonidem byly méně výrazné než u celé studijní populace.

Tabulka 5 Účinnost u celé studijní populace a u podskupiny pacientů současně léčených ULT a neschopných užívat současně NSA a kolchicin

Účinnost	Celá studijní populace; N=454	Neschopní užívat současně NSA a kolchicin; léčba ULT N=62
Léčba záchvatů dnové artritidy měřená intenzitou bolesti (VAS) po 72 h		
LS průměrný rozdíl oproti triamcinolon acetonidu	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
1-stranná hodnota p	p < 0,0001*	p=0,2798
Redukce rizika následných záchvatů dnové artritidy měřené dobou k novému vzplanutí (24 týdnů)		
Hazard ratio oproti triamcinolon acetonidu	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
1-stranná hodnota p	p < 0,0001*	p=0,2337
* signifikantní hodnota p ≤ 0,025		

Hodnocení bezpečnosti ukázalo zvýšenou četnost nežádoucích příhod u kanakinumabu v porovnání s triamcinolon acetonidem, se 66% oproti 53% pacientů hlásících jakoukoli nežádoucí příhodu a 20% oproti 10% pacientů hlásících nežádoucí příhodu charakteru infekce během 24 týdnů.

Starší pacienti

Celkově byl profil kanakinumabu ohledně účinnosti, bezpečnosti a tolerance u starších pacientů ≥65 let věku srovnatelný s pacienty <65 let věku.

Pacienti s léčbou snižující hladinu urátů (ULT)

V klinických studiích byl kanakinumab bezpečně podáván s ULT. V celé studijní populaci měli pacienti léčení ULT méně výrazné rozdíly v redukci bolesti a redukci rizika následných záchvatů dnové artritidy v porovnání s pacienty bez léčby ULT.

Imunogenita

Protilátky proti kanakinumabu byly pozorovány u přibližně 1,5%, 3% a 2% pacientů léčených kanakinumabem pro CAPS, SJIA, respektive dnovou artritidu. Nebyly detekovány neutralizující protilátky. Nebyla pozorována korelace mezi vznikem protilátek a klinickou odpovědí nebo výskytem nežádoucích účinků.

Žádné protilátky proti kanakinumabu nebyly pozorovány u pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMF po 16týdenní léčbě dávkami 150 mg a 300 mg.

Pediatrická populace

Držitel rozhodnutí o registraci dokončil čtyři plány pediatrického výzkumu pro kanakinumab (pro CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD a TRAPS). Tento souhrn údajů o přípravku byl aktualizován a zahrnuje výsledky studií s kanakinumabem u pediatrické populace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kanakinumabem u všech podskupin pediatrické populace u dnové artritidy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

CAPS

Absorpce

Maximálních sérových koncentrací kanakinumabu (C_{max}) bylo dosaženo přibližně 7 dní po jednotlivém podkožním podání 150 mg dospělým pacientům s CAPS. Průměrný terminální poločas byl 26 dní. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{inf} po jednorázovém podkožním podání 150 mg u typického dospělého pacienta s CAPS (70 kg) byly 15,9 $\mu\text{g/ml}$ a 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Absolutní biologická dostupnost podkožně podaného kanakinumabu byla odhadnuta na 66%. Parametry expozice (jako je AUC a C_{max}) rostly v závislosti na dávce v dávkovém rozmezí 0,30 až 10,0 mg/kg podávaném v intravenózní infúzi nebo 150 až 600 mg ve formě subkutánní injekce. Predikované hodnoty expozice v ustáleném stavu ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) po subkutánním podání 150 mg (nebo 2 mg/kg) každých 8 týdnů byly mírně zvýšené u hmotnostní kategorie 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) v porovnání s hmotnostními kategoriemi <40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) a >70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Očekávaný poměr akumulace byl 1,3násobný po 6 měsících subkutánního podávání 150 mg kanakinumabu každých 8 týdnů.

Distribuce

Kanakinumab se váže na sérový IL-1 beta. Distribuční objem (V_{ss}) kanakinumabu se mění v závislosti na tělesné hmotnosti. Distribuční objem byl odhadnut na 6,2 litru u pacienta s CAPS s tělesnou hmotností 70 kg.

Eliminace

Zdánlivá clearance (CL/F) se zvyšuje s tělesnou hmotností. Clearance byla odhadnuta na 0,17 l/den u CAPS pacienta s hmotností 70 kg a 0,11 l/den u pacienta se SJIA a hmotností 33 kg. Po korekci na tělesnou hmotnost nebyly pozorovány žádné klinicky signifikantní rozdíly ve farmakokinetice kanakinumabu u pacientů s CAPS a SJIA.

Známky zrychlené clearance nebo na čase závislé změny farmakokinetických vlastností kanakinumabu po opakovaném podávání nebyly pozorovány. Po korekci na tělesnou hmotnost nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví či věku.

TRAPS, HIDS/MKD a FMF

Biologická dostupnost u pacientů s TRAPS, HIDS/MKD a FMA nebyla samostatně stanovena. Zřejmá clearance (CL/F) u populace s TRAPS, HIDS/MKD a FMF při tělesné hmotnosti 55 kg (0,14 l/d) byla srovnatelná s populací s CAPS při tělesné hmotnosti 70 kg (0,17 l/d). Zřejmý distribuční objem (V/F) byl 4,96 l při tělesné hmotnosti 55 kg.

Po opakovaném subkutánním podání 150 mg každé 4 týdny byla očekávaná minimální koncentrace v 16.týdnu (C_{min}) $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. Očekávaný ustálený stav AUC_{tau} byl $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Biologická dostupnost u pacientů se SJIA nebyla stanovena. Zdánlivá clearance na kilogram tělesné hmotnosti (CL/F na kg) byla srovnatelná u populace CAPS i SJIA (0,004 l/den na kg). Zdánlivý distribuční objem na kilogram tělesné hmotnosti (V/F na kg) byl 0,14 l/kg. Skrovné údaje o farmakokinetice (PK) u pacientů s AOSD naznačují podobnou PK kanakinumabu v porovnání se SJIA a jinými populacemi pacientů.

Po opakovaném podání dávky 4 mg/kg každé 4 týdny byl poměr akumulace kanakinumabu u pacientů se SJIA 1,6násobný. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 110 dnech. Celkový odhadnutý průměr (\pm SD) pro $C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$ a $AUC_{,ss4w}$ činil $14,7\pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$, $36,5\pm 14,9$ $\mu\text{g/ml}$ a $696,1\pm 326,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

AUC byla 692, 615, 707 a 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ pro věkové skupiny 2-3, 4-5, 6-11 a 12-19 let. Při stratifikaci skupin podle tělesné hmotnosti byl pozorován nižší (30-40%) medián expozice u $C_{\min,ss}$ (11,4 vs 19 $\mu\text{g/ml}$) a AUC_{ss} (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) u nižší hmotnostní kategorie (≤ 40 kg) v porovnání s vyšší hmotnostní kategorií (> 40 kg).

Podle modelové farmakokinetické analýzy byla farmakokinetika kanakinumabu u mladých dospělých pacientů ve věku od 16 do 20 let se SJIA obdobná jako u pacientů ve věku do 16 let. Vyčíslená expozice kanakinumabu v ustáleném stavu při dávce 4 mg/kg (maximálně 300 mg) u pacientů starších 20 let byla srovnatelná s pacienty se SJIA ve věku do 20 let.

Populace s dnovou artritidou

Biologická dostupnost u pacientů s dnovou artritidou nebyla samostatně stanovena. Zdánlivá clearance na kilogram tělesné hmotnosti (CL/F na kg) byla u populace s dnou a CAPS srovnatelná (0,004 l/d/kg). Průměrná expozice u typického pacienta s dnovou artritidou (93 kg) po jednorázovém podkožním podání dávky 150 mg (C_{\max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ a AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) byla nižší než u typického 70 kg pacienta s CAPS (15,9 $\mu\text{g/ml}$ a 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Tento nález je konzistentní s pozorovaným nárůstem CL/F s tělesnou hmotností.

Očekávaný poměr akumulace byl 1,1násobný po 6 měsících subkutánního podávání 150 mg kanakinumabu každých 12 týdnů.

Pediatrická populace

Maximálních koncentrací kanakinumabu bylo dosaženo mezi 2 a 7 dny (T_{\max}) po jednorázovém podkožním podání 150 mg nebo 2 mg/kg kanakinumabu pediatrickým pacientům ve věku 4 roky a starším. Terminální poločas se pohyboval od 22,9 do 25,7 dnů, podobně jako farmakokinetické vlastnosti pozorované u dospělých. Na základě analýzy farmakokinetického modelu populace bylo zjištěno, že farmakokinetika kanakinumabu u dětí ve věku 2 až <4 roky byla podobná jako u pacientů ve věku 4 let a starších. Očekávalo se, že rychlost absorpce po subkutánním podání bude s věkem klesat a bude vyšší u mladších subjektů. V souladu s tímto předpokladem byl T_{\max} nižší (3,6 dne) u mladších pacientů se SJIA (2-3 roky) v porovnání se staršími pacienty se SJIA s (12-19 let; T_{\max} 6 dní). Biologická dostupnost (AUC_{ss}) nebyla ovlivněna.

Další farmakokinetická analýza ukázala, že farmakokinetika kanakinumabu u 6 pediatrických CAPS pacientů mladších 2 let byla podobná farmakokinetice u pediatrických pacientů ve věku 2-4 let. Na základě analýzy farmakokinetického modelování populace byly očekávané expozice po dávce 2 mg/kg srovnatelné napříč pediatrickými věkovými skupinami s CAPS, byly však přibližně o 40% nižší u pediatrických pacientů s velmi nízkou tělesnou hmotností (např. 10 kg) než u dospělých pacientů (dávka 150 mg). To je v souladu s pozorovanou vyšší expozicí u pacientů s CAPS ve skupinách s vyšší tělesnou hmotností.

U TRAPS, HIDS/MKD a FMF byly parametry expozice (minimální koncentrace) po subkutánním podání kanakinumabu 2 mg/kg každé 4 týdny srovnatelné napříč věkovými skupinami od 2 do <20 let.

Farmakokinetické vlastnosti jsou podobné u CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a SJIA pediatrické populace.

Starší pacienti

Mezi farmakokinetickými parametry odvozenými od clearance nebo distribučního objemu u starších pacientů a dospělých <65 let věku nebyl pozorován rozdíl.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií zkřížené reaktivity, toxicity po opakovaném podávání, imunotoxicity, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Formální studie kancerogenicity nebyly s kanakinumabem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření by měl být z mikrobiologického hlediska přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční roztok v lahvičce (sklo typu I) se zátkou (laminovaná chlorbutylová guma) a odtrhvacím víčkem (hliník).

Balení obsahuje 1 lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Ilaris 150 mg/ml, injekční roztok, je dodáván v jednorázově použitelné lahvičce pro jednoho pacienta.

Návod k podání

Před podáním nechte lahvičku ohřát při pokojové teplotě. Roztok má být téměř prostý viditelných částí a čirý až opalescentní. Roztok má být bezbarvý nebo může mít slabě hnědožlutý nádech. Za použití jehly 18 G nebo 21 G x 2 palce (nebo podobné dostupné na trhu) a 1ml stříkačky pečlivě natáhněte požadovaný objem v závislosti na dávce, která má být podána. Jakmile je požadovaný objem natažen, odstraňte jehlu ze stříkačky a nasad'te jehlu 27G x 0,5 palce (nebo podobnou dostupnou na trhu) a aplikujte roztok subkutánně.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/564/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 6. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Prášek pro injekční roztok

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Injekční roztok

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby před uvedením na trh všichni lékaři, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat/podávat přípravek Ilaris, obdrží informační balíček pro lékaře obsahující následující:

- Souhrn údajů o přípravku
- Pacientská informační kartička

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ilaris 150 mg prášek pro injekční roztok
canakinumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje canakinumabum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

1 lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Rekonstituovaný roztok má být v ideálním případě použit okamžitě, ale pokud je uchován v chladničce, může být použit do 24 hodin.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/564/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Ilaris 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOX)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ilaris 150 mg prášek pro injekční roztok
canakinumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje canakinumabum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

Vícečetné balení: 4 (4x1) lahvičky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Rekonstituovaný roztok má být v ideálním případě použit okamžitě, ale pokud je uchován v chladničce, může být použit do 24 hodin.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/564/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ilaris 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

DÍLČÍ BALENÍ VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ilaris 150 mg prášek pro injekční roztok
canakinumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje canakinumabum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

1 lahvička. Část vícečetného balení. Jednotlivě neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Jednorázové užití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Rekonstituovaný roztok má být v ideálním případě použit okamžitě, ale pokud je uchován v chladničce, může být použit do 24 hodin.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/564/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ilaris 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ilaris 150 mg prášek pro injekční roztok
canakinumabum
s.c. po rekonstituci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ilaris 150 mg/ml injekční roztok
canakinumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje canakinumabum 150 mg v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: mannitol, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, vodu pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžitě po prvním otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/564/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ilaris 150 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ilaris 150 mg/ml injekce
canakinumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ilaris 150 mg prášek pro injekční roztok canakinumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ilaris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ilaris používat
3. Jak se přípravek Ilaris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ilaris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ilaris a k čemu se používá

Co je přípravek Ilaris

Přípravek Ilaris obsahuje léčivou látku kanakinumab, monoklonální protilátku, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory interleukinu. Blokuje v těle aktivitu látky zvané interleukin-1 beta (IL-1 beta), která se ve zvýšeném množství vyskytuje při zánětlivých chorobách.

K čemu se přípravek Ilaris používá

Ilaris se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- Syndromy periodických horeček:
 - kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS),
 - periodický syndrom spojený s receptorem tumor nekrotizujícího faktoru (TRAPS),
 - syndrom hyperimmunoglobulinemie D (HIDS) / deficit mevalonátkinázy (MKD),
 - familiární středomořská horečka (FMF).
- Stillova choroba, včetně Stillovy choroby se začátkem v dospělém věku (AOSD) a systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA)
- Dnavá artritida

Více informací o jednotlivých onemocněních je uvedeno níže.

Kryopyrin-asociované periodické syndromy

Přípravek Ilaris se používá u dospělých a dětí od 2 let k léčbě následujících chorob:

- kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS) – skupina autozánětlivých onemocnění, která zahrnuje:
 - Muckle-Wellsův syndrom (MWS),
 - multisystémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID), též zvané chronický infantilní neurologický kožní a kloubní syndrom (CINCA),
 - těžké formy familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladová kopřivka (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem způsobenou kožní kopřivku.
- periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS)
- syndrom hyperimmunoglobulinemie D (HIDS) také známý jako deficit mevalonátkinázy (MKD)
- familiární středomořská horečka (FMF): Ilaris se používá k léčbě FMF. Ilaris se případně může používat společně s kolchicinem.

U nemocných se syndromy periodických horeček (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF) tělo vytváří příliš mnoho IL-1 beta. To může způsobovat horečku, bolest hlavy, únavu, kožní vyrážku nebo bolest kloubů a svalů. Blokádu účinku IL-1 beta působením přípravku Ilaris se mohou tyto příznaky zlepšit.

Stillova choroba

Přípravek Ilaris se používá u dospělých, dospívajících a dětí k léčbě aktivní Stillovy choroby, včetně Stillovy choroby se začátkem v dospělém věku (AOSD) a systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA) u pacientů od 2 let, pokud jiná léčba neúčinkovala dostatečně dobře. Přípravek Ilaris může být podáván samostatně nebo v kombinaci s metotrexátem.

Stillova choroba, včetně SJIA a AOSD, je zánětlivá choroba, která může působit bolest, otoky a zánět jednoho nebo více kloubů, stejně jako vyrážku a horečku. Prozánětlivá bílkovina IL-1 beta hraje důležitou roli v zánětlivých procesech Stillovy choroby. Ilaris blokuje aktivitu IL-1 beta, což může zlepšit známky a příznaky Stillovy choroby.

Dnavá artritida

Přípravek Ilaris se používá u dospělých k léčbě příznaků častých záchvatů dnavé artritidy, pokud ostatní léčebné postupy nemají dostatečný účinek.

Dnavá artritida je způsobena tvorbou urátových krystalů. Tyto krystaly vyvolávají nadměrnou tvorbu IL-1 beta, která může vést k náhlé silné bolesti, zarudnutí, zvýšené teplotě a otoku kloubu (stav známý jako dnavý záchvat). Blokádu aktivity IL-1 beta působením přípravku Ilaris může dojít ke zlepšení těchto příznaků.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ilaris používat

Nepoužívejte přípravek Ilaris

- jestliže jste alergický(á) na kanakinumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte nebo se domníváte, že máte aktivní a závažnou infekci.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ilaris se porad'te se svým lékařem, pokud se Vás týká cokoliv z následujícího:

- pokud máte v současné době infekci nebo se u Vás vyskytly opakované infekce nebo stav jako například snížená hladina bílých krvinek, což zvyšuje pravděpodobnost vzniku infekce.
- pokud máte nebo jste měl(a) někdy tuberkulózu nebo jste byl(a) v přímém kontaktu s osobou s aktivní tuberkulózou. Váš lékař může provést specifický test ke zjištění, zda máte tuberkulózu.
- pokud jevíte známky poruchy funkce jater, jako například žlutá kůže a oči, pocit na zvracení, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč a světle zbarvená stolice.
- pokud musíte být očkován(a). Během léčby přípravkem Ilaris se doporučuje vyvarovat se očkování určitým typem vakcín (nazývané živé vakcíny) (viz též „Další léčivé přípravky a přípravek Ilaris“).

Ihned kontaktujte svého lékaře

- jestliže se u Vás rozvinula po použití přípravku Ilaris atypická, rozsáhlá vyrážka nebo se Vám olupuje kůže.
V souvislosti s léčbou přípravkem Ilaris byla vzácně hlášena závažná kožní reakce nazývaná DRESS syndrom (poléková reakce se zvýšeným počtem určitého druhu bílých krvinek tzv. eozinofilů a celkovými příznaky), převážně u pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA). Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte atypickou, rozsáhlou vyrážku, která se může objevit spolu s horečkou a zvětšenými lymfatickými uzlinami.

Stillova choroba

- U pacientů se Stillovou chorobou se může vyvinout stav nazývaný syndrom aktivace makrofágů (MAS), který může být život ohrožující. Váš lékař Vás bude sledovat kvůli možným spouštěcím faktorům MAS, které zahrnují infekce a reaktivaci Stillovy choroby (opakované vzplanutí choroby).

Děti a dospívající

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a SJIA:** Přípravek Ilaris smí používat děti od 2 let.
- **Dnavá artritida:** Ilaris se nedoporučuje u dětí nebo dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Ilaris

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Živé vakcíny: Během léčby přípravkem Ilaris se doporučuje vyvarovat se očkování typem vakcín, známých jako „živé vakcíny“. Váš lékař může chtít zkontrolovat historii Vašeho očkování a podat Vám případné chybějící očkování předtím, než zahájíte léčbu přípravkem Ilaris. Pokud musíte být očkován(a) živými vakcínami po zahájení léčby přípravkem Ilaris, zeptejte se svého lékaře. Živé vakcíny se obvykle podávají 3 měsíce po poslední injekci přípravku Ilaris a 3 měsíce před injekcí následující.
- Léky zvané inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) jako jsou etanercept, adalimumab či infliximab. Ty jsou používány především v léčbě revmatických a autoimunitních chorob. Nemají být používány současně s přípravkem Ilaris, protože to může zvýšit riziko infekcí.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Doporučujeme Vám zabránit otěhotnění. Během léčby přípravkem Ilaris a po dobu nejméně 3 měsíců od poslední dávky přípravku Ilaris musíte používat vhodnou antikoncepci. Je důležité, abyste informovala svého lékaře, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná nebo plánujete mít dítě. Váš lékař s Vámi probere možná rizika léčby přípravkem Ilaris v těhotenství.
- Pokud jste byla léčena kanakinumabem během těhotenství, je důležité, abyste informovala dětského lékaře nebo sestru před jakýmkoli očkováním podaným Vašemu dítěti. Vaše dítě nemá být očkováno živými vakcínami po dobu nejméně 16 týdnů od poslední dávky kanakinumabu, kterou jste dostala před porodem.
- Není známo, zda přípravek Ilaris přechází do mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku Ilaris před zahájením kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při léčbě přípravkem Ilaris se může objevit pocit točení hlavy (závrat) nebo silná únava (astenie). To může ovlivnit Vaši schopnost řídit, používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Pokud máte pocit točení hlavy nebo se cítíte unaven(a), neřídte nebo nepoužívejte nástroje nebo stroje, dokud se opět nebudete cítit normálně.

3. Jak se přípravek Ilaris používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Informujte lékaře o svém zdravotním stavu a všech příznacích onemocnění předtím než začnete přípravek Ilaris používat nebo než je Vám podán (viz bod 2). Váš lékař může rozhodnout o oddálení nebo přeručení léčby, ovšem pouze v nezbytném případě.

Přípravek Ilaris je určen pro podkožní podání. To znamená, že se krátkou jehlou aplikuje do tukové tkáně těsně pod kůži.

Pokud máte dnovou artritidu, bude na Vaši léčbu dohlížet zvláště vyškolený lékař. Přípravek Ilaris Vám smí aplikovat pouze lékař.

Pokud trpíte CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF nebo Stillovou chorobou (AOSD nebo SJIA), můžete si po vhodném zaškolení přípravek Ilaris aplikovat sám(a) nebo Vám injekci může aplikovat ošetřovatel.

Jaké množství přípravku Ilaris použít

Kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS)

Doporučená počáteční dávka přípravku Ilaris je:

- *Dospělí a děti od 4 let:*
 - 150 mg pro pacienty s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg
 - 2 mg/kg pro pacienty s tělesnou hmotností mezi 15 kg a 40 kg
 - 4 mg/kg pro pacienty s tělesnou hmotností mezi 7,5 kg a méně než 15 kg
- *Děti od 2 do 4 let:*
 - 4 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností 7,5 kg nebo více

Přípravek Ilaris se podává injekčně každých 8 týdnů jako jednorázová dávka.

- Pokud po 7 dnech nereagujete dostatečně dobře na léčbu, Váš lékař může podat další dávku 150 mg či 2 mg/kg.
- Pokud reagujete dostatečně dobře na druhou dávku, léčba bude pokračovat dávkou 300 mg nebo 4 mg/kg každých 8 týdnů.
- Pokud nereagujete dostatečně dobře na druhou dávku, je možné podat třetí dávku přípravku Ilaris 300 mg nebo 4 mg/kg.
- Pokud reagujete dostatečně dobře na třetí dávku, Vaše léčba bude pokračovat dávkou 600 mg nebo 8 mg/kg každých 8 týdnů.

Pokud děti po počáteční dávce 4 mg/kg nereagují dostatečně dobře po 7 dnech od zahájení léčby, může lékař podat druhou dávku 4 mg/kg. Pokud po této dávce reaguje dítě dostatečně dobře, léčba může pokračovat dávkou 8 mg/kg každých 8 týdnů.

Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS), syndrom hyperglobulinemie D (HIDS) / deficit mevalonátkinázy (MKD) a familiární středomořská horečka (FMF)

Doporučená počáteční dávka přípravku Ilaris je:

- *Dospělí a děti od 2 let:*
 - 150 mg pro pacienty s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg
 - 2 mg/kg pro pacienty s tělesnou hmotností mezi 7,5 kg a méně než 40 kg

Přípravek Ilaris se podává injekčně každé 4 týdny jako jednorázová dávka.

- Pokud po 7 dnech nereagujete dostatečně dobře na léčbu, Váš lékař může podat další dávku 150 mg či 2 mg/kg.
- Pokud se po druhé dávce dostaví dostatečně dobrá reakce, léčba bude pokračovat dávkou 300 mg nebo 4 mg/kg každých 8 týdnů.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Doporučená dávka přípravku Ilaris u pacientů se Stillovou chorobou s tělesnou hmotností 7,5 kg nebo vyšší je 4 mg/kg (až do maximální dávky 300 mg). Přípravek Ilaris se podává injekčně každé 4 týdny jako jednorázová dávka.

Dnavá artritida

Váš lékař s Vámi probere nutnost zahájit nebo upravit léčbu snižující hladinu urátů snížením hladiny kyseliny močové v krvi.

Doporučená dávka přípravku Ilaris u dospělých s dnovou artritidou je 150 mg podaná v jedné dávce v době záchvatu dnové artritidy.

Pokud potřebujete další dávku přípravku Ilaris, a poslední dávka Vám přinesla úlevu, musíte před podáním další dávky vyčkat nejméně 12 týdnů.

Samoaplikace přípravku Ilaris nebo aplikace přípravku Ilaris pacientům

Pokud jste pacient s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF nebo Stillovou chorobou (AOSD nebo SJIA) nebo opatrovník pacienta s některým z těchto onemocnění, můžete Ilaris po vhodném zaškolení ve správné technice aplikovat sám(a).

- Pacient nebo opatrovník a lékař by měli společně rozhodnout, kdo bude injekce Ilaris aplikovat.
- Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám předvedou, jak injekci Ilaris správně aplikovat.
- Nesnažte se aplikovat si injekci sám/sama, pokud jste nebyl(a) odpovídajícím způsobem zaškolen(a) nebo si nejste jistý/á, jak to provést.
- Přípravek Ilaris 150 mg, prášek pro injekční roztok, je dodáván v jednorázově použitelné lahvičce pro jednoho pacienta.
- Nikdy nepoužívejte zbylý roztok.

Pokyny, jak aplikovat injekce Ilaris, najdete v bodě „Pokyny pro použití“ na konci této příbalové informace. Pokud máte jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka či zdravotní sestry.

Jak dlouho se přípravek Ilaris používá

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF nebo Stillova choroba (AOSD nebo SJIA):** pokračujte v používání přípravku Ilaris tak dlouho, jak Vám lékař doporučí.
- **Dnavá artritida:** pokud máte záchvat dnavé artritidy, bude Vám aplikována jedna dávka přípravku Ilaris. Pokud se objeví nový záchvat, Váš lékař může zvážit podání další dávky přípravku Ilaris, ale ne dříve než za 12 týdnů od předchozí dávky.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Ilaris, než jste měl(a)

- Pokud si omylem aplikujete více přípravku Ilaris než je doporučená dávka, nebude to pravděpodobně závažné, ale měl(a) byste co nejdříve informovat svého lékaře, lékárníka či zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněla(a) použít přípravek Ilaris

Jestliže máte CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF nebo Stillovu chorobu (AOSD nebo SJIA) a zapomněl(a) jste injikovat dávku přípravku Ilaris, aplikujte si další dávku co nejdříve, poté co si vzpomenete. Následně navštivte lékaře a domluvte se s ním, kdy si máte injikovat další dávku. Dále pokračujte v doporučených intervalech jako předtím.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ilaris

Ukončení léčby přípravkem Ilaris může zhoršit Váš stav. Nepřestávejte používat přípravek Ilaris, pokud Vám to lékař nenařídí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objeví některý z níže uvedených příznaků:

- Horečka trvající déle než 3 dny nebo jiné příznaky, které mohou nasvědčovat závažné infekci. Příznaky zahrnují třes, zimnici, malátnost, ztrátu chuti k jídlu, bolest těla, typicky ve spojení s náhlým nástupem nemoci, bolest v krku nebo vředy v ústech, kašel, zahlenění, bolest na hrudi, dýchavičnost, bolest ucha, déle trvající bolest hlavy či místní zarudnutí, teplo či otok kůže nebo zánět pojiva (celulitida). Tyto příznaky mohou být způsobeny závažnou infekcí, vzácnou infekcí (oportunní infekcí) nebo spojeny s nízkou hladinou bílých krvinek (nazývanou leukopenie nebo neutropenie). Pokud to lékař uzná za nutné, může pravidelně kontrolovat Vaši krev.
- Alergické reakce s vyrážkou a svěděním, možná též s kopřivkou, obtížné dýchání nebo polykání, závrať, nezvyklé bušení srdce (palpitace) nebo nízký krevní tlak.

Další nežádoucí účinky přípravku Ilaris zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 uživatele z 10):

- Infekce jakéhokoli druhu. Ty mohou zahrnovat:
 - infekce postihující dýchací ústrojí jako jsou infekce dýchacích cest, chřipka, bolest v krku, rýma, ucpaný nos, kýchání, pocit tlaku nebo bolesti ve tvářích a na čele s horečkou nebo bez horečky (zápal plic, zánět průdušek, chřipka, zánět vedlejších dutin nosních, zánět nosní sliznice, zánět hltanu, zánět mandlí, zánět nosohltanu, infekce horních cest dýchacích),
 - další infekce jako je ušní infekce, infekce kůže (celulitida), bolest žaludku a pocit nevolnosti (gastroenteritida) a bolestivé a časté močení s horečkou nebo bez horečky (infekce močových cest).
- Bolest nadbřišku.
- Bolest kloubů (artralgie).
- Pokles hladiny bílých krvinek (leukopenie).
- Abnormální výsledky testů funkce ledvin (pokles ledvinové clearance kreatininu, proteinurie).
- Reakce v místě podání injekce (jako zarudnutí, otok, pocit horka a svědění).

Časté (mohou postihnout až 1 uživatele z 10):

- Vaginální kvasinkové infekce (vulvovaginální kandidózy).
- Závrať, pocit točení hlavy.
- Bolest zad nebo svalů.
- Slabost nebo pocit silné únavy (vyčerpání, astenie).
- Pokles hladiny bílých krvinek, které pomáhají zabraňovat infekci (neutropenie).
- Abnormální hladiny triglyceridů v krvi (porucha metabolismu tuků).
- Abnormální výsledky jaterních funkčních testů (zvýšené aminotransferázy) nebo vysoká hladina bilirubinu v krvi, která může být doprovázena zežloutnutím pokožky a očí (hyperbilirubinémie).

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Pálení žáhy (gastroezofageální refluxní choroba).
- Pokles hladiny krevních buněk, které pomáhají zabraňovat krvácení (krevní destičky).

Pokud zpozorujete některý z těchto příznaků, sdělte to neprodleně svému lékaři nebo dětskému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ilaris uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Po naředění (rekonstituci) má být přípravek použit okamžitě. Pokud není roztok použit okamžitě, má být uchován v chladničce (2 °C – 8 °C) a použit do 24 hodin.
- Neužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čistý až opalescentní nebo obsahuje částice.
- Po aplikaci dávky musí být nepoužitý přípravek zlikvidován.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ilaris obsahuje

- Léčivou látkou je canakinumabum. Jedna lahvička obsahuje canakinumabum 150 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku canakinumabum 150 mg.
- Pomocnými látkami jsou: sacharosa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80.

Jak přípravek Ilaris vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Ilaris je dodáván jako prášek pro injekční roztok (150 mg v 6ml skleněné lahvičce).
- Prášek je bílý.
- Přípravek Ilaris je dostupný v balení obsahujícím jednu lahvičku nebo ve vícečetném balení obsahujícím čtyři dílčí balení, z nichž každé obsahuje jednu lahvičku. Na trhu ve Vaší zemi nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Pokyny pro použití přípravku Ilaris, prášek pro injekční roztok

Upozornění: Příprava injekce zabere přibližně 30 minut.

Viz též bod 3 „Samoaplikace přípravku Ilaris nebo aplikace přípravku Ilaris pacientům“.

Přečtěte si tyto pokyny celé předtím, než začnete s přípravou injekce.

Přípravné práce

- Najděte si čisté místo, kde připravíte a budete aplikovat injekci.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou.
- Zkontrolujte datum použitelnosti na lahvičce a na stříkačce. Nepoužívejte po datu použitelnosti, které je uvedeno na obalu a krabičce. Datum použitelnosti odkazuje na poslední den uvedeného měsíce.
- Vždy použijte nové zatím neotevřené jehly a stříkačky. Nedotýkejte se jehel a vršku lahvičky.

Připravte si potřebné nástroje

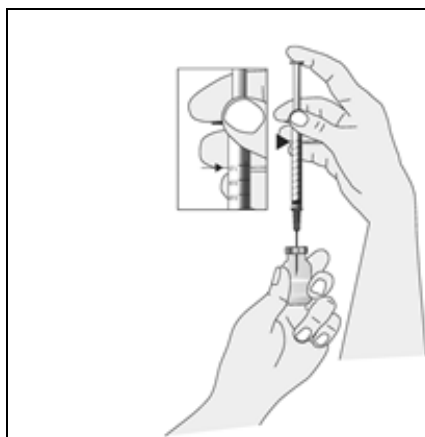
Přiloženo v balení

- jedna lahvička přípravku Ilaris, prášek pro injekční roztok (uchovávejte v chladničce)

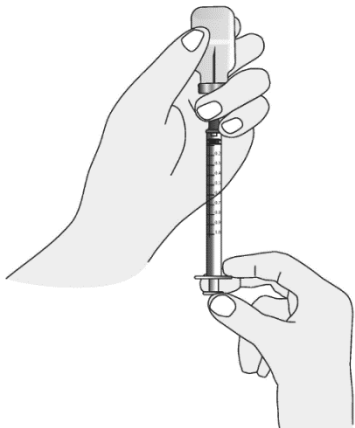


Není přiloženo v balení


- jedna lahvička (nebo ampulka) sterilní vody na injekci („voda“) (o pokojové teplotě)
- jedna 1,0 ml stříkačka
- jedna 18 G x 2 palce (50 mm) jehla pro rekonstituci (naředění) prášku („přenosová jehla“)
- jedna 27 G x 0,5 palce (13 mm) jehla pro injekci („injekční jehla“)
- alkoholové tampony
- čisté suché vatové tampony
- náplast
- vhodná nádoba na odpad pro použité jehly, stříkačky a lahvičky (nádoba na ostrý odpad)

Smíchání přípravku Ilaris

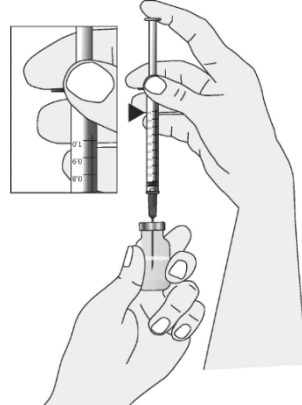
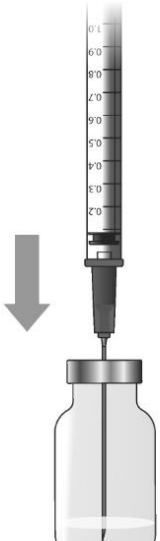


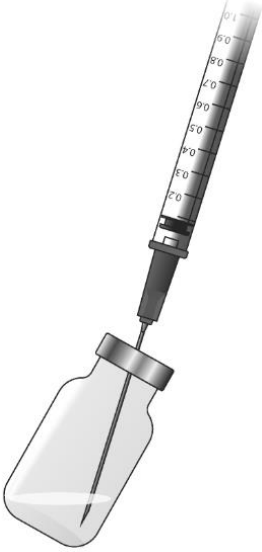
1. Odstraňte vršek z lahvičky Ilaris a vody. Nedotýkejte se zátek lahviček. Očistěte zátky alkoholovými tampony.
2. Otevřete obal se stříkačkou a přenosovou jehlou (jehla 50 mm) a připojte jehlu na stříkačku.
3. Opatrně z přenosové jehly sejměte krytku a položte ji stranou. Natáhněte píst až po značku 1,0 ml, čímž naplníte stříkačku vzduchem. Vsuňte jehlu do lahvičky s vodou středem gumové zátky.
4. Jemně zatlačte píst až dolů, dokud vzduch není v lahvičce.

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Otočte lahvičku s jehlou dnem vzhůru a zvedněte do výše očí. 6. Ujistěte se, že špička přenosové jehly je pod hladinou vody a pomalu táhněte píst dolů mírně za značku 1,0 ml. Pokud uvidíte ve stříkačce bubliny, odstraňte je tak, jak Vám vysvětlil Váš zdravotnický pracovník či lékárník. 7. Ujistěte se, že ve stříkačce je 1,0 ml vody, poté jehlu z lahvičky vytáhněte. (V lahvičce zbyde trocha vody.)
	<ol style="list-style-type: none"> 8. Vložte přenosovou jehlu přes střed zátky do lahvičky s práškem Ilaris, dejte pozor, abyste se nedotkl(a) jehly nebo zátky. Pomalu do lahvičky s práškem Ilaris vstříkněte vodu. 9. Opatrně vytáhněte přenosovou jehlu z lahvičky a jehlu zakryjte krytkou dle pokynů od Vašeho poskytovatele zdravotní péče či lékárníka.
	<ol style="list-style-type: none"> 10. Bez toho, že byste se dotkl(a) gumové zátky, točte (netřepte) pomalu lahvičkou pod úhlem přibližně 45 ° po dobu asi 1 minuty. Nechejte 5 minut stát.



	<ol style="list-style-type: none"> 11. Nyní jemně otočte lahvičku desetkrát dnem vzhůru a zpět, opět si dejte pozor, abyste se nedotkl(a) gumové zátky. 12. Nechejte stát po přibližně 15 minut při pokojové teplotě, aby vznikl čirý až opalescentní roztok. Netřepte. Nepoužívejte, pokud jsou v roztoku částice. 13. Ujistěte se, že všechen roztok je na dně lahvičky. Pokud v zátku zůstávají kapky, poklepte na stranu lahvičky, abyste je odstranil(a). Roztok by měl být čirý až opalescentní a neměly by v něm být viditelné částice. Roztok by měl být bezbarvý nebo může mít mírný hnědožlutý odstín. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud není použit ihned po naředění, měl by roztok být uchováván v chladničce (2 °C až 8 °C) a použit do 24 hodin.
---	---

Příprava injekce


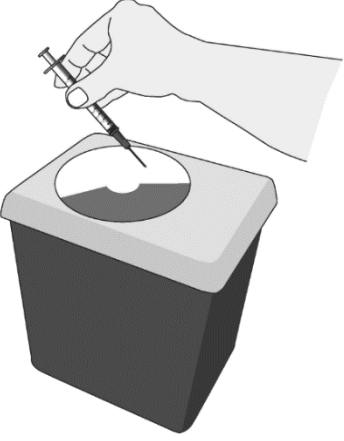
	<ol style="list-style-type: none"> 14. Očistěte gumovou zátku lahvičky obsahující roztok Ilaris novým alkoholovým tamponem. 15. Sejměte opět krytku přenosové jehly. Natáhněte píst stříkačky až dolů ke značce 1,0 ml, čímž stříkačku naplníte vzduchem. Středem zátky vsuňte jehlu stříkačky do lahvičky s roztokem Ilaris. V tuto chvíli nemá být jehla v roztoku. Jemně zatlačte píst až dolů, dokud vzduch není vytlačen do lahvičky. Netlačte vzduch do roztoku.
	<ol style="list-style-type: none"> 16. Neotáčejte lahvičku a stříkačku dnem vzhůru, lahvička má stát rovně. Vsuňte jehlu až na dno lahvičky.

	<ol style="list-style-type: none"> 17. Nakloňte lahvičku, abyste se ujistil(a), že do stříkačky bude možno natáhnout požadované množství roztoku. 18. POZNÁMKA: Požadované množství závisí na dávce, která má být podána. Váš poskytovatel zdravotní péče Vás poučí o správném množství pro Vás. 19. Pomalu táhnete píst nahoru ke správné značce (aplikované množství), čímž naplníte stříkačku roztokem Ilaris. Pokud jsou ve stříkačce bubliny, odstraňte je tak, jak Vám vysvětlil Váš poskytovatel zdravotní péče či lékárník. Ujistěte se, že ve stříkačce je správné množství roztoku. 20. Vyjměte jehlu se stříkačkou z lahvičky (v lahvičce může zbývat roztok). Znova zakryjte jehlu krytkou dle pokynů od Vašeho poskytovatele zdravotní péče či lékárníka. Sejměte ze stříkačky přenosovou jehlu. Vložte jehlu do nádoby na ostrý odpad. 21. Otevřete obal s injekční jehlou a nasad'te tuto jehlu na stříkačku. Odložte stříkačku stranou.
---	--

Podání injekce

	<ol style="list-style-type: none"> 22. Vyberte si místo pro aplikaci injekce na horní části stehna, bříše, horní části paže či hýždích. Neaplikujte do místa, kde je vyrážka nebo poškozená kůže, případně je tam modřina či boule. Vyhněte se aplikaci do jizvy, protože nemusí být vstřebána celá dávka přípravku. Vyhněte se aplikaci do žíly. 23. Očistěte místo aplikace injekce novým alkoholovým tamponem. Nechte místo uschnout. Odkryjte injekční jehlu. 24. Jemně stiskněte a nadzvedněte kůži v místě injekce. Držte stříkačku v úhlu 90 stupňů a jedním plynulým pohybem vsuňte jehlu kolmo dolů celou do kůže.
	<ol style="list-style-type: none"> 25. Jehlu nechejte celou v kůži a pomalu tlačte dolů na píst, až bude stříkačka prázdná. Uvolněte kůži a vytáhněte jehlu kolmo ven. Jehlu a stříkačku odložte do nádoby na ostrý odpad, aniž byste jehlu sundával(a) či zakrýval(a).

Po injekci

	<p>26. Nemněte místo aplikace injekce. Pokud dojde ke krvácení, přiložte na místo čistý suchý vatový tampon a jemně přitlačte po 1 až 2 minuty či až krvácení přestane. Poté přiložte lepicí náplast.</p>
	<p>27. Bezpečně odložte jehly a stříkačku do nádoby na ostrý odpad, tak jak jste byl(a) poučen(a) Vaším poskytovatelem zdravotní péče či lékárníkem. Nikdy nepoužívejte jehly či stříkačky opakovaně.</p> <p>28. Správně zlikvidujte lahvičky se zbývajícím roztokem Ilaris (pokud nějaký zbyl), tak jak jste byl(a) poučen(a) Vaším poskytovatelem zdravotní péče či lékárníkem. Všechny nepoužité přípravky a odpadní materiál by měl být zlikvidován v souladu s místně platnými předpisy.</p> <p>Nádoby na ostrý odpad uchovávejte mimo dosah dětí.</p> <p>Zlikvidujte ji dle pokynů Vašeho poskytovatele zdravotní péče či lékárníka.</p>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ilaris 150 mg/ml injekční roztok canakinumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ilaris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ilaris používat
3. Jak se přípravek Ilaris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ilaris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ilaris a k čemu se používá

Co je přípravek Ilaris

Přípravek Ilaris obsahuje léčivou látku kanakinumab, monoklonální protilátku, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory interleukinu. Blokuje v těle aktivitu látky zvané interleukin-1 beta (IL-1 beta), která se ve zvýšeném množství vyskytuje při zánětlivých chorobách.

K čemu se přípravek Ilaris používá

Ilaris se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- Syndromy periodických horeček:
 - kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS),
 - periodický syndrom spojený s receptorem tumor nekrotizujícího faktoru (TRAPS),
 - syndrom hyperimmunoglobulinemie D (HIDS) / deficit mevalonátkinázy (MKD),
 - familiární středomořská horečka (FMF).
- Stillova choroba, včetně Stillovy choroby se začátkem v dospělém věku (AOSD) a systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA)
- Dnavá artritida

Více informací o jednotlivých onemocněních je uvedeno níže.

Kryopyrin-asociované periodické syndromy

Přípravek Ilaris se používá u dospělých a dětí od 2 let k léčbě následujících chorob:

- kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS) – skupina autozánětlivých onemocnění, která zahrnuje:
 - Muckle-Wellsův syndrom (MWS),
 - multisystémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID), též zvané chronický infantilní neurologický kožní a kloubní syndrom (CINCA),
 - těžké formy familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladová kopřivka (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem způsobenou kožní kopřivku.
- periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS)
- syndrom hyperimmunoglobulinemie D (HIDS) také známý jako deficit mevalonátkinázy (MKD)
- familiární středomořská horečka (FMF): Ilaris se používá k léčbě FMF. Ilaris se případně může používat společně s kolchicinem.

U nemocných se syndromy periodických horeček (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD a FMF) tělo vytváří příliš mnoho IL-1 beta. To může způsobovat horečku, bolest hlavy, únavu, kožní vyrážku nebo bolest kloubů a svalů. Blokádu účinku IL-1 beta působením přípravku Ilaris se mohou tyto příznaky zlepšit.

Stillova choroba

Přípravek Ilaris se používá u dospělých, dospívajících a dětí k léčbě aktivní Stillovy choroby, včetně Stillovy choroby se začátkem v dospělém věku (AOSD) a systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA) u pacientů od 2 let, pokud jiná léčba neúčinkovala dostatečně dobře. Přípravek Ilaris může být podáván samostatně nebo v kombinaci s metotrexátem.

Stillova choroba, včetně SJIA a AOSD, je zánětlivá choroba, která může působit bolest, otoky a zánět jednoho nebo více kloubů, stejně jako vyrážku a horečku. Prozánětlivá bílkovina IL-1 beta hraje důležitou roli v zánětlivých procesech Stillovy choroby. Ilaris blokuje aktivitu IL-1 beta, což může zlepšit známky a příznaky Stillovy choroby.

Dnavá artritida

Přípravek Ilaris se používá u dospělých k léčbě příznaků častých záchvatů dnavé artritidy, pokud ostatní léčebné postupy nemají dostatečný účinek.

Dnavá artritida je způsobena tvorbou urátových krystalů. Tyto krystaly vyvolávají nadměrnou tvorbu IL-1 beta, která může vést k náhlé silné bolesti, zarudnutí, zvýšené teplotě a otoku kloubu (stav známý jako dnavý záchvat). Blokádu aktivity IL-1 beta působením přípravku Ilaris může dojít ke zlepšení těchto příznaků.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ilaris používat

Nepoužívejte přípravek Ilaris

- jestliže jste alergický(á) na kanakinumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte nebo se domníváte, že máte aktivní a závažnou infekci.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ilaris se porad'te se svým lékařem, pokud se Vás týká cokoliv z následujícího:

- pokud máte v současné době infekci nebo se u Vás vyskytly opakované infekce nebo stav jako například snížená hladina bílých krvinek, což zvyšuje pravděpodobnost vzniku infekce.
- pokud máte nebo jste měl(a) někdy tuberkulózu nebo jste byl(a) v přímém kontaktu s osobou s aktivní tuberkulózou. Váš lékař může provést specifický test ke zjištění, zda máte tuberkulózu.
- pokud jevíte známky poruchy funkce jater, jako například žlutá kůže a oči, pocit na zvracení, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč a světle zbarvená stolice.
- pokud musíte být očkován(a). Během léčby přípravkem Ilaris se doporučuje vyvarovat se očkování určitým typem vakcín (nazývané živé vakcíny) (viz též „Další léčivé přípravky a přípravek Ilaris“).

Ihned kontaktujte svého lékaře

- jestliže se u Vás rozvinula po použití přípravku Ilaris atypická, rozsáhlá vyrážka nebo se Vám olupuje kůže.
V souvislosti s léčbou přípravkem Ilaris byla vzácně hlášena závažná kožní reakce nazývaná DRESS syndrom (poléková reakce se zvýšeným počtem určitého druhu bílých krvinek tzv. eozinofilů a celkovými příznaky), převážně u pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA). Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte atypickou, rozsáhlou vyrážku, která se může objevit spolu s horečkou a zvětšenými lymfatickými uzlinami.

Stillova choroba

- U pacientů se Stillovou chorobou se může vyvinout stav nazývaný syndrom aktivace makrofágů (MAS), který může být život ohrožující. Váš lékař Vás bude sledovat kvůli možným spouštěcím faktorům MAS, které zahrnují infekce a reaktivaci Stillovy choroby (opakované vzplanutí choroby).

Děti a dospívající

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF a SJIA:** Přípravek Ilaris smí používat děti od 2 let.
- **Dnavá artritida:** Ilaris se nedoporučuje u dětí nebo dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Ilaris

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Živé vakcíny: Během léčby přípravkem Ilaris se doporučuje vyvarovat se očkování typem vakcín, známých jako „živé vakcíny“. Váš lékař může chtít zkontrolovat historii Vašeho očkování a podat Vám případné chybějící očkování předtím, než zahájíte léčbu přípravkem Ilaris. Pokud musíte být očkován(a) živými vakcínami po zahájení léčby přípravkem Ilaris, zeptejte se svého lékaře. Živé vakcíny se obvykle podávají 3 měsíce po poslední injekci přípravku Ilaris a 3 měsíce před injekcí následující.
- Léky zvané inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) jako jsou etanercept, adalimumab či infliximab. Ty jsou používány především v léčbě revmatických a autoimunitních chorob. Nemají být používány současně s přípravkem Ilaris, protože to může zvýšit riziko infekcí.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Doporučujeme Vám zabránit otěhotnění. Během léčby přípravkem Ilaris a po dobu nejméně 3 měsíců od poslední dávky přípravku Ilaris musíte používat vhodnou antikoncepci. Je důležité, abyste informovala svého lékaře, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná nebo plánujete mít dítě. Váš lékař s Vámi probere možná rizika léčby přípravkem Ilaris v těhotenství.
- Pokud jste byla léčena kanakinumabem během těhotenství, je důležité, abyste informovala dětského lékaře nebo sestru před jakýmkoli očkováním podaným Vašemu dítěti. Vaše dítě nemá být očkováno živými vakcínami po dobu nejméně 16 týdnů od poslední dávky kanakinumabu, kterou jste dostala před porodem.
- Není známo, zda přípravek Ilaris přechází do mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku Ilaris před zahájením kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při léčbě přípravkem Ilaris se může objevit pocit točení hlavy (závrat) nebo silná únava (astenie). To může ovlivnit Vaši schopnost řídit, používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Pokud máte pocit točení hlavy nebo se cítíte unaven(a), neřídte nebo nepoužívejte nástroje nebo stroje, dokud se opět nebudete cítit normálně.

3. Jak se přípravek Ilaris používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Informujte lékaře o svém zdravotním stavu a všech příznacích onemocnění předtím než začnete přípravek Ilaris používat nebo než je Vám podán (viz bod 2). Váš lékař může rozhodnout o oddálení nebo přeručení léčby, ovšem pouze v nezbytném případě.

Přípravek Ilaris je určen pro podkožní podání. To znamená, že se krátkou jehlou aplikuje do tukové tkáně těsně pod kůži.

Pokud máte dnovou artritidu, bude na Vaši léčbu dohlížet zvláště vyškolený lékař. Přípravek Ilaris Vám smí aplikovat pouze lékař.

Pokud trpíte CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF nebo Stillovou chorobou (AOSD nebo SJIA), můžete si po vhodném zaškolení přípravek Ilaris aplikovat sám(a) nebo Vám injekci může aplikovat ošetřovatel.

Jaké množství přípravku Ilaris použít

Kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS)

Doporučená počáteční dávka přípravku Ilaris je:

- *Dospělí a děti od 4 let:*
 - 150 mg pro pacienty s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg
 - 2 mg/kg pro pacienty s tělesnou hmotností mezi 15 kg a 40 kg
 - 4 mg/kg pro pacienty s tělesnou hmotností mezi 7,5 kg a méně než 15 kg
- *Děti od 2 do 4 let:*
 - 4 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností 7,5 kg nebo více

Přípravek Ilaris se podává injekčně každých 8 týdnů jako jednorázová dávka.

- Pokud po 7 dnech nereagujete dostatečně dobře na léčbu, Váš lékař může podat další dávku 150 mg či 2 mg/kg.
- Pokud reagujete dostatečně dobře na druhou dávku, léčba bude pokračovat dávkou 300 mg nebo 4 mg/kg každých 8 týdnů.
- Pokud nereagujete dostatečně dobře na druhou dávku, je možné podat třetí dávku přípravku Ilaris 300 mg nebo 4 mg/kg.
- Pokud reagujete dostatečně dobře na třetí dávku, Vaše léčba bude pokračovat dávkou 600 mg nebo 8 mg/kg každých 8 týdnů.

Pokud děti po počáteční dávce 4 mg/kg nereagují dostatečně dobře po 7 dnech od zahájení léčby, může lékař podat druhou dávku 4 mg/kg. Pokud po této dávce reaguje dítě dostatečně dobře, léčba může pokračovat dávkou 8 mg/kg každých 8 týdnů.

Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS), syndrom hyperglobulinemie D (HIDS) / deficit mevalonátkinázy (MKD) a familiární středomořská horečka (FMF)

Doporučená počáteční dávka přípravku Ilaris je:

- *Dospělí a děti od 2 let:*
 - 150 mg pro pacienty s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg
 - 2 mg/kg pro pacienty s tělesnou hmotností mezi 7,5 kg a méně než 40 kg

Přípravek Ilaris se podává injekčně každé 4 týdny jako jednorázová dávka.

- Pokud po 7 dnech nereagujete dostatečně dobře na léčbu, Váš lékař může podat další dávku 150 mg či 2 mg/kg.
- Pokud se po druhé dávce dostaví dostatečně dobrá reakce, léčba bude pokračovat dávkou 300 mg nebo 4 mg/kg každých 8 týdnů.

Stillova choroba (SJIA a AOSD)

Doporučená dávka přípravku Ilaris u pacientů se Stillovou chorobou s tělesnou hmotností 7,5 kg nebo vyšší je 4 mg/kg (až do maximální dávky 300 mg). Přípravek Ilaris se podává injekčně každé 4 týdny jako jednorázová dávka.

Dnavá artritida

Váš lékař s Vámi probere nutnost zahájit nebo upravit léčbu snižující hladinu urátů snížením hladiny kyseliny močové v krvi.

Doporučená dávka přípravku Ilaris u dospělých s dnovou artritidou je 150 mg podaná v jedné dávce v době záchvatu dnové artritidy.

Pokud potřebujete další dávku přípravku Ilaris, a poslední dávka Vám přinesla úlevu, musíte před podáním další dávky vyčkat nejméně 12 týdnů.

Samoaplikace přípravku Ilaris nebo aplikace přípravku Ilaris pacientům

Pokud jste pacient s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF nebo Stillovou chorobou (AOSD nebo SJIA) nebo opatrovník pacienta s některým z těchto onemocnění, můžete Ilaris po vhodném zaškolení ve správné technice aplikovat sám(a).

- Pacient nebo opatrovník a lékař by měli společně rozhodnout, kdo bude injekce Ilaris aplikovat.
- Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám předvedou, jak injekci Ilaris správně aplikovat.
- Nesnažte se aplikovat si injekci sám/sama, pokud jste nebyl(a) odpovídajícím způsobem zaškolen(a) nebo si nejste jistý/á, jak to provést.
- Přípravek Ilaris 150 mg/ml, injekční roztok, je dodáván v jednorázově použitelné lahvičce pro jednoho pacienta.
- Nikdy nepoužívejte zbylý roztok.

Pokyny, jak aplikovat injekce Ilaris, najdete v bodě „Pokyny pro použití“ na konci této příbalové informace. Pokud máte jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka či zdravotní sestry.

Jak dlouho se přípravek Ilaris používá

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF nebo Stillova choroba (AOSD nebo SJIA):** pokračujte v používání přípravku Ilaris tak dlouho, jak Vám lékař doporučí.
- **Dnavá artritida:** pokud máte záchvat dnavé artritidy, bude Vám aplikována jedna dávka přípravku Ilaris. Pokud se objeví nový záchvat, Váš lékař může zvážit podání další dávky přípravku Ilaris, ale ne dříve než za 12 týdnů od předchozí dávky.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Ilaris, než jste měl(a)

- Pokud si omylem aplikujete více přípravku Ilaris než je doporučená dávka, nebude to pravděpodobně závažné, ale měl(a) byste co nejdříve informovat svého lékaře, lékárníka či zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněla(a) použít přípravek Ilaris

Jestliže máte CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF nebo Stillovu chorobu (AOSD nebo SJIA) a zapomněl(a) jste injikovat dávku přípravku Ilaris, aplikujte si další dávku co nejdříve, poté co si vzpomenete. Následně navštivte lékaře a domluvte se s ním, kdy si máte injikovat další dávku. Dále pokračujte v doporučených intervalech jako předtím.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ilaris

Ukončení léčby přípravkem Ilaris může zhoršit Váš stav. Nepřestávejte používat přípravek Ilaris, pokud Vám to lékař nenařídí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objeví některý z níže uvedených příznaků:

- Horečka trvající déle než 3 dny nebo jiné příznaky, které mohou nasvědčovat závažné infekci. Příznaky zahrnují třes, zimnici, malátnost, ztrátu chuti k jídlu, bolest těla, typicky ve spojení s náhlým nástupem nemoci, bolest v krku nebo vředy v ústech, kašel, zahlenění, bolest na hrudi, dýchavičnost, bolest ucha, déle trvající bolest hlavy či místní zarudnutí, teplo či otok kůže nebo zánět pojiva (celulitida). Tyto příznaky mohou být způsobeny závažnou infekcí, vzácnou infekcí (oportunní infekcí) nebo spojeny s nízkou hladinou bílých krvinek (nazývanou leukopenie nebo neutropenie). Pokud to lékař uzná za nutné, může pravidelně kontrolovat Vaši krev.
- Alergické reakce s vyrážkou a svěděním, možná též s kopřivkou, obtížné dýchání nebo polykání, závrať, nezvyklé bušení srdce (palpitace) nebo nízký krevní tlak.

Další nežádoucí účinky přípravku Ilaris zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 uživatele z 10):

- Infekce jakéhokoli druhu. Ty mohou zahrnovat:
 - infekce postihující dýchací ústrojí jako jsou infekce dýchacích cest, chřipka, bolest v krku, rýma, ucpaný nos, kýchání, pocit tlaku nebo bolesti ve tvářích a na čele s horečkou nebo bez horečky (zápal plic, zánět průdušek, chřipka, zánět vedlejších dutin nosních, zánět nosní sliznice, zánět hltanu, zánět mandlí, zánět nosohltanu, infekce horních cest dýchacích),
 - další infekce jako je ušní infekce, infekce kůže (celulitida), bolest žaludku a pocit nevolnosti (gastroenteritida) a bolestivé a časté močení s horečkou nebo bez horečky (infekce močových cest).
- Bolest nadbřišku.
- Bolest kloubů (artralgie).
- Pokles hladiny bílých krvinek (leukopenie).
- Abnormální výsledky testů funkce ledvin (pokles ledvinové clearance kreatininu, proteinurie).
- Reakce v místě podání injekce (jako zarudnutí, otok, pocit horka a svědění).

Časté (mohou postihnout až 1 uživatele z 10):

- Vaginální kvasinkové infekce (vulvovaginální kandidózy).
- Závrať, pocit točení hlavy.
- Bolest zad nebo svalů.
- Slabost nebo pocit silné únavy (vyčerpání, astenie).
- Pokles hladiny bílých krvinek, které pomáhají zabraňovat infekci (neutropenie).
- Abnormální hladiny triglyceridů v krvi (porucha metabolismu tuků).
- Abnormální výsledky jaterních funkčních testů (zvýšené aminotransferázy) nebo vysoká hladina bilirubinu v krvi, která může být doprovázena zežloutnutím pokožky a očí (hyperbilirubinémie).

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Pálení žáhy (gastroezofageální refluxní choroba).
- Pokles hladiny krevních buněk, které pomáhají zabraňovat krvácení (krevní destičky).

Pokud zpozorujete některý z těchto příznaků, sdělte to neprodleně svému lékaři nebo dětskému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ilaris uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Roztok má být použit okamžitě po prvním propíchnutí zátky na injekční stříkačce za účelem přípravy injekce.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čistý až opalescentní nebo obsahuje částice.
- Veškerý nepoužitý přípravek musí být zlikvidován.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ilaris obsahuje

- Léčivou látkou je canakinumabum. Jedna lahvička obsahuje canakinumabum 150 mg v 1 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou: mannitol, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, voda pro injekci.

Jak přípravek Ilaris vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Ilaris je dodáván jako injekční roztok ve 2 ml skleněné injekční lahvičce.
- Roztok je čirý až opalescentní. Je bezbarvý až slabě hnědožlutý. Roztok nepoužívejte, pokud obsahuje viditelné částice, je zakalený nebo zřetelně hnědý.
- Přípravek Ilaris je dostupný v balení obsahujícím jednu lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Pokyny pro použití přípravku Ilaris, injekční roztok

Přečtěte si tyto pokyny celé předtím, než začnete s přípravou injekce.

- Nepokoušejte se sami sobě aplikovat injekci, dokud nejste dostatečně proškoleni zdravotnickým pracovníkem.
- Viz též bod 3 „Samoaplikace přípravku Ilaris nebo aplikace přípravku Ilaris pacientům“.

Přípravné práce

- Najděte si čisté místo, kde si připravíte a aplikujete injekci.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou a utřete si je čistým ručníkem.
- Po vyndání injekční lahvičky z chladničky zkontrolujte datum použitelnosti na lahvičce. Nepoužívejte po datu použitelnosti, které je uvedeno na obalu a krabičce. Datum použitelnosti odkazuje na poslední den uvedeného měsíce.
- Ponechte neotevřenou injekční lahvičku stát při pokojové teplotě po dobu 10 minut. Nesnažte se lahvičku ohřívat. Nechte ji ohřát samovolně.
- Vždy použijte nové zatím neotevřené jehly a stříkačky. Nedotýkejte se jehel nebo vršku lahvičky.

Připravte si potřebné nástroje


Přiloženo v balení

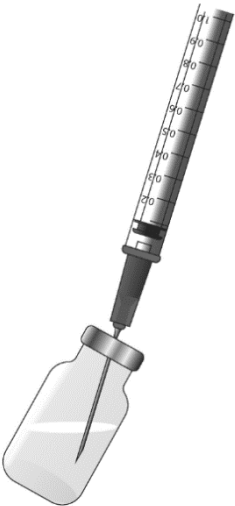
- jedna lahvička přípravku Ilaris, injekční roztok (uchovávejte v chladničce)

Není přiloženo v balení



- jedna 1,0 ml stříkačka
- jedna jehla (například 18 G nebo 21 G x 2 palce nebo podobná dostupná na trhu) k natažení roztoku z injekční lahvičky („natahovací jehla“)
- jedna 27 G x 0,5 palce (nebo podobná dostupná na trhu) jehla pro injekci („injekční jehla“)
- alkoholové tampony
- čisté suché vatové tampony
- náplast
- vhodná nádoba na odpad pro použité jehly, stříkačky a lahvičku (nádoba na ostrý odpad)

Příprava injekce



	<p>1. Sejměte ochranné víčko z injekční lahvičky. Nedotýkejte se zátky na lahvičce. Očistěte gumovou zátku lahvičky alkoholovým tamponem.</p> <p>Otevřete obal se stříkačkou a natahovací jehlou.</p> <ul style="list-style-type: none">- Nasad'te natahovací jehlu na stříkačku.- Sejměte krytku natahovací jehly.- Středem gumové zátky vsuňte natahovací jehlu do lahvičky s roztokem Ilaris.
---	--

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Nakloňte lahvičku, abyste se ujistil(a), že do stříkačky bude možno natáhnout požadované množství roztoku. POZNÁMKA: Požadované množství závisí na dávce, která má být podána. Váš poskytovatel zdravotní péče Vás poučí o správném množství pro Vás. 3. Pomalu táhnete píst nahoru ke správné značce (množství podle instrukcí poskytovatele zdravotní péče), čímž naplníte stříkačku roztokem Ilaris. Pokud jsou ve stříkačce bubliny, odstraňte je tak, jak Vám vysvětlil Váš poskytovatel zdravotní péče či lékárník. Ujistěte se, že ve stříkačce je správné množství roztoku. 4. Vyjměte jehlu s natahovací stříkačkou z lahvičky (v lahvičce může zbývat roztok). Znova zakryjte natahovací jehlu krytkou dle pokynů od Vašeho poskytovatele zdravotní péče či lékárníka. Sejměte ze stříkačky natahovací jehlu a vložte ji do nádoby na ostrý odpad. 5. Otevřete obal s injekční jehlou a nasad'te tuto jehlu na stříkačku. Ihned pokračujte v aplikaci injekce.
---	--

Podání injekce

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Vyberte si místo pro aplikaci injekce na horní části stehna, bříše, horní části paže či hýždích. Neaplikujte do místa, kde je vyrážka nebo poškozená kůže, případně je tam modřina či boule. Vyhněte se aplikaci do jizvy, protože nemusí být vstřebána celá dávka. Vyhněte se aplikaci do žíly. 7. Očistěte místo aplikace injekce novým alkoholovým tamponem. Nechte místo uschnout. Odkryjte injekční jehlu. 8. Jemně stiskněte a nadzvedněte kůži v místě injekce. Držte stříkačku v úhlu 90 stupňů a jedním plynulým pohybem vsuňte jehlu kolmo dolů celou do kůže.
	<ol style="list-style-type: none"> 9. Jehlu nechejte celou v kůži a pomalu tlačte dolů na píst, až bude stříkačka prázdná. Uvolněte kůži a vytáhněte jehlu kolmo ven. Jehlu a stříkačku odložte do nádoby na ostrý odpad, aniž byste jehlu sundával(a) či zakrýval(a).

Po injekci

	<p>10. Nemněte místo aplikace injekce. Pokud dojde ke krvácení, přiložte na místo čistý suchý vatový tampon a jemně přitlačte po 1 až 2 minuty či až krvácení přestane. Poté přiložte lepicí náplast.</p>
	<p>11. Bezpečně odložte jehly a stříkačku do nádoby na ostrý odpad, tak jak jste byl(a) poučen(a) Vaším poskytovatelem zdravotní péče či lékárníkem. Nikdy nepoužívejte jehly či stříkačky opakovaně.</p> <p>12. Správně zlikvidujte lahvičky se zbývajícím roztokem Ilaris (pokud nějaký zbyl), tak jak jste byl(a) poučen(a) Vaším poskytovatelem zdravotní péče či lékárníkem. Všechny nepoužitý přípravek a odpadní materiál by měl být zlikvidován v souladu s místně platnými předpisy. Nikdy nepoužívejte zbylý roztok.</p> <p>Nádobu na ostrý odpad uchovávejte mimo dosah dětí.</p> <p>Zlikvidujte ji dle pokynů Vašeho poskytovatele zdravotní péče či lékárníka.</p>