

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ilaris 150 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 150 mg canakinumab*.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 150 mg canakinumab.

* humant monoklonalt antistoff framstilt i Sp2/0 myelom fra mus ved rekombinant DNA teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Periodisk febersyndrom

Ilaris er indisert til behandling av følgende autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, ungdom og barn fra 2 år og eldre:

Cryopyrinassosierte periodiske syndromer

Ilaris er indisert til behandling av cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS):

- Muckle-Wells syndrom (MWS),
- Systemisk multiinflammatorisk sykdom med neonatal-onset (NOMID) / kronisk infantil nevrologisk hud- og ledd syndrom (CINCA),
- Alvorlige tilfeller av familiær autoinflammatorisk kuldesyndrom (FCAS) / familiær kulde urtikaria (FCU) med tegn og symptomer utover kuldeindusert urtikarielt hudutslett.

Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS)

Ilaris er indisert til behandling av tumornekrosefaktor (TNF) reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS).

Hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkinase defekt (MKD)

Ilaris er indisert til behandling av hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkinase defekt (MKD).

Familiær middelhavsfeber (FMF)

Ilaris er indisert til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF). Ilaris kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin.

Ilaris er også indisert til behandlingen av:

Stills sykdom

Ilaris er indisert til behandling av aktiv Stills sykdom, inkludert Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter fra 2 år og oppover hvor ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og systemiske kortikosteroider ikke har gitt tilfredsstillende respons. Ilaris kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Arthritis urica (urinsyregikt)

Ilaris er indisert til symptomatisk behandling av voksne pasienter med hyppige anfall av arthritis urica (minst 3 anfall i løpet av de siste 12 månedene) hvor ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og kolkisin er kontraindisert, ikke er tolerert eller ikke gir tilfredsstillende respons samt der hvor gjentatte kurer av kortikosteroider ikke er egnet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

For CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stills sykdom bør behandling igangsettes og følges opp av en spesialist med erfaring innen diagnostisering og behandling av den relevante indikasjonen.

For arthritis urica bør legen ha erfaring innen bruk av biologiske legemidler og Ilaris bør administreres av helsepersonell.

Dosering

CAPS: Voksne, ungdom og barn fra 2 år og eldre

Anbefalt startdose av canakinumab til pasienter med CAPS er:

Voksne, ungdom og barn i alderen ≥ 4 år:

- 150 mg for pasienter med kroppsvekt > 40 kg
- 2 mg/kg for pasienter med kroppsvekt ≥ 15 kg og ≤ 40 kg
- 4 mg/kg for pasienter med kroppsvekt $\geq 7,5$ kg og < 15 kg

Barn i alderen 2 til < 4 år:

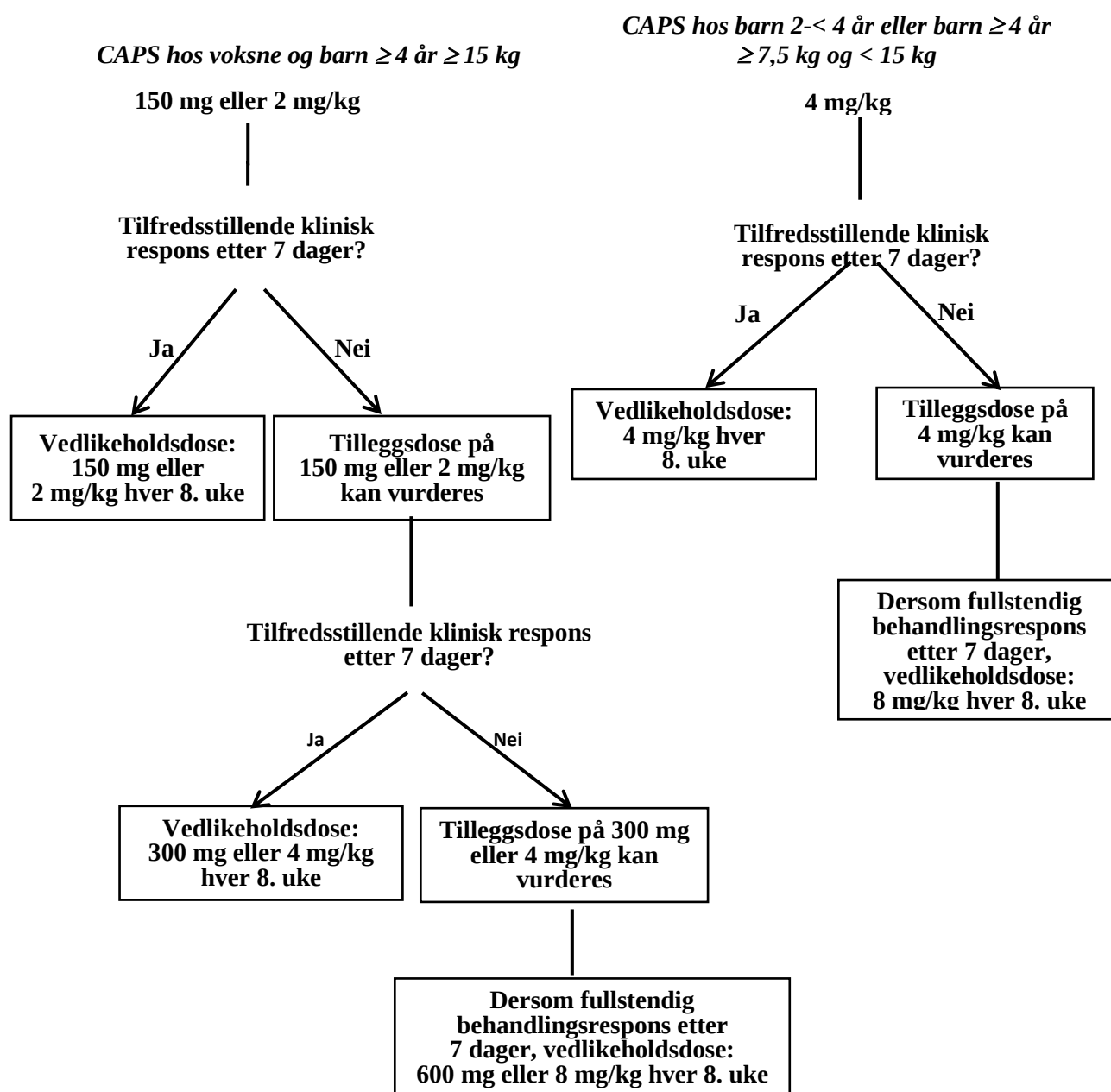
- 4 mg/kg for pasienter med kroppsvekt $\geq 7,5$ kg

Dette gis hver åttende uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon.

For pasienter med en startdose på 150 mg eller 2 mg/kg, dersom en tilfredsstillende klinisk respons (resolusjon av utslett og andre symptomer på generalisert inflammasjon) ikke er oppnådd 7 dager etter behandlingsstart, kan en ny dose canakinumab på 150 mg eller 2 mg/kg vurderes. Dersom en full behandlingsrespons oppnås etter dette bør det økte doseringsregimet med 300 mg eller 4 mg/kg hver 8. uke opprettholdes. Dersom tilfredsstillende klinisk respons ikke er oppnådd 7 dager etter denne økte dosen, kan en tredje dose canakinumab på 300 mg eller 4 mg/kg vurderes. Dersom fullstendig behandlingsrespons da oppnås, bør det vurderes å opprettholde det økte doseringsregimet på 600 mg eller 8 mg/kg hver 8. uke basert på individuell klinisk vurdering.

Dersom en tilfredsstillende klinisk respons ikke er oppnådd 7 dager etter behandlingsstart, for pasienter med en startdose på 4 mg/kg, kan en ny dose canakinumab på 4 mg/kg vurderes. Dersom fullstendig behandlingsrespons da oppnås, bør det vurderes å opprettholde det økte doseringsregimet på 8 mg/kg hver 8. uke basert på individuell klinisk vurdering.

Klinisk erfaring med doseringsintervaller kortere enn 4 uker eller doser på over 600 mg eller 8 mg/kg er begrenset.



TRAPS, HIDS/MKD og FMF: Voksne, ungdom og barn fra 2 år og eldre

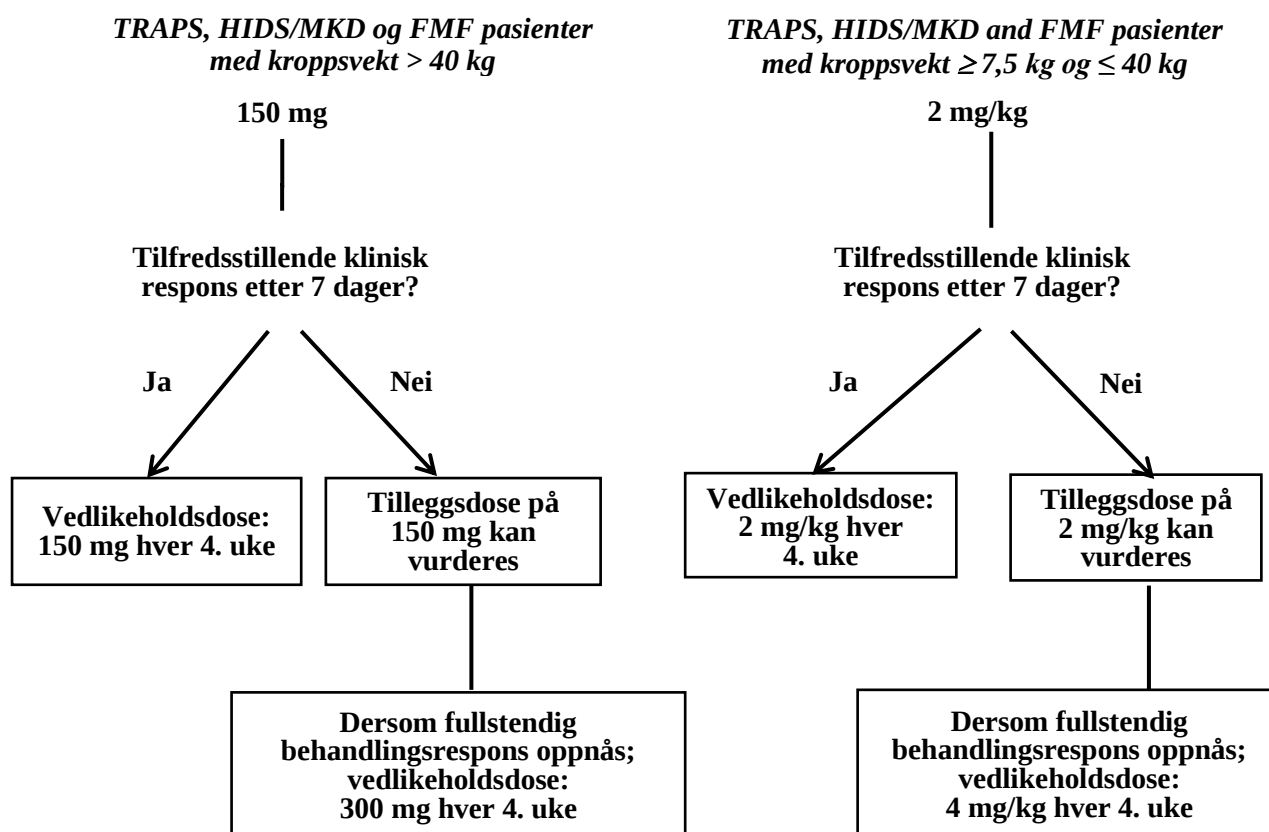
Anbefalt startdose av canakinumab til pasienter med TRAPS, HIDS/MKD og FMF er:

- 150 mg for pasienter med kroppsvekt > 40 kg
- 2 mg/kg for pasienter med kroppsvekt $\geq 7,5$ kg og ≤ 40 kg

Dette administreres hver fjerde uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon.

Dersom en tilfredsstillende klinisk respons ikke er oppnådd 7 dager etter behandlingsstart, kan en ny dose canakinumab på 150 mg eller 2 mg/kg vurderes. Dersom fullstendig behandlingsrespons oppnås etter dette bør det økte doseringsregimet med 300 mg (eller 4 mg/kg for pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg) hver 4. uke opprettholdes.

Fortsatt behandling med canakinumab hos pasienter uten klinisk bedring bør revurderes av behandlende lege.



Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Anbefalt dose av canakinumab til pasienter med Stills sykdom med en kroppsvekt på $\geq 7,5$ kg er 4 mg/kg (opp til maksimum 300 mg) administrert hver 4. uke som subkutan injeksjon. Fortsatt behandling med canakinumab hos pasienter uten klinisk forbedring bør revurderes av behandlende lege.

Arthritis urica

Håndtering av hyperurikemi med egnet urinsyresenkende behandling (ULT) bør igangsettes eller optimaliseres. Canakinumab bør brukes som behovsmedisin til behandling av anfall av arthritis urica.

Anbefalt dose av canakinumab til voksne pasienter med arthritis urica er 150 mg administrert subkutant som en enkeltdose under et anfall. Canakinumab gis så raskt som mulig etter begynnelsen av et arthritis urica anfall for maksimal effekt.

Pasienter som ikke responderer på innledende behandling bør ikke få ny behandling med canakinumab. Hos pasienter som responderer og trenger ny behandling, bør det være et intervall på minst 12 uker før ny dose med canakinumab kan administreres (se pkt. 5.2).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Sikkerhet og effekt av canakinumab hos pasienter med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF under 2 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

sJIA

Sikkerhet og effekt av canakinumab hos pasienter med sJIA under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Arthritis urica

Det er ikke relevant å bruke canakinumab i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen arthritis urica.

Eldre

Ingen dosereduksjon er nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Canakinumab har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er imidlertid begrenset klinisk erfaring hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

Følgende er egnede injeksjonssteder: øvre lår, abdomen, overarm eller setet. Det anbefales å velge et nytt injeksjonssted hver gang legemidlet injiseres for å unngå sårhet. Ødelagt hud og områder med blodutredelser eller som er dekket av utslett bør unngås. Injeksjon i arrvev bør unngås da dette kan resultere i utilstrekkelig eksponering for canakinumab.

Hvert hetteglass er til engangsbruk hos én enkelt pasient, for én enkelt dose.

Dersom legen mener det er hensiktsmessig kan pasienter eller deres omsorgspersoner, etter trening i riktig injeksjonsteknikk, injisere canakinumab selv og få medisinsk oppfølging ved behov (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Canakinumab er forbundet med en økt forekomst av alvorlige infeksjoner. Pasienter bør derfor monitoreres nøye med tanke på tegn og symptomer på infeksjoner under og etter behandling med canakinumab. Leger bør utvise forsiktighet når canakinumab gis til pasienter med infeksjoner, historie med stadig tilbakevendende infeksjoner eller underliggende tilstander som kan predisponere for infeksjoner.

Behandling av CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Canakinumab bør ikke startes opp eller fortsettes hos pasienter ved en aktiv infeksjon som krever medisinsk behandling.

Behandling av arthritis urica

Canakinumab bør ikke administreres ved en aktiv infeksjon.

Samtidig bruk av canakinumab og tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere anbefales ikke, fordi dette kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.5).

Isolerte tilfeller av uvanlige eller opportunistiske infeksjoner (inkludert aspergillose, atypiske mykobakterielle infeksjoner, herpes zoster) har vært rapportert under behandling med canakinumab. Årsakssammenheng mellom canakinumab og disse tilfellene kan ikke utelukkes.

Screening for tuberkulose

Hos omtrent 12 % av CAPS pasientene testet med en PPD ("purified protein derivative") hudtest i kliniske studier, ga oppfølgingstesting under behandling med canakinumab et positivt testresultat uten at det var kliniske bevis for latent eller aktiv tuberkuloseinfeksjon.

Det er ukjent om bruk av interleukin-1 (IL-1)-hemmere slik som canakinumab øker risikoen for reaktivering av tuberkulose. Før oppstart av behandlingen må alle pasienter vurderes for både aktiv og latent tuberkuloseinfeksjon. Særlig hos voksne pasienter bør denne vurderingen inkludere en detaljert medisinsk historie. Egnede screeningstester (f.eks. tuberkulin hudtest, interferon gamma release assay eller røntgen av brystet) bør utføres hos alle pasienter (lokale anbefalinger kan gjelde). Pasienter må monitoreres nøye for tegn og symptomer på tuberkuloseinfeksjon under og etter behandling med canakinumab. Alle pasienter bør instrueres i å oppsøke lege dersom tegn eller symptomer som tyder på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, subfebril temperatur) oppstår under behandling med canakinumab. Hos pasienter som går fra en negativ til en positiv PPD test, særlig hos pasienter med høy risiko, bør alternative metoder for å screene for tuberkuloseinfeksjon vurderes.

Nøytropeni og leukopeni

Nøytropeni (absolutt antall nøytrofile [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) og leukopeni har blitt observert med legemidler som hemmer IL-1, inkludert canakinumab. Behandling med canakinumab bør ikke startes hos pasienter med nøytropeni eller leukopeni. Det anbefales at antall hvite blodceller inkludert nøytrofile bestemmes før behandlingsstart, og igjen etter 1 til 2 måneder. Ved kronisk eller gjentatt behandling, anbefales det også at antall hvite blodceller bestemmes periodevis under behandling. Dersom en pasient får nøytropeni eller leukopeni, skal antall hvite blodceller monitoreres nøye og seponering av behandling bør vurderes.

Maligniteter

Tilfeller av maligniteter har vært rapportert hos pasienter som har vært behandlet med canakinumab. Risiko for utvikling av maligniteter ved behandling med anti-interleukin-1 er ukjent.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner ved behandling med canakinumab har blitt rapportert. De fleste av disse tilfellene var av mild alvorlighetsgrad. Under klinisk utvikling av canakinumab hos over 2600 pasienter, ble ingen anafylaktoide eller anafylaktiske reaksjoner som kan tilskrives behandling med canakinumab rapportert. Risiko for alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, som ikke er uvanlig for injiserbare proteiner, kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 4.3).

Leverfunksjon

Forbigående og asymptomatiske tilfeller av økning i serumtransaminaser eller bilirubin har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Vaksinering

Det foreligger ikke data på risiko for sekundæroverføring av infeksjon ved bruk av levende (attenuerte) vaksiner til pasienter som får canakinumab. Derfor bør levende vaksiner ikke gis samtidig med canakinumab med mindre fordelene tydelig overveier risiko (se pkt. 4.5).

Før behandling med canakinumab starter, anbefales det at voksne og barn får alle vaksiner som er hensiktsmessige, inkludert pneumokokkvaksine og inaktivert influensavaksine (se pkt. 4.5).

Mutasjon i NLRP3 genet hos CAPS-pasienter

Klinisk erfaring hos CAPS-pasienter uten en bekreftet mutasjon i NLRP3 genet er begrenset.

Makrofag aktiveringssyndrom hos pasienter med Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Makrofag aktiveringssyndrom (MAS) er en kjent, livstruende tilstand som kan oppstå hos pasienter med revmatiske lidelser, særlig Stills sykdom. Dersom MAS oppstår, eller mistenkes, bør vurdering og behandling igangsettes så snart som mulig. Leger bør være oppmerksomme på symptomer som infeksjon eller forverring av Stills sykdom, siden disse er kjent å kunne utløse MAS. Basert på erfaring fra kliniske studier ser det ikke ut som canakinumab øker forekomsten av MAS hos pasienter med Stills sykdom, men ingen endelig konklusjon kan trekkes.

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med Ilaris, hovedsakelig hos pasienter med systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA). Pasienter med DRESS kan ha behov for sykehusinnleggelse, ettersom tilstanden kan være fatal. Ilaris bør seponeres og en annen behandling vurderes hvis tegn og symptomer på DRESS er tilstede og en alternativ etiologi ikke kan fastslås.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom canakinumab og andre legemidler har ikke blitt undersøkt i formelle studier.

En økt forekomst av alvorlige infeksjoner har blitt assosiert med administrering av en annen IL-1 blokker i kombinasjon med TNF-hemmere. Bruk av canakinumab sammen med TNF-hemmere er ikke anbefalt fordi dette kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner.

Ekspresjon av hepatiske CYP450 enzymer kan undertrykkes av cytokiner som stimulerer kronisk inflammasjon, slik som interleukin-1 beta (IL-1 beta). CYP450 ekspresjon kan dermed reverseres når potent cytokinhemmende behandling, som canakinumab, introduseres. Dette er klinisk relevant for CYP450 substrater med et smalt terapeutisk vindu der dosen justeres individuelt. Ved oppstart av canakinumab hos pasienter som behandles med denne type legemiddel, bør terapeutisk monitorering av effekten eller konsentrasjonen av virkestoffet utføres og individuell dose av legemidlet justeres etter behov.

Det foreligger ingen data på hverken effekten av levende vaksiner eller den sekundære overføringen av infeksjoner ved levende vaksiner hos pasienter som behandles med canakinumab. Levende vaksiner bør derfor ikke gis samtidig med canakinumab med mindre fordelene tydelig overveier risiko. Dersom vaksiner med levende vaksiner er indisert etter behandlingsstart av canakinumab, er det anbefalt å vente i minst 3 måneder etter siste canakinumab-injeksjon og før den neste (se pkt. 4.4).

Resultatene fra en studie hos friske voksne pasienter viste at en enkeltdose på 300 mg canakinumab ikke påvirket induksjon og varighet av antistoffrespons etter influensavaksine eller glykosylert proteinbasert meningokokkvaksine.

Resultatene fra en 56 ukers åpen studie hos pasienter med CAPS som var 4 år og yngre viste at alle pasientene som mottok ikke-levende, standard barnevaksiner utviklet beskyttende antistoffnivåer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner bør bruke sikker prevensjon under behandling med canakinumab og opp til 3 måneder etter siste dose.

Graviditet

Det foreligger begrenset mengde data på bruk av canakinumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mor/foster er ukjent. Kvinner som er gravide eller ønsker å bli gravide bør derfor kun behandles etter en grundig nytte-risiko vurdering.

Dyrestudier indikerer at canakinumab krysser placenta og kan påvises hos fosteret. Ingen data er tilgjengelig hos mennesker, men ettersom canakinumab er et immunglobulin av G-klassen (IgG1), er transplacental overføring forventet. Den kliniske effekten av dette er ukjent. Administrering av levende vaksiner til nyfødte eksponert for canakinumab *in utero* er imidlertid ikke anbefalt i 16 uker etter morens siste canakinumabdose før fødsel. Kvinner som mottar canakinumab under graviditet bør instrueres om å informere barnets helsepersonell før vaksiner gis til det nyfødte spedbarnet.

Amming

Det er ukjent om canakinumab skilles ut i morsmelk hos mennesker. Beslutningen om man skal amme under behandling med canakinumab bør kun tas etter en grundig nytte-risiko vurdering.

Dyrestudier har vist at et murint anti-murint IL-1 beta antistoff hadde ingen uønskede effekter på utviklingen hos diende musebarn og at antistoffet ble overført til dem (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Potensiell effekt av canakinumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt i formelle studier. Canakinumab hadde ingen effekt på fertilitetsparametere hos marmoset-hannaper (*C. jacchus*). Et murint anti-murint IL-1 beta antistoff hadde ingen uønskede effekter på fertilitet hos hann- eller hunnmus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ilaris har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Behandling med Ilaris kan gi svimmelhet/vertigo eller asteni (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever slike symptomer under behandling med Ilaris bør vente til dette har forsvunnet helt før man kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige bivirkningene var infeksjoner, særlig i øvre luftveier. Lengre tids behandling hadde ingen betydning for type eller frekvens av bivirkninger.

Hypersensitivitetsreaksjoner har vært rapportert hos pasienter behandlet med canakinumab (se pkt. 4.3 og 4.4).

Opportunistiske infeksjoner har vært rapportert hos pasienter behandlet med canakinumab (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet etter MedDRA organklassesystem og frekvens. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene rangert etter frekvens med den mest vanlige først. Frekvensen er rangert etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkningstabell

MedDRA Organklasse- system	Indikasjoner: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, sJIA, Arthritis urica
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Luftveisinfeksjoner (inkludert pneumoni, bronkitt, influensa, virusinfeksjon, sinusitt, rhinitt, faryngitt, tonsillitt, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon) Øreinfeksjoner Cellulitt Gastroenteritt Urinveisinfeksjon
Vanlige	Vulvovaginal candida
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet/vertigo
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Abdominal smerter (øvre) ¹
Mindre vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom ²
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlig	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi ¹
Vanlige	Muskel/skjelett-smerter ¹ Ryggsmerter ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Fatigue/asteni ²
Undersøkelser	
Svært vanlige	Redusert kreatininclearance i nyrene ^{1,3} Proteinuri ^{1,4} Leukopeni ^{1,5}
Vanlige	Nøytropeni ⁵
Mindre vanlige	Redusert antall blodplater ⁵
¹ Hos sJIA ² Hos Arthritis urica ³ Basert på estimert kreatininclearance, oftest forbigående ⁴ De fleste hadde forbigående utslag på protein i urin, ved hjelp av urinstiks, mellom spormengder til 1+ ⁵ Se ytterligere informasjon under	

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Samlet sJIA analyse og AOSD

Totalt 445 sJIA-pasienter i alderen 2 til < 20 år fikk canakinumab i kliniske studier, inkludert 321 pasienter i alderen 2 til < 12 år, 88 pasienter i alderen 12 til < 16 år og 36 pasienter i alderen 16 til < 20 år. En samlet sikkerhetsanalyse på alle sJIA-pasienter viste at i undergruppen av unge sJIA-pasienter i alderen 16 til < 20 år var sikkerhetsprofilen til canakinumab i samsvar med det som ble observert hos sJIA-pasienter under 16 år. Sikkerhetsprofilen til canakinumab hos AOSD-pasienter i en randomisert dobbeltblindet placebokontrollert studie (GDE01T) med 36 voksne pasienter (i alderen 22 til 70 år) var tilsvarende den observert hos sJIA-pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Langtidsdata og unormale laboratoriefunn hos pasienter med CAPS

Gjennomsnittsverdien økte for hemoglobin og sank for hvite blodceller, nøytrofile og trombocytter i kliniske studier med canakinumab hos CAPS-pasienter.

Økning i transaminaser har sjelden blitt observert hos pasienter med CAPS.

Asymptomatiske og små økninger av bilirubin i serum har blitt observert hos pasienter med CAPS behandlet med canakinumab uten samtidig økning av transaminaser.

I de åpne langtidsstudiene med doseøkning, ble tilfeller av infeksjoner (gastroenteritt, luftveisinfeksjoner, øvre luftveisinfeksjoner), oppkast og svimmelhet rapportert hyppigere i 600 mg og 8 mg/kg dosegruppen enn i de andre dosegruppene.

Unormale laboratoriefunn hos pasienter, HIDS/MKD og FMF pasienter

Nøytrofile

Selvom $\geq$ grad 2 reduksjoner i antall nøytrofile granulocytter forekom hos 6,5 % av pasientene (vanlige) og grad 1 reduksjoner forekom hos 9,5 % av pasientene, var reduksjonene vanligvis forbigående og nøytropeni-assosierte infeksjoner har ikke blitt identifisert som en bivirkning.

Blodplater

Selv om reduksjoner i antall blodplater ($\geq$ grad 2) forekom hos 0,6 % av pasientene har blødning ikke blitt identifisert som en bivirkning. Milde og forbigående grad 1 reduksjoner i blodplater forekom hos 15,9 % av pasientene uten noen blødningsassosierte bivirkninger.

Unormale laboratoriefunn hos pasienter med sJIA

Hematologi

Totalt i sJIA-programmet ble forbigående reduksjoner i antallet hvite blodceller $\leq 0,8$ x nedre normalgrense (LLN) rapportert hos 33 pasienter (16,5 %).

Totalt i sJIA-programmet ble forbigående reduksjoner i absolutt antall nøytrofile (ANC) til mindre enn $1 \times 10^9/l$ rapportert hos 12 pasienter (6,0 %).

Totalt i sJIA-programmet ble forbigående reduksjoner i antall blodplater ($<$ nedre normalgrense (LLN)) sett hos 19 pasienter (9,5 %).

ALAT/ASAT

Totalt i sJIA-programmet ble økninger i ALAT og/eller ASAT ≥ 3 x øvre normalgrense (ULN) rapportert hos 19 pasienter (9,5 %).

Unormale laboratoriefunn hos pasienter med arthritis urica

Hematologi

Reduksjon i antall hvite blodceller (WBC) $\leq 0,8$ x nedre normalgrense (LLN) ble rapportert hos 6,7 % av pasientene behandlet med canakinumab, sammenlignet med 1,4 % hos pasientene behandlet med triamcinolonacetamid. Reduksjon i absolutt antall nøytrofile (ANC) til mindre enn $1 \times 10^9/l$ ble rapportert hos 2 % av pasientene i sammenlignende studier. Isolerte tilfeller av ANC antall til $< 0,5 \times 10^9/l$ ble også observert (se pkt 4.4).

Mild ($<$ nedre normalgrense og $> 75 \times 10^9/l$) og forbigående reduksjon i antall blodplater ble observert ved en høyere forekomst (12,7 %) med canakinumab i aktivt kontrollerte kliniske studier versus komparator (7,7 %) hos pasienter med arthritis urica.

Urinsyre

Forbigående økning i urinsyrenivået (0,7 mg/dl ved uke 12 og 0,5 mg/dl ved uke 24) ble observert etter behandling med canakinumab i sammenlignende studier med arthritis urica. I en annen studie, blant pasienter som startet på ULT, ble ikke økning i urinsyre observert. Økning i urinsyre ble ikke observert i kliniske studier hos pasienter som ikke hadde arthritis urica (se pkt. 5.1).

ALAT/ASAT

Gjennomsnittlige og mediane økninger i alaninaminotransferase (ALAT) på henholdsvis 3,0 U/l og 2,0 U/l, og i aspartataminotransferase (ASAT) på henholdsvis 2,7 U/l og 2,0 U/l fra "baseline" til studieslutt ble sett hos gruppen behandlet med canakinumab versus triamcinolonacetonid gruppen. Likevel var forekomsten av klinisk signifikant endring ($\geq 3 \times$ øvre normalgrense) større hos pasientene behandlet med triamcinolonacetonid (2,5 % for både ASAT og ALAT), sammenlignet med pasientene som fikk canakinumab (1,6 % for ALAT og 0,8 % for ASAT).

Triglyserider

I aktivt kontrollerte studier av arthritis urica var gjennomsnittlig økning i triglyserider på 33,5 mg/dl hos pasienter som fikk canakinumab, sammenlignet med en moderat reduksjon på -3,1 mg/dl med triamcinolonacetonid. Forekomsten av pasienter som fikk triglyserid stigning på $> 5 \times$ øvre normalgrense (ULN) var 2,4 % med canakinumab og 0,7 % for triamcinolonacetonid. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ukjent.

Langtidsdata fra observasjonsstudier

Totalt 243 CAPS-pasienter (85 pediatriske pasienter i alderen ≥ 2 til ≤ 17 år og 158 voksne pasienter i alderen ≥ 18 år) ble behandlet med canakinumab i rutinemessig klinisk praksis i en langtidsregisterstudie (gjennomsnittlig eksponering med canakinumab 3,8 år). Sikkerhetsprofilen til canakinumab observert etter langtidsbehandling i denne settingen var i samsvar med det som er blitt observert i intervensjonsstudier hos CAPS-pasienter.

Pediatrisk populasjon

Åtti (80) pediatriske pasienter med CAPS (2-17 år) fikk canakinumab i intervensjonsstudiene. Totalt sett var det ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet og tolerabilitetsprofil hos pediatriske canakinumab-pasienter sammenlignet med den totale CAPS-populasjonen (bestående av voksne og pediatriske pasienter, $n=211$), inkludert total hyppighet og alvorlighetsgrad av episoder med infeksjoner. Infeksjoner i øvre luftveier var den hyppigst rapporterte infeksjonsbivirkningen.

Seks (6) pediatriske pasienter under 2 år ble i tillegg vurdert i en liten, åpen klinisk studie. Sikkerhetsprofilen til canakinumab var tilsvarende den hos pasienter som var 2 år og eldre.

Det var 102 TRAPS, HIDS/MKD og FMF pasienter (2-17 år) som fikk canakinumab i en 16-ukers studie. Totalt sett var det ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet og toleranseprofil for canakinumab hos pediatriske pasienter sammenlignet med den generelle befolkningen.

Eldre

Det er ikke observert signifikante forskjeller i sikkerhetsprofilen hos pasienter ≥ 65 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. I tidlige kliniske studier fikk pasienter og friske frivillige doser så høye som 10 mg/kg, administrert intravenøst eller subkutant, uten tegn på akutt toksisitet.

I tilfelle overdose anbefales det at pasienten monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger, og at passende symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C08

Virkningsmekanisme

Canakinumab er et humant monoklonalt anti-human interleukin-1 beta (IL-1 beta) antistoff av isotype IgG1/κ. Canakinumab binder med høy affinitet spesielt til human IL-1 beta og nøytraliserer den biologiske aktiviteten av human IL-1 beta ved å blokkere interaksjonen med IL-1 reseptorer. Canakinumab hindrer dermed IL-1 beta induisert genaktivering og produksjon av inflammatoriske mediatorer.

Farmakodynamiske effekter

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF

I kliniske studier viste CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF pasienter, som hadde en ukontrollert overproduksjon av IL-1 beta, rask og vedvarende respons på behandling med canakinumab. Det vil si at laboratorieparametere som høyt nivå av C-reaktivt protein (CRP) og serum amyloid A (SAA), høyt antall nøytrofile og plater, og leukocytose raskt returnerte til normale verdier.

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Stills sykdom i voksen alder og systemisk juvenil idiopatisk artritt er alvorlige autoinflammatoriske sykdommer som drives av det medfødte immunforsvaret ved hjelp av proinflammatoriske cytokiner, og IL-1 beta er en av de sentrale cytokinene.

Vanlige kjennetegn ved sJIA og AOSD inkluderer feber, utslett, hepatosplenomegali, lymfeknutesvulst, polyserositt og artritt. Behandling med canakinumab førte til en rask og opprettholdt forbedring av både de artikulære og systemiske forandringene ved sJIA med signifikant reduksjon av antallet betente ledd, rask bedring av feber og reduksjon av akutfase reaktanter hos flertallet av pasientene (se Klinisk effekt og sikkerhet).

Arthritis urica

Anfall av arthritis urica er forårsaket av urat (mononatrium urat monohydrat) krystaller i ledd og omkringliggende vev som aktiverer lokale makrofager til å produsere IL-1 beta via "NALP3 inflammasom" komplekset. Aktivering av makrofager og samtidig overproduksjon av IL-1 beta resulterer i en akutt smertefull inflammatorisk respons. Andre aktivatorer av det medfødte immunsystemet som endogene agonister av toll-like reseptorer, kan bidra til transkripsjonsaktivering av IL-1 beta genet, som setter i gang anfall av arthritis urica. Ved behandling med canakinumab reduseres de inflammatoriske markørene CRP eller SAA og de akutte tegnene på inflammasjon (f.eks. smerter, hevelse, rødhet) i de affekterte leddene raskt.

Klinisk effekt og sikkerhet

CAPS

Effekt og sikkerhet av canakinumab har blitt vist hos totalt 211 voksne og pediatriske pasienter med varierende alvorlighetsgrad av sykdommen og ulike CAPS fenotyper (inkludert FCAS/FCU, MWS og NOMID/CINCA). Kun pasienter med bekreftet NLRP3-mutasjon ble inkludert i den pivotale studien.

I fase I/II studien virket behandlingen med canakinumab hurtig ved at symptomene forsvant eller en klinisk signifikant bedring av symptomene innen en dag etter at dosen var gitt. Laboratorieparametere som høy CRP og SAA, høyt antall nøytrofile og plater normaliserte seg hurtig innen dager etter canakinumab-injeksjonen.

Den pivotale studien var en 48 ukers tre-delt studie med flere sentre. Studien hadde en 8 ukers åpen periode (Del I), en 24 ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert seponeringsperiode (Del II) og en 16 ukers åpen periode (Del III). Hensikten med studien var å vurdere effekt, sikkerhet og tolerabilitet av canakinumab (150 mg eller 2 mg/kg hver 8. uke) hos pasienter med CAPS.

- Del I: En fullstendig klinisk og biomarkør respons overfor canakinumab (definert som legens totale vurdering av autoinflammatorisk sykdom og hudsykdom som $\leq$ minimal og CRP eller SAA verdier < 10 mg/liter) ble observert hos 97 % av pasientene og oppstod innen 7 dager etter initiering av behandling. Signifikante forbedringer ble sett i legens kliniske vurdering av autoinflammatorisk sykdomsaktivitet: total vurdering av autoinflammatorisk sykdomsaktivitet, vurdering av hudsykdom (urtikarielt hudutslett), artralgi, myalgi, hodepine/migrene, konjunktivitt, tretthet (fatigue)/slapphet, vurdering av andre relaterte symptomer og pasientens vurdering av symptomer.
- Del II: I den pivotale studiens seponeringsperiode ble det primære endepunktet definert som andel pasienter med tilbakefall av sykdommen/oppbluss: ingen (0 %) av pasientene som ble randomisert til canakinumab fikk oppbluss av sykdommen, sammenlignet med 81 % av pasientene randomisert til placebo.
- Del III: Pasienter behandlet med placebo i Del II som fikk oppbluss av sykdommen fikk tilbake og opprettholdt klinisk og serologisk respons etter at de hadde gått over i den åpne forlengelsesdelen med canakinumab.

Tabell 2 Tabelloversikt av effekt i fase III studie, pivotal placebo-kontrollert seponeringsperiode (Del II)

Fase III studie, pivotal placebo-kontrollert seponeringsperiode (Del II)			
	Canakinumab n=15 n (%)	Placebo n=16 n (%)	p-verdi
Primært endepunkt (oppbluss)			
Andel pasienter med oppbluss av sykdommen i Del II	0 (0 %)	13 (81 %)	$< 0,001$
Inflammatoriske markører*			
C-reaktivt protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$< 0,001$
Serum amyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* gjennomsnitt (median) endring fra begynnelsen av Del II			

To åpne, ukontrollerte, langtids fase III-studier ble utført. Én var en sikkerhets-, tolerabilitets-, og effektstudie av canakinumab hos pasienter med CAPS. Total behandlingsvarighet varierte fra 6 måneder til 2 år. Den andre var en åpen studie med canakinumab for å evaluere effekt og sikkerhet hos japanske CAPS-pasienter i 24 uker, med en forlengelsesfase på opp til 48 uker. Hovedmålet var å undersøke andelen pasienter uten tilbakefall ved uke 24, inkludert de pasientene hvor dosen ble økt.

I den samlede effektanalyse for disse to studiene, oppnådde 65,6 % av pasientene som ikke tidligere var blitt behandlet med canakinumab fullstendig respons med 150 mg eller 2 mg/kg, mens 85,2 % av pasientene oppnådde fullstendig respons med hvilken som helst dose. Av pasientene som ble behandlet med 600 mg eller 8 mg/kg (eller enda høyere), oppnådde 43,8 % fullstendig respons. Færre pasienter i alderen 2 til < 4 år oppnådde fullstendig respons (57,1 %) enn eldre pediatriske og voksne pasienter. Av pasientene som oppnådde fullstendig respons, opprettholdt 89,3 % respons uten tilbakefall.

Erfaring fra enkeltpasienter som oppnådde fullstendig respons etter doseøkning til 600 mg (8 mg/kg) hver 8. uke tyder på at en høyere dose kan være fordelaktig hos pasienter som ikke oppnår fullstendig respons eller ikke opprettholder fullstendig respons med de anbefalte dosene (150 mg eller 2 mg/kg for pasienter ≥ 15 kg og ≤ 40 kg). Doseøkning ble gitt oftere til pasienter i alderen 2 to < 4 år og til pasienter med NOMID/CINCA-symptomer sammenlignet med FCAS eller MWS.

En 6-års observasjonsregisterstudie ble gjennomført for å fremskaffe langtidsdata på sikkerhet og effekt av behandling med canakinumab i pediatriske og voksne CAPS-pasienter i rutinemessig klinisk praksis. Studien inkluderte 243 CAPS-pasienter (inkludert 85 pasienter under 18 år). Sykdomsaktivitet ble vurdert som fraværende eller mild/moderat i mer enn 90 % av pasientene ved alle post-baseline tidspunkter i studien, og mediane serologiske markører for inflammasjon (CRP og SAA) var normale (< 10 mg/liter) ved alle post-baseline tidspunkter. Selv om ca. 22 % av pasientene som fikk canakinumab behøvde dosejustering, var det kun en liten prosentandel av pasientene (1,2 %) som avbrøt behandling med canakinumab på grunn av mangel på terapeutisk effekt.

Pediatrisk populasjon

CAPS intervensjonsstudiene med canakinumab inkluderte totalt 80 pediatriske pasienter i alderen 2 til 17 år (omtrent halvparten ble behandlet med en dose basert på mg/kg). Generelt var det ingen klinisk relevante forskjeller i effekt, sikkerhet og tolerabilitetsprofil av canakinumab hos pediatriske pasienter sammenlignet med den samlede CAPS-populasjonen. De fleste pediatriske pasientene oppnådde forbedring av kliniske symptomer og objektive inflammasjonsmarkører (f.eks. SAA og CRP)

En 56 ukers åpen studie ble utført for å måle effekt, sikkerhet og toleranse av canakinumab hos pediatriske pasienter ≤ 4 år med CAPS. Sytten pasienter (inkludert 6 pasienter under 2 år) ble vurdert ved bruk av vektbaserte startdoser på 2-8 mg/kg. Studien vurderte også effekten av canakinumab på utvikling av antistoffer mot vanlige barnevaksiner. Det ble ikke observert noen forskjeller på sikkerhet eller effekt hos pasienter under 2 år sammenlignet med pasienter som var 2 år og eldre. Alle pasientene som mottok ikke-levende, standard barnevaksiner (n=7) utviklet beskyttende antistoffnivåer.

TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Effekt og sikkerhet av canakinumab for behandling av TRAPS, HIDS/MKD og FMF ble demonstrert i en enkel pivotal, fase III, 4-delt studie (N2301) som består av tre separate sykdomskohorter.

- Del I: Pasienter i hver sykdomskohort i alderen 2 år og eldre gikk inn i en 12-ukers screeningperiode der de ble evaluert for påbegynnende sykdomsoppbluss.
- Del II: Pasienter med påbegynnende oppblussing ble randomisert i en 16-ukers dobbeltblind, placebokontrollert behandlingsperiode hvor de fikk enten 150 mg canakinumab (2 mg/kg for pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg) subkutan (s.c.) eller placebo hver 4 uke. Pasienter > 28 dager men < 2 år fikk lov til å gå direkte inn i studien i en åpen arm i Del II som ikke-randomiserte pasienter (og ble ekskludert fra den primære effektanalysen).
- Del III: Pasienter som fullførte 16 ukers behandling, og ble klassifisert som respondere ble re-randomisert inn i en 24-ukers, dobbeltblind seponeringsperiode hvor de fikk canakinumab 150 mg (2 mg/kg for pasienter ≤ 40 kg) subkutan eller placebo hver 8. uke.
- Del IV: Alle Del III pasientene behandlet med canakinumab hadde mulighet til å inngå en 72-ukers åpen forlengelsesperiode med behandling.

Totalt 185 pasienter i alderen 28 dager og eldre ble inkludert, og totalt 181 pasienter i alderen 2 år og eldre ble randomisert i Del II av studien.

Det primære effektendepunktet for den randomiserte behandlingsperioden (Del II) var andelen respondere innenfor hver kohort som hadde normalisering av initialt sykdomsoppbluss på dag 15, og ikke fikk nytt utbrudd i løpet av den resterende 16-ukers behandlingsperioden (definert som fullstendig respons). Normalisering av initialt sykdomsoppbluss ble definert som å ha en Physician's Global Assessment (PGA) score av sykdomsaktivitet < 2 ("minimal eller ingen sykdom") og CRP innenfor normalområdet (≤ 10 mg/l) eller reduksjon ≥ 70 % fra baseline. En ny oppblussingen ble definert som en PGA score ≥ 2 ("mild, moderat eller alvorlig sykdom") og CRP ≥ 30 mg/l. Sekundære endepunkter, alle basert på uke 16 resultater (slutten av Del II), inkludert andelen pasienter som oppnådde en PGA score på < 2, var andelen pasienter med serologisk remisjon (definert som CRP ≤ 10 mg/l), og andelen pasienter med et normalisert SAA nivå (definert som SAA ≤ 10 mg/l).

For det primære endepunktet, var canakinumab bedre enn placebo for alle tre sykdomskohortene. Canakinumab demonstrert også overlegen effekt i forhold til placebo på de sekundære endepunktene for PGA < 2 og CRP ≤ 10 mg/l i alle tre kohorter. Høyere andeler av pasientene hadde normalisert SAA (≤ 10 mg/l) i uke 16 med canakinumab-behandling sammenlignet med placebo i alle tre kohortene, med en statistisk signifikant forskjell observert i TRAPS pasienter (se tabell 3 med studieresultatene under).

Tabell 3 Tabelloppsummering av effekt i Fase III studie, pivotal, randomisert, placebokontrollert behandlingsperiode (Del II)

Fase III studie, pivotal, randomisert placebokontrollert behandlingsperiode (Del II)			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-verdi
Primært endepunkt (sykdomsoppbluss) – Andelen av pasienter som hadde bortfall av normalisering av initialt sykdomsoppbluss ved dag 15 og ikke fikk ny oppblussing i løpet av den resterende 16-ukers behandlingsperioden			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	< 0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Sekundære endepunkter (sykdoms- og inflammasjonsmarkører)			
Legens totale vurdering < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reaktivt protein ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	< 0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Serum 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=antall respondere; N=antall inkluderte pasienter			
* indikerer statistisk signifikans (en-sidet) på 0,025 nivå basert på Fisher exact test			
** indikerer statistisk signifikans (en-sidet) på 0,025 nivå basert på den logistiske regresjonsmodellen med behandlingsgruppe og baseline PGA, CRP eller SAA respektivt, som forklaringsvariabler for hver kohort			

Opptitrering

I Del II av studien, fikk pasienter behandlet med canakinumab som hadde vedvarende sykdomsaktivitet en ekstra dose på 150 mg (eller 2 mg/kg for pasienter ≤ 40 kg) i den første måneden. Denne ekstra dosen kunne gis så tidlig som 7 dager etter den første behandlingsdosen. Alle opptitrerte pasienter forblir på øket dose på 300 mg (eller 4 mg/kg for pasienter ≤ 40 kg) hver 4. uke.

I en eksplorativ analyse av det primære endepunktet, ble det observert at pasienter med utilstrekkelig respons etter første dose, en opptitrering innen den første måneden til en dose på 300 mg (eller 4 mg/kg) hver 4. uke fikk en ytterligere forbedret sykdomsoppblusskontroll, redusert sykdomsaktivitet og normalisert CRP og SAA nivåer.

Pediatrike pasienter:

To ikke-randomiserte HIDS/MKD pasienter i alderen > 28 dager men < 2 år ble inkludert i studien og fikk canakinumab. En pasient fikk normalisering av initialt sykdomsoppbluss ved dag 15 etter å ha fått en enkelt dose av canakinumab 2 mg/kg, men avbrøt behandlingen etter denne første dosen grunn av alvorlige bivirkninger (pancytopeni og leversvikt). Denne pasienten hadde ved studiestart en historie med immun trombocytopenisk purpura og en aktiv medisinsk tilstand av unormal leverfunksjon. Den andre pasienten fikk en startdose på canakinumab 2 mg/kg og en tilleggsdose på 2 mg/kg i uke 3, og ble opptitrert i uke 5 til å motta en dose på 4 mg/kg administrert hver 4. uke inntil slutten av Del II av studien. Normalisering av initialt sykdomsoppbluss ble oppnådd ved uke 5, og pasienten hadde ikke hatt noe ny oppblussing ved avslutningen av Del II av studien (uke 16).

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

sJIA

Effekten av canakinumab til behandling av aktiv sJIA ble undersøkt i to pivotale fase III-studier (G2305 og G2301). Pasienter som ble inkludert var i alderen 2 til < 20 år (gjennomsnittlig alder på 8,5 år og gjennomsnittlig varighet av sykdom på 3,5 år ved baseline) og hadde aktiv sykdom som var definert som ≥ 2 ledd med aktiv artritt, feber og forhøyet CRP.

Studie G2305

Studie G2305 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie på 4 uker som undersøkte korttidseffekten av canakinumab hos 84 pasienter som var randomisert til å få en enkelt dose på 4 mg/kg (opp til 300 mg) av canakinumab eller placebo. Det primære målet var den andelen av pasientene som ved dag 15 oppnådde minst 30 % forbedring i pediatrik American College of Rheumatology (ACR)-responskriterium, endret til å inkludere fravær av feber. Behandling med canakinumab forbedret alle pediatrike ACR-responsscore sammenlignet med placebo ved dag 15 og 29 (tabell 4).

Tabell 4 Pediatrik ACR-respons og sykdomsrespons ved dag 15 og 29

	Dag 15		Dag 29	
	Canakinumab n=43	Placebo n=41	Canakinumab 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 %
Ikke-aktiv sykdom	33 %	0 %	30 %	0 %
Behandlingsforskjell for alle ACR-scores var signifikant ($p \leq 0,0001$)				

Resultater for komponentene i den tilpassede pediatrike ACR som inkluderte systemisk og artrittisk komponenter var i overenstemmelse med resultatet for den totale ACR-responsen. Ved dag 15 var median endring fra baseline i antall ledd med aktiv artritt og begrenset bevegelighet på henholdsvis -67 % og -73 % for canakinumab (n=43) sammenlignet med en median endring på henholdsvis 0 % og 0 % for placebo (n=41). Gjennomsnittlig endring i pasient smertescore (0-100 mm visuell analog skala) ved dag 15 var -50,0 mm for canakinumab (n=43) sammenlignet med +4,5 mm for placebo (n=25). Den gjennomsnittlige endringen i smertescore hos pasienter som ble behandlet med canakinumab var den samme ved dag 29.

Studie G2301

Studie G2301 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert seponeringsstudie på forebygging av oppbluss med canakinumab. Studien bestod av to perioder med to uavhengige primære endepunkter (vellykket reduksjon av steroider og tid til oppbluss). I periode 1 (åpen del) ble 177 pasienter inkludert og fikk administrert 4 mg/kg (opp til 300 mg) canakinumab hver 4. uke i opp til 32 uker. Pasienter i Periode II (dobbeltblindet) fikk enten canakinumab 4 mg/kg eller placebo hver 4. uke til 37 hendelser med oppbluss oppstod.

Dosereduksjon av kortikosteroid

Av de 128 pasientene som startet Periode I med å ta kortikosteroider prøvde 92 å redusere dosen. Femtisyv (62 %) av de 92 pasientene som prøvde å redusere dosen var suksessfulle i å klare å redusere dosen med kortikosteroider og 42 (46 %) seponerte kortikosteroider.

Tid til oppbluss

Pasienter som fikk canakinumab i Periode II hadde en 64 % redusert risiko for å få en hendelse med oppblussing sammenlignet med placebogruppen (hazard ratio på 0,36; 95 % KI: 0,17 til 0,75; $p=0,0032$). Sekstitre av de 100 pasientene som startet Periode II, uansett om de fikk placebo eller canakinumab, opplevde ikke oppblussing i løpet av observasjonsperioden (opp til maksimum 80 uker).

Helserelaterte utfall og livskvalitetsresultater i studie G2305 og G2301

Behandling med canakinumab førte til klinisk relevante forbedringer i pasientens fysiske funksjon og livskvalitet. I studie G2305 var gjennomsnittlig forbedring i Childhood Health Assessment Questionnaire ved hjelp av minste kvadraters metode 0,69 for canakinumab versus placebo, som representerer 3,6 ganger den minste klinisk viktige forskjellen på 0,19 ($p=0,0002$). Median forbedring fra baseline til avslutning av Periode I i studie G2301 var 0,88 (79 %). Statistiske signifikante forbedringer i Child Health Questionnaire-PF50 scorene ble rapportert for canakinumab versus placebo i studie G2305 (fysisk $p=0,0012$; psykososialt velvære $p=0,0017$).

Samlet effektsanalyse

Data fra de første 12 ukene ved behandling med canakinumab fra studie G2305, G2301 og forlengelsesstudien ble samlet for å vurdere opprettholdelse av effekt. Disse dataene viste lignende forbedringer fra baseline til uke 12 for den tilpassede pediatriiske ACR-responsen og dens komponenter som ble sett i den placebokontrollerte studien (G2305). Ved uke 12 var de tilpassede pediatriiske ACR30-, 50-, 70-, 90- og 100-responsene på henholdsvis 70 %, 69 %, 61 %, 49 % og 30 %, og 28 % av pasientene hadde ikke-aktiv sykdom ($n=178$).

Selv om de er begrensede, antyder materiale fra kliniske studier at pasienter som ikke responderer på tocilizumab eller anakinra kan respondere på canakinumab.

Studie G2301E1

Effekten som ble sett i studiene G2305 og G2301, ble opprettholdt i den åpne, langtids forlengelsesstudien G2301E1. Av de 270 sJIA-pasientene i studien hadde 147 pasienter fått behandling med canakinumab i studiene G2305 eller G2301 (kohort I), og 123 pasienter var canakinumabnaive (kohort II). Pasienter i kohort I ble behandlet i en median varighet på 3,2 år (opptil 5,2 år), og pasienter i kohort II ble behandlet i en median varighet på 1,8 år (opptil 2,8 år). I forlengelsesstudien fikk alle pasienter canakinumab 4 mg/kg (maksimalt 300 mg) hver fjerde uke. I begge kohortstudiene fikk pasienter som var velkontrollerte respondere (retrospektivt definert som tilpasset pediatriisk ACR ≥ 90), og som ikke behøvde samtidig behandling med kortikosteroid, redusere canakinumabdosen til 2 mg/kg hver fjerde uke (62/270; 23 %).

Studie G2306

Studie G2306 var en åpen studie for å vurdere opprettholdelse av behandlingsrespons ved canakinumab dosereduksjon (2 mg/kg hver 4. uke) eller forlengelse av doseringsintervall (4 mg/kg hver 8. uke) hos sJIA-pasienter som fikk canakinumab 4 mg/kg hver 4. uke. 75 pasienter i alderen 2 til 22 år som opprettholdt inaktiv sykdomsstatus i minst 6 påfølgende måneder (klinisk remisjon) med canakinumab monoterapi, inkludert pasienter som var i stand til å opprettholde inaktiv sykdomsstatus ved seponering av samtidig behandling med kortikosteroid og/eller metotreksat i minst 4 uker, ble randomisert til å motta canakinumab 2 mg/kg hver 4. uke (n=38) eller canakinumab 4 mg/kg hver 8. uke (n=37). Etter 24 uker var 71 % (27/38) av pasientene som fikk redusert dose (2 mg/kg hver 4. uke) og 84 % (31/37) av pasientene som fikk forlenget doseringsintervall (4 mg/kg hver 8. uke) i stand til å opprettholde inaktiv sykdomsstatus i 6 måneder. Av pasientene i klinisk remisjon som fortsatte med ytterligere dosereduksjon (1 mg/kg hver 4. uke) eller forlenget doseringsintervall (4 mg/kg hver 12. uke), var henholdsvis 93 % (26/28) og 91 % (30/33) av pasientene i stand til å opprettholde inaktiv sykdomsstatus i 6 måneder. Pasienter som opprettholdt inaktiv sykdomsstatus i ytterligere 6 måneder ved det laveste doseringsregimet, kunne avslutte behandling med canakinumab. Samlet sett var 33 % (25/75) av pasientene som var randomisert til dosereduksjon- eller forlengelse av doseringsintervall i stand til å avslutte behandlingen med canakinumab og opprettholde inaktiv sykdomsstatus i 6 måneder. Bivirkningsfrekvensen i begge behandlingsarmer var lik den frekvensen som ble sett hos pasienter behandlet med canakinumab 4 mg/kg hver 4. uke.

AOSD

Effekten av canakinumab 4 mg/kg (opp til høyst 300 mg) administrert hver fjerde uke til AOSD-pasienter i en randomisert dobbeltblindet placebokontrollert studie med 36 pasienter (22 til 70 år), var sammenlignbar med effekten som ble observert hos sJIA-pasienter. I GDE01T-studien viste en høyere andel av pasientene (12/18, 66,7 %) i canakinumabgruppen enn i placebogruppen (7/17, 41,2 %) forbedring fra baseline i Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) med > 1,2 ved uke 12, men uten statistisk signifikans (odds ratio 2,86, behandlingsforskjell [%] 25,49 [95 % KI: 9,43, 55,80]). I uke 4 hadde 7 av 18 pasienter (38,9 %) behandlet med canakinumab allerede oppnådd DAS28-ESR-remisjon sammenlignet med 2 av 17 pasienter (11,8 %) som fikk placebo. Disse dataene samsvarte med resultatene fra en samlet effektanalyse på 418 sJIA-pasienter som viste at effekten av canakinumab i en undergruppe av sJIA-pasienter i alderen 16 til < 20 år (n=34) samsvarte med effekten observert hos pasienter under 16 år (n=384).

Arthritis urica

Effekten av canakinumab til behandling av akutte anfall av arthritis urica ble vist i to multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, aktivt kontrollerte studier hos pasienter med hyppige anfall av arthritis urica (≥ 3 anfall i løpet av de siste 12 månedene) som ikke kan bruke NSAIDs eller kolkisin (på grunn av kontraindikasjon, intoleranse eller mangel på effekt). Studiene gikk over 12 uker etterfulgt av en 12 ukers dobbeltblindet forlengelsesperiode. Totalt 225 pasienter ble behandlet med canakinumab 150 mg subkutant og 229 pasienter ble behandlet med intramuskulær triamcinolonacetamid (TA) 40 mg ved studiestart og deretter ved hvert nytt anfall. Gjennomsnittlig antall av arthritis urica anfall de siste 12 månedene var 6,5. Over 85 % av pasientene hadde komorbiditet, inkludert hypertensjon (60 %), diabetes (15 %), iskemisk hjertesykdom (12 %) og kronisk nyresykdom stadium ≥ 3 (25 %). Omtrent en tredjedel av de inkluderte pasientene (76 [33,8 %] i canakinumab gruppen og 84 [36,7 %] i triamcinolonacetamid gruppen) hadde dokumentert uegnethet (intoleranse, kontraindikasjon eller manglende respons) for bruk av både NSAID og kolkisin. Samtidig behandling med ULT ble rapportert av 42 % av pasientene ved start.

De ko-primære endepunktene var: (i) smerteintensitet for arthritis urica (visuell analog skala, VAS) 72 timer etter dosering, og (ii) tid til første nye anfall av arthritis urica.

For den samlede studiepopulasjonen var smerteintensitet statistisk signifikant lavere med 150 mg canakinumab sammenlignet med triamcinolonacetamid ved 72 timer. Canakinumab reduserte også risikoen for påfølgende anfall (se tabell 5).

Effektresultatene i en undergruppe av pasienter som ikke kunne bruke NSAIDs og kolkisin og som stod på ULT, behandlingssvikt med ULT eller hadde en kontraindikasjon for ULT (N=101) var konsistent med den samlede studiepopulasjonen med en statistisk signifikant forskjell sammenlignet med triamcinolonacetamid i smerteintensitet ved 72 timer (-10,2 mm, p=0,0208) og i reduksjon av påfølgende anfall (Hazard ratio 0,39, p=0,0047 ved 24 uker).

Effektresultatene hos en mer begrenset undergruppe bestående av nåværende brukere av ULT (n=62) er presentert i tabell 5. Behandling med canakinumab førte til en reduksjon av smerte og reduksjon av risikoen for påfølgende anfall hos pasienter som brukte ULT og som ikke kunne bruke verken NSAIDs eller kolkisin, selv om den observerte behandlingsforskjellen sammenlignet med triamcinolonacetamid imidlertid var mindre uttalt enn hos den samlede studiepopulasjonen.

Tabell 5 Effekt for den samlede studiepopulasjonen og en subgruppe som bruker ULT og som ikke kan bruke både NSAIDs og kolkisin

Effektendepunkter	Samlet studiepopulasjon; n=454	Kan ikke bruke både NSAIDs og kolkisin, men bruker ULT n=62
Behandling av arthrititis urica anfall målt som smerteintensitet (VAS) ved 72 t		
Minste kvadraters gjennomsnitt estimert forskjell til triamcinolonacetamid KI p-verdi, 1-sidig	-10,7 (-15,4, -6,0) p < 0,0001*	-3,8 (-16,7, 9,1) p=0,2798
Risikoreduksjon av etterfølgende anfall av arthrititis urica målt som tid til første nye anfall (24 uker)		
Hazard ratio til triamcinolonacetamid KI p-verdi, 1-sidig	0,44 (0,32, 0,60) p < 0,0001*	0,71 (0,29, 1,77) p=0,2337
* Angir signifikant p-verdi ≤ 0,025		

Sikkerhetsresultater viste en økt forekomst av bivirkninger for canakinumab sammenlignet med triamcinolonacetamid med 66 % vs. 53 % av pasienter som rapporterte bivirkninger og 20 % vs. 10 % av pasienter som rapporterte en infeksjonsbivirkning i løpet av 24 uker.

Eldre

Generelt var effekt, sikkerhet og tolerabilitetsprofilen av canakinumab hos eldre pasienter ≥ 65 år sammenlignbar med pasienter < 65 år.

Pasienter på urinsyresenkende behandling (ULT)

I kliniske studier har canakinumab blitt gitt sammen med urinsyresenkende behandling (ULT) med god sikkerhet. I den samlede studiepopulasjonen, hadde pasienter på ULT en mindre uttalt behandlingsforskjell i både smertereduksjon og reduksjon i risiko for påfølgende arthrititis urica anfall sammenlignet med pasienter som ikke fikk ULT.

Immunogenitet

Antistoffer mot canakinumab ble observert hos omtrent 1,5 %, 3 % og 2 % av pasientene behandlet med canakinumab mot henholdsvis CAPS, sJIA og arthrititis urica. Ingen nøytraliserende antistoffer ble oppdaget. Det ble ikke sett en tydelig sammenheng mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

Det ble ikke observert noen antistoffer mot canakinumab hos TRAPS, HIDS/MKD og FMF pasienter behandlet med doser på 150 mg og 300 mg gjennom 16 uker med behandling.

Pediatrisk populasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen har gjennomført fire Pediatric Investigation Plans for canakinumab (for henholdsvis CAPS, sJIA, FMF - HIDS/MKD og TRAPS). Denne produktinformasjonen er oppdatert for å inkludere resultater fra studier med canakinumab i den pediatriske populasjonen.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med canakinumab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved arthritis urica (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

CAPS

Absorpsjon

Maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) av canakinumab ble nådd ca. 7 dager etter en enkelt subkutan administrasjon av 150 mg hos voksne pasienter med CAPS. Gjennomsnittlig terminal halveringstid var 26 dager. Gjennomsnittlige verdier for C_{max} og AUC_{inf} etter en enkeltdose på 150 mg subkutan hos en typisk voksen CAPS pasient (70 kg) var 15,9 mikrog/ml og 708 mikrog*d/ml. Den absolutte biotilgjengeligheten av canakinumab gitt subkutan ble estimert til å være 66 %. Parametere for eksponering (som AUC og C_{max}) økte proporsjonalt med dosen i doseområdet fra 0,30 til 10,0 mg/kg ved intravenøs infusjon, eller fra 150 til 600 mg ved subkutan injeksjon. Beregnede eksponeringsverdier ved "steady-state" ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8uker}$) etter 150 mg subkutan administrering (eller henholdsvis 2 mg/kg) hver 8. uke var noe høyere i vektgruppen 40-70 kg (6,6 mikrog/ml, 24,3 mikrog/ml, 767 mikrog*d/ml) sammenlignet med vektgruppene < 40 kg (4,0 mikrog/ml, 19,9 mikrog/ml, 566 mikrog*d/ml) og > 70 kg (4,6 mikrog/ml, 17,8 mikrog/ml, 545 mikrog*d/ml). Den forventede akkumulasjonsratio var 1,3 ganger etter 6 måneder med subkutan administrering av 150 mg canakinumab hver 8. uke.

Distribusjon

Canakinumab bindes til serum IL-1 beta. Distribusjonsvolumet (V_{ss}) for canakinumab varierte i forhold til kroppsvekten. Det var estimert til å være 6,2 liter hos en pasient med CAPS med en kroppsvekt på 70 kg.

Eliminasjon

Den estimerte clearance (CL/F) av canakinumab øker med kroppsvekten. Den var estimert til å være 0,17 l/dag hos en pasient med CAPS med en kroppsvekt på 70 kg, og 0,11 l/dag hos en pasient med sJIA med en kroppsvekt på 33 kg. Etter at forskjellene i kroppsvekt var omregnet ble det ikke sett noen signifikante forskjeller i de farmakokinetiske egenskapene hos pasienter med CAPS og sJIA.

Det var ingen indikasjon på økt clearance eller tidsavhengig endring i farmakokinetiske egenskaper til canakinumab etter gjentatt dosering. Ingen forskjeller i farmakokinetikk relatert til kjønn eller alder ble observert etter at det var korrigert for kroppsvekt.

TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Biotilgjengeligheten hos pasienter med TRAPS, HIDS/MKD og FMF har ikke blitt fastsatt uavhengig av hverandre. Tilsynelatende clearance (CL/F) hos TRAPS, HIDS/MKD og FMF populasjonen med en kroppsvekt på 55 kg (0,14 l/d) var sammenlignbar med CAPS populasjonen med en kroppsvekt på 70 kg (0,17 l/d). Tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) var 4,96 l med en kroppsvekt på 55 kg.

Etter gjentatt subkutan administrering av 150 mg hver 4. uke, var minimal konsentrasjon canakinumab ved uke 16 (C_{min}) estimert til $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Estimert steady state AUC_{tau} var $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Biotilgjengeligheten hos pasienter med sJIA er ikke blitt spesifikt fastslått. Den estimerte clearance per kg kroppsvekt (CL/F per kg) var sammenlignbar mellom sJIA og CAPS populasjonen (0,004 l/dag per kg). Tilsynelatende distribusjonsvolum per kg (V/F per kg) var 0,14 l/kg. Det er få farmakokinetiske data hos AOSD-pasienter, men dataene indikerer tilsvarende farmakokinetikk som for canakinumab hos sJIA og andre pasientpopulasjoner.

Etter gjentatt administrering av 4 mg/kg hver 4. uke var akkumulasjonsratio av canakinumab 1,6 ganger høyere hos pasienter med sJIA. "Steady-state" ble nådd etter 110 dager. Det totale beregnede gjennomsnittet ($\pm$ SD) av $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ og $AUC_{ss4uker}$ var på henholdsvis 14,7 $\pm$ 8,8 mikrog/ml, 36,5 $\pm$ 14,9 mikrog/ml og 696,1 $\pm$ 326,5 mikrog*d/ml.

$AUC_{ss4uker}$ i hver aldersgruppe var 692, 615, 707 og 742 mikrog*d/ml for henholdsvis 2-3, 4-5, 6-11 og 12-19 år gamle. Når de ble stratifisert etter vekt ble en lavere (30-40 %) median eksponering for $C_{min,ss}$ (11,4 vs. 19 mikrog/ml) og AUC_{ss} (594 vs 880 mikrog*d/ml) for gruppen med lavest kroppsvekt ($\leq$ 40 kg) vs gruppen med høyere kroppsvekt ($>$ 40 kg) observert.

Basert på den farmakokinetiske populasjonsmodellanalysen var farmakokinetikken til canakinumab hos unge sJIA-pasienter i alderen 16 til 20 år tilsvarende den hos pasienter under 16 år. Forventede canakinumab steady state eksponeringer ved et dosenivå på 4 mg/kg (maksimalt 300 mg) hos pasienter over 20 år var sammenlignbare med de hos sJIA-pasienter yngre enn 20 år.

Arthritis urica populasjonen

Biotilgjengeligheten hos pasienter med arthritis urica er ikke blitt selvstendig fastslått. Tilsynelatende clearance per kg kroppsvekt (CL/F per kg) var sammenlignbar mellom arthritis urica og CAPS populasjonen (0,004 l/d/kg). Gjennomsnittlig eksponering hos en typisk voksen pasient med arthritis urica (93 kg) etter en enkeltdose 150 mg subkutan (C_{max} : 10,8 mikrog/ml og AUC_{inf} : 495 mikrog*d/ml) var lavere enn hos en typisk 70 kg CAPS pasient (15,9 mikrog/ml and 708 mikrog*d/ml). Dette er konsistent med den observerte økningen i CL/F med kroppsvekt.

Den forventede akkumulasjonsratio var 1,1 ganger høyere etter subkutan administrering av 150 mg canakinumab hver 12. uke.

Pediatrik populasjon

Maksimal konsentrasjon av canakinumab ble oppnådd mellom 2 og 7 dager (t_{max}) etter en enkelt subkutan administrasjon av canakinumab på 150 mg eller 2 mg/kg hos pediatriske pasienter som er 4 år og eldre. Terminal halveringstid varierte fra 22,9 til 25,7 dager, tilsvarende farmakokinetiske egenskaper observert hos voksne. Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var farmakokinetikken til canakinumab hos barn i alderen 2 til $<$ 4 år tilsvarende den for pasienter i alderen 4 år og eldre. Subkutan absorpsjonsratio var estimert til å bli redusert med alderen og så ut til å være raskest hos de yngste pasientene. I samsvar med dette var t_{max} kortere (3,6 dager) hos yngre pasienter med sJIA (2-3 år) sammenlignet med eldre pasienter med sJIA (12-19 år; t_{max} 6 dager). Biotilgjengeligheten (AUC_{ss}) ble ikke påvirket.

En ekstra farmakokinetikkanalyse viste at farmakokinetikken til canakinumab hos 6 pediatriske pasienter under 2 år med CAPS var tilsvarende farmakokinetikken hos pediatriske pasienter som var 2-4 år. Forventet eksponering etter en dose på 2 mg/kg, basert på populasjonsfarmakokinetiske modellanalyser, var sammenlignbare på tvers av CAPS pediatriske aldersgrupper, men var omtrent 40 % lavere hos pediatriske pasienter med en svært lav kroppsvekt (f.eks. 10 kg) enn hos voksne pasienter (150 mg dose). Dette er i samsvar med observasjoner av høyere eksponering hos grupper med CAPS-pasienter med høyere kroppsvekt.

I TRAPS, HIDS/MKD og FMF, eksponeringsparametre (bunnkonsentrasjoner) var sammenlignbare på tvers av aldersgrupper fra 2 til < 20 år gammel etter subkutan administrasjon av canakinumab 2 mg/kg hver 4. uke.

Farmakokinetiske egenskaper er tilsvarende hos pediatrike populasjoner med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og sJIA.

Eldre

Ingen endringer i farmakokinetiske parametre basert på clearance eller distribusjonsvolum ble observert hos eldre pasienter og voksne < 65 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av kryssreaktivitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, immuntoksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Formelle karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med canakinumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sukrose
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet benyttes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk, og det bør normalt ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2°C - 8°C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning i ett hetteglass (type I glass) med en propp (dekket klorobutylgummi) og flipplokk (aluminium).

Pakninger med 1 hetteglass eller flerpakninger med 4 (4x1) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ilaris 150 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning leveres i et hetteglass til engangsbruk for en person.

Instruksjoner for rekonstituering

Ved bruk av aseptisk teknikk, rekonstituer hvert hetteglass med canakinumab ved romtemperatur (typisk 15 °C til 25 °C) ved sakte å injisere 1 ml vann til injeksjonsvæsker med en 1 ml sprøyte og en 18 G x 2 tommer (50 mm) nål. Roter hetteglasset langsomt med en vinkel på ca. 45° i ca. 1 minutt og la det deretter stå i ca. 5 minutter. Snu deretter glasset forsiktig opp ned og tilbake igjen ti ganger. Hvis mulig, unngå å berøre gummiproppen med fingrene. La det stå i ca. 15 minutter i romtemperatur for å få en klar til blakket oppløsning. Ikke rist. Må ikke brukes dersom det er partikler tilstede i oppløsningen.

Slå forsiktig på siden av hetteglasset for å fjerne væske som er igjen på gummiproppen. Oppløsningen skal være fri for synlige partikler og være klar til blakket. Oppløsningen skal være fargeløs, men kan ha en svak brun-gul nyanse. Dersom oppløsningen har en tydelig brun misfarging skal den ikke brukes. Dersom den ikke brukes umiddelbart etter rekonstituering, bør oppløsningen oppbevares ved 2°C til 8°C og brukes innen 24 timer.

Instruksjoner for administrering

Trekk forsiktig opp det nødvendige volumet avhengig av dosen som skal gis (0,1 ml til 1 ml) og injiser det subkutant ved bruk av en 27 G x 0,5 tommer (13 mm) kanyle.

Avfall

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/564/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. oktober 2009

Dato for siste fornyelse: 6. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ilaris 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 150 mg canakinumab*.

Hver ml oppløsning inneholder 150 mg canakinumab.

* humant monoklonalt antistoff framstilt i Sp2/0 myelom fra mus ved rekombinant DNA teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Oppløsningen er klar til blakket og fargeløs til svakt brunlig gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Periodisk febersyndrom

Ilaris er indisert til behandling av følgende autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, ungdom og barn fra 2 år og eldre:

Cryopyrinassosierte periodiske syndromer

Ilaris er indisert til behandling av cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS):

- Muckle-Wells syndrom (MWS),
- Systemisk multiinflammatorisk sykdom med neonatal-onset (NOMID) / kronisk infantil nevrologisk hud- og ledd syndrom (CINCA),
- Alvorlige tilfeller av familiær autoinflammatorisk kuldesyndrom (FCAS) / familiær kulde urtikaria (FCU) med tegn og symptomer utover kuldeindusert urtikarielt hudutslett.

Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS)

Ilaris er indisert til behandling av tumornekrosefaktor (TNF) reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS).

Hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkinase defekt (MKD)

Ilaris er indisert til behandling av hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkinase defekt (MKD).

Familiær middelhavsfeber (FMF)

Ilaris er indisert til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF). Ilaris kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin.

Ilaris er også indisert til behandlingen av:

Stills sykdom

Ilaris er indisert til behandling av aktiv Stills sykdom, inkludert Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter fra 2 år og oppover hvor ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og systemiske kortikosteroider ikke har gitt tilfredsstillende respons. Ilaris kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Arthritis urica (urinsyregikt)

Ilaris er indisert til symptomatisk behandling av voksne pasienter med hyppige anfall av arthritis urica (minst 3 anfall i løpet av de siste 12 månedene) hvor ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og kolkisin er kontraindisert, ikke er tolerert eller ikke gir tilfredsstillende respons samt der hvor gjentatte kurer av kortikosteroider ikke er egnet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

For CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stills sykdom bør behandling igangsettes og følges opp av en spesialist med erfaring innen diagnostisering og behandling av den relevante indikasjonen.

For arthritis urica bør legen ha erfaring innen bruk av biologiske legemidler og Ilaris bør administreres av helsepersonell.

Dosering

CAPS: Voksne, ungdom og barn fra 2 år og eldre

Anbefalt startdose av canakinumab til pasienter med CAPS er:

Voksne, ungdom og barn i alderen ≥ 4 år:

- 150 mg for pasienter med kroppsvekt > 40 kg
- 2 mg/kg for pasienter med kroppsvekt ≥ 15 kg og ≤ 40 kg
- 4 mg/kg for pasienter med kroppsvekt $\geq 7,5$ kg og < 15 kg

Barn i alderen 2 til < 4 år:

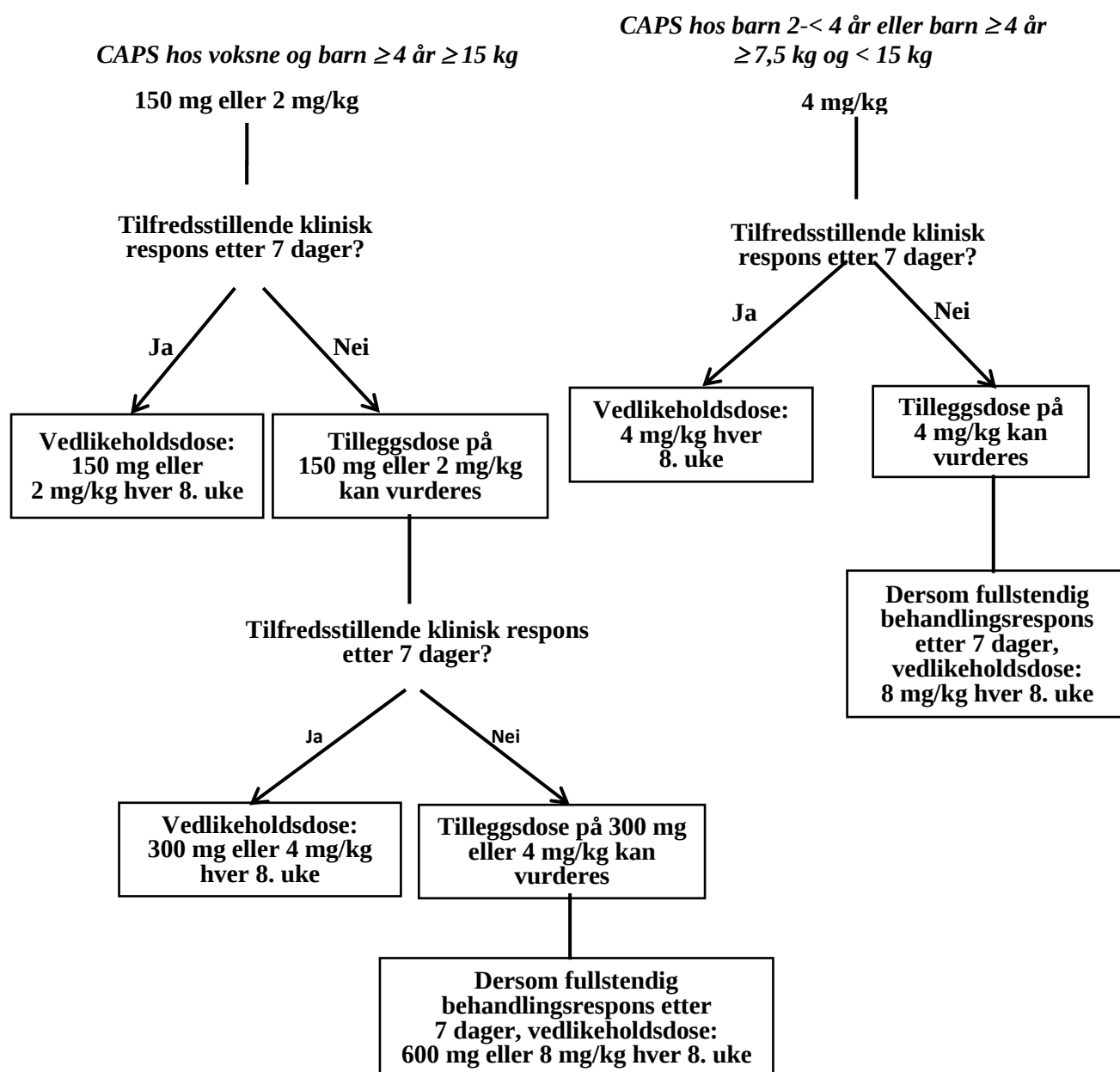
- 4 mg/kg for pasienter med kroppsvekt $\geq 7,5$ kg

Dette gis hver åttende uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon.

For pasienter med en startdose på 150 mg eller 2 mg/kg, dersom en tilfredsstillende klinisk respons (resolusjon av utslett og andre symptomer på generalisert inflammasjon) ikke er oppnådd 7 dager etter behandlingsstart, kan en ny dose canakinumab på 150 mg eller 2 mg/kg vurderes. Dersom en full behandlingsrespons oppnås etter dette bør det økte doseringsregimet med 300 mg eller 4 mg/kg hver 8. uke opprettholdes. Dersom tilfredsstillende klinisk respons ikke er oppnådd 7 dager etter denne økte dosen, kan en tredje dose canakinumab på 300 mg eller 4 mg/kg vurderes. Dersom fullstendig behandlingsrespons da oppnås, bør det vurderes å opprettholde det økte doseringsregimet på 600 mg eller 8 mg/kg hver 8. uke basert på individuell klinisk vurdering.

Dersom en tilfredsstillende klinisk respons ikke er oppnådd 7 dager etter behandlingsstart, for pasienter med en startdose på 4 mg/kg, kan en ny dose canakinumab på 4 mg/kg vurderes. Dersom fullstendig behandlingsrespons da oppnås, bør det vurderes å opprettholde det økte doseringsregimet på 8 mg/kg hver 8. uke basert på individuell klinisk vurdering.

Klinisk erfaring med doseringsintervaller kortere enn 4 uker eller doser på over 600 mg eller 8 mg/kg er begrenset.



TRAPS, HIDS/MKD og FMF: Voksne, ungdom og barn fra 2 år og eldre

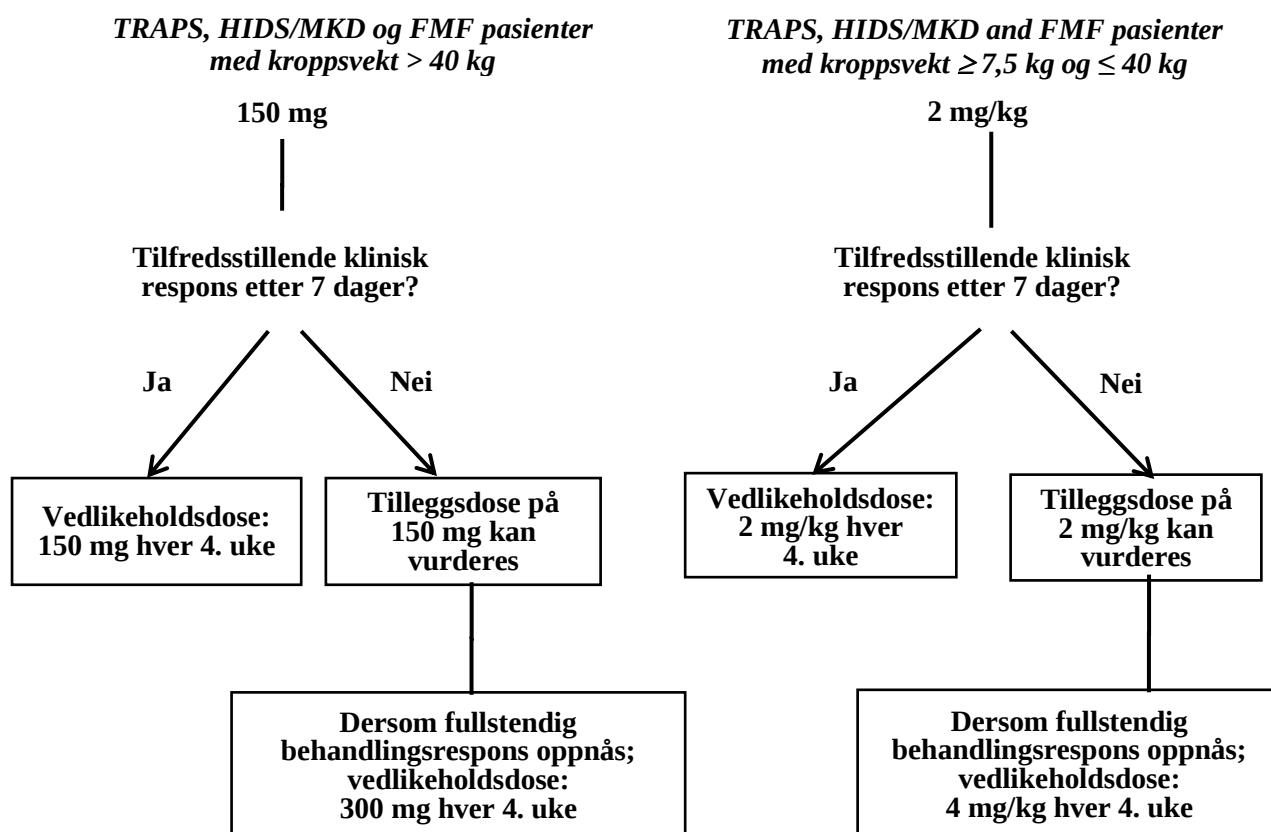
Anbefalt startdose av canakinumab til pasienter med TRAPS, HIDS/MKD og FMF er:

- 150 mg for pasienter med kroppsvekt > 40 kg
- 2 mg/kg for pasienter med kroppsvekt $\geq 7,5$ kg og ≤ 40 kg

Dette administreres hver fjerde uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon.

Dersom en tilfredsstillende klinisk respons ikke er oppnådd 7 dager etter behandlingsstart, kan en ny dose canakinumab på 150 mg eller 2 mg/kg vurderes. Dersom fullstendig behandlingsrespons oppnås etter dette bør det økte doseringsregimet med 300 mg (eller 4 mg/kg for pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg) hver 4. uke opprettholdes.

Fortsatt behandling med canakinumab hos pasienter uten klinisk bedring bør revurderes av behandelende lege.



Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Anbefalt dose av canakinumab til pasienter med Stills sykdom med en kroppsvekt på $\geq 7,5$ kg er 4 mg/kg (opp til maksimum 300 mg) administrert hver 4. uke som subkutan injeksjon. Fortsatt behandling med canakinumab hos pasienter uten klinisk forbedring bør revurderes av behandlende lege.

Arthritis urica

Håndtering av hyperurikemi med egnet urinsyresenkende behandling (ULT) bør igangsettes eller optimaliseres. Canakinumab bør brukes som behovsmedisin til behandling av anfall av arthritis urica.

Anbefalt dose av canakinumab til voksne pasienter med arthritis urica er 150 mg administrert subkutan som en enkeltdose under et anfall. Canakinumab gis så raskt som mulig etter begynnelsen av et arthritis urica anfall for maksimal effekt.

Pasienter som ikke responderer på innledende behandling bør ikke få ny behandling med canakinumab. Hos pasienter som responderer og trenger ny behandling, bør det være et intervall på minst 12 uker før ny dose med canakinumab kan administreres (se pkt. 5.2).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Sikkerhet og effekt av canakinumab hos pasienter med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF under 2 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

sJIA

Sikkerhet og effekt av canakinumab hos pasienter med sJIA under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Arthritis urica

Det er ikke relevant å bruke canakinumab i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen arthritis urica.

Eldre

Ingen dosereduksjon er nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Canakinumab har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er imidlertid begrenset klinisk erfaring hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

Følgende er egnede injeksjonssteder: øvre lår, abdomen, overarm eller setet. Det anbefales å velge et nytt injeksjonssted hver gang legemidlet injiseres for å unngå sårhet. Ødelagt hud og områder med bloduttredelser eller som er dekket av utslett bør unngås. Injeksjon i arrvev bør unngås da dette kan resultere i utilstrekkelig eksponering for canakinumab.

Hvert hetteglass er til engangsbruk hos én enkelt pasient, for én enkelt dose.

Dersom legen mener det er hensiktsmessig kan pasienter eller deres omsorgspersoner, etter trening i riktig injeksjonsteknikk, injisere canakinumab selv og få medisinsk oppfølging ved behov (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler, skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Canakinumab er forbundet med en økt forekomst av alvorlige infeksjoner. Pasienter bør derfor monitoreres nøye med tanke på tegn og symptomer på infeksjoner under og etter behandling med canakinumab. Leger bør utvise forsiktighet når canakinumab gis til pasienter med infeksjoner, historie med stadig tilbakevendende infeksjoner eller underliggende tilstander som kan predisponere for infeksjoner.

Behandling av CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Canakinumab bør ikke startes opp eller fortsettes hos pasienter ved en aktiv infeksjon som krever medisinsk behandling.

Behandling av arthritis urica

Canakinumab bør ikke administreres ved en aktiv infeksjon.

Samtidig bruk av canakinumab og tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere anbefales ikke, fordi dette kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.5).

Isolerte tilfeller av uvanlige eller opportunistiske infeksjoner (inkludert aspergillose, atypiske mykobakterielle infeksjoner, herpes zoster) har vært rapportert under behandling med canakinumab. Årsakssammenheng mellom canakinumab og disse tilfellene kan ikke utelukkes.

Screening for tuberkulose

Hos omtrent 12 % av CAPS pasientene testet med en PPD ("purified protein derivative") hudtest i kliniske studier, ga oppfølgingstesting under behandling med canakinumab et positivt testresultat uten at det var kliniske bevis for latent eller aktiv tuberkuloseinfeksjon.

Det er ukjent om bruk av interleukin-1 (IL-1)-hemmere slik som canakinumab øker risikoen for reaktivering av tuberkulose. Før oppstart av behandlingen må alle pasienter vurderes for både aktiv og latent tuberkuloseinfeksjon. Særlig hos voksne pasienter bør denne vurderingen inkludere en detaljert medisinsk historie. Egnede screeningtester (f.eks. tuberkulin hudtest, interferon gamma release assay eller røntgen av brystet) bør utføres hos alle pasienter (lokale anbefalinger kan gjelde). Pasienter må monitoreres nøye for tegn og symptomer på tuberkuloseinfeksjon under og etter behandling med canakinumab. Alle pasienter bør instrueres i å oppsøke lege dersom tegn eller symptomer som tyder på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, subfebril temperatur) oppstår under behandling med canakinumab. Hos pasienter som går fra en negativ til en positiv PPD test, særlig hos pasienter med høy risiko, bør alternative metoder for å screene for tuberkuloseinfeksjon vurderes.

Nøytropeni og leukopeni

Nøytropeni (absolutt antall nøytrofile [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) og leukopeni har blitt observert med legemidler som hemmer IL-1, inkludert canakinumab. Behandling med canakinumab bør ikke startes hos pasienter med nøytropeni eller leukopeni. Det anbefales at antall hvite blodceller inkludert nøytrofile bestemmes før behandlingsstart, og igjen etter 1 til 2 måneder. Ved kronisk eller gjentatt behandling, anbefales det også at antall hvite blodceller bestemmes periodevis under behandling. Dersom en pasient får nøytropeni eller leukopeni, skal antall hvite blodceller monitoreres nøye og seponering av behandling bør vurderes.

Maligniteter

Tilfeller av maligniteter har vært rapportert hos pasienter som har vært behandlet med canakinumab. Risiko for utvikling av maligniteter ved behandling med anti-interleukin-1 er ukjent.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner ved behandling med canakinumab har blitt rapportert. De fleste av disse tilfellene var av mild alvorlighetsgrad. Under klinisk utvikling av canakinumab hos over 2600 pasienter, ble ingen anafylaktoide eller anafylaktiske reaksjoner som kan tilskrives behandling med canakinumab rapportert. Risiko for alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, som ikke er uvanlig for injiserbare proteiner, kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 4.3).

Leverfunksjon

Forbigående og asymptomatiske tilfeller av økning i serumtransaminaser eller bilirubin har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Vaksinering

Det foreligger ikke data på risiko for sekundæroverføring av infeksjon ved bruk av levende (attenuerte) vaksiner til pasienter som får canakinumab. Derfor bør levende vaksiner ikke gis samtidig med canakinumab med mindre fordelene tydelig overveier risiko (se pkt. 4.5).

Før behandling med canakinumab starter, anbefales det at voksne og barn får alle vaksiner som er hensiktsmessige, inkludert pneumokokkvaksine og inaktivert influensavaksine (se pkt. 4.5).

Mutasjon i NLRP3 genet hos CAPS-pasienter

Klinisk erfaring hos CAPS-pasienter uten en bekreftet mutasjon i NLRP3 genet er begrenset.

Makrofag aktiveringssyndrom hos pasienter med Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Makrofag aktiveringssyndrom (MAS) er en kjent, livstruende tilstand som kan oppstå hos pasienter med revmatiske lidelser, særlig Stills sykdom. Dersom MAS oppstår, eller mistenkes, bør vurdering og behandling igangsettes så snart som mulig. Leger bør være oppmerksomme på symptomer som infeksjon eller forverring av Stills sykdom, siden disse er kjent å kunne utløse MAS. Basert på erfaring fra kliniske studier ser det ikke ut som canakinumab øker forekomsten av MAS hos pasienter med Stills sykdom, men ingen endelig konklusjon kan trekkes.

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med Ilaris, hovedsakelig hos pasienter med systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA). Pasienter med DRESS kan ha behov for sykehusinnleggelse, ettersom tilstanden kan være fatal. Ilaris bør seponeres og en annen behandling vurderes hvis tegn og symptomer på DRESS er tilstede og en alternativ etiologi ikke kan fastslås.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom canakinumab og andre legemidler har ikke blitt undersøkt i formelle studier.

En økt forekomst av alvorlige infeksjoner har blitt assosiert med administrering av en annen IL-1 blokker i kombinasjon med TNF-hemmere. Bruk av canakinumab sammen med TNF-hemmere er ikke anbefalt fordi dette kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner.

Ekspresjon av hepatiske CYP450 enzymer kan undertrykkes av cytokiner som stimulerer kronisk inflammasjon, slik som interleukin-1 beta (IL-1 beta). CYP450 ekspresjon kan dermed reverseres når potent cytokinhemmende behandling, som canakinumab, introduseres. Dette er klinisk relevant for CYP450 substrater med et smalt terapeutisk vindu der dosen justeres individuelt. Ved oppstart av canakinumab hos pasienter som behandles med denne type legemiddel, bør terapeutisk monitorering av effekten eller konsentrasjonen av virkestoffet utføres og individuell dose av legemidlet justeres etter behov.

Det foreligger ingen data på hverken effekten av levende vaksiner eller den sekundære overføringen av infeksjoner ved levende vaksiner hos pasienter som behandles med canakinumab. Levende vaksiner bør derfor ikke gis samtidig med canakinumab med mindre fordelene tydelig overveier risiko. Dersom vaksiner med levende vaksiner er indisert etter behandlingsstart av canakinumab, er det anbefalt å vente i minst 3 måneder etter siste canakinumab-injeksjon og før den neste (se pkt. 4.4).

Resultatene fra en studie hos friske voksne pasienter viste at en enkeltdose på 300 mg canakinumab ikke påvirket induksjon og varighet av antistoffrespons etter influensavaksine eller glykosylert proteinbasert meningokokkvaksine.

Resultatene fra en 56 ukers åpen studie hos pasienter med CAPS som var 4 år og yngre viste at alle pasientene som mottok ikke-levende, standard barnevaksiner utviklet beskyttende antistoffnivåer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner bør bruke sikker prevensjon under behandling med canakinumab og opptil 3 måneder etter siste dose.

Graviditet

Det foreligger begrenset mengde data på bruk av canakinumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mor/foster er ukjent. Kvinner som er gravide eller ønsker å bli gravide bør derfor kun behandles etter en grundig nytte-risiko vurdering.

Dyrestudier indikerer at canakinumab krysser placenta og kan påvises hos fosteret. Ingen data er tilgjengelig hos mennesker, men ettersom canakinumab er et immunglobulin av G-klassen (IgG1), er transplacental overføring forventet. Den kliniske effekten av dette er ukjent. Administrering av levende vaksiner til nyfødte eksponert for canakinumab *in utero* er imidlertid ikke anbefalt i 16 uker etter morens siste canakinumabdose før fødsel. Kvinner som mottar canakinumab under graviditet bør instrueres om å informere barnets helsepersonell før vaksiner gis til det nyfødte spedbarnet.

Amming

Det er ukjent om canakinumab skilles ut i morsmelk hos mennesker. Beslutningen om man skal amme under behandling med canakinumab bør kun tas etter en grundig nytte-risiko vurdering.

Dyrestudier har vist at et murint anti-murint IL-1 beta antistoff hadde ingen uønskede effekter på utviklingen hos diende musebarn og at antistoffet ble overført til dem (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Potensiell effekt av canakinumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt i formelle studier. Canakinumab hadde ingen effekt på fertilitetsparametere hos marmoset-hannaper (*C. jacchus*). Et murint anti-murint IL-1 beta antistoff hadde ingen uønskede effekter på fertilitet hos hann- eller hunnmus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ilaris har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Behandling med Ilaris kan gi svimmelhet/vertigo eller asteni (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever slike symptomer under behandling med Ilaris bør vente til dette har forsvunnet helt før man kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige bivirkningene var infeksjoner, særlig i øvre luftveier. Lengre tids behandling hadde ingen betydning for type eller frekvens av bivirkninger.

Hypersensitivetsreaksjoner har vært rapportert hos pasienter behandlet med canakinumab (se pkt. 4.3 og 4.4).

Opportunistiske infeksjoner har vært rapportert hos pasienter behandlet med canakinumab (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet etter MedDRA organklasser og frekvens. Innenfor hvert organklasser er bivirkningene rangert etter frekvens med den mest vanlige først. Frekvensen er rangert etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkningstabell

MedDRA Organklasse- system	Indikasjoner: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, sJIA, Arthritis urica
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Luftveisinfeksjoner (inkludert pneumoni, bronkitt, influensa, virusinfeksjon, sinusitt, rhinitt, faryngitt, tonsillitt, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon) Øreinfeksjoner Cellulitt Gastroenteritt Urinveisinfeksjon
Vanlige	Vulvovaginal candida
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet/vertigo
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Abdominal smerter (øvre) ¹
Mindre vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom ²
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlig	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi ¹
Vanlige	Muskel/skjelett-smerter ¹ Ryggsmerter ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Fatigue/asteni ²
Undersøkelser	
Svært vanlige	Redusert kreatininclearance i nyrene ^{1,3} Proteinuri ^{1,4} Leukopeni ^{1,5}
Vanlige	Nøytropeni ⁵
Mindre vanlige	Redusert antall blodplater ⁵
¹ Hos sJIA ² Hos Arthritis urica ³ Basert på estimert kreatininclearance, oftest forbigående ⁴ De fleste hadde forbigående utslag på protein i urin, ved hjelp av urinstiks, mellom spormengder til 1+ ⁵ Se ytterligere informasjon under	

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Samlet sJIA analyse og AOSD

Totalt 445 sJIA-pasienter i alderen 2 til < 20 år fikk canakinumab i kliniske studier, inkludert 321 pasienter i alderen 2 til < 12 år, 88 pasienter i alderen 12 til < 16 år og 36 pasienter i alderen 16 til < 20 år. En samlet sikkerhetsanalyse på alle sJIA-pasienter viste at i undergruppen av unge sJIA-pasienter i alderen 16 til < 20 år var sikkerhetsprofilen til canakinumab i samsvar med det som ble observert hos sJIA-pasienter under 16 år. Sikkerhetsprofilen til canakinumab hos AOSD-pasienter i en randomisert dobbeltblindet placebokontrollert studie (GDE01T) med 36 voksne pasienter (i alderen 22 til 70 år) var tilsvarende den observert hos sJIA-pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Langtidsdata og unormale laboratoriefunn hos pasienter med CAPS

Gjennomsnittsverdien økte for hemoglobin og sank for hvite blodceller, nøytrofile og trombocytter i kliniske studier med canakinumab hos CAPS-pasienter.

Økning i transaminaser har sjelden blitt observert hos pasienter med CAPS.

Asymptomatiske og små økninger av bilirubin i serum har blitt observert hos pasienter med CAPS behandlet med canakinumab uten samtidig økning av transaminaser.

I de åpne langtidsstudiene med doseøkning, ble tilfeller av infeksjoner (gastroenteritt, luftveisinfeksjoner, øvre luftveisinfeksjoner), oppkast og svimmelhet rapportert hyppigere i 600 mg og 8 mg/kg dosegruppen enn i de andre dosegruppene.

Unormale laboratoriefunn hos pasienter, HIDS/MKD og FMF pasienter

Nøytrofile

Selv om $\geq$ grad 2 reduksjoner i antall nøytrofile granulocytter forekom hos 6,5 % av pasientene (vanlige) og grad 1 reduksjoner forekom hos 9,5 % av pasientene, var reduksjonene vanligvis forbigående og nøytropeni-assosierte infeksjoner har ikke blitt identifisert som en bivirkning.

Blodplater

Selv om reduksjoner i antall blodplater ($\geq$ grad 2) forekom hos 0,6 % av pasientene har blødning ikke blitt identifisert som en bivirkning. Milde og forbigående grad 1 reduksjoner i blodplater forekom hos 15,9 % av pasientene uten noen blødningsassosierte bivirkninger.

Unormale laboratoriefunn hos pasienter med sJIA

Hematologi

Totalt i sJIA-programmet ble forbigående reduksjoner i antallet hvite blodceller $\leq 0,8$ x nedre normalgrense (LLN) rapportert hos 33 pasienter (16,5 %).

Totalt i sJIA-programmet ble forbigående reduksjoner i absolutt antall nøytrofile (ANC) til mindre enn $1 \times 10^9/l$ rapportert hos 12 pasienter (6,0 %).

Totalt i sJIA-programmet ble forbigående reduksjoner i antall blodplater ($<$ nedre normalgrense (LLN)) sett hos 19 pasienter (9,5 %).

ALAT/ASAT

Totalt i sJIA-programmet ble økninger i ALAT og/eller ASAT ≥ 3 x øvre normalgrense (ULN) rapportert hos 19 pasienter (9,5 %).

Unormale laboratoriefunn hos pasienter med arthritis urica

Hematologi

Reduksjon i antall hvite blodceller (WBC) $\leq 0,8$ x nedre normalgrense (LLN) ble rapportert hos 6,7 % av pasientene behandlet med canakinumab, sammenlignet med 1,4 % hos pasientene behandlet med triamcinolonacetamid. Reduksjon i absolutt antall nøytrofile (ANC) til mindre enn $1 \times 10^9/l$ ble rapportert hos 2 % av pasientene i sammenlignende studier. Isolerte tilfeller av ANC antall til $< 0,5 \times 10^9/l$ ble også observert (se pkt 4.4).

Mild ($<$ nedre normalgrense og $> 75 \times 10^9/l$) og forbigående reduksjon i antall blodplater ble observert ved en høyere forekomst (12,7 %) med canakinumab i aktivt kontrollerte kliniske studier versus komparator (7,7 %) hos pasienter med arthritis urica.

Urinsyre

Forbigående økning i urinsyrenivået (0,7 mg/dl ved uke 12 og 0,5 mg/dl ved uke 24) ble observert etter behandling med canakinumab i sammenlignende studier med arthritis urica. I en annen studie, blant pasienter som startet på ULT, ble ikke økning i urinsyre observert. Økning i urinsyre ble ikke observert i kliniske studier hos pasienter som ikke hadde arthritis urica (se pkt. 5.1).

ALAT/ASAT

Gjennomsnittlige og mediane økninger i alaninaminotransferase (ALAT) på henholdsvis 3,0 U/l og 2,0 U/l, og i aspartataminotransferase (ASAT) på henholdsvis 2,7 U/l og 2,0 U/l fra "baseline" til studieslutt ble sett hos gruppen behandlet med canakinumab versus triamcinolonacetamid gruppen. Likevel var forekomsten av klinisk signifikant endring ($\geq 3 \times$ øvre normalgrense) større hos pasientene behandlet med triamcinolonacetamid (2,5 % for både ASAT og ALAT), sammenlignet med pasientene som fikk canakinumab (1,6 % for ALAT og 0,8 % for ASAT).

Triglyserider

I aktivt kontrollerte studier av arthritis urica var gjennomsnittlig økning i triglyserider på 33,5 mg/dl hos pasienter som fikk canakinumab, sammenlignet med en moderat reduksjon på -3,1 mg/dl med triamcinolonacetamid. Forekomsten av pasienter som fikk triglyserid stigning på $> 5 \times$ øvre normalgrense (ULN) var 2,4 % med canakinumab og 0,7 % for triamcinolonacetamid. Den kliniske relevansen av denne observasjonen er ukjent.

Langtidsdata fra observasjonsstudier

Totalt 243 CAPS-pasienter (85 pediatriske pasienter i alderen ≥ 2 til ≤ 17 år og 158 voksne pasienter i alderen ≥ 18 år) ble behandlet med canakinumab i rutinemessig klinisk praksis i en langtidsregisterstudie (gjennomsnittlig eksponering med canakinumab 3,8 år). Sikkerhetsprofilen til canakinumab observert etter langtidsbehandling i denne settingen var i samsvar med det som er blitt observert i intervensjonsstudier hos CAPS-pasienter.

Pediatrisk populasjon

Åtti (80) pediatriske pasienter med CAPS (2-17 år) fikk canakinumab i intervensjonsstudiene. Totalt sett var det ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet og tolerabilitetsprofil hos pediatriske canakinumab-pasienter sammenlignet med den totale CAPS-populasjonen (bestående av voksne og pediatriske pasienter, $n=211$), inkludert total hyppighet og alvorlighetsgrad av episoder med infeksjoner. Infeksjoner i øvre luftveier var den hyppigst rapporterte infeksjonsbivirkningen.

Seks (6) pediatriske pasienter under 2 år ble i tillegg vurdert i en liten, åpen klinisk studie. Sikkerhetsprofilen til canakinumab var tilsvarende den hos pasienter som var 2 år og eldre.

Det var 102 TRAPS, HIDS/MKD og FMF pasienter (2-17 år) som fikk canakinumab i en 16-ukers studie. Totalt sett var det ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet og toleranseprofil for canakinumab hos pediatriske pasienter sammenlignet med den generelle befolkningen.

Eldre

Det er ikke observert signifikante forskjeller i sikkerhetsprofilen hos pasienter ≥ 65 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. I tidlige kliniske studier fikk pasienter og friske frivillige doser så høye som 10 mg/kg, administrert intravenøst eller subkutant, uten tegn på akutt toksisitet.

I tilfelle overdose anbefales det at pasienten monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger, og at passende symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C08

Virkningsmekanisme

Canakinumab er et humant monoklonalt anti-human interleukin-1 beta (IL-1 beta) antistoff av isotype IgG1/κ. Canakinumab binder med høy affinitet spesielt til human IL-1 beta og nøytraliserer den biologiske aktiviteten av human IL-1 beta ved å blokkere interaksjonen med IL-1 reseptorer. Canakinumab hindrer dermed IL-1 beta industert genaktivering og produksjon av inflammatoriske mediatorer.

Farmakodynamiske effekter

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF

I kliniske studier viste CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF pasienter, som hadde en ukontrollert overproduksjon av IL-1 beta, rask og vedvarende respons på behandling med canakinumab. Det vil si at laboratorieparametere som høyt nivå av C-reaktivt protein (CRP) og serum amyloid A (SAA), høyt antall nøytrofile og plater, og leukocytose raskt returnerte til normale verdier.

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Stills sykdom i voksen alder og systemisk juvenil idiopatisk artritt er alvorlige autoinflammatoriske sykdommer som drives av det medfødte immunforsvaret ved hjelp av proinflammatoriske cytokiner, og IL-1 beta er en av de sentrale cytokinene.

Vanlige kjennetegn ved sJIA og AOSD inkluderer feber, utslett, hepatosplenomegali, lymfeknutesvulst, polyserositt og artritt. Behandling med canakinumab førte til en rask og opprettholdt forbedring av både de artikulære og systemiske forandringene ved sJIA med signifikant reduksjon av antallet betente ledd, rask bedring av feber og reduksjon av akutfase reaktanter hos flertallet av pasientene (se Klinisk effekt og sikkerhet).

Arthritis urica

Anfall av arthritis urica er forårsaket av urat (mononatrium urat monohydrat) krystaller i ledd og omkringliggende vev som aktiverer lokale makrofager til å produsere IL-1 beta via "NALP3 inflammasom" komplekset. Aktivering av makrofager og samtidig overproduksjon av IL-1 beta resulterer i en akutt smertefull inflammatorisk respons. Andre aktiverere av det medfødte immunsystemet som endogene agonister av toll-like reseptorer, kan bidra til transkripsjonsaktivering av IL-1 beta genet, som setter i gang anfaller av arthritis urica. Ved behandling med canakinumab reduseres de inflammatoriske markørene CRP eller SAA og de akutte tegnene på inflammasjon (f.eks. smerter, hevelse, rødhet) i de affekterte leddene raskt.

Klinisk effekt og sikkerhet

CAPS

Effekt og sikkerhet av canakinumab har blitt vist hos totalt 211 voksne og pediatriske pasienter med varierende alvorlighetsgrad av sykdommen og ulike CAPS fenotyper (inkludert FCAS/FCU, MWS og NOMID/CINCA). Kun pasienter med bekreftet NLRP3-mutasjon ble inkludert i den pivotale studien.

I fase I/II studien virket behandlingen med canakinumab hurtig ved at symptomene forsvant eller en klinisk signifikant bedring av symptomene innen en dag etter at dosen var gitt. Laboratorieparametere som høy CRP og SAA, høyt antall nøytrofile og plater normaliserte seg hurtig innen dager etter canakinumab-injeksjonen.

Den pivotale studien var en 48 ukers tre-delt studie med flere sentre. Studien hadde en 8 ukers åpen periode (Del I), en 24 ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert seponeringsperiode (Del II) og en 16 ukers åpen periode (Del III). Hensikten med studien var å vurdere effekt, sikkerhet og tolerabilitet av canakinumab (150 mg eller 2 mg/kg hver 8. uke) hos pasienter med CAPS.

- Del I: En fullstendig klinisk og biomarkør respons overfor canakinumab (definert som legens totale vurdering av autoinflammatorisk sykdom og hudsykdom som $\leq$ minimal og CRP eller SAA verdier < 10 mg/liter) ble observert hos 97 % av pasientene og oppstod innen 7 dager etter initiering av behandling. Signifikante forbedringer ble sett i legens kliniske vurdering av autoinflammatorisk sykdomsaktivitet: total vurdering av autoinflammatorisk sykdomsaktivitet, vurdering av hudsykdom (urtikarielt hudutslett), artralgi, myalgi, hodepine/migrene, konjunktivitt, tretthet (fatigue)/slapphet, vurdering av andre relaterte symptomer og pasientens vurdering av symptomer.
- Del II: I den pivotale studiens seponeringsperiode ble det primære endepunktet definert som andel pasienter med tilbakefall av sykdommen/oppbluss: ingen (0 %) av pasientene som ble randomisert til canakinumab fikk oppbluss av sykdommen, sammenlignet med 81 % av pasientene randomisert til placebo.
- Del III: Pasienter behandlet med placebo i Del II som fikk oppbluss av sykdommen fikk tilbake og opprettholdt klinisk og serologisk respons etter at de hadde gått over i den åpne forlengelsesdelen med canakinumab.

Tabell 2 Tabelloversikt av effekt i fase III studie, pivotal placebo-kontrollert seponeringsperiode (Del II)

Fase III studie, pivotal placebo-kontrollert seponeringsperiode (Del II)			
	Canakinumab n=15 n (%)	Placebo n=16 n (%)	p-verdi
Primært endepunkt (oppbluss)			
Andel pasienter med oppbluss av sykdommen i Del II	0 (0 %)	13 (81 %)	$< 0,001$
Inflammatoriske markører*			
C-reaktivt protein, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	$< 0,001$
Serum amyloid A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* gjennomsnitt (median) endring fra begynnelsen av Del II			

To åpne, ukontrollerte, langtids fase III-studier ble utført. Én var en sikkerhets-, tolerabilitets-, og effektstudie av canakinumab hos pasienter med CAPS. Total behandlingsvarighet varierte fra 6 måneder til 2 år. Den andre var en åpen studie med canakinumab for å evaluere effekt og sikkerhet hos japanske CAPS-pasienter i 24 uker, med en forlengelsesfase på opptil 48 uker. Hovedmålet var å undersøke andelen pasienter uten tilbakefall ved uke 24, inkludert de pasientene hvor dosen ble økt.

I den samlede effektanalyse for disse to studiene, oppnådde 65,6 % av pasientene som ikke tidligere var blitt behandlet med canakinumab fullstendig respons med 150 mg eller 2 mg/kg, mens 85,2 % av pasientene oppnådde fullstendig respons med hvilken som helst dose. Av pasientene som ble behandlet med 600 mg eller 8 mg/kg (eller enda høyere), oppnådde 43,8 % fullstendig respons. Færre pasienter i alderen 2 til < 4 år oppnådde fullstendig respons (57,1 %) enn eldre pediatrike og voksne pasienter. Av pasientene som oppnådde fullstendig respons, opprettholdt 89,3 % respons uten tilbakefall.

Erfaring fra enkeltpasienter som oppnådde fullstendig respons etter doseøkning til 600 mg (8 mg/kg) hver 8. uke tyder på at en høyere dose kan være fordelaktig hos pasienter som ikke oppnår fullstendig respons eller ikke opprettholder fullstendig respons med de anbefalte dosene (150 mg eller 2 mg/kg for pasienter ≥ 15 kg og ≤ 40 kg). Doseøkning ble gitt oftere til pasienter i alderen 2 to < 4 år og til pasienter med NOMID/CINCA-symptomer sammenlignet med FCAS eller MWS.

En 6-års observasjonsregisterstudie ble gjennomført for å fremskaffe langtidsdata på sikkerhet og effekt av behandling med canakinumab i pediatrike og voksne CAPS-pasienter i rutinemessig klinisk praksis. Studien inkluderte 243 CAPS-pasienter (inkludert 85 pasienter under 18 år). Sykdomsaktivitet ble vurdert som fraværende eller mild/moderat i mer enn 90 % av pasientene ved alle post-baseline tidspunkter i studien, og mediane serologiske markører for inflammasjon (CRP og SAA) var normale (< 10 mg/liter) ved alle post-baseline tidspunkter. Selv om ca. 22 % av pasientene som fikk canakinumab behøvde dosejustering, var det kun en liten prosentandel av pasientene (1,2 %) som avbrøt behandling med canakinumab på grunn av mangel på terapeutisk effekt.

Pediatrik populasjon

CAPS intervensjonsstudiene med canakinumab inkluderte totalt 80 pediatrike pasienter i alderen 2 til 17 år (omtrent halvparten ble behandlet med en dose basert på mg/kg). Generelt var det ingen klinisk relevante forskjeller i effekt, sikkerhet og tolerabilitetsprofil av canakinumab hos pediatrike pasienter sammenlignet med den samlede CAPS-populasjonen. De fleste pediatrike pasientene oppnådde forbedring av kliniske symptomer og objektive inflammasjonsmarkører (f.eks. SAA og CRP)

En 56 ukers åpen studie ble utført for å måle effekt, sikkerhet og toleranse av canakinumab hos pediatrike pasienter ≤ 4 år med CAPS. Sytten pasienter (inkludert 6 pasienter under 2 år) ble vurdert ved bruk av vektbaserte startdoser på 2-8 mg/kg. Studien vurderte også effekten av canakinumab på utvikling av antistoffer mot vanlige barnevaksiner. Det ble ikke observert noen forskjeller på sikkerhet eller effekt hos pasienter under 2 år sammenlignet med pasienter som var 2 år og eldre. Alle pasientene som mottok ikke-levende, standard barnevaksiner (n=7) utviklet beskyttende antistoffnivåer.

TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Effekt og sikkerhet av canakinumab for behandling av TRAPS, HIDS/MKD og FMF ble demonstrert i en enkel pivotal, fase III, 4-delt studie (N2301) som består av tre separate sykdomskohorter.

- Del I: Pasienter i hver sykdomskohort i alderen 2 år og eldre gikk inn i en 12-ukers screeningperiode der de ble evaluert for påbegynnende sykdomsoppbluss.
- Del II: Pasienter med påbegynnende oppblussing ble randomisert i en 16-ukers dobbeltblind, placebokontrollert behandlingsperiode hvor de fikk enten 150 mg canakinumab (2 mg/kg for pasienter med kroppsvekt ≤ 40 kg) subkutan (s.c.) eller placebo hver 4 uke. Pasienter > 28 dager men < 2 år fikk lov til å gå direkte inn i studien i en åpen arm i Del II som ikke-randomiserte pasienter (og ble ekskludert fra den primære effektanalysen).
- Del III: Pasienter som fullførte 16 ukers behandling, og ble klassifisert som respondere ble re-randomisert inn i en 24-ukers, dobbeltblind seponeringsperiode hvor de fikk canakinumab 150 mg (2 mg/kg for pasienter ≤ 40 kg) subkutan eller placebo hver 8. uke.
- Del IV: Alle Del III pasientene behandlet med canakinumab hadde mulighet til å inngå en 72-ukers åpen forlengelsesperiode med behandling.

Totalt 185 pasienter i alderen 28 dager og eldre ble inkludert, og totalt 181 pasienter i alderen 2 år og eldre ble randomisert i Del II av studien.

Det primære effektendepunktet for den randomiserte behandlingsperioden (Del II) var andelen respondere innenfor hver kohort som hadde normalisering av initialt sykdomsoppbluss på dag 15, og ikke fikk nytt utbrudd i løpet av den resterende 16-ukers behandlingsperioden (definert som fullstendig respons). Normalisering av initialt sykdomsoppbluss ble definert som å ha en Physician's Global Assessment (PGA) score av sykdomsaktivitet < 2 ("minimal eller ingen sykdom") og CRP innenfor normalområdet (≤ 10 mg/l) eller reduksjon ≥ 70 % fra baseline. En ny oppblussingen ble definert som en PGA score ≥ 2 ("mild, moderat eller alvorlig sykdom") og CRP ≥ 30 mg/l. Sekundære endepunkter, alle basert på uke 16 resultater (slutten av Del II), inkludert andelen pasienter som oppnådde en PGA score på < 2, var andelen pasienter med serologisk remisjon (definert som CRP ≤ 10 mg/l), og andelen pasienter med et normalisert SAA nivå (definert som SAA ≤ 10 mg/l).

For det primære endepunktet, var canakinumab bedre enn placebo for alle tre sykdomskohortene. Canakinumab demonstrert også overlegen effekt i forhold til placebo på de sekundære endepunktene for PGA < 2 og CRP ≤ 10 mg/l i alle tre kohorter. Høyere andeler av pasientene hadde normalisert SAA (≤ 10 mg/l) i uke 16 med canakinumab-behandling sammenlignet med placebo i alle tre kohortene, med en statistisk signifikant forskjell observert i TRAPS pasienter (se tabell 3 med studieresultatene under).

Tabell 3 Tabelloppsummering av effekt i Fase III studie, pivotal, randomisert, placebokontrollert behandlingsperiode (Del II)

Fase III studie, pivotal, randomisert placebokontrollert behandlingsperiode (Del II)			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-verdi
Primært endepunkt (sykdomsoppbluss) – Andelen av pasienter som hadde bortfall av normalisering av initialt sykdomsoppbluss ved dag 15 og ikke fikk ny oppblussing i løpet av den resterende 16-ukers behandlingsperioden			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	< 0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Sekundære endepunkter (sykdoms- og inflammasjonsmarkører)			
Legens totale vurdering < 2			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reaktivt protein ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	< 0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Serum 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=antall respondere; N=antall inkluderte pasienter			
* indikerer statistisk signifikans (en-sidet) på 0,025 nivå basert på Fisher exact test			
** indikerer statistisk signifikans (en-sidet) på 0,025 nivå basert på den logistiske regresjonsmodellen med behandlingsgruppe og baseline PGA, CRP eller SAA respektivt, som forklaringsvariabler for hver kohort			

Opptitrering

I Del II av studien, fikk pasienter behandlet med canakinumab som hadde vedvarende sykdomsaktivitet en ekstra dose på 150 mg (eller 2 mg/kg for pasienter ≤ 40 kg) i den første måneden. Denne ekstra dosen kunne gis så tidlig som 7 dager etter den første behandlingsdosen. Alle opptitrerte pasienter forblir på øket dose på 300 mg (eller 4 mg/kg for pasienter ≤ 40 kg) hver 4. uke.

I en eksplorativ analyse av det primære endepunktet, ble det observert at pasienter med utilstrekkelig respons etter første dose, en opptitrering innen den første måneden til en dose på 300 mg (eller 4 mg/kg) hver 4. uke fikk en ytterligere forbedret sykdomsoppblusskontroll, redusert sykdomsaktivitet og normalisert CRP og SAA nivåer.

Pediatriske pasienter:

To ikke-randomiserte HIDS/MKD pasienter i alderen > 28 dager men < 2 år ble inkludert i studien og fikk canakinumab. En pasient fikk normalisering av initialt sykdomsoppbluss ved dag 15 etter å ha fått en enkelt dose av canakinumab 2 mg/kg, men avbrøt behandlingen etter denne første dosen grunn av alvorlige bivirkninger (pancytopeni og leversvikt). Denne pasienten hadde ved studiestart en historie med immun trombocytopenisk purpura og en aktiv medisinsk tilstand av unormal leverfunksjon. Den andre pasienten fikk en startdose på canakinumab 2 mg/kg og en tilleggsdose på 2 mg/kg i uke 3, og ble opptitrert i uke 5 til å motta en dose på 4 mg/kg administrert hver 4. uke inntil slutten av Del II av studien. Normalisering av initialt sykdomsoppbluss ble oppnådd ved uke 5, og pasienten hadde ikke hatt noe ny oppblussing ved avslutningen av Del II av studien (uke 16).

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

sJIA

Effekten av canakinumab til behandling av aktiv sJIA ble undersøkt i to pivotale fase III-studier (G2305 og G2301). Pasienter som ble inkludert var i alderen 2 til < 20 år (gjennomsnittlig alder på 8,5 år og gjennomsnittlig varighet av sykdom på 3,5 år ved baseline) og hadde aktiv sykdom som var definert som ≥ 2 ledd med aktiv artritt, feber og forhøyet CRP.

Studie G2305

Studie G2305 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie på 4 uker som undersøkte korttidseffekten av canakinumab hos 84 pasienter som var randomisert til å få en enkelt dose på 4 mg/kg (opp til 300 mg) av canakinumab eller placebo. Det primære målet var den andelen av pasientene som ved dag 15 oppnådde minst 30 % forbedring i pediatrik American College of Rheumatology (ACR)-responskriterium, endret til å inkludere fravær av feber. Behandling med canakinumab forbedret alle pediatriske ACR-responsscore sammenlignet med placebo ved dag 15 og 29 (tabell 4).

Tabell 4 Pediatrisk ACR-respons og sykdomsrespons ved dag 15 og 29

	Dag 15		Dag 29	
	Canakinumab n=43	Placebo n=41	Canakinumab 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 %
Ikke-aktiv sykdom	33 %	0 %	30 %	0 %
Behandlingsforskjell for alle ACR-scores var signifikant ($p \leq 0,0001$)				

Resultater for komponentene i den tilpassede pediatriske ACR som inkluderte systemisk og artrittisk komponenter var i overenstemmelse med resultatet for den totale ACR-responsen. Ved dag 15 var median endring fra baseline i antall ledd med aktiv artritt og begrenset bevegelse på henholdsvis -67 % og -73 % for canakinumab (n=43) sammenlignet med en median endring på henholdsvis 0 % og 0 % for placebo (n=41). Gjennomsnittlig endring i pasient smertescore (0-100 mm visuell analog skala) ved dag 15 var -50,0 mm for canakinumab (n=43) sammenlignet med +4,5 mm for placebo (n=25). Den gjennomsnittlige endringen i smertescore hos pasienter som ble behandlet med canakinumab var den samme ved dag 29.

Studie G2301

Studie G2301 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert seponeringsstudie på forebygging av oppbluss med canakinumab. Studien bestod av to perioder med to uavhengige primære endepunkter (vellykket reduksjon av steroider og tid til oppbluss). I periode 1 (åpen del) ble 177 pasienter inkludert og fikk administrert 4 mg/kg (opp til 300 mg) canakinumab hver 4. uke i opp til 32 uker. Pasienter i Periode II (dobbeltblindet) fikk enten canakinumab 4 mg/kg eller placebo hver 4. uke til 37 hendelser med oppbluss oppstod.

Dosereduksjon av kortikosteroid

Av de 128 pasientene som startet Periode I med å ta kortikosteroider prøvde 92 å redusere dosen. Femtisyv (62 %) av de 92 pasientene som prøvde å redusere dosen var suksessfulle i å klare å redusere dosen med kortikosteroider og 42 (46 %) seponerte kortikosteroider.

Tid til oppbluss

Pasienter som fikk canakinumab i Periode II hadde en 64 % redusert risiko for å få en hendelse med oppblussing sammenlignet med placebogruppen (hazard ratio på 0,36; 95 % KI: 0,17 til 0,75; $p=0,0032$). Sekstitre av de 100 pasientene som startet Periode II, uansett om de fikk placebo eller canakinumab, opplevde ikke oppblussing i løpet av observasjonsperioden (opp til maksimum 80 uker).

Helserelaterte utfall og livskvalitetsresultater i studie G2305 og G2301

Behandling med canakinumabførte til klinisk relevante forbedringer i pasientens fysiske funksjon og livskvalitet. I studie G2305 var gjennomsnittlig forbedring i Childhood Health Assessment Questionnaire ved hjelp av minste kvadraters metode 0,69 for canakinumab versus placebo, som representerer 3,6 ganger den minste klinisk viktige forskjellen på 0,19 ($p=0,0002$). Median forbedring fra baseline til avslutning av Periode I i studie G2301 var 0,88 (79 %). Statistiske signifikante forbedringer i Child Health Questionnaire-PF50 scorene ble rapportert for canakinumab versus placebo i studie G2305 (fysisk $p=0,0012$; psykososialt velvære $p=0,0017$).

Samlet effektsanalyse

Data fra de første 12 ukene ved behandling med canakinumab fra studie G2305, G2301 og forlengelsesstudien ble samlet for å vurdere opprettholdelse av effekt. Disse dataene viste lignende forbedringer fra baseline til uke 12 for den tilpassede pediatriiske ACR-responsen og dens komponenter som ble sett i den placebokontrollerte studien (G2305). Ved uke 12 var de tilpassede pediatriiske ACR30-, 50-, 70-, 90- og 100-responsene på henholdsvis 70 %, 69 %, 61 %, 49 % og 30 %, og 28 % av pasientene hadde ikke-aktiv sykdom ($n=178$).

Selv om de er begrensede, antyder materiale fra kliniske studier at pasienter som ikke responderer på tocilizumab eller anakinra kan respondere på canakinumab.

Studie G2301E1

Effekten som ble sett i studiene G2305 og G2301, ble opprettholdt i den åpne, langtids forlengelsesstudien G2301E1. Av de 270 sJIA-pasientene i studien hadde 147 pasienter fått behandling med canakinumab i studiene G2305 eller G2301 (kohort I), og 123 pasienter var canakinumabnaive (kohort II). Pasienter i kohort I ble behandlet i en median varighet på 3,2 år (opptil 5,2 år), og pasienter i kohort II ble behandlet i en median varighet på 1,8 år (opptil 2,8 år). I forlengelsesstudien fikk alle pasienter canakinumab 4 mg/kg (maksimalt 300 mg) hver fjerde uke. I begge kohortstudiene fikk pasienter som var velkontrollerte respondere (retrospektivt definert som tilpasset pediatriisk ACR ≥ 90), og som ikke behøvde samtidig behandling med kortikosteroid, redusere canakinumabdosen til 2 mg/kg hver fjerde uke (62/270; 23 %).

Studie G2306

Studie G2306 var en åpen studie for å vurdere opprettholdelse av behandlingsrespons ved canakinumab dosereduksjon (2 mg/kg hver 4. uke) eller forlengelse av doseringsintervall (4 mg/kg hver 8. uke) hos sJIA-pasienter som fikk canakinumab 4 mg/kg hver 4. uke. 75 pasienter i alderen 2 til 22 år som opprettholdt inaktiv sykdomsstatus i minst 6 påfølgende måneder (klinisk remisjon) med canakinumab monoterapi, inkludert pasienter som var i stand til å opprettholde inaktiv sykdomsstatus ved seponering av samtidig behandling med kortikosteroid og/eller metotreksat i minst 4 uker, ble randomisert til å motta canakinumab 2 mg/kg hver 4. uke (n=38) eller canakinumab 4 mg/kg hver 8. uke (n=37). Etter 24 uker var 71 % (27/38) av pasientene som fikk redusert dose (2 mg/kg hver 4. uke) og 84 % (31/37) av pasientene som fikk forlenget doseringsintervall (4 mg/kg hver 8. uke) i stand til å opprettholde inaktiv sykdomsstatus i 6 måneder. Av pasientene i klinisk remisjon som fortsatte med ytterligere dosereduksjon (1 mg/kg hver 4. uke) eller forlenget doseringsintervall (4 mg/kg hver 12. uke), var henholdsvis 93 % (26/28) og 91 % (30/33) av pasientene i stand til å opprettholde inaktiv sykdomsstatus i 6 måneder. Pasienter som opprettholdt inaktiv sykdomsstatus i ytterligere 6 måneder ved det laveste doseringsregimet, kunne avslutte behandling med canakinumab. Samlet sett var 33 % (25/75) av pasientene som var randomisert til dosereduksjon- eller forlengelse av doseringsintervall i stand til å avslutte behandlingen med canakinumab og opprettholde inaktiv sykdomsstatus i 6 måneder. Bivirkningsfrekvensen i begge behandlingsarmer var lik den frekvensen som ble sett hos pasienter behandlet med canakinumab 4 mg/kg hver 4. uke.

AOSD

Effekten av canakinumab 4 mg/kg (opp til høyst 300 mg) administrert hver fjerde uke til AOSD-pasienter i en randomisert dobbeltblindet placebokontrollert studie med 36 pasienter (22 til 70 år), var sammenlignbar med effekten som ble observert hos sJIA-pasienter. I GDE01T-studien viste en høyere andel av pasientene (12/18, 66,7 %) i canakinumabgruppen enn i placebogruppen (7/17, 41,2 %) forbedring fra baseline i Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) med > 1,2 ved uke 12, men uten statistisk signifikans (odds ratio 2,86, behandlingsforskjell [%] 25,49 [95 % KI: 9,43, 55,80]). I uke 4 hadde 7 av 18 pasienter (38,9 %) behandlet med canakinumab allerede oppnådd DAS28-ESR-remisjon sammenlignet med 2 av 17 pasienter (11,8 %) som fikk placebo. Disse dataene samsvarte med resultatene fra en samlet effektanalyse på 418 sJIA-pasienter som viste at effekten av canakinumab i en undergruppe av sJIA-pasienter i alderen 16 til < 20 år (n=34) samsvarte med effekten observert hos pasienter under 16 år (n=384).

Arthritis urica

Effekten av canakinumab til behandling av akutte anfall av arthritis urica ble vist i to multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, aktivt kontrollerte studier hos pasienter med hyppige anfall av arthritis urica (≥ 3 anfall i løpet av de siste 12 månedene) som ikke kan bruke NSAIDs eller kolkisin (på grunn av kontraindikasjon, intoleranse eller mangel på effekt). Studiene gikk over 12 uker etterfulgt av en 12 ukers dobbeltblindet forlengelsesperiode. Totalt 225 pasienter ble behandlet med canakinumab 150 mg subkutant og 229 pasienter ble behandlet med intramuskulær triamcinolonacetamid (TA) 40 mg ved studiestart og deretter ved hvert nytt anfall. Gjennomsnittlig antall av arthritis urica anfall de siste 12 månedene var 6,5. Over 85 % av pasientene hadde komorbiditet, inkludert hypertensjon (60 %), diabetes (15 %), iskemisk hjertesykdom (12 %) og kronisk nyresykdom stadium ≥ 3 (25 %). Omtrent en tredjedel av de inkluderte pasientene (76 [33,8 %] i canakinumab gruppen og 84 [36,7 %] i triamcinolonacetamid gruppen) hadde dokumentert uegnethet (intoleranse, kontraindikasjon eller manglende respons) for bruk av både NSAID og kolkisin. Samtidig behandling med ULT ble rapportert av 42 % av pasientene ved start.

De ko-primære endepunktene var: (i) smerteintensitet for arthritis urica (visuell analog skala, VAS) 72 timer etter dosering, og (ii) tid til første nye anfall av arthritis urica.

For den samlede studiepopulasjonen var smerteintensitet statistisk signifikant lavere med 150 mg canakinumab sammenlignet med triamcinolonacetamid ved 72 timer. Canakinumab reduserte også risikoen for påfølgende anfall (se tabell 5).

Effektresultatene i en undergruppe av pasienter som ikke kunne bruke NSAIDs og kolkisin og som stod på ULT, behandlingssvikt med ULT eller hadde en kontraindikasjon for ULT (N=101) var konsistent med den samlede studiepopulasjonen med en statistisk signifikant forskjell sammenlignet med triamcinolonacetamid i smerteintensitet ved 72 timer (-10,2 mm, p=0,0208) og i reduksjon av påfølgende anfall (Hazard ratio 0,39, p=0,0047 ved 24 uker).

Effektresultatene hos en mer begrenset undergruppe bestående av nåværende brukere av ULT (n=62) er presentert i tabell 5. Behandling med canakinumab førte til en reduksjon av smerte og reduksjon av risikoen for påfølgende anfall hos pasienter som brukte ULT og som ikke kunne bruke verken NSAIDs eller kolkisin, selv om den observerte behandlingsforskjellen sammenlignet med triamcinolonacetamid imidlertid var mindre uttalt enn hos den samlede studiepopulasjonen.

Tabell 5 Effekt for den samlede studiepopulasjonen og en subgruppe som bruker ULT og som ikke kan bruke både NSAIDs og kolkisin

Effektendepunkter	Samlet studiepopulasjon; n=454	Kan ikke bruke både NSAIDs og kolkisin, men bruker ULT n=62
Behandling av arthrititis urica anfall målt som smerteintensitet (VAS) ved 72 t		
Minste kvadraters gjennomsnitt estimert forskjell til triamcinolonacetamid KI p-verdi, 1-sidig	-10,7 (-15,4, -6,0) p < 0,0001*	-3,8 (-16,7, 9,1) p=0,2798
Risikoreduksjon av etterfølgende anfall av arthrititis urica målt som tid til første nye anfall (24 uker)		
Hazard ratio til triamcinolonacetamid KI p-verdi, 1-sidig	0,44 (0,32, 0,60) p < 0,0001*	0,71 (0,29, 1,77) p=0,2337
* Angir signifikant p-verdi ≤ 0,025		

Sikkerhetsresultater viste en økt forekomst av bivirkninger for canakinumab sammenlignet med triamcinolonacetamid med 66 % vs. 53 % av pasienter som rapporterte bivirkninger og 20 % vs. 10 % av pasienter som rapporterte en infeksjonsbivirkning i løpet av 24 uker.

Eldre

Generelt var effekt, sikkerhet og tolerabilitetsprofilen av canakinumab hos eldre pasienter ≥ 65 år sammenlignbar med pasienter < 65 år.

Pasienter på urinsyresenkende behandling (ULT)

I kliniske studier har canakinumab blitt gitt sammen med urinsyresenkende behandling (ULT) med god sikkerhet. I den samlede studiepopulasjonen, hadde pasienter på ULT en mindre uttalt behandlingsforskjell i både smertereduksjon og reduksjon i risiko for påfølgende arthrititis urica anfall sammenlignet med pasienter som ikke fikk ULT.

Immunogenitet

Antistoffer mot canakinumab ble observert hos omtrent 1,5 %, 3 % og 2 % av pasientene behandlet med canakinumab mot henholdsvis CAPS, sJIA og arthrititis urica. Ingen nøytraliserende antistoffer ble oppdaget. Det ble ikke sett en tydelig sammenheng mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

Det ble ikke observert noen antistoffer mot canakinumab hos TRAPS, HIDS/MKD og FMF pasienter behandlet med doser på 150 mg og 300 mg gjennom 16 uker med behandling.

Pediatrisk populasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen har gjennomført fire Pediatric Investigation Plans for canakinumab (for henholdsvis CAPS, sJIA, FMF - HIDS/MKD og TRAPS). Denne produktinformasjonen er oppdatert for å inkludere resultater fra studier med canakinumab i den pediatriske populasjonen.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med canakinumab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved arthritis urica (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

CAPS

Absorpsjon

Maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) av canakinumab ble nådd ca. 7 dager etter en enkelt subkutan administrasjon av 150 mg hos voksne pasienter med CAPS. Gjennomsnittlig terminal halveringstid var 26 dager. Gjennomsnittlige verdier for C_{max} og AUC_{inf} etter en enkeltdose på 150 mg subkutan hos en typisk voksen CAPS pasient (70 kg) var 15,9 mikrog/ml og 708 mikrog*d/ml. Den absolutte biotilgjengeligheten av canakinumab gitt subkutan ble estimert til å være 66 %. Parametere for eksponering (som AUC og C_{max}) økte proporsjonalt med dosen i doseområdet fra 0,30 til 10,0 mg/kg ved intravenøs infusjon, eller fra 150 til 600 mg ved subkutan injeksjon. Beregnede eksponeringsverdier ved "steady-state" ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8uker}$) etter 150 mg subkutan administrering (eller henholdsvis 2 mg/kg) hver 8. uke var noe høyere i vektgruppen 40-70 kg (6,6 mikrog/ml, 24,3 mikrog/ml, 767 mikrog*d/ml) sammenlignet med vektgruppene < 40 kg (4,0 mikrog/ml, 19,9 mikrog/ml, 566 mikrog*d/ml) og > 70 kg (4,6 mikrog/ml, 17,8 mikrog/ml, 545 mikrog*d/ml). Den forventede akkumulasjonsratio var 1,3 ganger etter 6 måneder med subkutan administrering av 150 mg canakinumab hver 8. uke.

Distribusjon

Canakinumab bindes til serum IL-1 beta. Distribusjonsvolumet (V_{ss}) for canakinumab varierte i forhold til kroppsvekten. Det var estimert til å være 6,2 liter hos en pasient med CAPS med en kroppsvekt på 70 kg.

Eliminasjon

Den estimerte clearance (CL/F) av canakinumab øker med kroppsvekten. Den var estimert til å være 0,17 l/dag hos en pasient med CAPS med en kroppsvekt på 70 kg, og 0,11 l/dag hos en pasient med sJIA med en kroppsvekt på 33 kg. Etter at forskjellene i kroppsvekt var omregnet ble det ikke sett noen signifikante forskjeller i de farmakokinetiske egenskapene hos pasienter med CAPS og sJIA.

Det var ingen indikasjon på økt clearance eller tidsavhengig endring i farmakokinetiske egenskaper til canakinumab etter gjentatt dosering. Ingen forskjeller i farmakokinetikk relatert til kjønn eller alder ble observert etter at det var korrigert for kroppsvekt.

TRAPS, HIDS/MKD og FMF

Biotilgjengeligheten hos pasienter med TRAPS, HIDS/MKD og FMF har ikke blitt fastsatt uavhengig av hverandre. Tilsynelatende clearance (CL/F) hos TRAPS, HIDS/MKD og FMF populasjonen med en kroppsvekt på 55 kg (0,14 l/d) var sammenlignbar med CAPS populasjonen med en kroppsvekt på 70 kg (0,17 l/d). Tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) var 4,96 l med en kroppsvekt på 55 kg.

Etter gjentatt subkutan administrering av 150 mg hver 4. uke, var minimal konsentrasjon canakinumab ved uke 16 (C_{min}) estimert til $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Estimert steady state AUC_{tau} var $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Biotilgjengeligheten hos pasienter med sJIA er ikke blitt spesifikt fastslått. Den estimerte clearance per kg kroppsvekt (CL/F per kg) var sammenlignbar mellom sJIA og CAPS populasjonen (0,004 l/dag per kg). Tilsynelatende distribusjonsvolum per kg (V/F per kg) var 0,14 l/kg. Det er få farmakokinetiske data hos AOSD-pasienter, men dataene indikerer tilsvarende farmakokinetikk som for canakinumab hos sJIA og andre pasientpopulasjoner.

Etter gjentatt administrering av 4 mg/kg hver 4. uke var akkumulasjonsratio av canakinumab 1,6 ganger høyere hos pasienter med sJIA. "Steady-state" ble nådd etter 110 dager. Det totale beregnede gjennomsnittet ($\pm$ SD) av $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ og $AUC_{ss4uker}$ var på henholdsvis 14,7 $\pm$ 8,8 mikrog/ml, 36,5 $\pm$ 14,9 mikrog/ml og 696,1 $\pm$ 326,5 mikrog*d/ml.

$AUC_{ss4uker}$ i hver aldersgruppe var 692, 615, 707 og 742 mikrog*d/ml for henholdsvis 2-3, 4-5, 6-11 og 12-19 år gamle. Når de ble stratifisert etter vekt ble en lavere (30-40 %) median eksponering for $C_{min,ss}$ (11,4 vs. 19 mikrog/ml) og AUC_{ss} (594 vs 880 mikrog*d/ml) for gruppen med lavest kroppsvekt ($\leq$ 40 kg) vs gruppen med høyere kroppsvekt ($>$ 40 kg) observert.

Basert på den farmakokinetiske populasjonsmodellanalysen var farmakokinetikken til canakinumab hos unge sJIA-pasienter i alderen 16 til 20 år tilsvarende den hos pasienter under 16 år. Forventede canakinumab steady state eksponeringer ved et dosenivå på 4 mg/kg (maksimalt 300 mg) hos pasienter over 20 år var sammenlignbare med de hos sJIA-pasienter yngre enn 20 år.

Arthritis urica populasjonen

Biotilgjengeligheten hos pasienter med arthritis urica er ikke blitt selvstendig fastslått. Tilsynelatende clearance per kg kroppsvekt (CL/F per kg) var sammenlignbar mellom arthritis urica og CAPS populasjonen (0,004 l/d/kg). Gjennomsnittlig eksponering hos en typisk voksen pasient med arthritis urica (93 kg) etter en enkeltdose 150 mg subkutan (C_{max} : 10,8 mikrog/ml og AUC_{inf} : 495 mikrog*d/ml) var lavere enn hos en typisk 70 kg CAPS pasient (15,9 mikrog/ml and 708 mikrog*d/ml). Dette er konsistent med den observerte økningen i CL/F med kroppsvekt.

Den forventede akkumulasjonsratio var 1,1 ganger høyere etter subkutan administrering av 150 mg canakinumab hver 12. uke.

Pediatrik populasjon

Maksimal konsentrasjon av canakinumab ble oppnådd mellom 2 og 7 dager (t_{max}) etter en enkelt subkutan administrasjon av canakinumab på 150 mg eller 2 mg/kg hos pediatriske pasienter som er 4 år og eldre. Terminal halveringstid varierte fra 22,9 til 25,7 dager, tilsvarende farmakokinetiske egenskaper observert hos voksne. Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var farmakokinetikken til canakinumab hos barn i alderen 2 til $<$ 4 år tilsvarende den for pasienter i alderen 4 år og eldre. Subkutan absorpsjonsratio var estimert til å bli redusert med alderen og så ut til å være raskest hos de yngste pasientene. I samsvar med dette var t_{max} kortere (3,6 dager) hos yngre pasienter med sJIA (2-3 år) sammenlignet med eldre pasienter med sJIA (12-19 år; t_{max} 6 dager). Biotilgjengeligheten (AUC_{ss}) ble ikke påvirket.

En ekstra farmakokinetikkanalyse viste at farmakokinetikken til canakinumab hos 6 pediatriske pasienter under 2 år med CAPS var tilsvarende farmakokinetikken hos pediatriske pasienter som var 2-4 år. Forventet eksponering etter en dose på 2 mg/kg, basert på populasjonsfarmakokinetiske modellanalyser, var sammenlignbare på tvers av CAPS pediatriske aldersgrupper, men var omtrent 40 % lavere hos pediatriske pasienter med en svært lav kroppsvekt (f.eks. 10 kg) enn hos voksne pasienter (150 mg dose). Dette er i samsvar med observasjoner av høyere eksponering hos grupper med CAPS-pasienter med høyere kroppsvekt.

I TRAPS, HIDS/MKD og FMF, eksponeringsparametre (bunnkonsentrasjoner) var sammenlignbare på tvers av aldersgrupper fra 2 til < 20 år gammel etter subkutan administrasjon av canakinumab 2 mg/kg hver 4. uke.

Farmakokinetiske egenskaper er tilsvarende hos pediatrike populasjoner med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og sJIA.

Eldre

Ingen endringer i farmakokinetiske parametre basert på clearance eller distribusjonsvolum ble observert hos eldre pasienter og voksne < 65 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av kryssreaktivitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, immuntoksitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Formelle karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med canakinumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet benyttes umiddelbart etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ett hetteglass (type I glass) med en propp (laminert klorobutylgummi) og flipplokk (aluminium).

Pakninger med 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ilaris 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning leveres i et hetteglass til engangsbruk for en person.

Instruksjoner for administrering

La hetteglasset varmes opp til romtemperatur før injeksjon. Oppløsningen skal være praktisk talt fri for synlige partikler og klar til blakket. Oppløsningen skal være fargeløs eller kan ha en svak brungul farge. Velg en 18G eller 21G x 2 tommer kanyle (eller lignende som er tilgjengelig på markedet), og en 1 ml sprøyte. Trekk forsiktig opp det nødvendige volumet avhengig av dosen som skal gis. Når ønsket volum er trukket opp, dekk til og fjern tilbaketrekkingskanylen fra sprøyten og sett på en 27G x 0,5 tommer kanyle (eller lignende som er tilgjengelig på markedet) for umiddelbart å injisere oppløsningen subkutant.

Avfall

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/564/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. oktober 2009

Dato for siste fornyelse: 6. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

Injeksjonsvæske, oppløsning

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering skal MT-innehaver sørge for at alle leger som forventes å forskrive/bruke Ilaris forsynes med en informasjonspakke inneholdende:

- Preparatomtale
- Pasientkort

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ilaris 150 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
canakinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 150 mg canakinumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Den rekonstituerte oppløsningen bør brukes umiddelbart, men kan imidlertid brukes innen 24 timer hvis den oppbevares i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/564/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ilaris 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ilaris 150 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
canakinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 150 mg canakinumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Multipakning: 4 (4x1) hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Den rekonstituerte oppløsningen bør brukes umiddelbart, men kan imidlertid brukes innen 24 timer hvis den oppbevares i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/564/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ilaris 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ilaris 150 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
canakinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 150 mg canakinumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass. Del av multipakning. Skal ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Den rekonstituerte oppløsningen bør brukes umiddelbart, men kan imidlertid brukes innen 24 timer hvis den oppbevares i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/564/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ilaris 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ilaris 150 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
canakinumab
s.c. etter rekonstituering

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

150 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR ENHETSPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ilaris 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
canakinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 150 mg canakinumab i 1 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: mannitol, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes umiddelbart etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/564/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ilaris 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS - OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ilaris 150 mg/ml injeksjonsvæske
canakinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ilaris 150 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning canakinumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ilaris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ilaris
3. Hvordan du bruker Ilaris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ilaris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ilaris er og hva det brukes mot

Hva Ilaris er

Ilaris inneholder virkestoffet canakinumab, et monoklonalt antistoff som tilhører gruppen legemidler kalt interleukinhemmere. Det blokkerer aktiviteten av en substans som kalles interleukin-1 beta (IL-1 beta) i kroppen, som finnes i økte mengder ved inflammatoriske sykdommer.

Hva Ilaris brukes mot

Ilaris brukes for behandling av følgende inflammatoriske sykdommer:

- Periodiske ferbersyndromer:
 - Cryopyrin-assosierte periodiske syndromer (CAPS),
 - Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS),
 - Hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkinase defekt (MKD),
 - Familiær middelhavsfeber (FMF).
- Stills sykdom inkludert Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)
- Urinsyregikt

Mer informasjon om hver av disse sykdommene er gitt under:

Periodiske febersyndromer

Ilaris brukes hos voksne og barn fra 2 år og eldre til behandling av følgende:

- cryopyrin-assosierte periodiske syndromer (CAPS) – dette er en gruppe av auto-inflammatoriske sykdommer, som inkluderer:
 - Muckle-Wells syndrom (MWS),
 - Systemisk multiinflammatorisk sykdom med neonatal-onset (NOMID), også kalt kronisk infantil nevrologisk, hud- og ledd syndrom (CINCA),
 - Alvorlige tilfeller av familiær autoinflammatorisk kuldesyndrom (FCAS) / familiær kulde urtikaria (FCU) med tegn og symptomer utover kuldeindusert urtikarielt hudutslett.
- Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS)
- Hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS) også kjent som mevalonate kinase defekt (MKD)
- Familiær middelhavsfeber (FMF): Ilaris brukes til å behandle FMF. Ilaris kan brukes sammen med kolkisin hvis det er hensiktsmessig.

Hos pasienter med periodiske febersyndromer (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF) produserer kroppen for mye IL-1 beta. Dette kan føre til feber, hodepine, tretthet (fatigue), hudutslett eller smerter i ledd og muskler. Ved å blokkere aktiviteten til IL-1 beta kan Ilaris bedre disse symptomene.

Stills sykdom

Ilaris brukes hos voksne, ungdom og barn til å behandle aktiv Stills sykdom inkludert Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter som er 2 år og eldre dersom andre behandlinger ikke har vært effektive nok. Ilaris kan brukes alene eller sammen med metotreksat.

Stills sykdom inkludert sJIA og AOSD er en betennelsessykdom som kan gi smerte, hevelse og betennelse i ett eller flere ledd, i tillegg til utslett og feber. Et betennelsesfremmende protein kalt IL-1 beta spiller en viktig rolle i betennelsesprosessen Stills sykdom. Ved å blokkere aktiviteten av IL-1 beta kan Ilaris gi en forbedring av tegn og symptomer ved Stills sykdom.

Urinsyregikt

Ilaris brukes hos voksne pasienter for å behandle symptomer ved hyppige anfall av urinsyregikt hvis annen behandling ikke har virket godt nok.

Urinsyregikt er forårsaket av dannelsen av urinsyrekrystaller. Disse krystallene fører til overdreven produksjon av IL-1 beta, som kan føre til plutselig, alvorlig smerte, rødhet, varme og opphovning av ledd (kjent som anfall av urinsyregikt). Ved å blokkere aktiviteten til IL-1 beta, kan Ilaris føre til en forbedring av disse symptomene.

2. Hva du må vite før du bruker Ilaris

Bruk ikke Ilaris

- dersom du er allergisk overfor canakinumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har, eller mistenker at du har, en aktiv og alvorlig infeksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Ilaris dersom noe av dette gjelder for deg:

- du har en infeksjon eller dersom du tidligere har hatt stadig tilbakevendende infeksjoner eller en tilstand slik som kjent lavt nivå av hvite blodceller som gjør at du lettere får infeksjoner.
- du har eller noen gang har hatt tuberkulose eller direkte kontakt med personer som har en aktiv tuberkuloseinfeksjon. Legen din kan sjekke om du har tuberkulose ved spesifikke tester.
- du har tegn på leversykdom som gulfarging i huden og øynene, kvalme, nedsatt appetitt, mørk urin og lys avføring.
- du må vaksineres. Du anbefales å unngå å bli vaksinert med en spesiell type vaksine (kalt en levende vaksine) mens du behandles med Ilaris (se også ”Andre legemidler og Ilaris”).

Kontakt legen din umiddelbart

- Hvis du noen gang har fått et atypisk, utbredt utslett eller hudavflassing etter å ha tatt Ilaris. Den alvorlige legemiddelreaksjonen DRESS (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer) har blitt rapportert i sjeldne tilfeller i forbindelse med Ilarisbehandling, hovedsakelig hos pasienter med systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA). Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du legger merke til et atypisk, utbredt utslett, som kan oppstå i forbindelse med høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter.

Stills sykdom

- Pasienter med Stills sykdom kan utvikle en tilstand som kalles makrofag aktiveringssyndrom (MAS), som kan være livstruende. Legen din vil fortelle deg om mulige faktorer som kan utløse MAS, inkludert infeksjoner og re-aktivering av underliggende Stills sykdom (oppblussing).

Barn og ungdom

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og sJIA:** Ilaris kan brukes til barn i alderen 2 år og eldre.
- **Urinsyregikt:** Ilaris er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Ilaris

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- **Levende vaksiner:** Du anbefales å unngå å bli vaksinert med en type vaksine kalt levende vaksine mens du behandles med Ilaris. Legen din kan ønske å sjekke hvilke vaksiner du har fått tidligere og gi deg vaksiner som du ikke har fått før du starter behandling med Ilaris. Dersom du trenger å bli vaksinert med levende vaksiner etter at behandling med Ilaris har startet, diskuter dette med legen din. Levende vaksiner skal normalt bli gitt 3 måneder etter din siste injeksjon av Ilaris og 3 måneder før neste injeksjon.
- **Legemidler som kalles tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere,** som etanercept, adalimumab eller infliximab. Disse brukes hovedsakelig ved revmatiske og autoimmune sykdommer. De bør ikke brukes sammen med Ilaris fordi det kan øke risikoen for infeksjoner.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Du anbefales å unngå å bli gravid. Du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Ilaris og minst 3 måneder etter siste behandling med Ilaris. Det er viktig å si ifra til legen din dersom du er gravid, hvis du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil diskutere den potensielle risikoen ved å bruke Ilaris under graviditet med deg.
- Dersom du fikk canakinumab da du var gravid, er det viktig å informere barnets lege eller sykepleier før barnet ditt gis vaksiner. Barnet ditt bør ikke få levende vaksiner inntil minst 16 uker etter du har mottatt din siste canakinumabdose før fødsel.
- Det er ikke kjent om Ilaris går over i morsmelk hos mennesker. Legen din vil diskutere den potensielle risikoen ved å ta Ilaris før du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Behandling med Ilaris kan gi deg svimmelhet (vertigo) eller intens trøtthet (asteni). Dette kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Dersom du føler deg svimmel eller trøtt må du ikke kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner før du føler deg normal igjen.

3. Hvordan du bruker Ilaris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hold legen din informert om tilstanden din og alle symptomer før du bruker eller får Ilaris (se avsnitt 2). Legen din kan bestemme seg for å utsette eller avbryte behandlingen, men bare dersom det er nødvendig.

Ilaris skal gis subkutan. Det betyr at den injiseres gjennom en kort nål inn i fettvevet som ligger rett under huden.

Dersom du har urinsyregikt, vil behandlingen din følges opp av en lege med spesialistutdanning. Ilaris skal kun injiseres av helsepersonell.

Dersom du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sykdom (AOSD eller sJIA), kan du injisere deg selv med Ilaris etter tilstrekkelig opplæring, eller en omsorgsperson kan injisere for deg.

Hvor mye Ilaris skal brukes

Cryopyrin-assosierte periodiske syndromer (CAPS)

Anbefalt startdose av Ilaris er:

- *Voksne og barn i alderen 4 år eller mer*
 - 150 mg for pasienter som veier mer enn 40 kg
 - 2 mg/kg for pasienter som veier mellom 15 kg og 40 kg
 - 4 mg/kg for pasienter som veier over 7,5 kg og mindre enn 15 kg
- *Barn i alderen 2 eller 3 år*
 - 4 mg/kg for pasienter med kroppsvekt på 7,5 kg eller mer

Ilaris injiseres hver 8. uke som en enkelt dose.

- Dersom du ikke har respondert godt nok på behandlingen etter 7 dager, kan legen din gi deg en ny dose på 150 mg eller 2 mg/kg.
- Dersom du responderer godt nok på den andre dosen, vil behandlingen din fortsette med 300 mg eller 4 mg/kg hver 8. uke.
- Dersom du ikke responderer godt nok på den andre dosen, kan en tredje dose med Ilaris på 300 mg eller 4 mg/kg bli gitt.
- Dersom du responderer godt nok på den tredje dosen, vil behandlingen din fortsette med 600 mg eller 8 mg/kg hver 8. uke.

Hos barn som gis en startdose på 4 mg/kg som ikke har respondert godt nok etter 7 dager, kan legen gi en andre dose på 4 mg/kg. Dersom barnet responderer godt nok på dette, kan behandlingen fortsette med en dose på 8 mg/kg hver 8. uke.

Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS), hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkinase defekt (MKD), og familiær middelhavsfeber (FMF)

Den anbefalte startdosen av Ilaris er:

- *Voksne og barn i alderen 2 år eller eldre*
 - 150 mg for pasienter som veier mer enn 40 kg
 - 2 mg/kg for pasienter som veier over 7,5 kg og mindre enn 40 kg

Ilaris injiseres hver 4 uke som en enkeltdose.

- Dersom du ikke har respondert godt nok på behandlingen etter 7 dager, kan legen din gi deg en ny dose på 150 mg eller 2 mg/kg
- Dersom du responderer godt nok på dette, vil behandlingen din fortsette med 300 mg eller 4 mg/kg hver 4 uke.

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Den anbefalte dosen av Ilaris til pasienter med Stills sykdom med kroppsvekt på 7,5 kg eller mer er 4 mg/kg (opp til et maksimum på 300 mg). Ilaris injiseres hver 4. uke som en enkeltdose.

Urinsyregikt

Legen din vil diskutere med deg behovet for å starte eller justere en uratsenkende behandling for å senke urinsyrenivået i blodet ditt.

Anbefalt dose av Ilaris til voksne pasienter med urinsyregikt er 150 mg gitt som en enkeltdose under et anfall av urinsyregikt.

Hvis du trenger en ny behandling med Ilaris, og hadde effekt av den forrige dosen, må du vente minst 12 uker før neste dose.

Injisere Ilaris selv eller injisere en pasient med Ilaris

Dersom du er en pasient med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sykdom (AOSD eller sJIA) eller en omsorgsperson for en pasient med en av disse sykdommene, kan du sette Ilaris injeksjoner selv etter grundig trening i riktig injeksjonsteknikk.

- Pasienten eller omsorgspersonen og legen bør sammen bestemme hvem som skal sette injeksjonen med Ilaris.
- Legen eller sykepleieren vil vise deg hvordan du skal sette injeksjonen med Ilaris.
- Ikke prøv å sett en injeksjon på deg selv dersom du ikke har fått god nok opplæring eller hvis du er usikker på hvordan du skal gjøre det.
- Ilaris 150 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning leveres i et hetteglass til éngangsbruk for en person.
- Bruk aldri oppløsning som blir til overs om igjen.

For instruksjoner om hvordan du skal sette en injeksjon med Ilaris på deg selv, les avsnittet "Instruksjoner vedrørende bruk" i slutten av dette pakningsvedlegget. Dersom du har noen spørsmål, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier.

Hvor lenge Ilaris skal brukes

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sykdom (AOSD eller sJIA):** Du skal fortsette å bruke Ilaris så lenge legen sier at du skal.
- **Urinsyregikt:** Dersom du har anfall av urinsyregikt, vil du bli gitt en enkelt dose Ilaris. Dersom du får et nytt anfall, kan legen din vurdere å gi deg en ny dose av Ilaris, men ikke tidligere enn 12 uker etter forrige dose.

Dersom du tar for mye av Ilaris

Hvis du ved et uhell injiserer mer Ilaris enn det som er anbefalt dose, er det lite sannsynlig at det er alvorlig, men du bør informere legen, apoteket eller sykepleieren din så fort som mulig.

Dersom du har glemt å ta Ilaris

Dersom du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sykdom (AOSD eller sJIA) og har glemt å injisere en dose med Ilaris, injiser neste dose så snart du husker det. Snakk så med legen for å diskutere når du skal injisere neste dose. Du skal deretter fortsette med injeksjoner med anbefalt mellomrom som tidligere.

Dersom du avbryter behandling med Ilaris

Hvis du avbryter behandlingen med Ilaris kan tilstanden din bli verre. Avbryt ikke behandlingen med Ilaris, med mindre legen din forteller deg det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- Feber som varer i mer enn 3 dager eller andre symptomer som kan tyde på en alvorlig infeksjon. Disse inkluderer skjelvinger, frysninger, sykdomsfølelse, tap av appetitt, smerter i kroppen, særlig sammen med plutselig innsettende sykdom, sår hals eller munnsår, hoste, slim, brystmerter, pustevansker, øresmerter, hodepine i lengre periode eller lokalisert rødhet, varme eller hevelse i huden eller inflammasjon i bindevev (cellulitt). Disse symptomene kan komme pga. en alvorlig infeksjon, en uvanlig infeksjon (opportunistisk infeksjon) eller være relatert til lave nivåer av hvite blodceller (kalles leukopeni eller nøytropeni). Legen din kan ta regelmessige blodprøver dersom han/hun mener det er nødvendig.
- Allergiske reaksjoner med utslett og kløe og kanskje også elveblest, vanskeligheter med å puste eller svelge, svimmelhet, hjertebank eller lavt blodtrykk.

Andre bivirkninger av Ilaris inkluderer:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Alle typer infeksjoner. Disse kan inkludere:
 - Luftveisinfeksjoner slik som brystinfeksjoner, influensa, sår hals, rennende nese, tett nese, nysing, trykk- eller smertefølelse i kinnene eller pannen med eller uten feber (lungebetennelse, bronkitt, influensa, bihulebetennelse, rhinitt, faryngitt, tonsillitt, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner).
 - Andre infeksjoner slik som øreinfeksjoner, hudinfeksjoner (cellulitt), magesmerter og kvalme (gastroentritt) og smertefull og hyppig urinering med eller uten feber (urinveisinfeksjon).
- Smerter i øvre del av magen.
- Smerter i ledd (artralgi).
- Nedgang i antall hvite blodceller (leukopeni).
- Unormale resultater på leverfunksjonstester (reduert kreatininclearance i nyrene, proteinuri).
- Reaksjoner på injeksjonsstedet (som rødhet, hevelse, varme og kløe).

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- Vaginal soppinfeksjon
- Følelse av svimmelhet (vertigo).
- Smerter i ryggen eller muskler.
- Svakhetsfølelse eller alvorlig trøtthetsfølelse (fatigue, asteni).
- Fall i antall hvite blodceller som hjelper til å hindre infeksjon (nøytropeni).
- Unormale nivåer av triglyserider i blodet ditt (lipidmetabolismeforstyrrelse).
- Unormale leverfunksjonstester (økte transaminaser), eller høyt nivå av bilirubin i blodet, med eller uten gulfarging i huden og øynene (hyperbilirubinemi).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):

- Halsbrann (gastroøsofageal refluks).
- Fall i antall blodceller som hjelper til å hindre blødninger (blodplater).

Informér legen din eller barnets lege umiddelbart dersom du merker noen av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ilaris

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Oppløsningen bør brukes umiddelbart etter blanding. Dersom den ikke brukes umiddelbart, skal oppløsningen lagres i kjøleskapet ved 2°C - 8°C og brukes innen 24 timer.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen ikke er klar til blakket eller inneholder partikler.
- Ubrukt legemiddel må kastes etter at dosen er injisert.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ilaris

- Virkestoff er canakinumab. Ett hetteglass med pulver inneholder 150 mg canakinumab. Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 150 mg canakinumab.
- Andre innholdsstoffer er: sukrose, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80.

Hvordan Ilaris ser ut og innholdet i pakningen

- Ilaris finnes som pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (150 mg i et 6 ml hetteglass).
- Pulveret er hvitt.
- Ilaris er tilgjengelig i pakninger inneholdende ett hetteglass eller multipakninger som inneholder fire enkeltpakninger, hver med ett hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

IA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Instruksjoner for bruk av Ilaris pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Vær oppmerksom på at tilberedningen av injeksjonen tar ca. 30 minutter.
Se også punkt 3, "Injisere Ilaris selv eller injisere pasienter med Ilaris".

Les hele instruksjonen før du begynner.

Nødvendige forberedelser

- Finn et rent sted der du kan klargjøre og sette injeksjonen.
- Vask hendene med såpe og vann.
- Sjekk utløpsdato på hetteglass og sprøyter. Må ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og den ytre kartongen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Bruk alltid nye, uåpnede nåler og sprøyter. Unngå å berøre nålene og toppen på hetteglassene.

Samle det nødvendige utstyret

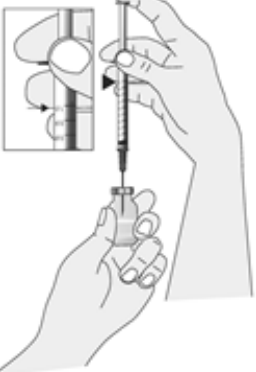
Inkludert i pakken

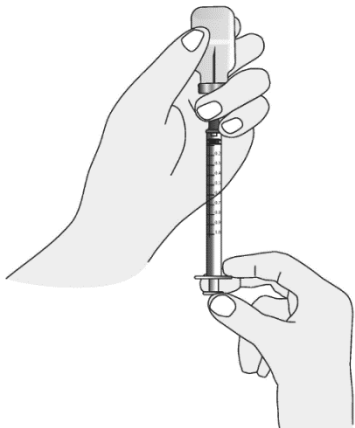
- ett hetteglass med Ilaris pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (oppbevares i kjøleskap)

Ikke inkludert i pakken

- ett hetteglass (ampulle) med sterilt vann til injeksjonsvæsker ("vann") (ved romtemperatur)
- en 1,0 ml sprøyte
- en 18 G x 2 tommer (50 mm) nål til rekonstituering av pulveret ("overføringsnål")
- en 27 G x 0,5 tommer (13 mm) nål til injisering ("injeksjonsnål")
- spritservietter
- rene, tørre bomullskompresser
- ett plaster
- en egnet avfallsbeholder til å kaste brukte nåler, sprøyter og hetteglass (beholder for spisse gjenstander)

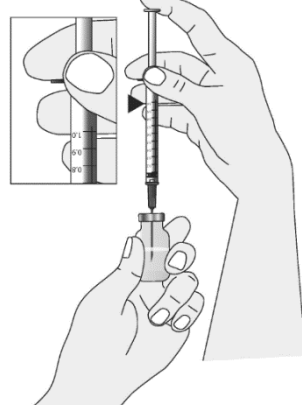
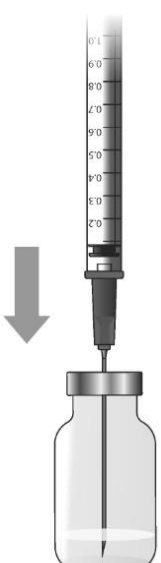
Blande Ilaris

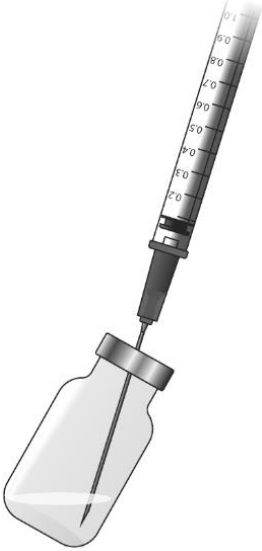
	1. Fjern hetten fra hetteglassene med Ilaris og vann. Ikke ta på proppene på hetteglassene. Rengjør proppene med spritserviettene. 2. Åpne papiret som sprøyten og overføringsnålen (50 mm nålen) ligger i og fest nålen til sprøyten. 3. Ta forsiktig plasthetten av overføringsnålen, og legg plasthetten til side. Trekk stempelet helt ned til 1,0 ml merket så sprøyten fylles med luft. Sett nålen ned i hetteglasset med vann gjennom midten av gummiproppen. 4. Press forsiktig stempelet helt ned til luften er i hetteglasset.
---	--

	5. Snu hetteglass og sprøyte samtidig opp ned og hold det på nivå med øynene. 6. Pass på at tuppen av overføringsnålen er dekket med vann, og trekk forsiktig stempelet på sprøyten ned til rett forbi 1,0 ml merket. Hvis du ser bobler i sprøyten, fjern luftboblene etter de instruksjonene du har fått av helsepersonell eller apotek. 7. Vær sikker på at du har 1,0 ml vann i sprøyten, trekk så nålen ut fra hetteglasset. (Det vil være vann igjen i hetteglasset.)
	8. Sett overføringsnålen i midten av proppen i hetteglasset med Ilaris pulver. Pass på så du ikke berører nålen eller proppen. Injiser sakte vannet i hetteglasset med Ilaris pulver. 9. Ta overføringsnålen forsiktig ut av hetteglasset og sett plasthetten på nålen som vist av helsepersonell eller apotek.
	10. Uten å berøre gummiproppen, roter (ikke rist) hetteglasset langsomt med en vinkel på ca. 45 grader i ca. 1 minutt. La det deretter stå i 5 minutter.

	11. Snu så forsiktig hetteglasset opp ned og tilbake igjen ti ganger, igjen pass på å ikke berøre gummiproppen. 12. La det stå i ca. 15 minutter ved romtemperatur for å få en klar til blakket oppløsning. Ikke rist. Må ikke brukes dersom det er partikler tilstede i løsningen. 13. Vær sikker på at all løsningen er i bunnen av hetteglasset. Dersom det er dråper igjen på proppen, slå forsiktig på siden av hetteglasset for å fjerne disse. Løsningen skal være klar til blakket uten synlige partikler. Løsningen bør være fargeløs eller ha en svak brungul nyanse. - Dersom den ikke brukes umiddelbart etter blanding bør løsningen oppbevares i kjøleskap (2°C til 8°C) og brukes innen 24 timer.
---	---

Klargjøre injeksjonen

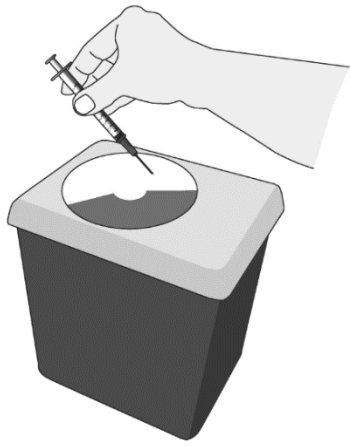
	14. Vask gummiproppen på hetteglasset med Ilaris oppløsningen med en ny spritserviett. 15. Ta plasthetten av overføringsnålen igjen. Trekk stempelet helt ned til 1,0 ml merket så sprøyten fylles med luft. Sett nålen ned i hetteglasset med Ilaris gjennom midten av gummiproppen. Nålen skal ikke være i væsken på dette tidspunktet. Skyv forsiktig stempelet helt ned så all luften injiseres i hetteglasset. Ikke injiser luft i væsken.
	16. Ikke snu hetteglasset og nålen opp ned. Hetteglasset skal være oppreist. Sett nålen ned i hetteglasset til den når kanten av bunnen.

	17. Vipp glasset for å være sikker på at riktig mengde kan trekkes opp i sprøyten. 18. NB: Mengden som er nødvendig avhenger av dosen som skal gis. Helsepersonell vil instruere deg i hva som er riktig dose for deg. 19. Trekk forsiktig sprøytestempelet opp til det riktige merket (mengden som skal gis), så sprøyten fylles med Ilaris oppløsning. Dersom det er luftbobler i sprøyten, fjern luftboblene etter de instruksjonene du har fått av helsepersonell. Forsikre deg om at riktig mengde oppløsning er i sprøyten. 20. Fjern sprøyten og nålen fra hetteglasset. (Det kan være oppløsning igjen i hetteglasset.) Sett plasthetten på overføringsnålen som vist av helsepersonell eller apotek. Fjern overføringsnålen fra sprøyten. Putt overføringsnålen i beholderen for spisse gjenstander. 21. Åpne papiret injeksjonsnålen ligger i, og fest nålen til sprøyten. Legg sprøyten til side.
---	--

Sette injeksjonen

	22. Velg et injeksjonssted på øvre del av låret, magen, overarmen eller baken. Bruk ikke et område med utslett eller ødelagt hud, eller et område som har blåmerker eller er klumpete. Ikke injiser i arrvev fordi dette kan gjøre at du ikke får all medisinen din. Ikke injiser i en vene. 23. Vask injeksjonsstedet med en ny spritserviett. La området tørke. Ta plasthetten av injeksjonsnålen. 24. Ta forsiktig tak i huden på injeksjonsstedet. Hold sprøyten i en 90 graders vinkel og press nålen rett ned helt inn i huden i en enkelt jevn bevegelse.
	25. Hold nålen helt inne i huden mens du sakte presser stempelet på sprøyten ned til sprøyten er tom. Slipp huden og trekk nålen rett ut. Kast nålen og sprøyten i beholderen for spisse gjenstander uten å ta plasthetten på nålen eller ta av nålen.

Etter injeksjonen

	26. Ikke gni på injeksjonsstedet. Hvis det begynner å blø, hold en ren, tørr bomullskompress over og press forsiktig i 1 til 2 minutter, eller til det stopper å blø. Sett deretter på plasteret.
	27. Kast nåler og sprøyter på en sikker måte i beholderen for spisse gjenstander eller etter instruksjonene du har fått av helsepersonell eller apotek. Bruk aldri sprøyter eller kanyler flere ganger. 28. Kast hetteglass med vann og Ilaris (hvis det er noe) etter instruksjonene du har fått av helsepersonell eller apotek. Ubrukt legemiddel eller avfall skal kastes i henhold til lokale krav. Oppbevar beholderen for spisse gjenstander utilgjengelig for barn. Kast den etter instruksjonene du har fått av helsepersonell eller apotek.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ilaris 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning canakinumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ilaris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ilaris
3. Hvordan du bruker Ilaris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ilaris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ilaris er og hva det brukes mot

Hva Ilaris er

Ilaris inneholder virkestoffet canakinumab, et monoklonalt antistoff som tilhører gruppen legemidler kalt interleukinhemmere. Det blokkerer aktiviteten av en substans som kalles interleukin-1 beta (IL-1 beta) i kroppen, som finnes i økte mengder ved inflammatoriske sykdommer.

Hva Ilaris brukes mot

Ilaris brukes for behandling av følgende inflammatoriske sykdommer:

- Periodiske ferbersyndromer:
 - Cryopyrin-assosierte periodiske syndromer (CAPS),
 - Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS),
 - Hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkinase defekt (MKD),
 - Familiær middelhavsfeber (FMF).
- Stills sykdom inkludert Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)
- Urinsyregikt

Mer informasjon om hver av disse sykdommene er gitt under:

Periodiske febersyndromer

Ilaris brukes hos voksne og barn fra 2 år og eldre til behandling av følgende:

- cryopyrin-assosierte periodiske syndromer (CAPS) – dette er en gruppe av auto-inflammatoriske sykdommer, som inkluderer:
 - Muckle-Wells syndrom (MWS),
 - Systemisk multiinflammatorisk sykdom med neonatal-onset (NOMID), også kalt kronisk infantil nevrologisk, hud- og ledd syndrom (CINCA),
 - Alvorlige tilfeller av familiær autoinflammatorisk kuldesyndrom (FCAS) / familiær kulde urtikaria (FCU) med tegn og symptomer utover kuldeindusert urtikarielt hudutslett.
- Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS)
- Hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS) også kjent som mevalonate kinase defekt (MKD)
- Familiær middelhavsfeber (FMF): Ilaris brukes til å behandle FMF. Ilaris kan brukes sammen med kolkisin hvis det er hensiktsmessig.

Hos pasienter med periodiske febersyndromer (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD og FMF) produserer kroppen for mye IL-1 beta. Dette kan føre til feber, hodepine, tretthet (fatigue), hudutslett eller smerter i ledd og muskler. Ved å blokkere aktiviteten til IL-1 beta kan Ilaris bedre disse symptomene.

Stills sykdom

Ilaris brukes hos voksne, ungdom og barn til å behandle aktiv Stills sykdom inkludert Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter som er 2 år og eldre dersom andre behandlinger ikke har vært effektive nok. Ilaris kan brukes alene eller sammen med metotreksat.

Stills sykdom inkludert sJIA og AOSD er en betennelsessykdom som kan gi smerte, hevelse og betennelse i ett eller flere ledd, i tillegg til utslett og feber. Et betennelsesfremmende protein kalt IL-1 beta spiller en viktig rolle i betennelsesprosessen Stills sykdom. Ved å blokkere aktiviteten av IL-1 beta kan Ilaris gi en forbedring av tegn og symptomer ved Stills sykdom.

Urinsyregikt

Ilaris brukes hos voksne pasienter for å behandle symptomer ved hyppige anfall av urinsyregikt hvis annen behandling ikke har virket godt nok.

Urinsyregikt er forårsaket av dannelsen av urinsyrekrystaller. Disse krystallene fører til overdreven produksjon av IL-1 beta, som kan føre til plutselig, alvorlig smerte, rødhet, varme og opphovning av ledd (kjent som anfall av urinsyregikt). Ved å blokkere aktiviteten til IL-1 beta, kan Ilaris føre til en forbedring av disse symptomene.

2. Hva du må vite før du bruker Ilaris

Bruk ikke Ilaris

- dersom du er allergisk overfor canakinumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har, eller mistenker at du har, en aktiv og alvorlig infeksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Ilaris dersom noe av dette gjelder for deg:

- du har en infeksjon eller dersom du tidligere har hatt stadig tilbakevendende infeksjoner eller en tilstand slik som kjent lavt nivå av hvite blodceller som gjør at du lettere får infeksjoner.
- du har eller noen gang har hatt tuberkulose eller direkte kontakt med personer som har en aktiv tuberkuloseinfeksjon. Legen din kan sjekke om du har tuberkulose ved spesifikke tester.
- du har tegn på leversykdom som gulfarging i huden og øynene, kvalme, nedsatt appetitt, mørk urin og lys avføring.
- du må vaksineres. Du anbefales å unngå å bli vaksinert med en spesiell type vaksine (kalt en levende vaksine) mens du behandles med Ilaris (se også ”Andre legemidler og Ilaris”).

Kontakt legen din umiddelbart

- Hvis du noen gang har fått et atypisk, utbredt utslett eller hudavflassing etter å ha tatt Ilaris. Den alvorlige legemiddelreaksjonen DRESS (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer) har blitt rapportert i sjeldne tilfeller i forbindelse med Ilarisbehandling, hovedsakelig hos pasienter med systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA). Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du legger merke til et atypisk, utbredt utslett, som kan oppstå i forbindelse med høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter.

Stills sykdom

- Pasienter med Stills sykdom kan utvikle en tilstand som kalles makrofag aktiveringssyndrom (MAS), som kan være livstruende. Legen din vil fortelle deg om mulige faktorer som kan utløse MAS, inkludert infeksjoner og re-aktivering av underliggende Stills sykdom (oppblussing).

Barn og ungdom

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF og sJIA:** Ilaris kan brukes til barn i alderen 2 år og eldre.
- **Urinsyreigikt:** Ilaris er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Ilaris

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Levende vaksiner: Du anbefales å unngå å bli vaksinert med en type vaksine kalt levende vaksine mens du behandles med Ilaris. Legen din kan ønske å sjekke hvilke vaksiner du har fått tidligere og gi deg vaksiner som du ikke har fått før du starter behandling med Ilaris. Dersom du trenger å bli vaksinert med levende vaksiner etter at behandling med Ilaris har startet, diskuter dette med legen din. Levende vaksiner skal normalt bli gitt 3 måneder etter din siste injeksjon av Ilaris og 3 måneder før neste injeksjon.
- Legemidler som kalles tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere, som etanercept, adalimumab eller infliximab. Disse brukes hovedsakelig ved revmatiske og autoimmune sykdommer. De bør ikke brukes sammen med Ilaris fordi det kan øke risikoen for infeksjoner.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Du anbefales å unngå å bli gravid. Du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Ilaris og minst 3 måneder etter siste behandling med Ilaris. Det er viktig å si ifra til legen din dersom du er gravid, hvis du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil diskutere den potensielle risikoen ved å bruke Ilaris under graviditet med deg.
- Dersom du fikk canakinumab da du var gravid, er det viktig å informere barnets lege eller sykepleier før barnet ditt gis vaksiner. Barnet ditt bør ikke få levende vaksiner inntil minst 16 uker etter du har mottatt din siste canakinumabdose før fødsel.
- Det er ikke kjent om Ilaris går over i morsmelk hos mennesker. Legen din vil diskutere den potensielle risikoen ved å ta Ilaris før du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Behandling med Ilaris kan gi deg svimmelhet (vertigo) eller intens trøtthet (asteni). Dette kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Dersom du føler deg svimmel eller trøtt må du ikke kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner før du føler deg normal igjen.

3. Hvordan du bruker Ilaris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hold legen din informert om tilstanden din og alle symptomer før du bruker eller får Ilaris (se avsnitt 2). Legen din kan bestemme seg for å utsette eller avbryte behandlingen, men bare dersom det er nødvendig.

Ilaris skal gis subkutan. Det betyr at den injiseres gjennom en kort nål inn i fettvevet som ligger rett under huden.

Dersom du har urinsyregikt, vil behandlingen din følges opp av en lege med spesialistutdanning. Ilaris skal kun injiseres av helsepersonell.

Dersom du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sykdom (AOSD eller sJIA), kan du injisere deg selv med Ilaris etter tilstrekkelig opplæring, eller en omsorgsperson kan injisere for deg.

Hvor mye Ilaris skal brukes

Cryopyrin-assosierte periodiske syndromer (CAPS)

Anbefalt startdose av Ilaris er:

- *Voksne og barn i alderen 4 år eller mer*
 - 150 mg for pasienter som veier mer enn 40 kg
 - 2 mg/kg for pasienter som veier mellom 15 kg og 40 kg
 - 4 mg/kg for pasienter som veier over 7,5 kg og mindre enn 15 kg
- *Barn i alderen 2 eller 3 år*
 - 4 mg/kg for pasienter med kroppsvekt på 7,5 kg eller mer

Ilaris injiseres hver 8. uke som en enkeltdose.

- Dersom du ikke har respondert godt nok på behandlingen etter 7 dager, kan legen din gi deg en ny dose på 150 mg eller 2 mg/kg.
- Dersom du responderer godt nok på den andre dosen, vil behandlingen din fortsette med 300 mg eller 4 mg/kg hver 8. uke.
- Dersom du ikke responderer godt nok på den andre dosen, kan en tredje dose med Ilaris på 300 mg eller 4 mg/kg bli gitt.
- Dersom du responderer godt nok på den tredje dosen, kan behandlingen din fortsette med 600 mg eller 8 mg/kg hver 8. uke.

Hos barn som gis en startdose på 4 mg/kg som ikke har respondert godt nok etter 7 dager, kan legen gi en andre dose på 4 mg/kg. Dersom barnet responderer godt nok på dette, kan behandlingen fortsette med en dose på 8 mg/kg hver 8. uke.

Tumornekrosefaktor reseptor-assosiert periodisk syndrom (TRAPS), hyperimmunoglobulin D syndrom (HIDS)/mevalonatkina defekt (MKD), og familiær middelhavsfeber (FMF)

Den anbefalte startdosen av Ilaris er:

- *Voksne og barn i alderen 2 år eller eldre*
 - 150 mg for pasienter som veier mer enn 40 kg
 - 2 mg/kg for pasienter som veier over 7,5 kg og mindre enn 40 kg

Ilaris injiseres hver 4. uke som en enkeltdose.

- Dersom du ikke har respondert godt nok på behandlingen etter 7 dager, kan legen din gi deg en ny dose på 150 mg eller 2 mg/kg
- Dersom du responderer godt nok på dette, vil behandlingen din fortsette med 300 mg eller 4 mg/kg hver 4. uke.

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Den anbefalte dosen av Ilaris til pasienter med Stills sykdom med kroppsvekt på 7,5 kg eller mer er 4 mg/kg (opp til et maksimum på 300 mg). Ilaris injiseres hver 4. uke som en enkeltdose.

Urinsyregikt

Legen din vil diskutere med deg behovet for å starte eller justere en uratsenkende behandling for å senke urinsyrenivået i blodet ditt.

Anbefalt dose av Ilaris til voksne pasienter med urinsyregikt er 150 mg gitt som en enkeltdose under et anfall av urinsyregikt.

Hvis du trenger en ny behandling med Ilaris, og hadde effekt av den forrige dosen, må du vente minst 12 uker før neste dose.

Injisere Ilaris selv eller injisere en pasient med Ilaris

Dersom du er en pasient med CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sykdom (AOSD eller sJIA) eller en omsorgsperson for en pasient med en av disse sykdommene, kan du sette Ilaris injeksjoner selv etter grundig trening i riktig injeksjonsteknikk.

- Pasienten eller omsorgspersonen og legen bør sammen bestemme hvem som skal sette injeksjonen med Ilaris.
- Legen eller sykepleieren vil vise deg hvordan du skal sette injeksjonen med Ilaris.
- Ikke prøv å sett en injeksjon på deg selv dersom du ikke har fått god nok opplæring eller hvis du er usikker på hvordan du skal gjøre det.
- Ilaris 150 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning leveres i et hetteglass til éngangsbruk for en person.
- Bruk aldri oppløsning som blir til overs om igjen.

For instruksjoner om hvordan du skal sette en injeksjon med Ilaris på deg selv, les avsnittet ”Instruksjoner vedrørende bruk” i slutten av dette pakningsvedlegget. Dersom du har noen spørsmål, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier.

Hvor lenge Ilaris skal brukes

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sykdom (AOSD eller sJIA):** Du skal fortsette å bruke Ilaris så lenge legen sier at du skal.
- **Urinsyregikt:** Dersom du har anfall av urinsyregikt, vil du blir gitt en enkeltdose Ilaris. Dersom du får et nytt anfall, kan legen din vurdere å gi deg en ny dose av Ilaris, men ikke tidligere enn 12 uker etter forrige dose.

Dersom du tar for mye av Ilaris

Hvis du ved et uhell injiserer mer Ilaris enn det som er anbefalt dose, er det lite sannsynlig at det er alvorlig, men du bør informere legen, apoteket eller sykepleieren din så fort som mulig.

Dersom du har glemt å ta Ilaris

Dersom du har CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF eller Stills sykdom (AOSD eller sJIA) og har glemt å injisere en dose med Ilaris, injiser neste dose så snart du husker det. Snakk så med legen for å diskutere når du skal injisere neste dose. Du skal deretter fortsette med injeksjoner med anbefalt mellomrom som tidligere.

Dersom du avbryter behandling med Ilaris

Hvis du avbryter behandlingen med Ilaris kan tilstanden din bli verre. Avbryt ikke behandlingen med Ilaris, med mindre legen din forteller deg det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- Feber som varer i mer enn 3 dager eller andre symptomer som kan tyde på en alvorlig infeksjon. Disse inkluderer skjelvinger, frysninger, sykdomsfølelse, tap av appetitt, smerter i kroppen, særlig sammen med plutselig innsettende sykdom, sår hals eller munnsår, hoste, slim, brystmerter, pustevansker, øresmerter, hodepine i lengre periode eller lokalisert rødhet, varme eller hevelse i huden eller inflammasjon i bindevev (cellulitt). Disse symptomene kan komme pga. en alvorlig infeksjon, en uvanlig infeksjon (opportunistisk infeksjon) eller være relatert til lave nivåer av hvite blodceller (kalles leukopeni eller nøytropeni). Legen din kan ta regelmessige blodprøver dersom han/hun mener det er nødvendig.
- Allergiske reaksjoner med utslett og kløe og kanskje også elveblest, vanskeligheter med å puste eller svelge, svimmelhet, hjertebank eller lavt blodtrykk.

Andre bivirkninger av Ilaris inkluderer:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Alle typer infeksjoner. Disse kan inkludere:
 - Luftveisinfeksjoner slik som brystinfeksjoner, influensa, sår hals, rennende nese, tett nese, nysing, trykk- eller smertefølelse i kinnene eller pannen med eller uten feber (lungebetennelse, bronkitt, influensa, bihulebetennelse, rhinitt, faryngitt, tonsillitt, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner).
 - Andre infeksjoner slik som øreinfeksjoner, hudinfeksjoner (cellulitt), magesmerter og kvalme (gastroentritt) og smertefull og hyppig urinering med eller uten feber (urinveisinfeksjon).
- Smerter i øvre del av magen.
- Smerter i ledd (artralgi).
- Nedgang i antall hvite blodceller (leukopeni).
- Unormale resultater på leverfunksjonstester (reduert kreatininclearance i nyrene, proteinuri).
- Reaksjoner på injeksjonsstedet (som rødhet, hevelse, varme og kløe).

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- Vaginal soppinfeksjon
- Følelse av svimmelhet (vertigo).
- Smerter i ryggen eller muskler.
- Svakhetsfølelse eller alvorlig trøtthetsfølelse (fatigue, asteni).
- Fall i antall hvite blodceller som hjelper til å hindre infeksjon (nøytropeni).
- Unormale nivåer av triglyserider i blodet ditt (lipidmetabolismeforstyrrelse).
- Unormale leverfunksjonstester (økte transaminaser), eller høyt nivå av bilirubin i blodet, med eller uten gulfarging i huden og øynene (hyperbilirubinemi).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):

- Halsbrann (gastroøsofageal refluks).
- Fall i antall blodceller som hjelper til å hindre blødninger (blodplater).

Informér legen din eller barnets lege umiddelbart dersom du merker noen av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ilaris

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Oppløsningen bør brukes umiddelbart etter at nålen er stukket gjennom hetten for å tilberede injeksjonen.
- Bruk ikke dette legemidlet dersom du oppdager at oppløsningen ikke er klar til blakket eller inneholder partikler.
- Ubrukt legemiddel må kastes etter at dosen er injisert.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ilaris

- Virkestoff er canakinumab. Ett hetteglass inneholder 150 mg canakinumab i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er: mannitol, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Ilaris ser ut og innholdet i pakningen

- Ilaris finnes som injeksjonsvæske, oppløsning i et 2 ml hetteglass.
- Oppløsningen er en klar til blakket væske. Den er fargeløs til svakt brungul. Bruk ikke væsken dersom det er lett synlige partikler, den er grumsete eller utpreget brun.
- Ilaris er tilgjengelig i pakninger inneholdende ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Tyskland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Instruksjoner for bruk av Ilaris injeksjonsvæske, oppløsning

Les gjennom hele denne instruksjonen før injisering.

- Det er viktig at du ikke forsøker å injisere deg selv før du har fått opplæring av helsepersonell.
- Se også punkt 3, "Injisere Ilaris selv eller injisere en pasient med Ilaris".

Nødvendige forberedelser

- Finn et rent sted der du kan klargjøre og sette injeksjonen selv.
- Vask hendene med såpe og vann, og tørk de deretter på et rent håndkle.
- Etter at hetteglasset er tatt ut av kjøleskapet, sjekk utløpsdato på hetteglasset. Må ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og den ytre kartongen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- La hetteglasset stå uåpnet i 10 minutter for å få innholdet opp til romtemperatur. Ikke prøv å varme hetteglasset. La det varmes opp selv.
- Bruk alltid nye, uåpnede nåler og sprøyter. Ikke berør nålene eller toppen på hetteglasset.

Samle det nødvendige utstyret

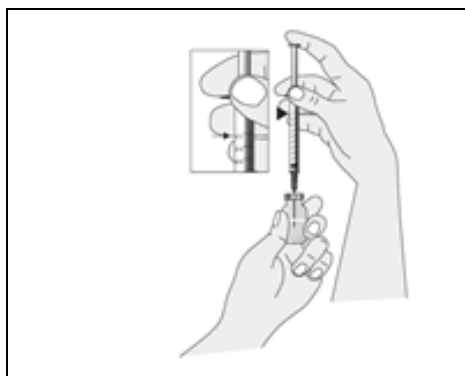
Inkludert i pakken

- ett hetteglass med Ilaris injeksjonsvæske, oppløsning (oppbevares i kjøleskap)

Ikke inkludert i pakken

- en 1,0 ml sprøyte
- en nål (slik som 18G eller 21G x 2 tommer eller tilsvarende som er tilgjengelig på markedet) for å trekke opp oppløsningen fra hetteglasset ("tilbaketrekkingsnål")
- en 27G x 0,5 tommer (eller tilsvarende som er tilgjengelig på markedet) nål til injisering ("injeksjonsnål")
- spritservietter
- rene, tørre bomullskompresser
- ett plaster
- en egnet avfallsbeholder til å kaste brukte nåler, sprøyter og hetteglass (beholder for spisse gjenstander)

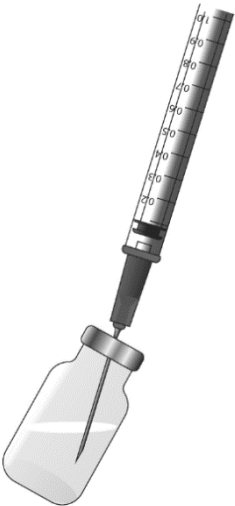
Klargjøre injeksjonen



1. Ta av beskyttelseshetten fra Ilaris hetteglasset. Ikke rør proppen på hetteglasset. Vask gummiproppen på hetteglasset med en spritserviett.

Åpne pakningen som inneholder sprøyten og tilbaketrekkingsnålen.

- Sett tilbaketrekningsnålen på sprøyten.
- Ta av hetten på tilbaketrekkingsnålen.
- Press tilbaketrekningsnålen ned i hetteglasset med Ilaris oppløsning gjennom midten av gummiproppen.

	2. Vipp glasset for å være sikker på at riktig mengde kan trekkes opp i sprøyten. NB: Mengden som er nødvendig avhenger av dosen som skal gis. Helsepersonell vil instruere deg i hva som er riktig dose for deg. 3. Trekk forsiktig sprøytstempelet opp til det riktige merket (mengden som skal gis basert på helsepersonells instruksjoner), så sprøyten fylles med Ilaris oppløsning. Dersom det er luftbobler i sprøyten, fjern luftboblene etter de instruksjonene du har fått av helsepersonell. Forsikre deg om at riktig mengde oppløsning er i sprøyten. 4. Fjern sprøyten og tilbaketrekningsnålen fra hetteglasset. (Det kan være oppløsning igjen i hetteglasset.) Sett plasthetten på tilbaketrekningsnålen som vist av helsepersonell eller apotek. Fjern tilbaketrekningsnålen fra sprøyten, og putt den i beholderen for spisse gjenstander. 5. Åpne papiret injeksjonsnålen ligger i, og fest nålen til sprøyten. Gå umiddelbart videre til å sette injeksjonen.
---	---

Sette injeksjonen

	6. Velg et injeksjonssted på øvre del av låret, magen, overarmen eller baken. Bruk ikke et område med utslett eller ødelagt hud, eller et område som har blåmerker eller er klumpete. Ikke injiser i arrvev fordi dette kan gjøre at du ikke får all medisinen din. Ikke injiser i en vene. 7. Vask injeksjonsstedet med en ny spritserviett. La området tørke. Ta plasthetten av injeksjonsnålen. 8. Ta forsiktig tak i huden på injeksjonsstedet. Hold sprøyten i en 90 graders vinkel og press nålen rett ned helt inn i huden i en enkelt jevn bevegelse.
	9. Hold nålen helt inne i huden mens du sakte presser stempelet på sprøyten ned til sprøyten er tom. Slipp huden og trekk nålen rett ut. Kast nålen og sprøyten i beholderen for spisse gjenstander uten å ta plasthetten på nålen eller ta av nålen.

Etter injeksjonen

	10. Ikke gni på injeksjonsstedet. Hvis det begynner å blø, hold en ren, tørr bomullskompress over og press forsiktig i 1 til 2 minutter, eller til det stopper å blø. Sett deretter på plasteret.
	11. Kast nåler og sprøyter på en sikker måte i beholderen for spisse gjenstander eller etter instruksjonene du har fått av helsepersonell eller apotek. Bruk aldri sprøyter eller kanyler flere ganger. 12. Kast hetteglass med Ilaris (hvis det er noe) etter instruksjonene du har fått av helsepersonell eller apotek. Ubrukt legemiddel eller avfall skal kastes i henhold til lokale krav. Bruk aldri oppløsning som er til overs. Oppbevar beholderen for spisse gjenstander utilgjengelig for barn. Kast den etter instruksjonene du har fått av helsepersonell eller apotek.