

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 150 mg de canakinumab*.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient 150 mg de canakinumab.

* anticorps monoclonal entièrement humain produit sur hybridome murin de cellules Sp2/0 par technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

La poudre est de couleur blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Ilaris est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de 2 ans et plus et pesant au moins 7,5 kg dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant :

- Le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- Le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID),
- Les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU), présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

Maladie de Still

Ilaris est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active comprenant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. Ilaris peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Arthrite goutteuse

Ilaris est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Dans les CAPS et la maladie de Still, le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'indication concernée.

Dans l'arthrite goutteuse, le médecin doit être expérimenté dans l'utilisation de substances biologiques et Ilaris doit être administré par un professionnel de la santé.

Après avoir été correctement formés à la technique d'injection et si le médecin le juge appropriée, l'administration d'Ilaris peut être effectuée par les patients eux-mêmes ou un de leur soignant. Le cas échéant un suivi médical peut être mis en place (voir rubrique 6.6).

Posologie

CAPS : adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus

Chez les patients présentant un CAPS, la dose initiale recommandée d'Ilaris est la suivante :

Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus :

- 150 mg chez les patients pesant strictement plus de 40 kg
- 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 kg et 40 kg
- 4 mg/kg chez les patients pesant entre 7,5 kg et 15 kg

Enfants âgés de 2 à moins de 4 ans :

- 4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg

La dose doit être administrée par injection sous-cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

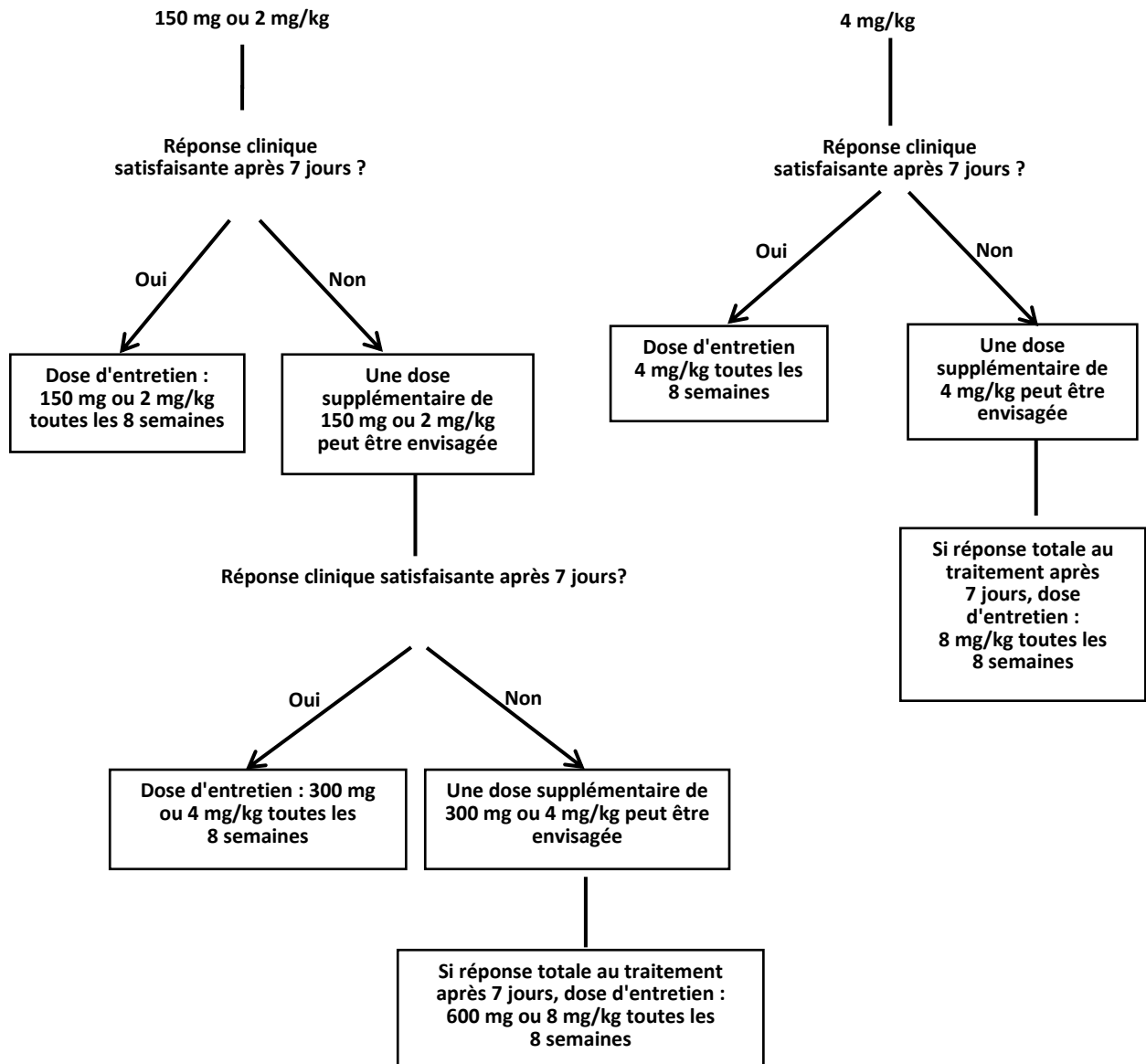
Chez les patients recevant une dose initiale de 150 mg ou de 2 mg/kg, l'administration d'une deuxième dose de 150 mg ou de 2 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée 7 jours après le début du traitement, en l'absence de réponse clinique satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés). Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le schéma posologique augmenté doit être maintenu (300 mg ou 4 mg/kg toutes les 8 semaines). En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après cette augmentation de dose, l'administration d'une troisième dose de 300 mg ou de 4 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 600 mg ou 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé, sur la base d'un jugement clinique individuel.

Chez les patients recevant une dose initiale de 4 mg/kg, l'administration d'une seconde dose de 4 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée 7 jours après le début du traitement en l'absence de réponse clinique satisfaisante. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé sur la base d'un jugement clinique individuel.

L'expérience clinique est limitée pour des administrations à moins de 4 semaines d'intervalle ou pour des doses supérieures à 600 mg ou à 8 mg/kg.

Adultes et enfants âgés ≥ 4 ans et pesant ≥ 15 kg

**Enfants âgés de 2- < 4 ans ou
enfants âgés ≥ 4 ans et pesant $\geq 7,5$ kg et < 15 kg**



Maladie de Still (MSA et AJIs)

Dans la maladie de Still (MSA et AJIs), la dose recommandée d'Ilaris chez les patients pesant au moins 7,5 kg est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg), administrée par injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique l'intérêt d'une poursuite du traitement par Ilaris devra être reconsidéré par le médecin.

Arthrite goutteuse

La prise en charge de l'hyperuricémie par un traitement hypo-uricémiant (THU) approprié doit être instaurée ou optimisée. Ilaris doit être utilisé à la demande pour traiter les crises d'arthrite goutteuse.

Dans l'arthrite goutteuse, la dose recommandée d'Ilaris chez les patients adultes est de 150 mg administrés par voie sous-cutanée en dose unique au cours d'une crise. Pour obtenir un effet maximum, Ilaris doit être administré dès que possible après le début d'une crise d'arthrite goutteuse.

Les patients qui ne répondent pas au traitement initial ne doivent pas être retraités par Ilaris. Chez les patients qui répondent au traitement et qui ont besoin d'être traités à nouveau, un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant qu'une nouvelle dose d'Ilaris puisse être administrée (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Population pédiatrique

CAPS

La sécurité et l'efficacité d'Ilaris chez les enfants atteints de CAPS âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation concernant la posologie ne peut être donnée.

AJIs

La sécurité et l'efficacité d'Ilaris chez les enfants atteints d'AJIs âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Arthrite goutteuse

L'utilisation d'Ilaris dans la population pédiatrique pour l'indication arthrite goutteuse n'est pas justifiée.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Ilaris n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience clinique chez ces patients est toutefois limitée.

Mode d'administration

Ilaris doit être administré par voie sous-cutanée. Pour des instructions sur l'utilisation et la manipulation de la solution reconstituée, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Infections sévères, évolutives (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Ilaris est associé à une incidence accrue d'infections graves. Par conséquent, une surveillance attentive concernant l'apparition de signes et symptômes évoquant une infection doit être effectuée chez les patients pendant et après le traitement par Ilaris. La prudence s'impose en cas d'administration d'Ilaris à des patients atteints d'infections, ayant des antécédents d'infections récurrentes ou présentant des pathologies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer au risque infectieux.

Traitement des CAPS et de la maladie de Still (MSA et AJIs)

Ilaris ne doit pas être instauré ou continué chez les patients au cours d'une infection évolutive nécessitant une intervention médicale.

Traitement de l'arthrite goutteuse

Ilaris ne doit pas être administré au cours d'une infection évolutive.

L'administration concomitante d'Ilaris avec des antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) n'est pas recommandée, le risque d'infections graves pouvant être majoré (voir rubrique 4.5).

Des cas isolés d'infections inhabituelles ou opportunistes (incluant aspergilloses, infections à mycobactéries atypiques, zona) ont été rapportés au cours du traitement par Ilaris. La relation de causalité entre Ilaris et ces événements ne peut pas être exclue.

Dans les études cliniques, 12% des patients atteints de CAPS ayant eu une IDR (intra dermo réaction), ont montré un résultat positif pendant le traitement par Ilaris, sans signes cliniques de tuberculose latente ou active.

L'augmentation du risque de réactivation de la tuberculose avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) tels qu'Ilaris n'est pas connue. Avant de débiter le traitement, une recherche de tuberculose active ou latente doit être effectuée chez tous les patients. Cette évaluation devra inclure une recherche détaillée des antécédents médicaux, en particulier chez les patients adultes. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test cutané à la tuberculine, test de libération d'interféron gamma ou radiographie thoracique) doivent être réalisés chez tous les patients (les recommandations nationales peuvent être appliquées). Une surveillance attentive des patients concernant les signes et symptômes évoquant une tuberculose doit être effectuée pendant et après le traitement par Ilaris. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre un avis médical en cas d'apparition de signes ou symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, état subfébrile) au cours du traitement par Ilaris. En cas de conversion d'une IDR négative à une IDR positive, en particulier chez les patients à haut risque, une confirmation par d'autres méthodes de dépistage de la tuberculose doit être envisagée.

Neutropénie et leucopénie

Dans le cadre de l'utilisation de médicaments inhibiteurs de l'IL-1, dont Ilaris, il a été observé des neutropénies (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$) et des leucopénies. Les patients présentant une neutropénie ou une leucopénie ne doivent pas être mis sous traitement par Ilaris. Une numération des globules blancs incluant les polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à toute initiation de traitement puis à nouveau 1 à 2 mois après son instauration. Lors de traitements chroniques ou répétés, une évaluation régulière du nombre de globules blancs est également recommandée pendant toute la durée du traitement. L'apparition d'une neutropénie ou d'une leucopénie doit conduire à une surveillance étroite du nombre absolu de globules blancs de même que l'interruption du traitement doit être envisagée.

Pathologies malignes

Des cas de pathologie maligne ont été rapportés chez des patients traités par Ilaris. Le risque de développement de pathologies malignes associé au traitement par un médicament inhibiteur de l'IL-1 est inconnu.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par Ilaris ont été rapportées. La majorité de ces cas étaient de sévérité moyenne. Au cours du développement clinique d'Ilaris chez plus de 2 300 patients, aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été rapportée. Cependant, le risque de réaction d'hypersensibilité sévère, qui n'est pas rare avec les protéines injectables, ne peut être exclu (voir rubrique 4.3).

Fonction hépatique

Lors des essais cliniques, des cas transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Vaccinations

Il n'existe pas de données disponibles sur le risque de transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant (atténué) chez les patients traités par Ilaris. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par Ilaris, à moins que les bénéfices ne dépassent clairement les risques (voir rubrique 4.5).

Avant l'instauration du traitement par Ilaris il est recommandé que les patients adultes et pédiatriques reçoivent toutes les vaccinations appropriées, y compris le vaccin anti-pneumococcique et le vaccin inactivé contre la grippe (voir rubrique 4.5).

Mutation sur le gène NLRP3 chez les patients atteints de CAPS

L'expérience clinique chez les patients atteints de CAPS sans mutation confirmée du gène NLRP3 est limitée.

Syndrome d'activation macrophagique chez les patients atteints de la maladie de Still

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue mettant en jeu le pronostic vital, qui peut se développer chez les patients atteints de maladies rhumatismales, notamment la maladie de Still. En cas de survenue ou de suspicion d'un SAM, une évaluation et un traitement doivent être initiés dès que possible. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infection ou à l'aggravation de la maladie de Still car ce sont des facteurs déclenchants connus du SAM. Sur la base de l'expérience issue des essais cliniques, Ilaris ne semble pas augmenter l'incidence du SAM chez les patients atteints d' AJs, mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée pour le moment.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interactions entre Ilaris et d'autres médicaments n'a été réalisée.

Une incidence accrue d'infections graves a été observée lors de l'administration d'un médicament inhibiteur de l'IL-1 autre que le canakinumab en association avec des médicaments inhibiteurs du TNF. En raison de la majoration du risque d'infections graves, l'administration d'Ilaris avec des médicaments inhibiteurs du TNF est déconseillée.

L'expression des enzymes hépatiques CYP450 peut être inhibée par les cytokines responsables de la réponse inflammatoire, comme l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta). Dans le cas d'un traitement par de puissant inhibiteur de cytokines, comme le canakinumab, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée. Ce fait revêt une importance clinique pour les substrats des enzymes CYP450 à index thérapeutique étroit, pour lesquels la dose doit être ajustée individuellement. Lors de l'initiation d'un traitement par canakinumab chez les patients traités avec ce type de médicaments, une surveillance thérapeutique des effets ou de la concentration en substance active devra être effectuée et, si nécessaire, la dose individuelle du médicament devra être ajustée.

Il n'existe actuellement aucune donnée de l'impact des vaccins vivants ou de la transmission secondaire d'une infection par ceux-ci chez les patients traités par Ilaris. En conséquence, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant un traitement par Ilaris, sauf si les bénéfices l'emportent nettement sur les risques. Dans le cas où une vaccination par un vaccin vivant s'avérerait nécessaire après la mise en route du traitement par Ilaris, il est recommandé de respecter un délai minimum de 3 mois après la dernière injection d'Ilaris et avant la suivante (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'une étude menée chez des volontaires sains adultes ont démontré qu'une dose unique de 300 mg d'Ilaris n'affectait pas l'induction et la persistance des réponses immunitaires à anticorps après une vaccination antigrippale ou après un vaccin anti-méningococcique à base de protéines glycosylées.

Les résultats d'une étude en ouvert, de 56 semaines menée chez des enfants atteints de CAPS, âgés de 4 ans et moins ont démontré que tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile, ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine

En cas de traitement par Ilaris, les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration.

Grossesse

Les données concernant l'utilisation du canakinumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects (voir rubrique 5.3). Le risque pour le fœtus et/ou la mère est inconnu. Les femmes enceintes ou désirant l'être ne doivent être traitées qu'une fois le rapport bénéfice/risque soigneusement évalué.

Les études chez l'animal montrent que le canakinumab traverse la barrière placentaire et a été détecté chez le fœtus. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme, cependant, le canakinumab est une immunoglobuline de classe G (IgG1), un passage transplacentaire est attendu. Les conséquences cliniques ne sont pas connues. L'administration de vaccins vivants à des nouveau-nés exposés au canakinumab in utero n'est pas recommandée pendant les 16 semaines suivant la dernière injection d'Ilaris administrée à la mère pendant la grossesse. Il doit être demandé aux femmes ayant reçu du canakinumab pendant leur grossesse d'en informer le médecin de leur nouveau-né avant que celui-ci ne soit vacciné.

Allaitement

Le passage du canakinumab dans le lait maternel humain n'est pas connu. La décision d'allaiter pendant le traitement par Ilaris ne doit donc être prise qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Des études menées chez l'animal ont montré qu'un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'avait pas d'effets indésirables sur le développement des souriceaux allaités et que cet anticorps leur était transmis (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Aucune étude formelle des effets potentiels d'Ilaris sur la fertilité humaine n'a été réalisée. Le canakinumab n'a pas eu d'effet sur les paramètres de fertilité des singes mâles marmoset (*C. jacchus*). Un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des souris mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ilaris a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par Ilaris peut entraîner des étourdissements/vertiges ou une asthénie (voir rubrique 4.8). Les patients qui ressentent de tels symptômes durant le traitement par Ilaris doivent attendre que ceux-ci aient complètement disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Plus de 2 400 sujets, dont environ 380 enfants (âgés de 2 à 17 ans), ont été traités par Ilaris dans le cadre d'études interventionnelles incluant des patients atteints de CAPS, d'AJIs, d'arthrite goutteuse ou présentant d'autres pathologies médiées par l'IL-1 bêta ainsi que des volontaires sains. Des infections graves ont été observées. Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement des infections des voies respiratoires supérieures. La majorité des événements étaient de sévérité légère à moyenne. Aucun impact sur le type ou la fréquence des effets indésirables n'a été observé lors de traitements à long terme.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par Ilaris (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités par Ilaris (voir rubrique 4.4).

CAPS

Au total, 211 patients adultes et enfants présentant un CAPS (incluant FCAS/FCU, MWS et NOMID/CINCA) ont été traités par Ilaris dans le cadre d'essais cliniques. La sécurité d'emploi d'Ilaris comparée à un placebo a été évaluée dans une étude pivotale de phase III qui comprenait une période en ouvert de 8 semaines (partie I), une période randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 24 semaines (partie II) et une période de traitement par Ilaris en ouvert de 16 semaines (partie III). Tous les patients ont été traités par Ilaris par voie sous-cutanée, à la dose de 150 mg ou de 2 mg/kg si leur poids était compris entre 15 kg et 40 kg.

Maladie de Still

Au total, 324 patients atteints d'AJIs âgés de 2 à moins de 20 ans ont reçu Ilaris dans le cadre d'essais cliniques, dont 293 patients âgés de 2 à moins de 16 ans, 21 patients âgés de 16 à moins de 18 ans et 10 patients âgés de 18 à moins de 20 ans. La sécurité d'emploi d'Ilaris comparée à un placebo a été évaluée dans deux études pivotales de phase III (voir rubrique 5.1).

Arthrite goutteuse

Plus de 700 patients atteints d'arthrite goutteuse ont été traités par Ilaris à des doses comprises entre 10 mg et 300 mg dans le cadre d'essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés contre un traitement actif, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Plus de 250 patients ont été traités à la dose recommandée de 150 mg dans le cadre d'essais de phase II et III (voir rubrique 5.1).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés selon le système de classification par organe MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Tableau des effets indésirables chez les patients atteints de CAPS, d'AJIs et d'arthrite goutteuse

Classe de systèmes d'organes MedDRA	CAPS	AJIs	Arthrite goutteuse
Infections et infestations			
Très fréquent	Rhinopharyngite	Pneumonie Gastro-entérite Infection urinaire Infection virale Sinusite Rhinite Pharyngite Angine Rhinopharyngite Infection respiratoire haute	Pneumonie Bronchite Gastro-entérite Infection urinaire Grippe Cellulite Sinusite Infection de l'oreille Pharyngite Rhinopharyngite Infection respiratoire haute
Fréquent	Infection urinaire Infection respiratoire haute Infection virale		
Affections du système nerveux			
Fréquent	Sensations vertigineuses/vertiges		Sensations vertigineuses/vertiges
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent		Douleur abdominale (haute)	
Peu fréquent			Reflux gastro-œsophagien
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Réaction au site d'injection	Réaction au site d'injection	
Fréquent			Réaction au site d'injection
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Très fréquent		Arthralgie	
Fréquent		Douleurs musculo-squelettiques	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fréquent			Fatigue/asthénie
Investigations			
Très fréquent		Diminution de la clairance rénale de la créatinine * Protéinurie # Leucopénie	
Fréquent		Neutropénie	
* sur la base de la clairance estimée de la créatinine, la plupart étaient transitoires # la plupart des cas concernait une protéinurie transitoire par bandelette montrant la présence de trace à 1 +			

Dans un sous-groupe de jeunes adultes atteints d'AJIs et âgés de 16 à 20 ans (n=31), le profil de tolérance d'Ilaris était en accord avec celui observé chez des patients atteints d'AJIs âgés de moins de 16 ans. Sur la base des données de la littérature, le profil de tolérance chez les patients atteints de MSA devrait être similaire à celui observé chez les patients atteints d'AJIs.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Données à long terme et anomalies biologiques chez les patients atteints de CAPS

Durant les essais cliniques menés avec Ilaris chez les patients atteints de CAPS, une augmentation des valeurs moyennes de l'hémoglobine a été observée ainsi qu'une diminution des valeurs moyennes pour les globules blancs, les neutrophiles et les plaquettes.

De rares cas d'élévations des transaminases ont été observés chez des patients atteints de CAPS.

Des élévations légères et asymptomatiques de la bilirubinémie ont été observées chez des patients atteints de CAPS traités par Ilaris, sans élévation concomitante des transaminases.

Lors des études en ouvert à long terme avec escalade de dose, la survenue d'infections (gastroentérite, infection du tractus respiratoire, y compris haute), les vomissements et les étourdissements ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg que dans les groupes avec d'autres doses.

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'AJIs

Hématologie

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de globules blancs (GB) à $\leq 0,8 \times \text{LIN}$ a été rapportée chez 33 patients (16,5 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de $1 \times 10^9/\text{l}$ a été rapportée chez 12 patients (6,0 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de plaquettes ($< \text{LIN}$) a été observée chez 19 patients (9,5 %).

ALAT/ASAT

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une augmentation de l'ALAT et/ou de l'ASAT à plus de 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée chez 19 patients (9,5 %).

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'arthrite goutteuse

Hématologie

Une diminution du nombre de globules blancs (GB) à $\leq 0,8 \times$ limite inférieure de la normale (LIN) a été rapportée chez 6,7 % des patients traités par Ilaris *versus* 1,4 % des patients traités par l'acétonide de triamcinolone. Lors des essais comparatifs, une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de $1 \times 10^9/\text{l}$ a été rapportée chez 2 % des patients. Des cas isolés de NAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ont également été observés (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques contrôlés contre un produit actif menés chez des patients atteints d'arthrite goutteuse, une diminution légère ($< \text{LIN}$ et $> 75 \times 10^9/\text{l}$) et transitoire du nombre de plaquettes a été observée à une incidence plus élevée (12,7 %) avec Ilaris *versus* le comparateur (7,7 %).

Acide urique

Dans les essais comparatifs menés dans l'arthrite goutteuse, des augmentations du taux d'acide urique (0,7 mg/dl à 12 semaines et 0,5 mg/dl à 24 semaines) ont été observées après le traitement par Ilaris. Dans une autre étude, parmi les patients initialement placés sous THU, aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée. Aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée dans les essais cliniques menés dans des populations de patients non atteints d'arthrite goutteuse (voir rubrique 5.1).

ALAT/ASAT

Des augmentations de la moyenne et de la médiane de l'alanine aminotransférase (ALAT), respectivement de 3,0 U/l et 2,0 U/l, et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), respectivement de 2,7 U/l et 2,0 U/l, entre le début et la fin de l'étude ont été observées dans les groupes traités par Ilaris *versus* le(s) groupe(s) traité(s) par l'acétonide de triamcinolone ; cependant l'incidence des modifications cliniquement significatives (≥ 3 x limite supérieure de la normale (LSN)) a été plus élevée chez les patients traités par l'acétonide de triamcinolone (2,5 % pour l'ASAT comme pour l'ALAT) que chez les patients traités par Ilaris (1,6 % pour l'ALAT et 0,8 % pour l'ASAT).

Triglycérides

Dans les essais contrôlés versus comparateur actif menés dans l'arthrite goutteuse, il y a eu une augmentation moyenne des triglycérides de +33,5 mg/dl chez les patients traités par Ilaris *versus* une diminution modeste de -3,1 mg/dl avec l'acétonide de triamcinolone. Le taux de patients avec une augmentation des triglycérides > 5 x limite supérieure de la normale (LSN) a été de 2,4 % avec Ilaris et de 0,7 % avec l'acétonide de triamcinolone. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Population pédiatrique

80 patients pédiatriques présentant un CAPS (âgés de 2 à 17 ans) ont été inclus dans les études. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil de sécurité et de tolérance d'Ilaris dans la population pédiatrique comparativement à la population générale présentant un CAPS (composée de patients adultes et d'enfants, N = 211), y compris concernant la fréquence et la sévérité des épisodes infectieux. Les infections les plus fréquemment rapportées ont été les infections respiratoires hautes.

En outre, 6 patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans ont été évalués dans une petite étude clinique en ouvert. Le profil de sécurité d'Ilaris était similaire à celui observé chez les patients âgés de 2 ans et plus.

Population âgée

Il n'y a pas de différence significative du profil de sécurité d'emploi chez les patients âgés ≥ 65 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les cas rapportés de surdosage sont limités. Dans les études cliniques précoces, des patients ainsi que des volontaires sains ont reçu des doses allant jusqu'à 10 mg/kg, administrées par voie intra-veineuse ou sous-cutanée, sans signe de toxicité aiguë.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance visant à mettre en évidence tout signe ou symptôme d'effets indésirables qui nécessiteraient l'instauration immédiate d'un traitement symptomatique adapté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs des interleukines, Code ATC : L04AC08

Mécanisme d'action

Le canakinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) humaine d'isotype IgG1/ κ . Le canakinumab se lie avec une haute affinité à l'IL-1 bêta humaine et neutralise son activité biologique en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL-1, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL-1 bêta et la synthèse de médiateurs inflammatoires.

Effets pharmacodynamiques

CAPS

Lors des études cliniques, il a été observé chez les patients atteints de CAPS qui présentaient une surproduction non contrôlée de l'IL-1 bêta, une réponse rapide au traitement par le canakinumab ;, des paramètres biologiques comme une élévation du taux de protéine C réactive (CRP) et de protéine amyloïde sérique A (SAA), un nombre élevé de neutrophiles et de plaquettes et une hyperleucocytose s'étant rapidement normalisés.

Maladie de Still (MSA et AJIs)

La maladie de Still de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique systémique sont des maladies auto-inflammatoires sévères, médiées par l'immunité innée par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires, dont l'une des principales est l'IL-1-bêta.

Les manifestations habituelles de la MSA et de l'AJIs comprennent notamment de la fièvre, des éruptions, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, une polysérosite et une arthrite. Le traitement par le canakinumab entraîne une amélioration rapide et prolongée des manifestations aussi bien articulaires que systémiques de l'AJIs, avec une réduction significative du nombre d'articulations inflammatoires, la résolution rapide de la fièvre et une réduction des marqueurs biologiques de la phase aiguë de l'inflammation chez la majorité des patients (voir Efficacité et sécurité clinique).

Arthrite goutteuse

La crise d'arthrite goutteuse est déclenchée par la présence de cristaux d'acide urique (urate monosodique monohydraté) dans l'articulation et les tissus voisins, ce qui entraîne la production par les macrophages résidents d'IL-1 bêta via le complexe « inflammasome NALP3 ». L'activation des macrophages et la surproduction concomitante d'IL-1 bêta entraînent une réponse inflammatoire aiguë douloureuse. D'autres activateurs du système immunitaire inné, tels que les agonistes endogènes des récepteurs toll-like, peuvent contribuer à l'activation de la transcription du gène de l'IL-1 bêta, déclenchant alors une crise d'arthrite goutteuse. Après le traitement par le canakinumab, les marqueurs inflammatoires CRP ou SAA et les signes d'inflammation aiguë (par exemple, douleurs, gonflement, rougeur) dans l'articulation affectée disparaissent rapidement.

Efficacité et sécurité cliniques

CAPS

L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'Ilaris ont été démontrées chez des patients atteints de CAPS qui présentaient des niveaux variables de sévérité de la maladie et différents phénotypes (incluant FCAS/FCU, MWS et NOMID/CINCA). Seuls les patients avec une mutation NLRP3 confirmée ont été inclus dans l'étude pivotale.

Dans l'étude de phase I/II, le délai d'action du traitement par Ilaris a été rapide, avec la disparition ou une amélioration clinique significative des symptômes dans les 24 heures suivant l'administration. L'augmentation des paramètres biologiques comme les taux de CRP et de SAA, de neutrophiles et de plaquettes s'est rapidement normalisée en quelques jours après l'injection d'Ilaris.

L'étude pivotale était une étude multicentrique de 48 semaines différenciée en trois phases, une période en ouvert de 8 semaines (partie I), une période randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 24 semaines (partie II) et une période en ouvert de 16 semaines (partie III). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'utilisation et la tolérance d'Ilaris (150 mg ou 2 mg/kg toutes les 8 semaines) chez les patients atteints de CAPS.

- Partie I : une réponse totale au traitement par Ilaris à la fois clinique et sur les biomarqueurs (définie par un critère composite associant l'évaluation globale de la maladie auto-inflammatoire par le médecin, des lésions cutanées inférieure ou égale au score minimal et des taux de CRP ou SAA < 10 mg/litre) a été observée chez 97 % des patients et est apparue dans les 7 jours suivant le début du traitement. Des améliorations significatives de l'évaluation clinique de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin ont été observées : évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire, évaluation des lésions cutanées (éruptions urticariennes), arthralgies, myalgies, céphalées/migraine, conjonctivite, fatigue/malaise, évaluation des autres symptômes associés et évaluation des symptômes par le patient.
- Partie II : durant cette phase de l'étude pivotale, le critère principal était défini comme le pourcentage de patients présentant une rechute/poussée de la maladie : aucun (0%) des patients randomisés sous Ilaris n'a fait de poussées en comparaison avec le pourcentage de 81 % des patients randomisés sous placebo.
- Partie III : chez les patients sous placebo dans la partie II qui avaient présenté des poussées, les réponses cliniques et biologiques ont été restaurées et maintenues après l'administration d'Ilaris durant la phase d'extension en ouvert.

Tableau 2. Tableau résumé de l'efficacité durant l'étude pivotale de phase III contrôlée contre placebo (partie II)

Période contrôlée contre placebo (partie II) de l'étude pivotale de phase III			
	Ilaris N = 15 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	Valeur <i>P</i>
Critère principal (poussées)			
Pourcentage de patients ayant présenté une poussée de la maladie dans la partie II	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
Marqueurs inflammatoires*			
Protéine C réactive, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Serum Amyloïde A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modification moyenne (médiane) depuis le début de la partie II			

Deux études de phase III à long terme, non contrôlées, en ouvert, ont été réalisées. L'une d'elles était une étude de sécurité, de tolérance et d'efficacité du canakinumab chez des patients atteints de CAPS. La durée totale de traitement a été comprise entre 6 mois et 2 ans. L'autre étude était une étude en ouvert destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du canakinumab chez des patients japonais atteints de CAPS pendant 24 semaines, avec une phase d'extension allant jusqu'à 48 semaines. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients sans rechute à la semaine 24, y compris les patients chez qui la dose avait été augmentée.

Dans l'analyse d'efficacité poolée de ces deux études, 65,6 % des patients n'ayant pas été préalablement traités par le canakinumab ont obtenu une réponse complète avec la dose de 150 mg ou 2 mg/kg, tandis que 85,2 % des patients obtenaient une réponse complète quelle que soit la dose.

Parmi les patients traités par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg (voire plus), 43,8 % ont obtenu une réponse complète. Une réponse complète a été observée moins fréquemment chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans (57,1 %) que chez les enfants plus âgés et les adultes. Parmi les patients ayant obtenu une réponse complète, 89,3 % ont maintenu la réponse sans présenter de rechute.

L'expérience chez les patients ayant obtenu une réponse complète après escalade de dose jusqu'à 600 mg (8 mg/kg) toutes les 8 semaines suggère qu'une dose plus forte pourrait être bénéfique chez les patients n'obtenant pas de réponse complète ou ne maintenant pas la réponse complète aux doses recommandées (dose de 150 mg ou 2 mg/kg chez les patients pesant ≥ 15 kg et ≤ 40 kg). La dose a été plus souvent augmentée chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans et chez les patients présentant des symptômes de NOMID/CINCA comparativement aux patients atteints de FCAS ou de MWS.

Population pédiatrique

Au total, 80 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans (dont la moitié environ ont été traités avec une posologie adaptée en fonction du poids) ont été inclus dans les études CAPS avec Ilaris. Globalement, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance d'Ilaris chez les patients pédiatriques comparativement à celui observé dans la population générale atteinte de CAPS. La majorité des patients pédiatriques ont obtenu une amélioration des symptômes cliniques et des marqueurs objectifs de l'inflammation (par exemple, SAA et CRP).

Une étude de 56 semaines, en ouvert, a été menée pour évaluer l'efficacité, la sécurité et le profil de tolérance d'Ilaris chez des enfants atteints de CAPS, âgés de 4 ans et moins. Dix-sept patients (dont 6 patients âgés de moins de 2 ans) ont été évalués, après utilisation de doses initiales en fonction de leur poids de 2-8 mg/kg. Cette étude a également évalué l'effet du canakinumab sur le développement des anticorps après des vaccinations infantiles recommandées. Aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de moins de 2 ans et les patients âgés de 2 ans et plus. Tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile (N=7), ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

Maladie de Still

AJIs

L'efficacité d'Ilaris dans le traitement de l'AJIs active a été évaluée dans deux études pivotales (G2305 et G2301). Les patients inclus étaient âgés de 2 à moins de 20 ans (âge moyen de 8,5 ans et durée moyenne de la maladie de 3,5 ans lors de l'inclusion) et étaient atteints de maladie active, définie comme au moins 2 articulations présentant une arthrite active, de la fièvre et un taux de CRP élevé.

Etude G2305

L'étude G2305 était une étude de 4 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité à court terme d'Ilaris chez 84 patients randomisés pour recevoir une dose unique de 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) d'Ilaris ou un placebo. L'objectif principal était la proportion de patients ayant obtenu au jour 15 une amélioration d'au moins 30 % des critères de réponse pédiatrique de l'American College of Rheumatology (ACR) adaptés pour inclure l'absence de fièvre. Le traitement par Ilaris a amélioré tous les scores de réponse ACR pédiatrique *versus* placebo aux jours 15 et 29 (Tableau 3).

Tableau 3 Réponse ACR pédiatrique et statut de la maladie aux jours 15 et 29

	Jour 15		Jour 29	
	Ilaris N = 43	Placebo N = 41	Ilaris N = 43	Placebo N = 41
ACR 30	84 %	10 %	81 %	10 %
ACR 50	67 %	5 %	79 %	5 %
ACR 70	61 %	2 %	67 %	2 %
ACR 90	42 %	0 %	47 %	2 %
ACR 100	33 %	0 %	33 %	2 %
Maladie inactive	33 %	0 %	30 %	0 %
La différence entre les traitements pour tous les scores ACR était significative ($p \leq 0,0001$)				

Les résultats pour les différentes composantes de la réponse ACR pédiatrique adaptée, incluant les composantes systémiques et articulaires, étaient cohérents avec les résultats de la réponse ACR globale. Au jour 15, la modification médiane du nombre d'articulations avec arthrite active et limitation de la mobilité par rapport à l'inclusion a été respectivement de -67 % et -73 % avec Ilaris (N = 43) *versus* une modification médiane respectivement de 0 % et 0 % avec le placebo (N = 41). La modification moyenne du score de douleur (échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm) au jour 15 a été de -50,0 mm avec Ilaris (N = 43) *versus* +4,5 mm avec le placebo (N = 25). La modification moyenne du score de douleur chez les patients traités par Ilaris au jour 29 était cohérente avec les résultats précédents.

Etude G2301

L'étude G2301 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de prévention des poussées par Ilaris. L'étude était composée de deux parties, avec deux critères principaux d'évaluation indépendants (succès de la réduction des doses de corticoïdes et délai de survenue d'une poussée). Dans la partie I (en ouvert), 177 patients ont été inclus et ont reçu 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) d'Ilaris administrés toutes les 4 semaines jusqu'à 32 semaines. Les patients de la partie II (en double aveugle) ont reçu soit Ilaris 4 mg/kg soit un placebo toutes les 4 semaines jusqu'à la survenue de 37 poussées.

Réduction progressive de la dose de corticoïdes :

Sur les 128 patients inclus au total dans la partie I qui recevaient des corticoïdes, 92 ont tenté une réduction progressive des corticoïdes. Cinquante-sept (62 %) des 92 patients ayant tenté une réduction progressive ont réussi à réduire leur dose de corticoïdes et 42 (46 %) ont arrêté les corticoïdes.

Délai de survenue d'une poussée :

Les patients traités par Ilaris dans la partie II ont obtenu une réduction de 64 % du risque de survenue d'une poussée par rapport aux patients du groupe placebo (risque relatif de 0,36 ; IC à 95 % : 0,17 à 0,75 ; $p = 0,0032$). Soixante-trois des 100 patients inclus dans la partie II, qu'ils aient été randomisés pour recevoir le placebo ou le canakinumab, n'ont pas présenté de poussée au cours de la période d'observation (jusqu'à 80 semaines au maximum).

Résultats relatifs à la santé et à la qualité de vie dans les études G2305 et G2301

Le traitement par Ilaris a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes des capacités physiques et de la qualité de vie des patients. Dans l'étude G2305, l'amélioration moyenne des scores du questionnaire d'évaluation de la santé de l'enfant (Childhood Health Assessment Questionnaire) a été de 0,69 avec Ilaris *versus* placebo, ce qui représente 3,6 fois la différence minimale cliniquement pertinente de 0,19 ($p = 0,0002$). L'amélioration médiane entre l'inclusion et la fin de la partie I de l'étude G2301 a été de 0,88 (79 %). Des améliorations statistiquement significatives des scores du questionnaire sur la santé de l'enfant (Child Health Questionnaire-PF50) ont été rapportées avec Ilaris *versus* placebo dans l'étude G2305 (bien-être physique, $p = 0,0012$; bien-être psychosocial, $p = 0,0017$).

Analyse d'efficacité poolée

Les données des 12 premières semaines de traitement par Ilaris dans les études G2305, G2301 et de l'étude d'extension ont été poolées afin d'évaluer le maintien de l'efficacité. Ces données ont montré des améliorations de la réponse ACR pédiatrique adaptée et de ses composantes entre l'inclusion et la semaine 12 similaires à celles observées dans l'étude contrôlée contre placebo (G2305). A la semaine 12, les réponses ACR pédiatriques adaptées 30, 50, 70, 90 et 100 ont été de 70 %, 69 %, 61 %, 49 % et 30 % respectivement, et 28 % des patients avaient une maladie inactive (N = 178).

L'efficacité observée dans les études G2305 et G2301 s'est maintenue dans l'étude d'extension à long terme en ouvert (étude en cours, données disponibles jusqu'à une durée médiane de suivi de 49 semaines). Dans cette étude, 25 patients ayant obtenu une forte réponse ACR pendant au moins 5 mois ont réduit leur dose d'Ilaris à 2 mg/kg toutes les 4 semaines et ont maintenu une réponse ACR 100 pédiatrique tout au long de la période d'administration de la dose réduite (durée médiane de 32 semaines, 8-124 semaines).

Bien que limitées, les données issues des essais cliniques suggèrent que les patients ne répondant pas au tocilizumab ou à l'anakinra pourraient répondre au canakinumab.

AJIs chez les jeunes adultes et MSA

L'efficacité d'Ilaris dans un sous-groupe de jeunes adultes atteints d'AJIs et âgés de 16 à 20 ans était concordante avec l'efficacité observée chez des patients de moins de 16 ans. Selon des données de la littérature, le profil d'efficacité chez les patients atteints de MSA devrait être similaire à celui observé chez les patients atteints d'AJIs.

Arthrite goutteuse

L'efficacité d'Ilaris pour le traitement des crises aiguës d'arthrite goutteuse a été démontrée par deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre un produit actif, réalisées chez des patients présentant des crises d'arthrite goutteuse fréquentes (≥ 3 crises au cours des 12 mois précédents) ne pouvant pas utiliser d'AINS ou de colchicine (en raison d'une contre-indication, d'une intolérance ou d'un manque d'efficacité). Les études ont duré 12 semaines, suivies d'une extension en double aveugle de 12 semaines. Au total, 225 patients ont été traités par Ilaris 150 mg en sous-cutané et 229 patients ont été traités par l'acétonide de triamcinolone (AT) 40 mg en intramusculaire lors de l'inclusion dans l'étude puis en cas de nouvelle crise. Le nombre moyen de crises d'arthrite goutteuse dans les 12 mois précédents était de 6,5. Plus de 85% des patients présentaient une comorbidité, tels que hypertension (60%), diabète (15%), maladie cardiaque ischémique (12%), et insuffisance rénale chronique de stade ≥ 3 (25%). Environ un tiers des patients (76 [33,8%] dans le groupe Ilaris et 84 [36,7%] dans le groupe acétonide de triamcinolone) présentait une incapacité documentée (intolérance, contre-indication, absence de réponse) à utiliser un AINS ou de la colchicine. Un traitement concomitant par THU a été rapporté par 42% des patients à l'entrée dans les études.

Les co-critères principaux d'évaluation étaient les suivants : (i) intensité de la douleur liée à l'arthrite goutteuse (échelle visuelle analogique, EVA) 72 heures après l'administration, et (ii) délai de survenue de la première nouvelle crise d'arthrite goutteuse.

Dans la population totale étudiée, l'intensité de la douleur a été statistiquement significativement plus faible avec Ilaris 150 mg qu'avec l'acétonide de triamcinolone à 72 heures. Ilaris diminue également le risque de crises ultérieures (voir Tableau 4).

Les résultats d'efficacité chez les patients ne pouvant utiliser ni AINS ni colchicine et qui bénéficiaient d'un THU, étaient en échec sous THU ou présentaient une contre-indication au THU (N=101) ont été cohérents avec ceux observés dans la population totale étudiée, avec une différence statistiquement significative *versus* acétonide de triamcinolone dans l'intensité de la douleur à 72 heures (-10,2 mm ; $p=0,0208$) et dans la réduction du risque de crises ultérieures (Risque relatif 0,39 ; $p=0,0047$ à 24 semaines)

Les résultats d'efficacité dans un sous-groupe plus restreint, limité aux utilisateurs de THU (N=62), sont présentés dans le tableau 4. Le traitement par Ilaris a entraîné une diminution de la douleur et a réduit le risque de crises ultérieures chez les patients traités par THU et qui ne pouvaient pas recevoir d'AINS ou de colchicine, bien que la différence observée *versus* acétonide de triamcinolone ait été moins prononcée que dans la population totale étudiée.

Tableau 4 Efficacité dans la population totale étudiée et chez les patients traités par THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine

Critère d'évaluation de l'efficacité	Population totale étudiée ; N=454	Patients sous THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine N=62
Efficacité du traitement des crises d'arthrite goutteuse mesurée à partir de l'intensité de la douleur (EVA) à 72 h		
Différence estimée des moyennes des moindres carrés par rapport à l'acétonide de triamcinolone	-10,7	-3,8
IC	(-15,4 ; -6,0)	(-16,7 ; 9,1)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001*	p=0,2798
Réduction du risque de crises ultérieures d'arthrite goutteuse mesurée à partir du délai de survenue de la première nouvelle crise (24 semaines)		
Risque relatif par rapport à l'acétonide de triamcinolone	0,44	0,71
IC	(0,32 ; 0,60)	(0,29 ; 1,77)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001*	p=0,2337

* indique une valeur de p significative ≤ 0,025

Les résultats de sécurité ont montré une augmentation de l'incidence des événements indésirables pour le canakinumab comparativement à l'acétonide de triamcinolone, avec 66% vs 53% de patients ayant rapporté un événement indésirable et 20% vs 10% de patients ayant rapporté un événement indésirable infectieux sur 24 semaines.

Population âgée

Dans l'ensemble, le profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance d'Illaris chez les patients âgés ≥ 65 ans a été comparable à celui des patients âgés < 65 ans.

Patients sous traitement hypo-uricémiant (THU)

Dans les études cliniques, Ilaris a été administré sans encombre avec un THU. Dans la population totale étudiée, les patients sous THU ont montré une différence sous traitement moins prononcée à la fois de la réduction de la douleur et du risque de crises ultérieures en comparaison aux patients qui n'étaient pas sous THU.

Immunogénicité

Des anticorps contre Ilaris ont été observés chez environ 1,5 %, 3 % et 2 % des patients traités par Ilaris respectivement pour un CAPS, pour une AJIs et pour une arthrite goutteuse. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté. Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'événements indésirables n'a été observée.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament dans les CAPS. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ilaris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) et d'arthrite juvénile idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ilaris dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite goutteuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

CAPS

Absorption

Le pic de concentration sérique (C_{max}) du canakinumab a été atteint environ 7 jours après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg chez des patients adultes atteints de CAPS. La demi-vie terminale moyenne était de 26 jours. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{inf} après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané chez un patient adulte type atteint de CAPS (70 kg) ont été de 15,9 µg/ml et 708 µg*j/ml. La biodisponibilité absolue du canakinumab administré par voie sous-cutanée a été estimée à 66 %. Les paramètres d'exposition (tels que l' ASC et la C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses compris entre 0,30 mg/kg et 10,0 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse ou de 150 mg à 600 mg en injection sous-cutanée. Les valeurs d'exposition prédites à l'état d'équilibre ($C_{min,EE}$, $C_{max,EE}$, $AUC_{,EE,8s}$) après une administration sous-cutanée de 150 mg (ou 2 mg/kg respectivement) toutes les 8 semaines ont été légèrement plus élevées dans la catégorie de poids de 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*j/ml) que dans les catégories de poids strictement inférieures à 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*j/ml) et strictement supérieures à 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*j/ml). Le taux d'accumulation attendu était de 1,3 après 6 mois d'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 8 semaines.

Distribution

Le canakinumab se lie à l'IL-1 bêta sérique. Le volume de distribution (V_{ss}) du canakinumab varie en fonction du poids corporel. Il a été estimé à 6,2 litres chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg.

Élimination

La clairance apparente (CL/F) du canakinumab augmente avec le poids corporel. Elle a été estimée à 0,17 l/j chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg et à 0,11 l/j chez un patient atteint d'AJIs pesant 33 kg. Après prise en compte des différences de poids corporel, aucune différence cliniquement significative des propriétés pharmacocinétiques du canakinumab n'a été observée entre les patients atteints de CAPS et les patients atteints d'AJIs.

Après administration répétée, il n'a été mis en évidence ni une augmentation de la clairance ni une modification au cours du temps des paramètres pharmacocinétiques du canakinumab. Il n'a été observé aucune différence pharmacocinétique liée au sexe ou à l'âge lors de l'ajustement de la dose en fonction du poids.

Population atteinte de la maladie de Still (MSA et AJIs)

La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'AJIs n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'AJIs et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j par kg). Le volume de distribution apparent par kg (V/F par kg) était de 0,14 l/kg.

Après une administration répétée de 4 mg/kg toutes les 4 semaines, le taux d'accumulation du canakinumab était de 1,6 chez les patients atteints d'AJIs. L'état d'équilibre était atteint après 110 jours. La moyenne globale attendue (\pm écart-type) pour la $C_{min,EE}$, $C_{max,EE}$, et l' $ASC_{,EE,4s}$ était respectivement de 14,7 \pm 8,8 µg/ml, 36,5 \pm 14,9 µg/ml et 696,1 \pm 326,5 µg*j/ml.

L'ASCEE, 4s dans chaque groupe d'âge a été de 692, 615, 707 et 742 $\mu\text{g}\cdot\text{j}/\text{ml}$ pour les groupes d'âge respectifs de 2-3, 4-5, 6-11 et 12-19 ans. Après stratification en fonction du poids, une exposition médiane inférieure (30-40%) était observée avec une Cmin EE (11,4 vs 19 $\mu\text{g}/\text{ml}$) et une ASC_{EE} (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{j}/\text{ml}$) pour la catégorie de poids la plus basse (≤ 40 kg) vs la catégorie de poids la plus haute (> 40 kg).

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que les propriétés pharmacocinétiques du canakinumab chez les jeunes adultes atteints d'AJIs âgés de 16 à 20 ans étaient similaires à celles observées chez les patients de moins de 16 ans. Les expositions au canakinumab prévues à l'état d'équilibre à une dose de 4 mg/kg (maximum 300 mg) chez des patients de plus de 20 ans étaient comparables à celle des patients AJIs de moins de 20 ans.

Population atteinte d'arthrite goutteuse

La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'arthrite goutteuse n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'arthrite goutteuse et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j/kg). L'exposition moyenne chez un patient type atteint d'arthrite goutteuse (93 kg) après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané (C_{max} : 10,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et ASC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{j}/\text{ml}$) a été plus faible que chez un patient type atteint de CAPS pesant 70 kg (15,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et 708 $\mu\text{g}\cdot\text{j}/\text{ml}$). Cela est cohérent avec l'augmentation de la CL/F observée avec l'augmentation du poids corporel.

Le taux d'accumulation attendu était de 1,1 après l'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 12 semaines.

Population pédiatrique

Les concentrations maximales de canakinumab ont été atteintes 2 à 7 jours (T_{max}) après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg ou de 2 mg/kg de canakinumab chez des patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus. La demi-vie terminale était comprise dans l'intervalle de 22,9 jours à 25,7 jours, similaire aux paramètres pharmacocinétiques observés chez l'adulte. Etablie à partir de l'analyse modèle pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du canakinumab chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans a été similaire à celle observée chez les patients âgés de 4 ans ou plus. Il a été estimé que le niveau d'absorption sous-cutanée diminuait avec l'âge et apparaissait être plus rapide chez les patients les plus jeunes. En conséquence, le T_{max} était plus précoce (3,6 jours) chez les patients atteints d'AJIs les plus jeunes (2-3 ans) par rapports aux patients atteints d'AJIs les plus âgés (12-19 ans : T_{max} de 6 jours). La biodisponibilité (ASC_{EE}) n'était pas affectée.

Une analyse pharmacocinétique complémentaire a démontré que la pharmacocinétique du canakinumab chez 6 patients pédiatriques atteints de CAPS âgés de moins de 2 ans était similaire à la pharmacocinétique chez les patients âgés de 2-4 ans. Sur la base de l'analyse de modélisation pharmacocinétique de population, les expositions attendues après une dose de 2 mg/kg étaient comparables au sein des groupes CAPS d'âge pédiatrique, mais étaient environ 40% plus faibles chez les patients pédiatriques de très faible poids (par exemple, 10 kg) que chez les patients adultes (dose de 150 mg). Ceci est cohérent avec les observations d'exposition plus élevée dans les groupes de poids corporel plus élevé des patients CAPS.

Les propriétés pharmacocinétiques sont similaires dans les populations pédiatriques atteintes de CAPS et d'AJIs.

Population âgée

Aucune modification des paramètres pharmacocinétiques basée sur la clairance ou le volume de distribution n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes âgés < 65 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de réactivité croisée, de toxicologie en administration répétée, d'immunotoxicité et de toxicité sur la reproduction et le développement menées avec le canakinumab ou avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le canakinumab se liant avec une affinité comparable à l'IL-1 bêta chez l'homme et chez le singe marmoset (*C. jacchus*), sa sécurité d'emploi a été étudiée chez le singe marmoset. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le singe marmoset que ce soit après l'administration de canakinumab deux fois par semaine pendant des durées allant jusqu'à 26 semaines ou dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal effectuée chez des femelles marmosets gestantes. Les concentrations plasmatiques qui ont été bien tolérées chez l'animal sont supérieures d'au moins 42 fois (C_{max}) et 78 fois (C_{avg}) aux concentrations plasmatiques observées chez les patients pédiatriques atteints de CAPS (poids de 10 kg) traités par des doses cliniques de canakinumab allant jusqu'à 8 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Les concentrations plasmatiques qui ont été bien tolérées chez les animaux sont supérieures d'au moins 62 fois (C_{max}) et 104 fois (C_{avg}) aux concentrations plasmatiques observées chez les patients pédiatriques atteints d'AJIs traités par des doses allant jusqu'à 4 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Par ailleurs, dans ces études, il n'a pas été détecté d'anticorps dirigés contre le canakinumab. Il n'a été observé aucune réactivité croisée tissulaire non spécifique lorsque le canakinumab a été appliqué sur des tissus humains sains.

Aucune étude formelle de cancérogenèse avec le canakinumab n'a été réalisée.

Dans une étude de développement embryo-fœtal effectuée chez le singe marmoset, le canakinumab n'a pas révélé de maternotoxicité, ni d'effet embryotoxique ou tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute l'organogenèse.

Aucun effet indésirable n'a été observé suite à l'administration d'un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine lors d'études sur la reproduction et le développement chez la souris. L'anticorps dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'a pas induit d'évènements indésirables sur le développement fœtal ou néonatal lorsqu'il a été administré pendant la fin de la gestation, la mise-bas et l'allaitement (voir rubrique 4.6). La dose élevée utilisée dans ces études était supérieure à la dose la plus efficace en termes d'activité et d'inhibition de l'IL-1 bêta.

Une étude d'immunotoxicologie menée chez la souris avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine a montré que la neutralisation de l'IL-1 bêta n'avait pas d'effets sur les paramètres immunitaires et n'entraînait pas d'altération de la fonction immunitaire chez la souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant et pendant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser plus de 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

150 mg de poudre pour solution injectable dans un flacon (verre de type I) avec bouchon (recouvert de caoutchouc chlorobutyle) et capsule flip-off (aluminium).

Boîte contenant 1 flacon ou conditionnement multiple contenant 4 flacons (4 x 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable est fourni en flacon à usage unique pour utilisation individuelle. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour la reconstitution

En opérant dans des conditions d'aseptie, reconstituer chaque flacon d'Ilaris à température ambiante (habituellement 15°C à 25°C) en injectant lentement 1,0 ml d'eau pour préparations injectables à l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille 18G x 2 pouce (50 mm). Faire tourner doucement le flacon selon un angle d'environ 45° pendant une minute environ et laisser reposer pendant 5 minutes environ. Retourner ensuite doucement le flacon à l'envers dix fois. Eviter, si possible, de toucher le bouchon en caoutchouc avec les doigts. Laisser reposer à température ambiante pendant 15 minutes environ jusqu'à obtention d'une solution limpide à opalescente. Ne pas agiter. Le produit ne doit pas être utilisé en cas de particules dans la solution.

Tapoter le côté du flacon pour éliminer tout le liquide résiduel du bouchon. La solution ne doit pas présenter de particules visibles et doit être limpide à opalescente. La solution doit être incolore ou peut avoir une légère teinte jaune-brunâtre. Si la solution présente clairement une décoloration brune, elle ne doit pas être utilisée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement après reconstitution, la solution doit être conservée à une température comprise entre 2°C et 8°C et utilisée dans les 24 heures après reconstitution.

Instructions pour l'administration

Prélever avec précaution le volume nécessaire en fonction de la dose à administrer (0,2 ml à 1,0 ml) et injecter par voie sous-cutanée à l'aide d'une aiguille 27G x 0,5 pouce (13 mm).

Les sites d'injection suivants sont appropriés : haut de la cuisse, abdomen, haut du bras ou la fesse. Une peau lésée ou des zones qui présentent des ecchymoses ou un rash cutané doivent être évitées. Eviter d'injecter dans du tissu cicatriciel car cela pourrait entraîner une exposition insuffisante à Ilaris.

Elimination

Les patients ou une personne de leur entourage doivent être informés sur la procédure appropriée d'élimination des ampoules, seringues et aiguilles, conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/564/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23 octobre 2009

Date de dernier renouvellement: 19 juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilaris 150 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 150 mg de canakinumab*.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient 150 mg de canakinumab.

* anticorps monoclonal entièrement humain produit sur hybridome murin de cellules Sp2/0 par technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est de couleur blanche.

Le solvant est limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Ilaris est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de 2 ans et plus et pesant au moins 7,5 kg dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant :

- Le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- Le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID),
- Les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU), présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

Maladie de Still

Ilaris est indiqué dans le traitement de la maladie de Still active comprenant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. Ilaris peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Arthrite goutteuse

Ilaris est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Dans les CAPS et la maladie de Still, le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'indication concernée.

Dans l'arthrite goutteuse, le médecin doit être expérimenté dans l'utilisation de substances biologiques et Ilaris doit être administré par un professionnel de la santé.

Après avoir été correctement formés à la technique d'injection et si le médecin le juge appropriée, l'administration d'Ilaris peut être effectuée par les patients eux-mêmes ou un de leur soignant. Le cas échéant un suivi médical peut être mis en place (voir rubrique 6.6).

Posologie

CAPS : adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus

Chez les patients présentant un CAPS, la dose initiale recommandée d'Ilaris est la suivante :

Adultes, adolescents et enfants âgés de 4 ans et plus :

- 150 mg chez les patients pesant strictement plus de 40 kg
- 2 mg/kg chez les patients pesant entre 15 kg et 40 kg
- 4 mg/kg chez les patients pesant entre 7,5 kg et 15 kg

Enfants âgés de 2 à moins de 4 ans :

- 4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg

La dose doit être administrée par injection sous-cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

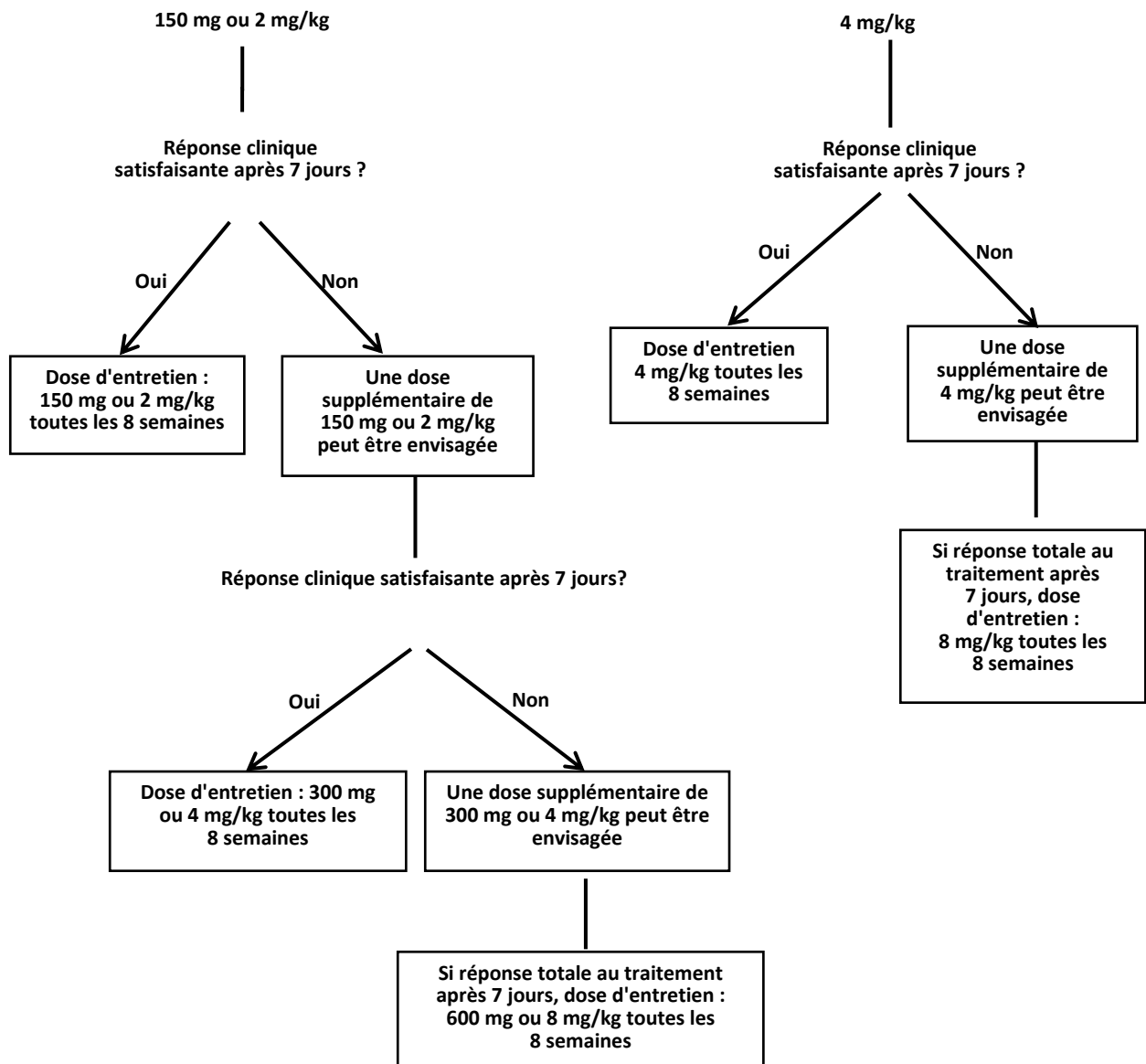
Chez les patients recevant une dose initiale de 150 mg ou de 2 mg/kg, l'administration d'une deuxième dose de 150 mg ou de 2 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée 7 jours après le début du traitement, en l'absence de réponse clinique satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés). Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le schéma posologique augmenté doit être maintenu (300 mg ou 4 mg/kg toutes les 8 semaines). En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après cette augmentation de dose, l'administration d'une troisième dose de 300 mg ou de 4 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 600 mg ou 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé, sur la base d'un jugement clinique individuel.

Chez les patients recevant une dose initiale de 4 mg/kg, l'administration d'une seconde dose de 4 mg/kg d'Ilaris peut être envisagée 7 jours après le début du traitement en l'absence de réponse clinique satisfaisante. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse totale au traitement, le maintien du schéma posologique augmenté à 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé sur la base d'un jugement clinique individuel.

L'expérience clinique est limitée pour des administrations à moins de 4 semaines d'intervalle ou pour des doses supérieures à 600 mg ou à 8 mg/kg.

Adultes et enfants âgés ≥ 4 ans et pesant ≥ 15 kg

**Enfants âgés de 2- < 4 ans ou
enfants âgés ≥ 4 ans et pesant $\geq 7,5$ kg et < 15 kg**



Maladie de Still (MSA et AJIs)

Dans la maladie de Still (MSA et AJIs), la dose recommandée d'Ilaris chez les patients pesant au moins 7,5 kg est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg), administrée par injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique l'intérêt d'une poursuite du traitement par Ilaris devra être reconsidéré par le médecin.

Arthrite goutteuse

La prise en charge de l'hyperuricémie par un traitement hypo-uricémiant (THU) approprié doit être instaurée ou optimisée. Ilaris doit être utilisé à la demande pour traiter les crises d'arthrite goutteuse.

Dans l'arthrite goutteuse, la dose recommandée d'Ilaris chez les patients adultes est de 150 mg administrés par voie sous-cutanée en dose unique au cours d'une crise. Pour obtenir un effet maximum, Ilaris doit être administré dès que possible après le début d'une crise d'arthrite goutteuse.

Les patients qui ne répondent pas au traitement initial ne doivent pas être retraités par Ilaris. Chez les patients qui répondent au traitement et qui ont besoin d'être traités à nouveau, un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant qu'une nouvelle dose d'Ilaris puisse être administrée (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Population pédiatrique

CAPS

La sécurité et l'efficacité d'Ilaris chez les enfants atteints de CAPS âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation concernant la posologie ne peut être donnée.

AJIs

La sécurité et l'efficacité d'Ilaris chez les enfants atteints d'AJIs âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Arthrite goutteuse

L'utilisation d'Ilaris dans la population pédiatrique pour l'indication arthrite goutteuse n'est pas justifiée.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Ilaris n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience clinique chez ces patients est toutefois limitée.

Mode d'administration

Ilaris doit être administré par voie sous-cutanée. Pour des instructions sur l'utilisation et la manipulation de la solution reconstituée, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Infections sévères, évolutives (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Ilaris est associé à une incidence accrue d'infections graves. Par conséquent, une surveillance attentive concernant l'apparition de signes et symptômes évoquant une infection doit être effectuée chez les patients pendant et après le traitement par Ilaris. La prudence s'impose en cas d'administration d'Ilaris à des patients atteints d'infections, ayant des antécédents d'infections récurrentes ou présentant des pathologies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer au risque infectieux.

Traitement des CAPS et de la maladie de Still (MSA et AJIs)

Ilaris ne doit pas être instauré ou continué chez les patients au cours d'une infection évolutive nécessitant une intervention médicale.

Traitement de l'arthrite goutteuse

Ilaris ne doit pas être administré au cours d'une infection évolutive.

L'administration concomitante d'Ilaris avec des antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) n'est pas recommandée, le risque d'infections graves pouvant être majoré (voir rubrique 4.5).

Des cas isolés d'infections inhabituelles ou opportunistes (incluant aspergilloses, infections à mycobactéries atypiques, zona) ont été rapportés au cours du traitement par Ilaris. La relation de causalité entre Ilaris et ces événements ne peut pas être exclue.

Dans les études cliniques, 12% des patients atteints de CAPS ayant eu une IDR (intra dermo réaction), ont montré un résultat positif pendant le traitement par Ilaris, sans signes cliniques de tuberculose latente ou active.

L'augmentation du risque de réactivation de la tuberculose avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) tels qu'Ilaris n'est pas connue. Avant de débiter le traitement, une recherche de tuberculose active ou latente doit être effectuée chez tous les patients. Cette évaluation devra inclure une recherche détaillée des antécédents médicaux, en particulier chez les patients adultes. Des tests de dépistage appropriés (par exemple, test cutané à la tuberculine, test de libération d'interféron gamma ou radiographie thoracique) doivent être réalisés chez tous les patients (les recommandations nationales peuvent être appliquées). Une surveillance attentive des patients concernant les signes et symptômes évoquant une tuberculose doit être effectuée pendant et après le traitement par Ilaris. Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre un avis médical en cas d'apparition de signes ou symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, état subfébrile) au cours du traitement par Ilaris. En cas de conversion d'une IDR négative à une IDR positive, en particulier chez les patients à haut risque, une confirmation par d'autres méthodes de dépistage de la tuberculose doit être envisagée.

Neutropénie et leucopénie

Dans le cadre de l'utilisation de médicaments inhibiteurs de l'IL-1, dont Ilaris, il a été observé des neutropénies (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $<1,5 \times 10^9/l$) et des leucopénies. Les patients présentant une neutropénie ou une leucopénie ne doivent pas être mis sous traitement par Ilaris. Une numération des globules blancs incluant les polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à toute initiation de traitement puis à nouveau 1 à 2 mois après son instauration. Lors de traitements chroniques ou répétés, une évaluation régulière du nombre de globules blancs est également recommandée pendant toute la durée du traitement. L'apparition d'une neutropénie ou d'une leucopénie doit conduire à une surveillance étroite du nombre absolu de globules blancs de même que l'interruption du traitement doit être envisagée.

Pathologies malignes

Des cas de pathologie maligne ont été rapportés chez des patients traités par Ilaris. Le risque de développement de pathologies malignes associé au traitement par un médicament inhibiteur de l'IL-1 est inconnu.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité associées au traitement par Ilaris ont été rapportées. La majorité de ces cas étaient de sévérité moyenne. Au cours du développement clinique d'Ilaris chez plus de 2 300 patients, aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été rapportée. Cependant, le risque de réaction d'hypersensibilité sévère, qui n'est pas rare avec les protéines injectables, ne peut être exclu (voir rubrique 4.3).

Fonction hépatique

Lors des essais cliniques, des cas transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Vaccinations

Il n'existe pas de données disponibles sur le risque de transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant (atténué) chez les patients traités par Ilaris. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par Ilaris, à moins que les bénéfices ne dépassent clairement les risques (voir rubrique 4.5).

Avant l'instauration du traitement par Ilaris il est recommandé que les patients adultes et pédiatriques reçoivent toutes les vaccinations appropriées, y compris le vaccin anti-pneumococcique et le vaccin inactivé contre la grippe (voir rubrique 4.5).

Mutation sur le gène NLRP3 chez les patients atteints de CAPS

L'expérience clinique chez les patients atteints de CAPS sans mutation confirmée du gène NLRP3 est limitée.

Syndrome d'activation macrophagique chez les patients atteints de la maladie de Still

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue mettant en jeu le pronostic vital, qui peut se développer chez les patients atteints de maladies rhumatismales, notamment la maladie de Still. En cas de survenue ou de suspicion d'un SAM, une évaluation et un traitement doivent être initiés dès que possible. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infection ou à l'aggravation de la maladie de Still car ce sont des facteurs déclenchants connus du SAM. Sur la base de l'expérience issue des essais cliniques, Ilaris ne semble pas augmenter l'incidence du SAM chez les patients atteints d' AJs, mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée pour le moment.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interactions entre Ilaris et d'autres médicaments n'a été réalisée.

Une incidence accrue d'infections graves a été observée lors de l'administration d'un médicament inhibiteur de l'IL-1 autre que le canakinumab en association avec des médicaments inhibiteurs du TNF. En raison de la majoration du risque d'infections graves, l'administration d'Ilaris avec des médicaments inhibiteurs du TNF est déconseillée.

L'expression des enzymes hépatiques CYP450 peut être inhibée par les cytokines responsables de la réponse inflammatoire, comme l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta). Dans le cas d'un traitement par un puissant inhibiteur de cytokines, comme le canakinumab, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée. Ce fait revêt une importance clinique pour les substrats des enzymes CYP450 à index thérapeutique étroit, pour lesquels la dose doit être ajustée individuellement. Lors de l'initiation d'un traitement par canakinumab chez les patients traités avec ce type de médicaments, une surveillance thérapeutique des effets ou de la concentration en substance active devra être effectuée et, si nécessaire, la dose individuelle du médicament devra être ajustée.

Il n'existe actuellement aucune donnée de l'impact des vaccins vivants ou de la transmission secondaire d'une infection par ceux-ci chez les patients traités par Ilaris. En conséquence, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant un traitement par Ilaris, sauf si les bénéfices l'emportent nettement sur les risques. Dans le cas où une vaccination par un vaccin vivant s'avérerait nécessaire après la mise en route du traitement par Ilaris, il est recommandé de respecter un délai minimum de 3 mois après la dernière injection d'Ilaris et avant la suivante (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'une étude menée chez des volontaires sains adultes ont démontré qu'une dose unique de 300 mg d'Ilaris n'affectait pas l'induction et la persistance des réponses immunitaires à anticorps après une vaccination antigrippale ou après un vaccin anti-méningococcique à base de protéines glycosylées.

Les résultats d'une étude en ouvert, de 56 semaines menée chez des enfants atteints de CAPS, âgés de 4 ans et moins ont démontré que tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile, ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine

En cas de traitement par Ilaris, les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration.

Grossesse

Les données concernant l'utilisation du canakinumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects (voir rubrique 5.3). Le risque pour le fœtus et/ou la mère est inconnu. Les femmes enceintes ou désirant l'être ne doivent être traitées qu'une fois le rapport bénéfice/risque soigneusement évalué.

Les études chez l'animal montrent que le canakinumab traverse la barrière placentaire et a été détecté chez le fœtus. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme, cependant, le canakinumab est une immunoglobuline de classe G (IgG1), un passage transplacentaire est attendu. Les conséquences cliniques ne sont pas connues. L'administration de vaccins vivants à des nouveau-nés exposés au canakinumab in utero n'est pas recommandée pendant les 16 semaines suivant la dernière injection d'Ilaris administrée à la mère pendant la grossesse. Il doit être demandé aux femmes ayant reçu du canakinumab pendant leur grossesse d'en informer le médecin de leur nouveau-né avant que celui-ci ne soit vacciné.

Allaitement

Le passage du canakinumab dans le lait maternel humain n'est pas connu. La décision d'allaiter pendant le traitement par Ilaris ne doit donc être prise qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Des études menées chez l'animal ont montré qu'un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'avait pas d'effets indésirables sur le développement des souriceaux allaités et que cet anticorps leur était transmis (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Aucune étude formelle des effets potentiels d'Ilaris sur la fertilité humaine n'a été réalisée. Le canakinumab n'a pas eu d'effet sur les paramètres de fertilité des singes mâles marmoset (*C. jacchus*). Un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des souris mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ilaris a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le traitement par Ilaris peut entraîner des étourdissements/vertiges ou une asthénie (voir rubrique 4.8). Les patients qui ressentent de tels symptômes durant le traitement par Ilaris doivent attendre que ceux-ci aient complètement disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Plus de 2 400 sujets, dont environ 380 enfants (âgés de 2 à 17 ans), ont été traités par Ilaris dans le cadre d'études interventionnelles incluant des patients atteints de CAPS, d'AJIs, d'arthrite goutteuse ou présentant d'autres pathologies médiées par l'IL-1 bêta ainsi que des volontaires sains. Des infections graves ont été observées. Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement des infections des voies respiratoires supérieures. La majorité des événements étaient de sévérité légère à moyenne. Aucun impact sur le type ou la fréquence des effets indésirables n'a été observé lors de traitements à long terme.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par Ilaris (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités par Ilaris (voir rubrique 4.4).

CAPS

Au total, 211 patients adultes et enfants présentant un CAPS (incluant FCAS/FCU, MWS et NOMID/CINCA) ont été traités par Ilaris dans le cadre d'essais cliniques. La sécurité d'emploi d'Ilaris comparée à un placebo a été évaluée dans une étude pivotale de phase III qui comprenait une période en ouvert de 8 semaines (partie I), une période randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 24 semaines (partie II) et une période de traitement par Ilaris en ouvert de 16 semaines (partie III). Tous les patients ont été traités par Ilaris par voie sous-cutanée, à la dose de 150 mg ou de 2 mg/kg si leur poids était compris entre 15 kg et 40 kg.

Maladie de Still

Au total, 324 patients atteints d'AJIs âgés de 2 à moins de 20 ans ont reçu Ilaris dans le cadre d'essais cliniques, dont 293 patients âgés de 2 à moins de 16 ans, 21 patients âgés de 16 à moins de 18 ans et 10 patients âgés de 18 à moins de 20 ans. La sécurité d'emploi d'Ilaris comparée à un placebo a été évaluée dans deux études pivotales de phase III (voir rubrique 5.1).

Arthrite goutteuse

Plus de 700 patients atteints d'arthrite goutteuse ont été traités par Ilaris à des doses comprises entre 10 mg et 300 mg dans le cadre d'essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés contre un traitement actif, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Plus de 250 patients ont été traités à la dose recommandée de 150 mg dans le cadre d'essais de phase II et III (voir rubrique 5.1).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés selon le système de classification par organe MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Tableau des effets indésirables chez les patients atteints de CAPS, d'AJIs et d'arthrite goutteuse

Classe de systèmes d'organes MedDRA	CAPS	AJIs	Arthrite goutteuse
Infections et infestations			
Très fréquent	Rhinopharyngite	Pneumonie Gastro-entérite Infection urinaire Infection virale Sinusite Rhinite Pharyngite Angine Rhinopharyngite Infection respiratoire haute	Pneumonie Bronchite Gastro-entérite Infection urinaire Grippe Cellulite Sinusite Infection de l'oreille Pharyngite Rhinopharyngite Infection respiratoire haute
Fréquent	Infection urinaire Infection respiratoire haute Infection virale		
Affections du système nerveux			
Fréquent	Sensations vertigineuses/vertiges		Sensations vertigineuses/vertiges
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent		Douleur abdominale (haute)	
Peu fréquent			Reflux gastro-œsophagien
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Réaction au site d'injection	Réaction au site d'injection	
Fréquent			Réaction au site d'injection
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Très fréquent		Arthralgie	
Fréquent		Douleurs musculo-squelettiques	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fréquent			Fatigue/asthénie
Investigations			
Très fréquent		Diminution de la clairance rénale de la créatinine * Protéinurie # Leucopénie	
Fréquent		Neutropénie	
* sur la base de la clairance estimée de la créatinine, la plupart étaient transitoires # la plupart des cas concernait une protéinurie transitoire par bandelette montrant la présence de trace à 1 +			

Dans un sous-groupe de jeunes adultes atteints d'AJIs et âgés de 16 à 20 ans (n=31), le profil de tolérance d'Ilaris était en accord avec celui observé chez des patients atteints d'AJIs âgés de moins de 16 ans. Sur la base des données de la littérature, le profil de tolérance chez les patients atteints de MSA devrait être similaire à celui observé chez les patients atteints d'AJIs.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Données à long terme et anomalies biologiques chez les patients atteints de CAPS

Durant les essais cliniques menés avec Ilaris chez les patients atteints de CAPS, une augmentation des valeurs moyennes de l'hémoglobine a été observée ainsi qu'une diminution des valeurs moyennes pour les globules blancs, les neutrophiles et les plaquettes.

De rares cas d'élévations des transaminases ont été observés chez des patients atteints de CAPS.

Des élévations légères et asymptomatiques de la bilirubinémie ont été observées chez des patients atteints de CAPS traités par Ilaris, sans élévation concomitante des transaminases.

Lors des études en ouvert à long terme avec escalade de dose, la survenue d'infections (gastroentérite, infection du tractus respiratoire, y compris haute), les vomissements et les étourdissements ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg que dans les groupes avec d'autres doses.

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'AJIs

Hématologie

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de globules blancs (GB) à $\leq 0,8 \times \text{LIN}$ a été rapportée chez 33 patients (16,5 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de $1 \times 10^9/\text{l}$ a été rapportée chez 12 patients (6,0 %).

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une diminution transitoire du nombre de plaquettes ($< \text{LIN}$) a été observée chez 19 patients (9,5 %).

ALAT/ASAT

Dans l'ensemble du programme concernant l'AJIs, une augmentation de l'ALAT et/ou de l'ASAT à plus de 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée chez 19 patients (9,5 %).

Anomalies biologiques chez les patients atteints d'arthrite goutteuse

Hématologie

Une diminution du nombre de globules blancs (GB) à $\leq 0,8 \times$ limite inférieure de la normale (LIN) a été rapportée chez 6,7 % des patients traités par Ilaris *versus* 1,4 % des patients traités par l'acétonide de triamcinolone. Lors des essais comparatifs, une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN) à moins de $1 \times 10^9/\text{l}$ a été rapportée chez 2 % des patients. Des cas isolés de NAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ont également été observés (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques contrôlés contre un produit actif menés chez des patients atteints d'arthrite goutteuse, une diminution légère ($< \text{LIN}$ et $> 75 \times 10^9/\text{l}$) et transitoire du nombre de plaquettes a été observée à une incidence plus élevée (12,7 %) avec Ilaris *versus* le comparateur (7,7 %).

Acide urique

Dans les essais comparatifs menés dans l'arthrite goutteuse, des augmentations du taux d'acide urique (0,7 mg/dl à 12 semaines et 0,5 mg/dl à 24 semaines) ont été observées après le traitement par Ilaris. Dans une autre étude, parmi les patients initialement placés sous THU, aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée. Aucune augmentation de l'acide urique n'a été observée dans les essais cliniques menés dans des populations de patients non atteints d'arthrite goutteuse (voir rubrique 5.1).

ALAT/ASAT

Des augmentations de la moyenne et de la médiane de l'alanine aminotransférase (ALAT), respectivement de 3,0 U/l et 2,0 U/l, et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), respectivement de 2,7 U/l et 2,0 U/l, entre le début et la fin de l'étude ont été observées dans les groupes traités par Ilaris *versus* le(s) groupe(s) traité(s) par l'acétonide de triamcinolone ; cependant l'incidence des modifications cliniquement significatives (≥ 3 x limite supérieure de la normale (LSN)) a été plus élevée chez les patients traités par l'acétonide de triamcinolone (2,5 % pour l'ASAT comme pour l'ALAT) que chez les patients traités par Ilaris (1,6 % pour l'ALAT et 0,8 % pour l'ASAT).

Triglycérides

Dans les essais contrôlés versus comparateur actif menés dans l'arthrite goutteuse, il y a eu une augmentation moyenne des triglycérides de +33,5 mg/dl chez les patients traités par Ilaris *versus* une diminution modeste de -3,1 mg/dl avec l'acétonide de triamcinolone. Le taux de patients avec une augmentation des triglycérides > 5 x limite supérieure de la normale (LSN) a été de 2,4 % avec Ilaris et de 0,7 % avec l'acétonide de triamcinolone. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Population pédiatrique

80 patients pédiatriques présentant un CAPS (âgés de 2 à 17 ans) ont été inclus dans les études. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil de sécurité et de tolérance d'Ilaris dans la population pédiatrique comparativement à la population générale présentant un CAPS (composée de patients adultes et d'enfants, N = 211), y compris concernant la fréquence et la sévérité des épisodes infectieux. Les infections les plus fréquemment rapportées ont été les infections respiratoires hautes.

En outre, 6 patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans ont été évalués dans une petite étude clinique en ouvert. Le profil de sécurité d'Ilaris était similaire à celui observé chez les patients âgés de 2 ans et plus.

Population âgée

Il n'y a pas de différence significative du profil de sécurité d'emploi chez les patients âgés ≥ 65 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les cas rapportés de surdosage sont limités. Dans les études cliniques précoces, des patients ainsi que des volontaires sains ont reçu des doses allant jusqu'à 10 mg/kg, administrées par voie intra-veineuse ou sous-cutanée, sans signe de toxicité aiguë.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance visant à mettre en évidence tout signe ou symptôme d'effets indésirables qui nécessiteraient l'instauration immédiate d'un traitement symptomatique adapté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs des interleukines, Code ATC : L04AC08

Mécanisme d'action

Le canakinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) humaine d'isotype IgG1/ κ . Le canakinumab se lie avec une haute affinité à l'IL-1 bêta humaine et neutralise son activité biologique en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL-1, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL-1 bêta et la synthèse de médiateurs inflammatoires.

Effets pharmacodynamiques

CAPS

Lors des études cliniques, il a été observé chez les patients atteints de CAPS qui présentaient une surproduction non contrôlée de l'IL-1 bêta, une réponse rapide au traitement par le canakinumab ;, des paramètres biologiques comme une élévation du taux de protéine C réactive (CRP) et de protéine amyloïde sérique A (SAA), un nombre élevé de neutrophiles et de plaquettes et une hyperleucocytose s'étant rapidement normalisés.

Maladie de Still (MSA et AJIs)

La maladie de Still de l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique systémique sont des maladies auto-inflammatoires sévères, médiées par l'immunité innée par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires, dont l'une des principales est l'IL-1-bêta.

Les manifestations habituelles de la MSA et de l'AJIs comprennent notamment de la fièvre, des éruptions, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, une polysérosite et une arthrite. Le traitement par le canakinumab entraîne une amélioration rapide et prolongée des manifestations aussi bien articulaires que systémiques de l'AJIs, avec une réduction significative du nombre d'articulations inflammatoires, la résolution rapide de la fièvre et une réduction des marqueurs biologiques de la phase aiguë de l'inflammation chez la majorité des patients (voir Efficacité et sécurité clinique).

Arthrite goutteuse

La crise d'arthrite goutteuse est déclenchée par la présence de cristaux d'acide urique (urate monosodique monohydraté) dans l'articulation et les tissus voisins, ce qui entraîne la production par les macrophages résidents d'IL-1 bêta via le complexe « inflammasome NALP3 ». L'activation des macrophages et la surproduction concomitante d'IL-1 bêta entraînent une réponse inflammatoire aiguë douloureuse. D'autres activateurs du système immunitaire inné, tels que les agonistes endogènes des récepteurs toll-like, peuvent contribuer à l'activation de la transcription du gène de l'IL-1 bêta, déclenchant alors une crise d'arthrite goutteuse. Après le traitement par le canakinumab, les marqueurs inflammatoires CRP ou SAA et les signes d'inflammation aiguë (par exemple, douleurs, gonflement, rougeur) dans l'articulation affectée disparaissent rapidement.

Efficacité et sécurité cliniques

CAPS

L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'Ilaris ont été démontrées chez des patients atteints de CAPS qui présentaient des niveaux variables de sévérité de la maladie et différents phénotypes (incluant FCAS/FCU, MWS et NOMID/CINCA). Seuls les patients avec une mutation NLRP3 confirmée ont été inclus dans l'étude pivotale.

Dans l'étude de phase I/II, le délai d'action du traitement par Ilaris a été rapide, avec la disparition ou une amélioration clinique significative des symptômes dans les 24 heures suivant l'administration. L'augmentation des paramètres biologiques comme les taux de CRP et de SAA, de neutrophiles et de plaquettes s'est rapidement normalisée en quelques jours après l'injection d'Ilaris.

L'étude pivotale était une étude multicentrique de 48 semaines différenciée en trois phases, une période en ouvert de 8 semaines (partie I), une période randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 24 semaines (partie II) et une période en ouvert de 16 semaines (partie III). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'utilisation et la tolérance d'Ilaris (150 mg ou 2 mg/kg toutes les 8 semaines) chez les patients atteints de CAPS.

- Partie I : une réponse totale au traitement par Ilaris à la fois clinique et sur les biomarqueurs (définie par un critère composite associant l'évaluation globale de la maladie auto-inflammatoire par le médecin, des lésions cutanées inférieure ou égale au score minimal et des taux de CRP ou SAA < 10 mg/litre) a été observée chez 97 % des patients et est apparue dans les 7 jours suivant le début du traitement. Des améliorations significatives de l'évaluation clinique de l'activité de la maladie auto-inflammatoire par le médecin ont été observées : évaluation globale de l'activité de la maladie auto-inflammatoire, évaluation des lésions cutanées (éruptions urticariennes), arthralgies, myalgies, céphalées/migraine, conjonctivite, fatigue/malaise, évaluation des autres symptômes associés et évaluation des symptômes par le patient.
- Partie II : durant cette phase de l'étude pivotale, le critère principal était défini comme le pourcentage de patients présentant une rechute/poussée de la maladie : aucun (0%) des patients randomisés sous Ilaris n'a fait de poussées en comparaison avec le pourcentage de 81 % des patients randomisés sous placebo.
- Partie III : chez les patients sous placebo dans la partie II qui avaient présenté des poussées, les réponses cliniques et biologiques ont été restaurées et maintenues après l'administration d'Ilaris durant la phase d'extension en ouvert.

Tableau 2. Tableau résumé de l'efficacité durant l'étude pivotale de phase III contrôlée contre placebo (partie II)

Période contrôlée contre placebo (partie II) de l'étude pivotale de phase III			
	Ilaris N = 15 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	Valeur <i>P</i>
Critère principal (poussées)			
Pourcentage de patients ayant présenté une poussée de la maladie dans la partie II	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
Marqueurs inflammatoires*			
Protéine C réactive, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Serum Amyloïde A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modification moyenne (médiane) depuis le début de la partie II			

Deux études de phase III à long terme, non contrôlées, en ouvert, ont été réalisées. L'une d'elles était une étude de sécurité, de tolérance et d'efficacité du canakinumab chez des patients atteints de CAPS. La durée totale de traitement a été comprise entre 6 mois et 2 ans. L'autre étude était une étude en ouvert destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du canakinumab chez des patients japonais atteints de CAPS pendant 24 semaines, avec une phase d'extension allant jusqu'à 48 semaines. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients sans rechute à la semaine 24, y compris les patients chez qui la dose avait été augmentée.

Dans l'analyse d'efficacité poolée de ces deux études, 65,6 % des patients n'ayant pas été préalablement traités par le canakinumab ont obtenu une réponse complète avec la dose de 150 mg ou 2 mg/kg, tandis que 85,2 % des patients obtenaient une réponse complète quelle que soit la dose.

Parmi les patients traités par la dose de 600 mg ou 8 mg/kg (voire plus), 43,8 % ont obtenu une réponse complète. Une réponse complète a été observée moins fréquemment chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans (57,1 %) que chez les enfants plus âgés et les adultes. Parmi les patients ayant obtenu une réponse complète, 89,3 % ont maintenu la réponse sans présenter de rechute.

L'expérience chez les patients ayant obtenu une réponse complète après escalade de dose jusqu'à 600 mg (8 mg/kg) toutes les 8 semaines suggère qu'une dose plus forte pourrait être bénéfique chez les patients n'obtenant pas de réponse complète ou ne maintenant pas la réponse complète aux doses recommandées (dose de 150 mg ou 2 mg/kg chez les patients pesant ≥ 15 kg et ≤ 40 kg). La dose a été plus souvent augmentée chez les patients âgés de 2 à moins de 4 ans et chez les patients présentant des symptômes de NOMID/CINCA comparativement aux patients atteints de FCAS ou de MWS.

Population pédiatrique

Au total, 80 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans (dont la moitié environ ont été traités avec une posologie adaptée en fonction du poids) ont été inclus dans les études CAPS avec Ilaris. Globalement, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative du profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance d'Ilaris chez les patients pédiatriques comparativement à celui observé dans la population générale atteinte de CAPS. La majorité des patients pédiatriques ont obtenu une amélioration des symptômes cliniques et des marqueurs objectifs de l'inflammation (par exemple, SAA et CRP).

Une étude de 56 semaines, en ouvert, a été menée pour évaluer l'efficacité, la sécurité et le profil de tolérance d'Ilaris chez des enfants atteints de CAPS, âgés de 4 ans et moins. Dix-sept patients (dont 6 patients âgés de moins de 2 ans) ont été évalués, après utilisation de doses initiales en fonction de leur poids de 2-8 mg/kg. Cette étude a également évalué l'effet du canakinumab sur le développement des anticorps après des vaccinations infantiles recommandées. Aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de moins de 2 ans et les patients âgés de 2 ans et plus. Tous les patients ayant reçu des vaccins non vivants recommandés par le calendrier vaccinal infantile (N=7), ont développé des niveaux d'anticorps protecteurs.

Maladie de Still

AJIs

L'efficacité d'Ilaris dans le traitement de l'AJIs active a été évaluée dans deux études pivotales (G2305 et G2301). Les patients inclus étaient âgés de 2 à moins de 20 ans (âge moyen de 8,5 ans et durée moyenne de la maladie de 3,5 ans lors de l'inclusion) et étaient atteints de maladie active, définie comme au moins 2 articulations présentant une arthrite active, de la fièvre et un taux de CRP élevé.

Etude G2305

L'étude G2305 était une étude de 4 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité à court terme d'Ilaris chez 84 patients randomisés pour recevoir une dose unique de 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) d'Ilaris ou un placebo. L'objectif principal était la proportion de patients ayant obtenu au jour 15 une amélioration d'au moins 30 % des critères de réponse pédiatrique de l'American College of Rheumatology (ACR) adaptés pour inclure l'absence de fièvre. Le traitement par Ilaris a amélioré tous les scores de réponse ACR pédiatrique *versus* placebo aux jours 15 et 29 (Tableau 3).

Tableau 3 Réponse ACR pédiatrique et statut de la maladie aux jours 15 et 29

	Jour 15		Jour 29	
	Ilaris N = 43	Placebo N = 41	Ilaris N = 43	Placebo N = 41
ACR 30	84 %	10 %	81 %	10 %
ACR 50	67 %	5 %	79 %	5 %
ACR 70	61 %	2 %	67 %	2 %
ACR 90	42 %	0 %	47 %	2 %
ACR 100	33 %	0 %	33 %	2 %
Maladie inactive	33 %	0 %	30 %	0 %
La différence entre les traitements pour tous les scores ACR était significative ($p \leq 0,0001$)				

Les résultats pour les différentes composantes de la réponse ACR pédiatrique adaptée, incluant les composantes systémiques et articulaires, étaient cohérents avec les résultats de la réponse ACR globale. Au jour 15, la modification médiane du nombre d'articulations avec arthrite active et limitation de la mobilité par rapport à l'inclusion a été respectivement de -67 % et -73 % avec Ilaris (N = 43) *versus* une modification médiane respectivement de 0 % et 0 % avec le placebo (N = 41). La modification moyenne du score de douleur (échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm) au jour 15 a été de -50,0 mm avec Ilaris (N = 43) *versus* +4,5 mm avec le placebo (N = 25). La modification moyenne du score de douleur chez les patients traités par Ilaris au jour 29 était cohérente avec les résultats précédents.

Etude G2301

L'étude G2301 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de prévention des poussées par Ilaris. L'étude était composée de deux parties, avec deux critères principaux d'évaluation indépendants (succès de la réduction des doses de corticoïdes et délai de survenue d'une poussée). Dans la partie I (en ouvert), 177 patients ont été inclus et ont reçu 4 mg/kg (jusqu'à 300 mg) d'Ilaris administrés toutes les 4 semaines jusqu'à 32 semaines. Les patients de la partie II (en double aveugle) ont reçu soit Ilaris 4 mg/kg soit un placebo toutes les 4 semaines jusqu'à la survenue de 37 poussées.

Réduction progressive de la dose de corticoïdes :

Sur les 128 patients inclus au total dans la partie I qui recevaient des corticoïdes, 92 ont tenté une réduction progressive des corticoïdes. Cinquante-sept (62 %) des 92 patients ayant tenté une réduction progressive ont réussi à réduire leur dose de corticoïdes et 42 (46 %) ont arrêté les corticoïdes.

Délai de survenue d'une poussée :

Les patients traités par Ilaris dans la partie II ont obtenu une réduction de 64 % du risque de survenue d'une poussée par rapport aux patients du groupe placebo (risque relatif de 0,36 ; IC à 95 % : 0,17 à 0,75 ; $p = 0,0032$). Soixante-trois des 100 patients inclus dans la partie II, qu'ils aient été randomisés pour recevoir le placebo ou le canakinumab, n'ont pas présenté de poussée au cours de la période d'observation (jusqu'à 80 semaines au maximum).

Résultats relatifs à la santé et à la qualité de vie dans les études G2305 et G2301

Le traitement par Ilaris a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes des capacités physiques et de la qualité de vie des patients. Dans l'étude G2305, l'amélioration moyenne des scores du questionnaire d'évaluation de la santé de l'enfant (Childhood Health Assessment Questionnaire) a été de 0,69 avec Ilaris *versus* placebo, ce qui représente 3,6 fois la différence minimale cliniquement pertinente de 0,19 ($p = 0,0002$). L'amélioration médiane entre l'inclusion et la fin de la partie I de l'étude G2301 a été de 0,88 (79 %). Des améliorations statistiquement significatives des scores du questionnaire sur la santé de l'enfant (Child Health Questionnaire-PF50) ont été rapportées avec Ilaris *versus* placebo dans l'étude G2305 (bien-être physique, $p = 0,0012$; bien-être psychosocial, $p = 0,0017$).

Analyse d'efficacité poolée

Les données des 12 premières semaines de traitement par Ilaris dans les études G2305, G2301 et de l'étude d'extension ont été poolées afin d'évaluer le maintien de l'efficacité. Ces données ont montré des améliorations de la réponse ACR pédiatrique adaptée et de ses composantes entre l'inclusion et la semaine 12 similaires à celles observées dans l'étude contrôlée contre placebo (G2305). A la semaine 12, les réponses ACR pédiatriques adaptées 30, 50, 70, 90 et 100 ont été de 70 %, 69 %, 61 %, 49 % et 30 % respectivement, et 28 % des patients avaient une maladie inactive (N = 178).

L'efficacité observée dans les études G2305 et G2301 s'est maintenue dans l'étude d'extension à long terme en ouvert (étude en cours, données disponibles jusqu'à une durée médiane de suivi de 49 semaines). Dans cette étude, 25 patients ayant obtenu une forte réponse ACR pendant au moins 5 mois ont réduit leur dose d'Ilaris à 2 mg/kg toutes les 4 semaines et ont maintenu une réponse ACR 100 pédiatrique tout au long de la période d'administration de la dose réduite (durée médiane de 32 semaines, 8-124 semaines).

Bien que limitées, les données issues des essais cliniques suggèrent que les patients ne répondant pas au tocilizumab ou à l'anakinra pourraient répondre au canakinumab.

AJIs chez les jeunes adultes et MSA

L'efficacité d'Ilaris dans un sous-groupe de jeunes adultes atteints d'AJIs et âgés de 16 à 20 ans était concordante avec l'efficacité observée chez des patients de moins de 16 ans. Selon des données de la littérature, le profil d'efficacité chez les patients atteints de MSA devrait être similaire à celui observé chez les patients atteints d'AJIs.

Arthrite goutteuse

L'efficacité d'Ilaris pour le traitement des crises aiguës d'arthrite goutteuse a été démontrée par deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre un produit actif, réalisées chez des patients présentant des crises d'arthrite goutteuse fréquentes (≥ 3 crises au cours des 12 mois précédents) ne pouvant pas utiliser d'AINS ou de colchicine (en raison d'une contre-indication, d'une intolérance ou d'un manque d'efficacité). Les études ont duré 12 semaines, suivies d'une extension en double aveugle de 12 semaines. Au total, 225 patients ont été traités par Ilaris 150 mg en sous-cutané et 229 patients ont été traités par l'acétonide de triamcinolone (AT) 40 mg en intramusculaire lors de l'inclusion dans l'étude puis en cas de nouvelle crise. Le nombre moyen de crises d'arthrite goutteuse dans les 12 mois précédents était de 6,5. Plus de 85% des patients présentaient une comorbidité, tels que hypertension (60%), diabète (15%), maladie cardiaque ischémique (12%), et insuffisance rénale chronique de stade ≥ 3 (25%). Environ un tiers des patients (76 [33,8%] dans le groupe Ilaris et 84 [36,7%] dans le groupe acétonide de triamcinolone) présentait une incapacité documentée (intolérance, contre-indication, absence de réponse) à utiliser un AINS ou de la colchicine. Un traitement concomitant par THU a été rapporté par 42% des patients à l'entrée dans les études.

Les co-critères principaux d'évaluation étaient les suivants : (i) intensité de la douleur liée à l'arthrite goutteuse (échelle visuelle analogique, EVA) 72 heures après l'administration, et (ii) délai de survenue de la première nouvelle crise d'arthrite goutteuse.

Dans la population totale étudiée, l'intensité de la douleur a été statistiquement significativement plus faible avec Ilaris 150 mg qu'avec l'acétonide de triamcinolone à 72 heures. Ilaris diminue également le risque de crises ultérieures (voir Tableau 4).

Les résultats d'efficacité chez les patients ne pouvant utiliser ni AINS ni colchicine et qui bénéficiaient d'un THU, étaient en échec sous THU ou présentaient une contre-indication au THU (N=101) ont été cohérents avec ceux observés dans la population totale étudiée, avec une différence statistiquement significative *versus* acétonide de triamcinolone dans l'intensité de la douleur à 72 heures (-10,2 mm ; $p=0,0208$) et dans la réduction du risque de crises ultérieures (Risque relatif 0,39 ; $p=0,0047$ à 24 semaines)

Les résultats d'efficacité dans un sous-groupe plus restreint, limité aux utilisateurs de THU (N=62), sont présentés dans le tableau 4. Le traitement par Ilaris a entraîné une diminution de la douleur et a réduit le risque de crises ultérieures chez les patients traités par THU et qui ne pouvaient pas recevoir d'AINS ou de colchicine, bien que la différence observée *versus* acétonide de triamcinolone ait été moins prononcée que dans la population totale étudiée.

Tableau 4 Efficacité dans la population totale étudiée et chez les patients traités par THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine

Critère d'évaluation de l'efficacité	Population totale étudiée ; N=454	Patients sous THU ne pouvant pas utiliser d'AINS et de colchicine N=62
Efficacité du traitement des crises d'arthrite goutteuse mesurée à partir de l'intensité de la douleur (EVA) à 72 h		
Différence estimée des moyennes des moindres carrés par rapport à l'acétonide de triamcinolone	-10,7	-3,8
IC	(-15,4 ; -6,0)	(-16,7 ; 9,1)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001*	p=0,2798
Réduction du risque de crises ultérieures d'arthrite goutteuse mesurée à partir du délai de survenue de la première nouvelle crise (24 semaines)		
Risque relatif par rapport à l'acétonide de triamcinolone	0,44	0,71
IC	(0,32 ; 0,60)	(0,29 ; 1,77)
Valeur de p, unilatérale	p < 0,0001*	p=0,2337
* indique une valeur de p significative ≤ 0,025		

Les résultats de sécurité ont montré une augmentation de l'incidence des événements indésirables pour le canakinumab comparativement à l'acétonide de triamcinolone, avec 66% *vs* 53% de patients ayant rapporté un événement indésirable et 20% *vs* 10% de patients ayant rapporté un événement indésirable infectieux sur 24 semaines.

Population âgée

Dans l'ensemble, le profil d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance d'Illaris chez les patients âgés ≥ 65 ans a été comparable à celui des patients âgés < 65 ans.

Patients sous traitement hypo-uricémiant (THU)

Dans les études cliniques, Ilaris a été administré sans encombre avec un THU. Dans la population totale étudiée, les patients sous THU ont montré une différence sous traitement moins prononcée à la fois de la réduction de la douleur et du risque de crises ultérieures en comparaison aux patients qui n'étaient pas sous THU.

Immunogénicité

Des anticorps contre Ilaris ont été observés chez environ 1,5 %, 3 % et 2 % des patients traités par Ilaris respectivement pour un CAPS, pour une AJs et pour une arthrite goutteuse. Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté. Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'événements indésirables n'a été observée.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament dans les CAPS. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ilaris dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteints de syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) et d'arthrite juvénile idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ilaris dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite goutteuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

CAPS

Absorption

Le pic de concentration sérique (C_{max}) du canakinumab a été atteint environ 7 jours après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg chez des patients adultes atteints de CAPS. La demi-vie terminale moyenne était de 26 jours. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{inf} après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané chez un patient adulte type atteint de CAPS (70 kg) ont été de 15,9 µg/ml et 708 µg*j/ml. La biodisponibilité absolue du canakinumab administré par voie sous-cutanée a été estimée à 66 %. Les paramètres d'exposition (tels que l' ASC et la C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses compris entre 0,30 mg/kg et 10,0 mg/kg administrées en perfusion intraveineuse ou de 150 mg à 600 mg en injection sous-cutanée. Les valeurs d'exposition prédites à l'état d'équilibre ($C_{min,EE}$, $C_{max,EE}$, $AUC_{,EE,8s}$) après une administration sous-cutanée de 150 mg (ou 2 mg/kg respectivement) toutes les 8 semaines ont été légèrement plus élevées dans la catégorie de poids de 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*j/ml) que dans les catégories de poids strictement inférieures à 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*j/ml) et strictement supérieures à 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*j/ml). Le taux d'accumulation attendu était de 1,3 après 6 mois d'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 8 semaines.

Distribution

Le canakinumab se lie à l'IL-1 bêta sérique. Le volume de distribution (V_{ss}) du canakinumab varie en fonction du poids corporel. Il a été estimé à 6,2 litres chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg.

Elimination

La clairance apparente (CL/F) du canakinumab augmente avec le poids corporel. Elle a été estimée à 0,17 l/j chez un patient atteint de CAPS pesant 70 kg et à 0,11 l/j chez un patient atteint d'AJIs pesant 33 kg. Après prise en compte des différences de poids corporel, aucune différence cliniquement significative des propriétés pharmacocinétiques du canakinumab n'a été observée entre les patients atteints de CAPS et les patients atteints d'AJIs.

Après administration répétée, il n'a été mis en évidence ni une augmentation de la clairance ni une modification au cours du temps des paramètres pharmacocinétiques du canakinumab. Il n'a été observé aucune différence pharmacocinétique liée au sexe ou à l'âge lors de l'ajustement de la dose en fonction du poids.

Population atteinte de la maladie de Still (MSA et AJIs)

La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'AJIs n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'AJIs et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j par kg). Le volume de distribution apparent par kg (V/F par kg) était de 0,14 l/kg.

Après une administration répétée de 4 mg/kg toutes les 4 semaines, le taux d'accumulation du canakinumab était de 1,6 chez les patients atteints d'AJIs. L'état d'équilibre était atteint après 110 jours. La moyenne globale attendue (\pm écart-type) pour la $C_{min,EE}$, $C_{max,EE}$, et l' $ASC_{,EE,4s}$ était respectivement de 14,7 \pm 8,8 µg/ml, 36,5 \pm 14,9 µg/ml et 696,1 \pm 326,5 µg*j/ml.

L'ASCEE, 4s dans chaque groupe d'âge a été de 692, 615, 707 et 742 $\mu\text{g}\cdot\text{j}/\text{ml}$ pour les groupes d'âge respectifs de 2-3, 4-5, 6-11 et 12-19 ans. Après stratification en fonction du poids, une exposition médiane inférieure (30-40%) était observée avec une Cmin EE (11,4 vs 19 $\mu\text{g}/\text{ml}$) et une ASC_{EE} (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{j}/\text{ml}$) pour la catégorie de poids la plus basse (≤ 40 kg) vs la catégorie de poids la plus haute (> 40 kg).

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que les propriétés pharmacocinétiques du canakinumab chez les jeunes adultes atteints d'AJIs âgés de 16 à 20 ans étaient similaires à celles observées chez les patients de moins de 16 ans. Les expositions au canakinumab prévues à l'état d'équilibre à une dose de 4 mg/kg (maximum 300 mg) chez des patients de plus de 20 ans étaient comparables à celle des patients AJIs de moins de 20 ans.

Population atteinte d'arthrite goutteuse

La biodisponibilité du canakinumab chez les patients atteints d'arthrite goutteuse n'a pas été spécifiquement déterminée. La clairance apparente par kg de poids corporel (CL/F par kg) était comparable dans la population atteinte d'arthrite goutteuse et la population atteinte de CAPS (0,004 l/j/kg). L'exposition moyenne chez un patient type atteint d'arthrite goutteuse (93 kg) après l'administration d'une dose unique de 150 mg en sous-cutané (C_{max} : 10,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et ASC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{j}/\text{ml}$) a été plus faible que chez un patient type atteint de CAPS pesant 70 kg (15,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et 708 $\mu\text{g}\cdot\text{j}/\text{ml}$). Cela est cohérent avec l'augmentation de la CL/F observée avec l'augmentation du poids corporel.

Le taux d'accumulation attendu était de 1,1 après l'administration sous-cutanée de 150 mg de canakinumab toutes les 12 semaines.

Population pédiatrique

Les concentrations maximales de canakinumab ont été atteintes 2 à 7 jours (T_{max}) après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 150 mg ou de 2 mg/kg de canakinumab chez des patients pédiatriques âgés de 4 ans et plus. La demi-vie terminale était comprise dans l'intervalle de 22,9 jours à 25,7 jours, similaire aux paramètres pharmacocinétiques observés chez l'adulte. Etablie à partir de l'analyse modèle pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du canakinumab chez les enfants âgés de 2 à moins de 4 ans a été similaire à celle observée chez les patients âgés de 4 ans ou plus. Il a été estimé que le niveau d'absorption sous-cutanée diminuait avec l'âge et apparaissait être plus rapide chez les patients les plus jeunes. En conséquence, le T_{max} était plus précoce (3,6 jours) chez les patients atteints d'AJIs les plus jeunes (2-3 ans) par rapports aux patients atteints d'AJIs les plus âgés (12-19 ans : T_{max} de 6 jours). La biodisponibilité (ASC_{EE}) n'était pas affectée.

Une analyse pharmacocinétique complémentaire a démontré que la pharmacocinétique du canakinumab chez 6 patients pédiatriques atteints de CAPS âgés de moins de 2 ans était similaire à la pharmacocinétique chez les patients âgés de 2-4 ans. Sur la base de l'analyse de modélisation pharmacocinétique de population, les expositions attendues après une dose de 2 mg/kg étaient comparables au sein des groupes CAPS d'âge pédiatrique, mais étaient environ 40% plus faibles chez les patients pédiatriques de très faible poids (par exemple, 10 kg) que chez les patients adultes (dose de 150 mg). Ceci est cohérent avec les observations d'exposition plus élevée dans les groupes de poids corporel plus élevé des patients CAPS.

Les propriétés pharmacocinétiques sont similaires dans les populations pédiatriques atteintes de CAPS et d'AJIs.

Population âgée

Aucune modification des paramètres pharmacocinétiques basée sur la clairance ou le volume de distribution n'a été observée entre les patients âgés et les patients adultes âgés < 65 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de réactivité croisée, de toxicologie en administration répétée, d'immunotoxicité et de toxicité sur la reproduction et le développement menées avec le canakinumab ou avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le canakinumab se liant avec une affinité comparable à l'IL-1 bêta chez l'homme et chez le singe marmoset (*C. jacchus*), sa sécurité d'emploi a été étudiée chez le singe marmoset. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le singe marmoset que ce soit après l'administration de canakinumab deux fois par semaine pendant des durées allant jusqu'à 26 semaines ou dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal effectuée chez des femelles marmosets gestantes. Les concentrations plasmatiques qui ont été bien tolérées chez l'animal sont supérieures d'au moins 42 fois (C_{max}) et 78 fois (C_{avg}) aux concentrations plasmatiques observées chez les patients pédiatriques atteints de CAPS (poids de 10 kg) traités par des doses cliniques de canakinumab allant jusqu'à 8 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Les concentrations plasmatiques qui ont été bien tolérées chez les animaux sont supérieures d'au moins 62 fois (C_{max}) et 104 fois (C_{avg}) aux concentrations plasmatiques observées chez les patients pédiatriques atteints d'AJIs traités par des doses allant jusqu'à 4 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Par ailleurs, dans ces études, il n'a pas été détecté d'anticorps dirigés contre le canakinumab. Il n'a été observé aucune réactivité croisée tissulaire non spécifique lorsque le canakinumab a été appliqué sur des tissus humains sains.

Aucune étude formelle de cancérogenèse avec le canakinumab n'a été réalisée.

Dans une étude de développement embryo-fœtal effectuée chez le singe marmoset, le canakinumab n'a pas révélé de maternotoxicité, ni d'effet embryotoxique ou tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute l'organogenèse.

Aucun effet indésirable n'a été observé suite à l'administration d'un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine lors d'études sur la reproduction et le développement chez la souris. L'anticorps dirigé contre l'IL-1 bêta murine n'a pas induit d'évènements indésirables sur le développement fœtal ou néonatal lorsqu'il a été administré pendant la fin de la gestation, la mise-bas et l'allaitement (voir rubrique 4.6). La dose élevée utilisée dans ces études était supérieure à la dose la plus efficace en termes d'activité et d'inhibition de l'IL-1 bêta.

Une étude d'immunotoxicologie menée chez la souris avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-1 bêta murine a montré que la neutralisation de l'IL-1 bêta n'avait pas d'effets sur les paramètres immunitaires et n'entraînait pas d'altération de la fonction immunitaire chez la souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre pour solution injectable :

Saccharose

Histidine

Chlorhydrate d'histidine monohydraté

Polysorbate 80

Solvant :

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant et pendant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser plus de 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : 150 mg de poudre pour solution injectable en flacon de 6 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (recouvert de caoutchouc chlorobutyle) et capsule flip-off (aluminium/disque plastique).
Solvant : 5 ml d'eau pour préparations injectables en flacon de 6 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (recouvert de caoutchouc chlorobutyle) et capsule amovible (aluminium/disque plastique).

Un kit d'injection Ilaris contient un flacon de poudre pour solution injectable, un flacon de solvant, une seringue de 1 ml pour l'injection, une aiguille de sécurité, 2 adaptateurs pour flacon et 4 tampons imbibés d'alcool.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ilaris 150 mg poudre et solvant pour solution injectable est fourni en flacon à usage unique pour utilisation individuelle. Utiliser uniquement le contenu fourni dans le kit d'injection Ilaris. Tout médicament non utilisé ou déchet ou seringue doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour la reconstitution

En opérant dans des conditions d'aseptie, mettre les adaptateurs pour flacon sur les flacons d'Ilaris et de solvant. Transférer 1,0 ml d'air dans le flacon de solvant, puis prélever 1,0 ml d'eau pour préparations injectables du flacon de solvant en utilisant la seringue fournie dans le kit. Reconstituer le contenu du flacon d'Ilaris à température ambiante (habituellement 15°C à 25°C) en injectant lentement 1,0 ml d'eau pour préparations injectables prélevée du flacon du solvant. Faire tourner doucement le flacon selon un angle d'environ 45° pendant une minute environ et laisser reposer pendant 5 minutes environ. Retourner ensuite doucement le flacon à l'envers dix fois. Laisser reposer à température ambiante pendant 15 minutes environ. Ne pas agiter. Le produit ne doit pas être utilisé en cas de particules dans la solution.

Tapoter le côté du flacon pour éliminer tout le liquide résiduel du bouchon. La solution ne doit pas présenter de particules visibles et ne doit pas être trouble. La solution doit être incolore ou peut avoir une légère teinte jaune-brunâtre. Si la solution présente clairement une décoloration brune, elle ne doit pas être utilisée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement après reconstitution, la solution doit être conservée à une température comprise entre 2°C et 8°C et utilisée dans les 24 heures après reconstitution.

Instructions pour l'administration

Prélever avec précaution le volume nécessaire en fonction de la dose à administrer (0,2 ml à 1,0 ml) et injecter par voie sous-cutanée à l'aide de l'aiguille de sécurité fournie dans le kit.

Les sites d'injection suivants sont appropriés : haut de la cuisse, abdomen, haut du bras ou la fesse. Sélectionner un site d'injection différent à chaque fois afin d'éviter les douleurs. Une peau lésée ou des zones qui présentent des ecchymoses ou un rash cutané doivent être évitées. Eviter d'injecter dans du tissu cicatriciel car cela pourrait entraîner une exposition insuffisante à Ilaris.

Élimination

Le volume résiduel doit être éliminé immédiatement après injection. Les patients ou une personne de leur entourage doivent être informés sur la procédure appropriée d'élimination des ampoules, seringues et aiguilles, conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/564/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23 octobre 2009
Date de dernier renouvellement: 19 juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Préalablement à la commercialisation, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) devra veiller à ce que tous les éléments suivants soient fournis à tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser Ilaris :

- Le résumé des caractéristiques du produit
- L'information prescripteur
- La carte d'alerte patient

Les informations transmises au prescripteur doivent comporter les messages clés suivants :

- Risque d'infections graves chez les patients traités par Ilaris, notamment d'infections opportunistes bactériennes, virales et fongiques ;
- Risque de réaction aigüe liée à l'injection ;
- Pour les patients atteints de CAPS : nécessité de former les patients à la technique correcte d'auto-injection dans la mesure où le patient est disposé à la faire et s'il en est capable, et conseils destinés aux professionnels de santé sur la manière de signaler les erreurs d'administration ;
- Risque d'immunogénicité, identifié ou possible, susceptible d'entraîner des symptômes d'origine immunitaire. Pour les patients atteints d'arthrite goutteuse : il faut souligner que des traitements intermittents ou une ré-exposition après une longue période sans traitement peut être associée à une réponse immunitaire exacerbée (ou une perte de tolérance immunitaire) à Ilaris et par conséquent les patients traités à nouveau doivent être considérés à risque de réaction d'hypersensibilité ;
- Pour les traitements de longue durée dans les CAPS : nécessité pour les professionnels de santé de réaliser une évaluation clinique annuelle des patients concernant la possibilité d'un risque accru de survenue de pathologies malignes ;
- Etant donné que le traitement par Ilaris ne doit pas être initié chez des patients ayant une neutropénie, nécessité d'évaluer le nombre de neutrophiles avant la mise en route du traitement puis à nouveau 1 à 2 mois après son instauration. Pour les traitements de longue durée chez les patients atteints de CAPS ou les traitements répétés chez les patients atteints d'arthrite goutteuse, une évaluation régulière des polynucléaires neutrophiles est recommandée au cours du traitement ;
- Chez les patients atteints d'AJIs, il est nécessaire pour les professionnels de santé d'être attentifs aux symptômes d'infections ou à d'aggravation de l'AJIs car ce sont des facteurs déclenchants connus du syndrome d'activation macrophagique (SAM) qui est une affection connue mettant en jeu le pronostic vital et qui peut se développer chez les patients atteints de maladies rhumatismales, notamment l'AJIs. En cas de survenue ou de suspicion d'un SAM, une évaluation et un traitement doivent être initiés dès que possible.
- Suivi des patients afin de déceler toute évolution possible de leur profil lipidique
- Absence de données concernant la sécurité d'emploi d'Ilaris pendant la grossesse et pendant l'allaitement, et donc nécessité pour les médecins d'informer leurs patientes sur ce risque si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse ;
- Prise en charge du patient concernant les vaccinations ;
- Possibilité d'inclure des patients dans l'étude de Registre afin de faciliter le recueil de données sur l'efficacité et la sécurité à long terme ;
- Rôle et utilisation de la carte d'alerte patient.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) N° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Partie	Description	Date
Obligation Spécifique clinique 1	<p>Il est demandé au titulaire de l'AMM de fournir des rapports sur le registre β-Confident (CACZ885D2401), conçu pour fournir des données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme d'Ilaris chez les patients enfants et adultes atteints de CAPS traités par Ilaris en pratique clinique courante. Dans ces rapports, il est demandé au titulaire de l'AMM, d'évaluer précisément les cas pour lesquels il existe une perte d'efficacité (patients rapportant un arrêt de traitement par Ilaris en raison d'un manque de réponse thérapeutique) afin de déterminer si cela est dû à des changements au cours du temps du rapport PK/PD ou à l'apparition d'anticorps (si les données sont disponibles) ou chez qui un ajustement de dose a conduit à une amélioration de la réponse thérapeutique (patients avec une augmentation de dose sans interruption de traitement pour manque de réponse thérapeutique).</p> <p>Il est demandé au titulaire de l'AMM de fournir des mises à jour sur le taux de recrutement et tous les résultats intermédiaires retrouvés chaque année lors de la réévaluation annuelle.</p> <p>Les patients devront être inclus dans le Registre jusqu'à ce que les deux conditions suivantes soient remplies : une période de recrutement de 5 ans et 200 patients inclus.</p>	Chaque année lors de la réévaluation annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON UNITAIRE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable
Canakinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 150 mg de canakinumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : saccharose, histidine, chlorure d'histidine monohydraté, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.
1 flacon de poudre.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins, la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/564/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable
Canakinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 150 mg de canakinumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : saccharose, histidine, chlorydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.
Conditionnement multiple comprenant 4 boîtes intermédiaires contenant chacun 1 flacon de poudre.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins, la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/564/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable
Canakinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 150 mg de canakinumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : saccharose, histidine, chlorydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 4 boîtes intermédiaires contenant chacun 1 flacon de poudre.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins, la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/564/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable
Canakinumab
Voie sous-cutanée après reconstitution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

150 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON UNITAIRE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilaris 150 mg poudre et solvant pour solution injectable
Canakinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 150 mg de canakinumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : saccharose, histidine, chlorydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80.
Solvant : eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.
1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant + 1 seringue de 1 ml pour injection + 1 aiguille de sécurité +
2 adaptateurs pour flacon + 4 tampons imbibés d'alcool.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée.
Néanmoins, la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/564/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

RABAT INTÉRIEUR DE L'ÉTUI CARTON UNITAIRE

1. AUTRE

Contenu



1 flacon de poudre



1 flacon de solvant



1 seringue de 1 ml pour injection



1 aiguille de sécurité



2 adaptateurs pour flacon



4 tampons imbibés d'alcool

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON - POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable
Canakinumab
Voie sous-cutanée après reconstitution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

150 mg

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON - SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Ilaris
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable Canakinumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ilaris et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ilaris
3. Comment utiliser Ilaris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ilaris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ilaris et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Ilaris

Ilaris contient la substance active canakinumab, un anticorps monoclonal qui appartient à la classe pharmacothérapeutique des inhibiteurs de l'interleukine. Il bloque l'activité d'une substance appelée l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta) dans l'organisme, dont les taux sont augmentés dans les maladies inflammatoires telles que les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), la maladie de Still incluant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) et l'arthrite goutteuse.

Ilaris est utilisé pour traiter les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), la maladie de Still incluant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) et l'arthrite goutteuse.

Dans quel cas Ilaris est-il utilisé

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Ilaris est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans et pesant au moins 7,5 kg, dans le traitement de maladies auto-inflammatoires, appelées collectivement syndromes périodiques associés à la cryopyrine :

- syndrome de Muckle-Wells,
- maladie systémique inflammatoire à début néo-natal, appelée également syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire,
- formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid / urticaire familiale au froid présentant des signes et symptômes qui ne se limitent pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

Chez les patients atteints de CAPS, l'organisme produit des quantités excessives d'IL-1 bêta. Cela peut provoquer des symptômes tels que fièvre, maux de tête, fatigue, éruption cutanée, douleurs articulaires et musculaires. En bloquant l'activité de l'IL-1 bêta, Ilaris peut entraîner une diminution des symptômes.

Maladie de Still

Ilaris est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants pour traiter la maladie de Still active incluant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) chez les patients âgés de 2 ans et plus, lorsque les autres traitements n'ont pas été suffisamment efficaces. Ilaris peut être utilisé seul ou en association au méthotrexate.

La maladie de Still qui inclut la MSA et l'AJIs est une maladie inflammatoire qui peut entraîner des douleurs, un gonflement et une inflammation d'une ou plusieurs articulations, ainsi que des éruptions et de la fièvre. Une protéine pro-inflammatoire appelée IL-1 bêta joue un rôle important dans les processus inflammatoires de la maladie de Still et, en bloquant l'activité de l'IL-1 bêta, Ilaris peut entraîner une amélioration des signes et symptômes de la maladie de Still.

Arthrite goutteuse

Ilaris est utilisé chez les adultes dans le traitement des symptômes associés aux crises fréquentes d'arthrite goutteuse lorsque les autres traitements n'ont pas été suffisamment efficaces.

L'arthrite goutteuse est provoquée par le dépôt d'une substance chimique, appelée cristaux d'acide urique, dans le corps. Ces cristaux entraînent une production excessive d'IL-1 bêta, ce qui peut à son tour provoquer des douleurs sévères soudaines, une rougeur, une chaleur et un gonflement dans une articulation (ce que l'on appelle une crise de goutte). En bloquant l'activité de l'IL-1 bêta, Ilaris peut entraîner une amélioration de ces symptômes.

Pour toutes questions sur le mode d'action d'Ilaris ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ilaris

N'utilisez jamais Ilaris

- si vous êtes allergique au canakinumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes atteint, ou pensez être atteint, d'une infection sévère, évolutive.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Ilaris, si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- si vous présentez une infection ou si vous avez eu des infections à répétition ou une maladie telle qu'un faible taux de globules blancs qui vous rend plus sujet aux infections.
- si vous avez ou avez eu une tuberculose ou un contact direct avec une personne atteinte de tuberculose active. Votre médecin pourra également vérifier si vous avez ou non une tuberculose au moyen d'un test spécifique.
- si vous avez des signes de réaction allergique tels que difficultés à respirer ou à avaler, nausées, sensations vertigineuses, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, des palpitations ou une tension artérielle basse.
- si vous avez des signes d'affection hépatique tels que coloration jaune de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit, urines foncées et selles décolorées.
- si vous devez vous faire vacciner. Il est conseillé d'éviter de vous faire vacciner par un type de vaccin appelé vaccin vivant pendant le traitement par Ilaris (voir également « Autres médicaments (y compris les vaccins) et Ilaris »).

Maladie de Still

- Les patients atteints de la maladie de Still peuvent développer une affection appelée syndrome d'activation macrophagique (SAM), qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Les facteurs déclenchants potentiels d'un SAM : infections et réactivation de la maladie de Still sous-jacente (poussée) feront l'objet d'une surveillance par votre médecin.

Enfants et adolescents

- CAPS et AJs : Ilaris peut être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans et plus.
- Arthrite goutteuse : Ilaris n'est pas indiqué chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments (y compris les vaccins) et Ilaris

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Vaccins vivants : il est conseillé d'éviter de vous faire vacciner par un type de vaccin appelé vaccin vivant pendant le traitement par Ilaris. Votre médecin peut être amené à contrôler votre carnet de vaccination et vous administrer toutes les vaccinations dont vous auriez besoin avant le début du traitement par Ilaris. Si vous devez être vacciné par un vaccin vivant après le début du traitement par Ilaris, il est conseillé d'attendre au moins 3 mois après la dernière injection d'Ilaris et avant l'injection suivante.
- Les médicaments appelés inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), tels que l'étanercept, l'adalimumab ou l'infliximab. Ces médicaments sont principalement utilisés dans le traitement des maladies rhumatismales et auto-immunes. Ils ne doivent pas être utilisés avec Ilaris car cela peut augmenter le risque d'infections.

Grossesse et allaitement

- Ilaris n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est recommandé d'éviter toute grossesse et d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par Ilaris et pendant 3 mois suivant la dernière injection d'Ilaris. Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si planifiez une grossesse. Votre médecin vous informera des risques potentiels d'un traitement par Ilaris pris au cours d'une grossesse.
- Si vous avez reçu du canakinumab lorsque vous étiez enceinte, il est important d'en informer le médecin de votre bébé ou l'infirmière, avant qu'il ne soit vacciné. Votre bébé ne doit pas recevoir des vaccins vivants au moins pendant les 16 semaines suivant votre dernière injection d'Ilaris pendant la grossesse.
- il n'existe pas de données sur le passage d'Ilaris dans le lait maternel humain. Votre médecin vous informera des risques potentiels d'un traitement par Ilaris pris avant d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par Ilaris peut provoquer une sensation de mouvement rotatoire (étourdissements/vertige) ou une fatigue intense (asthénie). Cela peut altérer votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser un outil ou une machine. Si vous ressentez une sensation de vertige ou si vous vous sentez fatigué, évitez de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines jusqu'à ce que vous ayez retrouvé votre état normal.

3. Comment utiliser Ilaris

Si vous êtes atteint de CAPS ou de la maladie de Still (MSA ou AJIs), vous pourrez vous injecter vous-même Ilaris après avoir été correctement formé, ou un soignant pourra vous l'injecter.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Si vous êtes atteint d'arthrite goutteuse, votre traitement sera surveillé par un médecin spécialisé. Ilaris devrait être injecté par un professionnel de santé uniquement.

Informez votre médecin de votre état et des symptômes que vous pourriez présenter avant de vous injecter ou de vous faire injecter Ilaris (voir rubrique 2). Votre médecin pourra décider de reporter ou d'interrompre votre traitement, mais seulement si c'est nécessaire.

Ilaris doit être administré par voie sous-cutanée. Cela signifie qu'il est injecté dans le tissu adipeux juste sous la peau à l'aide d'une aiguille courte.

Dose d'Ilaris à utiliser

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

La dose initiale recommandée d'Ilaris est de :

Adultes, adolescents et enfants à partir de 4 ans

- 150 mg chez les patients pesant plus de 40 kg.
- 2 mg/kg chez les patients pesant 15 kg ou plus, jusqu'à 40 kg.
- 4 mg/kg chez les patients pesant 7,5 kg ou plus, jusqu'à 15 kg.

Enfants de 2 ou 3 ans

- 4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg.

Ilaris est injecté toutes les 8 semaines en dose unique.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante au traitement au bout de 7 jours, votre médecin peut envisager de vous administrer une nouvelle dose de 150 mg ou 2 mg/kg. En cas de réponse clinique satisfaisante, votre traitement sera poursuivi à cette dose augmentée de 300 mg ou 4 mg/kg toutes les 8 semaines. En l'absence de réponse clinique satisfaisante à cette nouvelle dose, une troisième dose d'Ilaris de 300 mg ou 4 mg/kg peut être envisagée et, en cas de réponse clinique satisfaisante à cette dose, votre traitement pourra être poursuivi à 600 mg ou 8 mg/kg toutes les 8 semaines.

Chez les patients recevant une dose initiale de 4 mg/kg, une seconde dose de 4 mg/kg peut être envisagée en l'absence de réponse clinique satisfaisante au bout de 7 jours. Si les patients répondent à cette dose de manière satisfaisante, le traitement pourra être poursuivi à 8 mg/kg toutes les 8 semaines.

Maladie de Still (MSA et AJIs)

Pour les patients atteints de la maladie de Still (MSA ou AJIs) pesant au moins 7,5 kg, la dose recommandée d'Ilaris est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg). Ilaris est administré sous forme d'injection sous la peau toutes les 4 semaines.

Arthrite goutteuse

Votre médecin discutera avec vous de la nécessité de débiter ou d'ajuster un traitement hypouricémiant pour diminuer le taux d'acide urique dans votre sang.

Pour les patients adultes atteints d'arthrite goutteuse, la dose recommandée d'Ilaris est de 150 mg administrée en dose unique au moment de la crise d'arthrite goutteuse.

Si vous avez besoin d'un autre traitement par Ilaris et que la dernière dose vous a soulagé, vous devez attendre au moins 12 semaines avant la prochaine dose.

Auto-injection d'Ilaris ou injection d'Ilaris à un enfant

Si vous êtes atteint de CAPS ou de la maladie de Still (MSA ou AJIs), les patients ou leurs soignants peuvent réaliser eux-mêmes les injections d'Ilaris après avoir été correctement formés à la technique d'injection.

- Le patient ou le soignant et le médecin doivent décider ensemble de qui réalisera les injections d'Ilaris.
- Le médecin ou l'infirmier/ère montrera comment administrer les injections d'Ilaris.
- N'essayez pas de réaliser vous-même une injection si vous n'avez pas reçu une formation appropriée ou si vous n'êtes pas sûr de savoir parfaitement le faire.
- Ilaris 150 mg poudre pour solution injectable est fourni en flacon à usage unique pour utilisation individuelle.
- Ne réutilisez jamais la solution restante.

Pour les instructions sur la réalisation des auto-injections d'Ilaris, veuillez lire la rubrique « Mode d'emploi » à la fin de cette notice. Pour toutes questions, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Durée du traitement par Ilaris

- Si vous êtes atteint de CAPS ou de la maladie de Still (MSA ou AJIs), vous devez continuer à utiliser Ilaris aussi longtemps que le médecin vous l'a prescrit.
- Si vous présentez une crise d'arthrite goutteuse, vous recevrez une dose unique d'Ilaris. Si vous présentez une nouvelle crise, votre médecin peut envisager de vous administrer une nouvelle dose d'Ilaris, mais en respectant un intervalle de 12 semaines après la dose précédente.

Si vous avez utilisé plus d'Ilaris que vous n'auriez dû

Si vous vous injectez accidentellement une dose d'Ilaris plus élevée que la dose recommandée, bien qu'il soit peu probable que les conséquences soient graves, vous devrez informer le plus rapidement possible votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous avez injecté Ilaris avant le moment prévu

- Dans les CAPS, sauf prescription contraire de votre médecin, vous devez respecter un intervalle de 8 semaines entre deux doses.
- Dans la maladie de Still (MSA ou AJIs), vous devez respecter un intervalle de 4 semaines entre deux doses.

Si vous avez injecté accidentellement Ilaris avant le moment prévu, informez-en le plus rapidement possible votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Ilaris

Si vous êtes atteint de CAPS ou de la maladie de Still (MSA ou AJs) et que vous avez oublié de vous injecter une dose d'Ilaris, injectez la dose suivante dès que vous vous en rendez compte. Puis consultez le médecin pour savoir quand vous devez vous injecter la prochaine dose. Vous devrez ensuite continuer à effectuer les injections aux intervalles recommandés comme auparavant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables ont un degré de sévérité léger à modéré et disparaissent généralement après quelques jours à quelques semaines de traitement.

Certains effets indésirables pourraient être graves. Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous :

- Fièvre durant plus de 3 jours ou tout autre symptôme qui pourrait être dû à une infection. Il peut s'agir de tremblements, frissons, malaise, perte d'appétit, douleurs, généralement liés à l'apparition soudaine d'une maladie, de mal de gorge ou ulcères buccaux, de toux, crachat, douleurs thoraciques, difficultés à respirer, douleurs de l'oreille, maux de tête persistants de même que rougeur, chaleur ou gonflement localisés de la peau ou inflammation du tissu sous-jacent (cellulite). Ces symptômes pourraient être dus à une infection causée par un faible taux de globules blancs (aussi appelé leucopénie ou neutropénie). Votre médecin devra surveiller vos examens sanguins régulièrement s'il considère que cela est nécessaire.
- Réactions allergiques avec éruption et démangeaisons et peut-être aussi urticaire, difficultés à respirer ou à déglutir, sensations vertigineuses, perception inhabituelle des battements du cœur (palpitations) ou tension artérielle basse.

Autres effets indésirables d'Ilaris :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de gorge, nez qui coule, nez bouché, éternuements, sensation de pression ou douleurs dans les joues et/ou le front avec ou sans fièvre (rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite).
- Association de maux de gorge, fièvre, amygdales gonflées ou rouges, toux, difficultés à avaler et maux de tête (angine), rapportée moins fréquemment chez les patients atteints d'arthrite goutteuse.
- Mictions douloureuses et fréquentes avec ou sans fièvre (infection urinaire).
- Chute du taux de plaquettes sanguines (appelée thrombopénie).
- Maux d'estomac et nausées (gastro-entérite).
- Douleurs abdominales.
- Douleurs des muscles, des os et des articulations.
- Résultats anormaux des tests de la fonction rénale (clairance rénale de la créatinine diminuée, protéinurie).
- Réaction au site d'injection (telle que rougeur, gonflement, chaleur et démangeaisons).

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Taux anormaux de triglycérides dans le sang (trouble du métabolisme des lipides).
- Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique (augmentation des transaminases).
- Taux élevé de bilirubine dans le sang, avec ou sans coloration jaune de la peau et des yeux (hyperbilirubinémie).
- Sensation d'étourdissement ou de mouvement rotatoire (vertige)
- Sensation de faiblesse ou de grande fatigue (asthénie).
- Mal de dos.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Brûlures d'estomac (reflux gastro-œsophagien).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Vomissements.
- Des augmentations du taux sanguin d'acide urique ont été observées dans les études menées chez les patients atteints de crise d'arthrite goutteuse.
- Fièvre prolongée (c'est-à-dire fièvre durant plus de trois jours) ou tout autre symptôme pouvant être lié à une infection, comme une toux prolongée, des crachats, une douleur à la poitrine, du sang dans les expectorations (salive et crachats produits par la toux), difficulté à respirer, douleur aux oreilles, mal de tête prolongé ou rougeur localisée, chaleur ou gonflement de votre peau. Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une infection à germes banals ou d'une infection pouvant être plus grave (infections opportunistes).

Prévenez immédiatement votre médecin ou le médecin de votre enfant si vous remarquez l'un de ces symptômes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ilaris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins, la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

N'utilisez pas Ilaris si vous remarquez que la solution n'est pas limpide à opalescente ou qu'elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ilaris

- La substance active est le canakinumab. Un flacon de poudre contient 150 mg de canakinumab. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 150 mg de canakinumab.
- Les autres composants sont : saccharose, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80.

Qu'est-ce que Ilaris et contenu de l'emballage extérieur

- Ilaris se présente sous forme de poudre pour solution injectable dans un flacon en verre de 150 mg.
- La poudre est de couleur blanche.
- Ilaris est disponible en conditionnement de un flacon ou en conditionnement multiple comprenant 4 boîtes intermédiaires contenant chacune 1 flacon. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
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. Pharma
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 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
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

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

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

MODE D'EMPLOI D'ILARIS, POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

Veillez noter que la préparation de l'injection à température ambiante prend environ 30 minutes. Voir également la rubrique 3 « Auto-injection d'Ilaris ou injection d'Ilaris à un enfant ».

Veillez lire l'intégralité de ces instructions avant de commencer.

Préparation indispensable

- Choisissez un endroit propre pour préparer et administrer l'injection.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.
- Vérifiez les dates de péremption sur le flacon et les seringues. Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Utilisez toujours des aiguilles et seringues neuves dont l'emballage n'a pas été ouvert. Evitez de toucher les aiguilles et le haut des flacons.

Rassemblez les éléments nécessaires


Inclus dans la boîte





Un flacon d'Ilaris poudre pour solution injectable (à conserver au réfrigérateur).

Non inclus dans la boîte




- un flacon (ou ampoule) d'eau pour préparation injectable (« eau ») (ne pas réfrigérer)
- une seringue de 1,0 ml
- une aiguille de 18G x 2 pouce (50 mm) pour reconstitution de la poudre (« aiguille de transfert »)
- une aiguille de 27G x 0,5 pouce (13 mm) pour l'injection (« aiguille d'injection »)
- tampons imbibés d'alcool
- tampons de coton propres et secs
- pansement adhésif
- conteneur approprié pour éliminer les aiguilles, seringues et flacons usagés (conteneur à aiguilles)

Comment mélanger Ilaris



 <p>1</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Retirez les capsules de protection des flacons d'Ilaris et d'eau. Ne touchez pas les bouchons des flacons. Nettoyez les bouchons avec le tampon imbibé d'alcool.2. Ouvrez les emballages contenant la seringue et l'aiguille de transfert (la plus grande) et fixez l'aiguille à la seringue.3. Retirez avec précaution le capuchon de l'aiguille de transfert et mettez-le de côté. Tirez le piston jusqu'à la graduation 1,0 ml pour remplir la seringue d'air. Insérez l'aiguille dans le flacon d'eau en piquant au centre du bouchon en caoutchouc (Figure 1).4. Poussez doucement le piston jusqu'en bas jusqu'à ce que tout l'air soit injecté dans le flacon.
--	---

 <p style="text-align: right;">2</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5. Retournez l'ensemble flacon et seringue et placez-le au niveau des yeux (Figure 2). 6. Vérifiez que l'embout de l'aiguille de transfert est couvert d'eau et tirez doucement sur le piston de la seringue pour dépasser légèrement la graduation 1,0 ml. Si vous voyez des bulles dans la seringue, éliminez-les comme vous l'a montré le professionnel de santé ou votre pharmacien. 7. Vérifiez que la seringue contient 1,0 ml d'eau, puis retirez l'aiguille du flacon. (Il doit rester de l'eau dans le flacon.)
 <p style="text-align: right;">3</p>	<ol style="list-style-type: none"> 8. Insérez l'aiguille de transfert dans le flacon de poudre d'Ilaris en la piquant dans le centre du bouchon, en prenant soin de ne pas toucher l'aiguille ou le bouchon. Injectez lentement 1,0 ml d'eau dans le flacon contenant la poudre d'Ilaris (Figure 3). 9. Retirez avec précaution la seringue et l'aiguille de transfert du flacon et remettez le capuchon de l'aiguille comme vous l'a montré le professionnel de santé ou votre pharmacien.
 <p style="text-align: right;">4a</p>  <p style="text-align: right;">4b</p>	<ol style="list-style-type: none"> 10. Sans toucher le bouchon en caoutchouc, faites tourner lentement le flacon (ne pas agiter) selon un angle d'environ 45 degrés pendant une minute environ (Figure 4a). Laissez reposer pendant 5 minutes. 11. Ensuite, retournez doucement le flacon à l'envers dix fois, en veillant à ne pas toucher le bouchon en caoutchouc (Figure 4b). 12. Laissez reposer pendant 15 minutes environ à température ambiante jusqu'à obtention d'une solution limpide à opalescente. Ne pas agiter. Ne pas utiliser en cas de présence de particules dans la solution. 13. Vérifiez que toute la solution est au fond du flacon. S'il reste des gouttes sur le bouchon, tapotez le côté du flacon pour les éliminer. La solution doit être limpide à opalescente et ne doit pas présenter de particules visibles. La solution doit être incolore ou peut avoir une légère teinte jaune-brunâtre. <ul style="list-style-type: none"> - Si elle n'est pas utilisée immédiatement après reconstitution, la solution doit être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et utilisée dans les 24 heures.



Préparation de l'injection

 <p style="text-align: right;">5</p>	<ol style="list-style-type: none"> 14. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon contenant la solution d'Ilaris avec un autre tampon imbibé d'alcool. 15. Retirez à nouveau le capuchon de l'aiguille de transfert. Tirez le piston de la seringue jusqu'à la graduation 1,0 ml pour remplir la seringue d'air. Insérez l'aiguille de la seringue dans le flacon de solution d'Ilaris en piquant au centre du bouchon en caoutchouc (Figure 5). Poussez doucement sur le piston vers le bas jusqu'à ce que tout l'air soit injecté dans le flacon. Ne pas injecter d'air dans le médicament.
 <p style="text-align: right;">6a</p>  <p style="text-align: right;">6b</p>	<ol style="list-style-type: none"> 16. Ne retournez pas l'ensemble flacon et seringue (figure 6a). Insérez l'aiguille dans le flacon jusqu'à ce qu'elle atteigne le fond du flacon. 17. Inclinez le flacon pour garantir que le volume nécessaire de solution peut être prélevé dans la seringue (Figure 6b). REMARQUE : le volume nécessaire dépend de la dose à administrer (0,2 ml à 1,0 ml). Votre professionnel de santé vous dira quel est le volume correct pour vous. 18. Tirez lentement le piston de la seringue jusqu'à la graduation adéquate (0,2 ml à 1,0 ml) pour remplir la seringue de solution d'Ilaris. En cas de présence de bulles d'air dans la seringue, éliminez-les comme vous l'a montré votre professionnel de santé. Vérifiez que la seringue contient le bon volume de solution. 19. Retirez la seringue et l'aiguille du flacon. (Il peut rester une partie de la solution dans le flacon.) Remettez le capuchon de l'aiguille de transfert comme vous l'a montré votre professionnel de santé ou votre pharmacien. Retirez l'aiguille de transfert de la seringue. Placez l'aiguille de transfert dans le conteneur à aiguilles. 20. Ouvrez l'emballage contenant l'aiguille d'injection et fixez l'aiguille à la seringue. Mettez la seringue de côté.

Injection

 <p>7</p>	<ol style="list-style-type: none">21. Choisissez un site d'injection sur, le haut de la cuisse, l'abdomen le haut du bras ou la fesse. N'utilisez pas une zone de la peau présentant une éruption ou une coupure, ou une contusion ou une tuméfaction. Evitez d'injecter dans du tissu cicatriciel car cela pourrait entraîner une exposition insuffisante au canakinumab. Evitez d'injecter dans une veine.22. Nettoyez le site d'injection avec un autre tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher la zone. Retirez le capuchon de l'aiguille d'injection.23. Pincez doucement la peau au site d'injection pour la soulever. Tenez la seringue avec un angle de 90 degrés et d'un seul mouvement sans à-coups, insérez complètement l'aiguille dans la peau (Figure 7).
 <p>8</p>	<ol style="list-style-type: none">24. Laissez l'aiguille dans la peau tout en poussant doucement sur le piston de la seringue jusqu'à ce que le corps de la seringue soit vide (Figure 8). Relâchez la peau pincée et retirez immédiatement l'aiguille. Eliminez l'aiguille et la seringue dans le conteneur à aiguilles sans remettre le capuchon ni retirer l'aiguille.

Après l'injection

 <p>9</p>	<p>25. Ne frottez pas la zone d'injection. En cas de saignement, appliquez un tampon de coton propre et sec sur la zone et appuyez doucement pendant 1 à 2 minutes ou jusqu'à ce que le saignement s'arrête (Figure 9). Appliquez ensuite un pansement adhésif.</p>
 <p>10</p>	<p>26. Eliminez de façon sûre les aiguilles et la seringue dans le conteneur à aiguilles, ou comme vous l'a expliqué votre professionnel de santé ou votre pharmacien (Figure 10). Ne réutilisez jamais les seringues ou les aiguilles.</p> <p>27. Eliminez correctement les flacons contenant le reste d'eau et de solution d'Ilaris (le cas échéant), comme vous l'a expliqué votre professionnel de santé ou votre pharmacien. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.</p> <p>Tenez les conteneurs à aiguille hors de la portée des enfants. Ils doivent être éliminés comme vous l'a expliqué votre professionnel de santé ou votre pharmacien.</p>

Notice : Information de l'utilisateur

Ilaris 150 mg poudre et solvant pour solution injectable Canakinumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ilaris et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ilaris
3. Comment utiliser Ilaris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ilaris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ilaris et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Ilaris

Ilaris contient la substance active canakinumab, un anticorps monoclonal qui appartient à la classe pharmacothérapeutique des inhibiteurs de l'interleukine. Il bloque l'activité d'une substance appelée l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta) dans l'organisme, dont les taux sont augmentés dans les maladies inflammatoires telles que les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), la maladie de Still incluant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) et l'arthrite goutteuse.

Ilaris est utilisé pour traiter les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), la maladie de Still incluant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) et l'arthrite goutteuse.

Dans quel cas Ilaris est-il utilisé

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Ilaris est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans et pesant au moins 7,5 kg, dans le traitement de maladies auto-inflammatoires, appelées collectivement syndromes périodiques associés à la cryopyrine :

- syndrome de Muckle-Wells,
- maladie systémique inflammatoire à début néo-natal, appelée également syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire,
- formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid / urticaire familiale au froid présentant des signes et symptômes qui ne se limitent pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.

Chez les patients atteints de CAPS, l'organisme produit des quantités excessives d'IL-1 bêta. Cela peut provoquer des symptômes tels que fièvre, maux de tête, fatigue, éruption cutanée, douleurs articulaires et musculaires. En bloquant l'activité de l'IL-1 bêta, Ilaris peut entraîner une diminution des symptômes.

Maladie de Still

Ilaris est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants pour traiter la maladie de Still active incluant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique(AJIs) chez les patients âgés de 2 ans et plus, lorsque les autres traitements n'ont pas été suffisamment efficaces. Ilaris peut être utilisé seul ou en association au méthotrexate.

La maladie de Still qui inclut la MSA et l'AJIs est une maladie inflammatoire qui peut entraîner des douleurs, un gonflement et une inflammation d'une ou plusieurs articulations, ainsi que des éruptions et de la fièvre. Une protéine pro-inflammatoire appelée IL-1 bêta joue un rôle important dans les processus inflammatoires de la maladie de Still et, en bloquant l'activité de l'IL-1 bêta, Ilaris peut entraîner une amélioration des signes et symptômes de la maladie de Still.

Arthrite goutteuse

Ilaris est utilisé chez les adultes dans le traitement des symptômes associés aux crises fréquentes d'arthrite goutteuse lorsque les autres traitements n'ont pas été suffisamment efficaces.

L'arthrite goutteuse est provoquée par le dépôt d'une substance chimique, appelée cristaux d'acide urique, dans le corps. Ces cristaux entraînent une production excessive d'IL-1 bêta, ce qui peut à son tour provoquer des douleurs sévères soudaines, une rougeur, une chaleur et un gonflement dans une articulation (ce que l'on appelle une crise de goutte). En bloquant l'activité de l'IL-1 bêta, Ilaris peut entraîner une amélioration de ces symptômes.

Pour toutes questions sur le mode d'action d'Ilaris ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ilaris

N'utilisez jamais Ilaris

- si vous êtes allergique au canakinumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes atteint, ou pensez être atteint, d'une infection sévère, évolutive.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Ilaris, si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- si vous présentez une infection ou si vous avez eu des infections à répétition ou une maladie telle qu'un faible taux de globules blancs qui vous rend plus sujet aux infections.
- si vous avez ou avez eu une tuberculose ou un contact direct avec une personne atteinte de tuberculose active. Votre médecin pourra également vérifier si vous avez ou non une tuberculose au moyen d'un test spécifique.
- si vous avez des signes de réaction allergique tels que difficultés à respirer ou à avaler, nausées, sensations vertigineuses, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, des palpitations ou une tension artérielle basse.
- si vous avez des signes d'affection hépatique tels que coloration jaune de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit, urines foncées et selles décolorées.
- si vous devez vous faire vacciner. Il est conseillé d'éviter de vous faire vacciner par un type de vaccin appelé vaccin vivant pendant le traitement par Ilaris (voir également « Autres médicaments (y compris les vaccins) et Ilaris »).

Maladie de Still

- Les patients atteints de la maladie de Still peuvent développer une affection appelée syndrome d'activation macrophagique (SAM), qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Les facteurs déclenchants potentiels d'un SAM : infections et réactivation de la maladie de Still sous-jacente (poussée) feront l'objet d'une surveillance par votre médecin.

Enfants et adolescents

- CAPS et AJs : Ilaris peut être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans et plus.
- Arthrite goutteuse : Ilaris n'est pas indiqué chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments (y compris les vaccins) et Ilaris

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Vaccins vivants : il est conseillé d'éviter de vous faire vacciner par un type de vaccin appelé vaccin vivant pendant le traitement par Ilaris. Votre médecin peut être amené à contrôler votre carnet de vaccination et vous administrer toutes les vaccinations dont vous auriez besoin avant le début du traitement par Ilaris. Si vous devez être vacciné par un vaccin vivant après le début du traitement par Ilaris, il est conseillé d'attendre au moins 3 mois après la dernière injection d'Ilaris et avant l'injection suivante.
- Les médicaments appelés inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), tels que l'étaanercept, l'adalimumab ou l'infliximab. Ces médicaments sont principalement utilisés dans le traitement des maladies rhumatismales et auto-immunes. Ils ne doivent pas être utilisés avec Ilaris car cela peut augmenter le risque d'infections.

Grossesse et allaitement

- Ilaris n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est recommandé d'éviter toute grossesse et d'utiliser une contraception efficace durant le traitement par Ilaris et pendant 3 mois suivant la dernière injection d'Ilaris. Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si planifiez une grossesse. Votre médecin vous informera des risques potentiels d'un traitement par Ilaris pris au cours d'une grossesse.
- Si vous avez reçu du canakinumab lorsque vous étiez enceinte, il est important d'en informer le médecin de votre bébé ou l'infirmière, avant qu'il ne soit vacciné. Votre bébé ne doit pas recevoir des vaccins vivants au moins pendant les 16 semaines suivant votre dernière injection d'Ilaris pendant la grossesse.
- il n'existe pas de données sur le passage d'Ilaris dans le lait maternel humain. Votre médecin vous informera des risques potentiels d'un traitement par Ilaris pris avant d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par Ilaris peut provoquer une sensation de mouvement rotatoire (étourdissements/vertige) ou une fatigue intense (asthénie). Cela peut altérer votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser un outil ou une machine. Si vous ressentez une sensation de vertige ou si vous vous sentez fatigué, évitez de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines jusqu'à ce que vous ayez retrouvé votre état normal.

3. Comment utiliser Ilaris

Si vous êtes atteint de CAPS ou de la maladie de Still (MSA ou AJIs), vous pourrez vous injecter vous-même Ilaris après avoir été correctement formé, ou un soignant pourra vous l'injecter.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Si vous êtes atteint d'arthrite goutteuse, votre traitement sera surveillé par un médecin spécialisé. Ilaris devrait être injecté par un professionnel de santé uniquement.

Informez votre médecin de votre état et des symptômes que vous pourriez présenter avant de vous injecter ou de vous faire injecter Ilaris (voir rubrique 2). Votre médecin pourra décider de reporter ou d'interrompre votre traitement, mais seulement si c'est nécessaire.

Ilaris doit être administré par voie sous-cutanée. Cela signifie qu'il est injecté dans le tissu adipeux juste sous la peau à l'aide d'une aiguille courte.

Dose d'Ilaris à utiliser

Syndromes périodiques associés à la cryopyrine

La dose initiale recommandée d'Ilaris est de :

Adultes, adolescents et enfants à partir de 4 ans

- 150 mg chez les patients pesant plus de 40 kg.
- 2 mg/kg chez les patients pesant 15 kg ou plus, jusqu'à 40 kg.
- 4 mg/kg chez les patients pesant 7,5 kg ou plus, jusqu'à 15 kg.

Enfants de 2 ou 3 ans

- 4 mg/kg chez les patients pesant au moins 7,5 kg.

Ilaris est injecté toutes les 8 semaines en dose unique.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante au traitement au bout de 7 jours, votre médecin peut envisager de vous administrer une nouvelle dose de 150 mg ou 2 mg/kg. En cas de réponse clinique satisfaisante, votre traitement sera poursuivi à cette dose augmentée de 300 mg ou 4 mg/kg toutes les 8 semaines. En l'absence de réponse clinique satisfaisante à cette nouvelle dose, une troisième dose d'Ilaris de 300 mg ou 4 mg/kg peut être envisagée et, en cas de réponse clinique satisfaisante à cette dose, votre traitement pourra être poursuivi à 600 mg ou 8 mg/kg toutes les 8 semaines.

Chez les patients recevant une dose initiale de 4 mg/kg, une seconde dose de 4 mg/kg peut être envisagée en l'absence de réponse clinique satisfaisante au bout de 7 jours. Si les patients répondent à cette dose de manière satisfaisante, le traitement pourra être poursuivi à 8 mg/kg toutes les 8 semaines.

Maladie de Still (MSA et AJIs)

Pour les patients atteints de la maladie de Still (MSA ou AJIs) pesant au moins 7,5 kg, la dose recommandée d'Ilaris est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg). Ilaris est administré sous forme d'injection sous la peau toutes les 4 semaines.

Arthrite goutteuse

Votre médecin discutera avec vous de la nécessité de débiter ou d'ajuster un traitement hypouricémiant pour diminuer le taux d'acide urique dans votre sang.

Pour les patients adultes atteints d'arthrite goutteuse, la dose recommandée d'Ilaris est de 150 mg administrée en dose unique au moment de la crise d'arthrite goutteuse.

Si vous avez besoin d'un autre traitement par Ilaris et que la dernière dose vous a soulagé, vous devez attendre au moins 12 semaines avant la prochaine dose.

Auto-injection d'Ilaris ou injection d'Ilaris à un enfant

Si vous êtes atteint de CAPS ou de la maladie de Still (MSA ou AJIs), les patients ou leurs soignants peuvent réaliser eux-mêmes les injections d'Ilaris après avoir été correctement formés à la technique d'injection.

- Le patient ou le soignant et le médecin doivent décider ensemble de qui réalisera les injections d'Ilaris.
- Le médecin ou l'infirmier/ère montrera comment administrer les injections d'Ilaris.
- N'essayez pas de réaliser vous-même une injection si vous n'avez pas reçu une formation appropriée ou si vous n'êtes pas sûr de savoir parfaitement le faire.
- Les flacons d'Ilaris sont à usage unique pour utilisation individuelle. Utiliser uniquement le contenu fourni dans le kit d'injection Ilaris.
- Ne réutilisez jamais la solution restante ou tout élément du kit d'injection.

Pour les instructions sur la réalisation des auto-injections d'Ilaris, veuillez lire la rubrique « Mode d'emploi » à la fin de cette notice. Pour toutes questions, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Durée du traitement par Ilaris

- Si vous êtes atteint de CAPS ou de la maladie de Still (MSA ou AJIs), vous devez continuer à utiliser Ilaris aussi longtemps que le médecin vous l'a prescrit.
- Si vous présentez une crise d'arthrite goutteuse, vous recevrez une dose unique d'Ilaris. Si vous présentez une nouvelle crise, votre médecin peut envisager de vous administrer une nouvelle dose d'Ilaris, mais en respectant un intervalle de 12 semaines après la dose précédente.

Si vous avez utilisé plus d'Ilaris que vous n'auriez dû

Si vous vous injectez accidentellement une dose d'Ilaris plus élevée que la dose recommandée, bien qu'il soit peu probable que les conséquences soient graves, vous devez informer le plus rapidement possible votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous avez injecté Ilaris avant le moment prévu

- Dans les CAPS, sauf prescription contraire de votre médecin, vous devez respecter un intervalle de 8 semaines entre deux doses.
- Dans la maladie de Still (MSA ou AJIs), vous devez respecter un intervalle de 4 semaines entre deux doses.

Si vous avez injecté accidentellement Ilaris avant le moment prévu, informez-en le plus rapidement possible votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Ilaris

Si vous êtes atteint de CAPS ou de maladie de Still (MSA ou AJIs) et que vous avez oublié de vous injecter une dose d'Ilaris, injectez la dose suivante dès que vous vous en rendez compte. Puis consultez le médecin pour savoir quand vous devez vous injecter la prochaine dose. Vous devrez ensuite continuer à effectuer les injections aux intervalles recommandés comme auparavant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables ont un degré de sévérité léger à modéré et disparaissent généralement après quelques jours à quelques semaines de traitement.

Certains effets indésirables pourraient être graves. Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous :

- Fièvre durant plus de 3 jours ou tout autre symptôme qui pourrait être dû à une infection. Il peut s'agir de tremblements, frissons, malaise, perte d'appétit, douleurs, généralement liés à l'apparition soudaine d'une maladie, de mal de gorge ou ulcères buccaux, de toux, crachat, douleurs thoraciques, difficultés à respirer, douleurs de l'oreille, maux de tête persistants de même que rougeur, chaleur ou gonflement localisés de la peau ou inflammation du tissu sous-jacent (cellulite). Ces symptômes pourraient être dus à une infection causée par un faible taux de globules blancs (aussi appelé leucopénie ou neutropénie). Votre médecin devra surveiller vos examens sanguins régulièrement s'il considère que cela est nécessaire.
- Réactions allergiques avec éruption et démangeaisons et peut-être aussi urticaire, difficultés à respirer ou à déglutir, sensations vertigineuses, perception inhabituelle des battements du cœur (palpitations) ou tension artérielle basse.

Autres effets indésirables d'Ilaris :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de gorge, nez qui coule, nez bouché, éternuements, sensation de pression ou douleurs dans les joues et/ou le front avec ou sans fièvre (rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite).
- Association de maux de gorge, fièvre, amygdales gonflées ou rouges, toux, difficultés à avaler et maux de tête (angine), rapportée moins fréquemment chez les patients atteints d'arthrite goutteuse.
- Mictions douloureuses et fréquentes avec ou sans fièvre (infection urinaire).
- Chute du taux de plaquettes sanguines (appelée thrombopénie).
- Maux d'estomac et nausées (gastro-entérite).
- Douleurs abdominales.
- Douleurs des muscles, des os et des articulations.
- Résultats anormaux des tests de la fonction rénale (clairance rénale de la créatinine diminuée, protéinurie).
- Réaction au site d'injection (telle que rougeur, gonflement, chaleur et démangeaisons).

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Taux anormaux de triglycérides dans le sang (trouble du métabolisme des lipides).
- Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique (augmentation des transaminases).
- Taux élevé de bilirubine dans le sang, avec ou sans coloration jaune de la peau et des yeux (hyperbilirubinémie).
- Sensation d'étourdissement ou de mouvement rotatoire (vertige)
- Sensation de faiblesse ou de grande fatigue (asthénie).
- Mal de dos.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Brûlures d'estomac (reflux gastro-œsophagien).

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Vomissements.
- Des augmentations du taux sanguin d'acide urique ont été observées dans les études menées chez les patients atteints de crise d'arthrite goutteuse.
- Fièvre prolongée (c'est-à-dire fièvre durant plus de trois jours) ou tout autre symptôme pouvant être lié à une infection, comme une toux prolongée, des crachats, une douleur à la poitrine, du sang dans les expectorations (salive et crachats produits par la toux), difficulté à respirer, douleur aux oreilles, mal de tête prolongé ou rougeur localisée, chaleur ou gonflement de votre peau. Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une infection à germes banals ou d'une infection pouvant être plus grave (infections opportunistes).

Prévenez immédiatement votre médecin ou le médecin de votre enfant si vous remarquez l'un de ces symptômes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ilaris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les étiquettes et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins, la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

N'utilisez pas Ilaris si vous remarquez que la solution n'est pas limpide à opalescente ou qu'elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ilaris

- La substance active est le canakinumab. Un flacon de poudre contient 150 mg de canakinumab. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 150 mg de canakinumab.
- Les autres composants sont :
Poudre : saccharose, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80.
Solvant : eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Ilaris et contenu de l'emballage extérieur

- Ilaris poudre et solvant pour solution injectable se présente sous forme d'une poudre blanche (150 mg en flacon en verre de 6 ml) et d'un solvant limpide et incolore (5 ml en flacon séparé de 6 ml).
- Ilaris poudre et solvant pour solution injectable est disponible en kit d'injection contenant un flacon de poudre pour solution injectable, un flacon de solvant, une seringue pour injection, une aiguille de sécurité, 2 adaptateurs pour flacon et 4 tampons imbibés d'alcool.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

MODE D'EMPLOI D'ILARIS, POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE (KIT D'INJECTION)

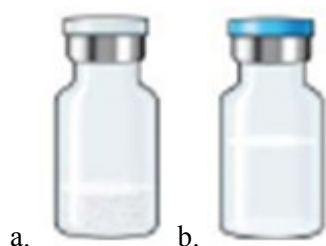
Veillez lire l'intégralité de ces instructions avant de commencer à préparer votre médicament.

- Votre médecin ou votre infirmière devra vous former à la technique d'injection (voir rubrique 3 : « Auto-injection d'Ilaris ou injection d'Ilaris à un enfant »).
- La préparation de l'injection prend environ 30 minutes.
- Dans cette section, le kit d'injection sera appelé le « kit ».

Avant de commencer :

1. Sortez le kit du réfrigérateur.
 - Vérifiez la date de péremption figurant sur la boîte.
 - Ne pas l'utiliser après la date de péremption mentionnée sur les étiquettes et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
2. Laissez le kit non ouvert reposer pendant 15 minutes.
 - Cela amènera le contenu à température ambiante.
 - N'essayez pas de chauffer le kit – laissez-le se réchauffer naturellement.
3. Choisissez un endroit propre pour préparer et administrer l'injection. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les avec une serviette propre.
4. Ouvrez la boîte et sortez tout son contenu.
 - Vérifiez que vous avez tous les éléments illustrés sur le schéma ci-dessous.
 - Si un des éléments du kit manque ou est endommagé, rappez la boîte pleine à votre médecin ou à votre pharmacien.
 - Vous devez utiliser exclusivement les éléments présents dans le kit – n'utilisez rien d'autre.
5. Ne touchez pas les aiguilles ou le haut des flacons.

INCLUS DANS LE KIT :



- a. Flacon de poudre
- b. Flacon de solvant



- c. Seringue de 1 ml pour injection
- d. Aiguille de sécurité





e.

e. 2 adaptateurs pour flacon



f.

f. 4 tampons imbibés d'alcool

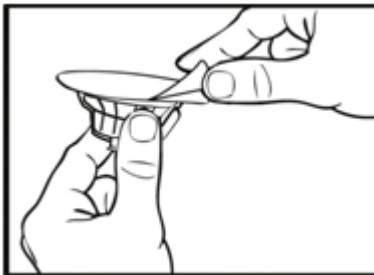
PREPARATION DU MEDICAMENT

Etape 1 : Préparer le flacon de poudre

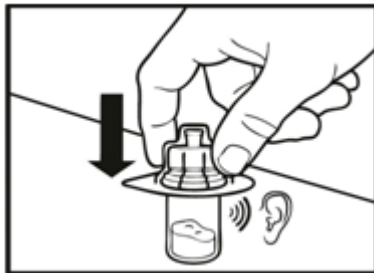


- Retirez la capsule de protection du flacon de poudre.
- Ouvrir un nouveau tampon d'alcool pour nettoyer le bouchon en caoutchouc.
- Ne touchez pas le bouchon en caoutchouc après qu'il ait été nettoyé.

Etape 2 : Fixer l'adaptateur sur le flacon de poudre

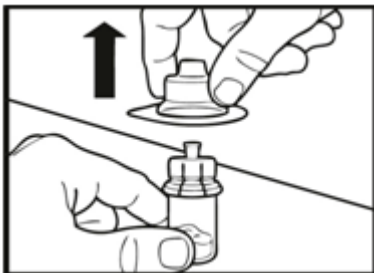


- Prenez l'un des blisters contenant les adaptateurs pour flacon.
 - Tenez le blister fermement.
 - Retirez complètement la pellicule de protection.
 - Ne sortez pas l'adaptateur pour flacon du blister.
- Ne touchez à aucun moment l'adaptateur pour flacon.



Placer le flacon de poudre sur une surface plane.

- En tenant le blister, placez l'adaptateur sur le haut du flacon de poudre.
- Appuyez à fond sur le blister. Un clic indiquera que l'adaptateur est en place. A ce moment-là, l'adaptateur pour flacon est toujours dans le blister.



Tenez le blister par le haut.

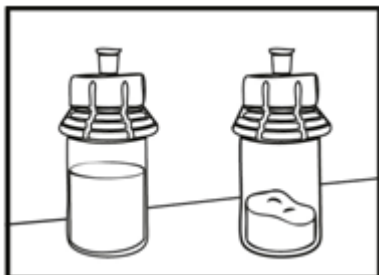
- Tirez verticalement le blister afin de le retirer de l'adaptateur pour flacon.

Vérifiez que l'adaptateur est dans la position correcte.

Dans le cas contraire :

- Ne touchez pas l'adaptateur pour flacon.
- Remplacez le blister sur l'adaptateur.
- Puis modifiez la position de l'adaptateur.

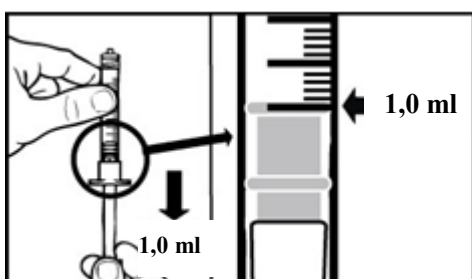
Etape 3 : Fixer l'adaptateur sur le flacon de solvant



- Répétez les étapes 1 et 2 pour poser un adaptateur sur le flacon de solvant.
- Le flacon de solvant contient de l'eau pour préparations injectables.

Les deux flacons sont maintenant équipés de leur adaptateur. Ils sont prêts à être utilisés.

Etape 4 : Aspirer 1,0 ml d'air dans la seringue

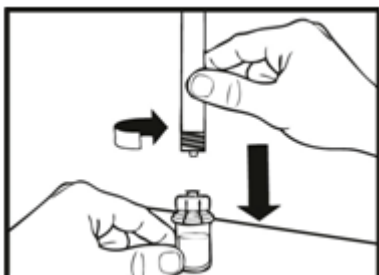


Retirez le film de l'emballage de la seringue et sortez la seringue.

- Ne touchez pas l'embout de la seringue.
- Placez la seringue à hauteur des yeux. Cela vous permettra de mesurer correctement la dose.
- Appuyez sur le piston jusqu'à ce que la graduation 1,0 ml soit alignée avec l'extrémité supérieure du piston comme le montre l'illustration.

L'aspiration de 1,0 ml d'air dans la seringue facilite le prélèvement de l'eau pour préparations injectables dans la seringue. Cela empêche également la formation de bulles d'air dans la seringue.

Etape 5 : Fixer la seringue sur le flacon de solvant



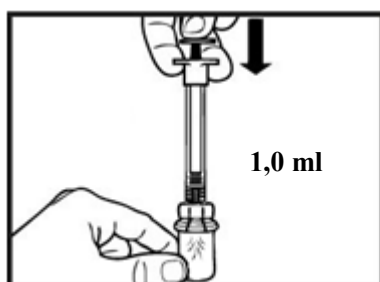
Ne touchez pas l'embout de la seringue ou l'adaptateur pour flacon pendant cette étape.

- Tenez le flacon de solvant.
- Vissez doucement la seringue sur l'adaptateur pour flacon.

- Ne poussez pas en force.

Vous n'avez pas besoin d'aiguille à ce stade.

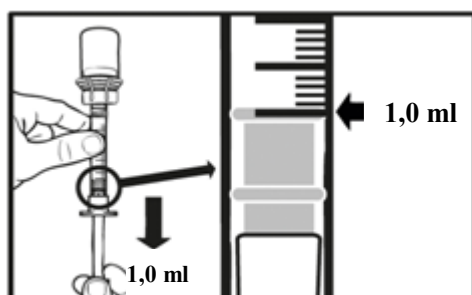
Etape 6 : Expulser 1,0 ml d'air dans le flacon de solvant



Poussez doucement le piston à fond.

- Cela expulsera dans le flacon l'air que vous venez de prélever dans la seringue.
- Maintenez le piston enfoncé.

Etape 7 : Prélever 1,0 ml d'eau dans la seringue



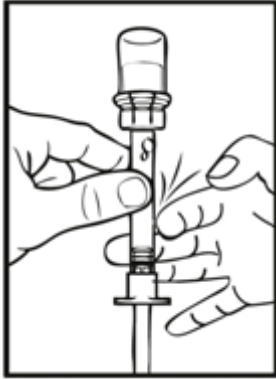
Tournez la seringue vers le haut – le flacon de solvant est maintenant à l'envers.

- Placez la seringue à hauteur des yeux. Cela vous permettra de mesurer correctement la dose.
- Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce que la graduation 1,0 ml sur la seringue soit alignée avec l'extrémité supérieure du piston comme le montre l'illustration.

Maintenez le flacon à l'envers.

- Vérifiez que la seringue ne contient pas de grosses bulles d'air.

Etape 8 : Eliminer les grosses bulles d'air de la seringue



En cas de grosses bulles d'air dans la seringue, vous devez les éliminer.

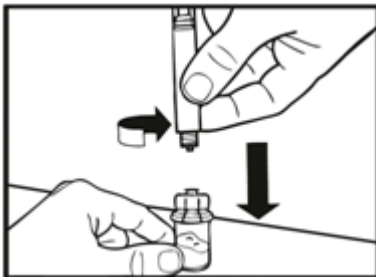
- Tapotez doucement la seringue pour que les grosses bulles d'air montent jusqu'en haut.
- Poussez doucement le piston vers le haut, cela fera passer les grosses bulles d'air dans le flacon.
- Puis poussez de nouveau doucement le piston jusqu'à la graduation 1,0 ml.
- Répétez ces étapes jusqu'à ce que toutes les grosses bulles aient été éliminées.
- Vérifiez ensuite que la seringue contient toujours 1,0 ml d'eau.

Retournez la seringue et le flacon. Le flacon est maintenant à l'endroit.

- Placez le flacon sur une surface plate et propre.
- Le fait d'utiliser une surface plate vous évitera de renverser l'eau.
- Tenez le flacon d'une main.
- Tenez le piston de l'autre main et dévissez la seringue du flacon.

Il restera un peu d'eau dans le flacon de solvant.

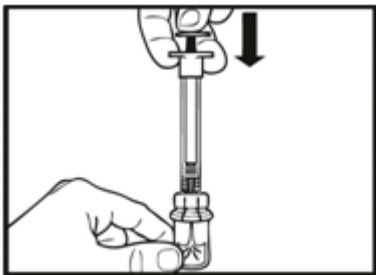
Etape 9 : Visser la seringue sur le flacon de poudre



Ne touchez pas l'embout de la seringue ou le haut du flacon.

- Tenez le flacon posé sur une surface plate et propre.
- Vissez la seringue contenant 1,0 ml d'eau sur l'adaptateur du flacon.
- Ne la poussez pas en force.

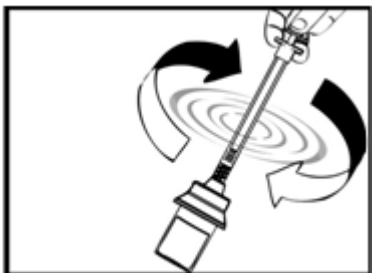
Etape 10 : Injecter 1,0 ml d'eau dans le flacon de poudre



Poussez doucement le piston à fond.

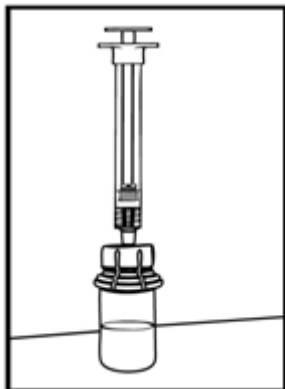
- Cela expulsera l'eau contenue dans la seringue dans le flacon de poudre.
- Ne retirez pas encore la seringue.

Etape 11 : Mélanger la poudre et l'eau



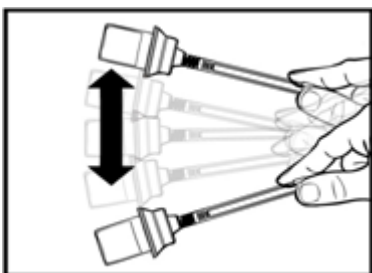
- Tenez la seringue inclinée selon un angle de 45° environ.
- Faites tourner doucement la seringue et le flacon pendant au moins une minute.
- Faites-le doucement – n'agitez pas la seringue et le flacon.

Etape 12 : Laisser la seringue et le flacon reposer



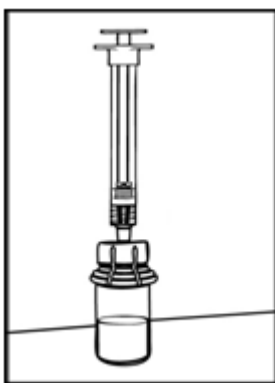
- Placez la seringue et le flacon sur une surface plate.
 - Laissez reposer pendant 5 minutes.
- Ne vous inquiétez pas si le piston remonte. Cela peut se produire s'il y a un peu trop de pression dans le flacon.

Etape 13 : Mélanger à nouveau la poudre et l'eau



- Après 5 minutes, appuyez à fond sur le piston pour qu'il soit dans la seringue.
- Retournez doucement la seringue et le flacon pour qu'ils soient à l'envers. Puis retournez-les à nouveau à l'endroit.
- Faites ceci dix fois.
- Faites-le doucement – n'agitez pas la seringue et le flacon.

Etape 14 : Contrôler le médicament



- Laissez la seringue et le flacon reposer pendant 15 minutes.

Après 15 minutes, vérifiez que le médicament n'est pas trouble et ne contient pas de particules.

- N'agitez pas la seringue et le flacon.
- Il peut y avoir un peu de mousse en haut du médicament. Cela ne doit pas vous inquiéter.

S'il reste des particules dans le médicament, répétez l'étape 13.

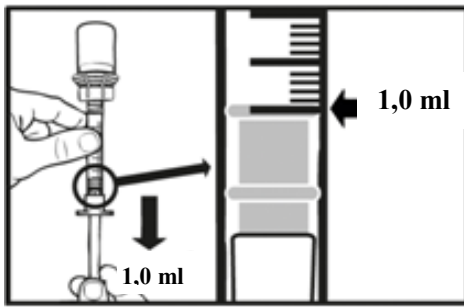
- Laissez ensuite la seringue et le flacon reposer pendant encore 5 minutes.
- Vérifiez à nouveau l'absence de particules. Si le médicament n'est pas trouble et ne contient pas de particules, il est prêt à être utilisé.

Si vous n'utilisez pas votre médicament immédiatement après l'avoir préparé :

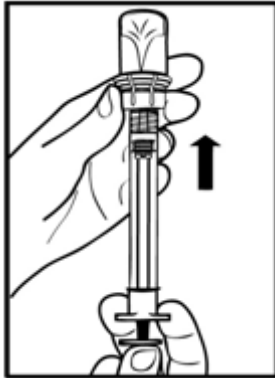
- Conservez le médicament au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Utilisez le médicament dans les 24 heures.

PREPARATION POUR L'INJECTION DU MEDICAMENT

Etape 15 : Remplir la seringue de 1,0 ml de médicament préparé

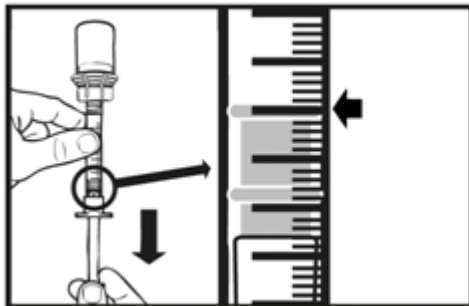


- Retournez la seringue et le flacon vers le bas.
- Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce que la graduation 1,0 ml soit alignée avec l'extrémité supérieure du piston, comme le montre l'illustration.
- Ne retirez pas encore la seringue.



- Poussez doucement le piston à fond. Cela fera repasser tout le médicament dans le flacon. Le fait de pousser le piston à fond garantit que le médicament est parfaitement mélangé. Cela permet également d'empêcher la formation de bulles d'air.

Etape 16 : Mesurer la dose de votre médicament préparé



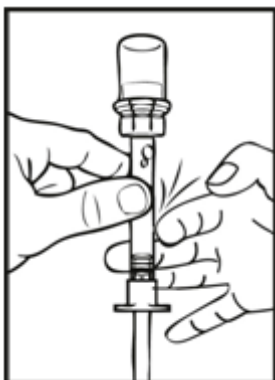
Votre médecin vous dira quelle dose de médicament vous devez utiliser.

- Amenez la seringue à hauteur des yeux. Cela vous permettra de mesurer correctement la dose.
- La dose habituelle est de 0,2 ml à 1,0 ml.
- Poussez à nouveau doucement le piston jusqu'à ce que son extrémité supérieure soit alignée avec la graduation correspondant à votre dose de médicament, comme le montre l'illustration.

Maintenez le flacon à l'envers.

- Vérifiez que le médicament ne contient pas de grosses bulles d'air.
- Il peut rester un peu de médicament dans le flacon.

Etape 17 : Eliminer les grosses bulles d'air de la seringue



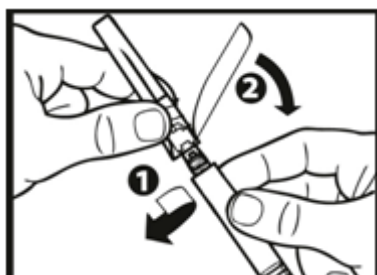
Éliminez toutes les grosses bulles d'air de la solution comme suit :

- Tapotez doucement la seringue pour que les grosses bulles d'air montent jusqu'en haut.
- Poussez doucement le piston vers le haut. Cela fera passer les grosses bulles d'air dans le flacon.
- Tirez doucement le piston vers le bas jusqu'à la graduation correspondant à la dose prescrite par votre médecin.
- Répétez ces étapes jusqu'à ce que toutes les grosses bulles aient été éliminées.
- Vérifiez que la seringue contient la dose prescrite par votre médecin.

Placez la seringue préparée sur une surface plate et propre.

- Le fait d'utiliser une surface plane vous évitera de renverser le médicament.
- Tout en tenant le piston, dévissez la seringue.
- Ne touchez pas l'embout de la seringue.

Etape 18 : Fixer la seringue

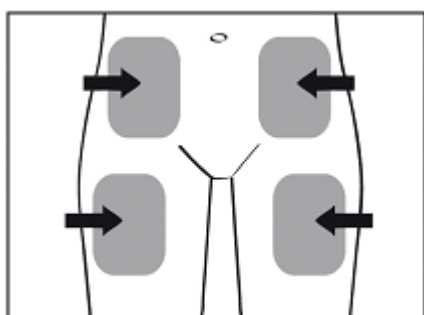


Ne touchez pas la pointe de l'aiguille ou l'embout de la seringue.

- Sortez l'aiguille de sécurité de son emballage blister.
- Vissez l'aiguille de sécurité sur la seringue préparée.
- Tirez le dispositif de protection articulé vers l'arrière de la seringue, comme le montre l'illustration.

Placez la seringue sur une surface plate. Choisissez maintenant l'endroit de votre corps où vous allez effectuer l'injection.

SITES D'INJECTION



Les zones ombrées sur cette illustration représentent les endroits où vous pouvez effectuer l'injection. Choisissez **un** de ces sites :

- partie inférieure droite de l'abdomen ou
- partie inférieure gauche de l'abdomen ou
- haut de la cuisse droite ou
- haut de la cuisse gauche.

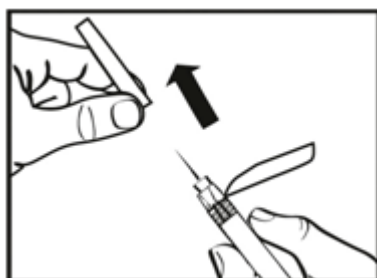
Vous pouvez également effectuer l'injection dans le haut du bras ou les fesses.

Choisissez un site différent pour chaque injection. Cela permettra d'éviter un endolorissement.

- N'injectez jamais dans une zone où la peau présente une lésion ou une inflammation.

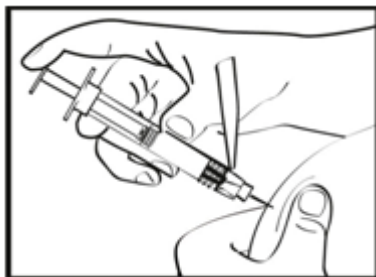
AUTO-INJECTION

Etape 19 : Préparer la peau et l'aiguille



- Nettoyez la peau du site d'injection avec un nouveau tampon d'alcool.
- Retirez le capuchon de l'aiguille en tirant droit. Ne touchez pas l'aiguille et ne la courbez pas.

Etape 20 : Administration de l'injection



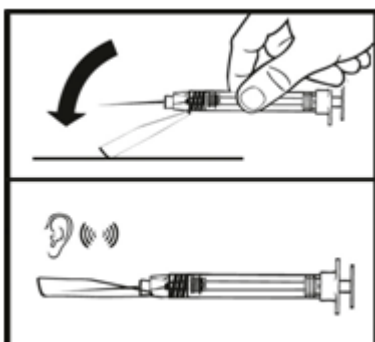
- Pincez doucement la peau au site d'injection que vous avez choisi. Ce doit être une couche de graisse sous-cutanée.
- Tenez la seringue comme le montre l'illustration.
- Insérez complètement l'aiguille dans la peau à angle droit.
- Poussez doucement sur le piston aussi loin que possible. Cela injectera la dose complète.
- Attendez ensuite 10 secondes puis retirez l'aiguille.

En cas de saignement :

- Ne frottez pas le site d'injection.
- Appliquez un tampon de coton propre et sec sur la zone.
- Appuyez doucement pendant 1 à 2 minutes. Appliquez ensuite un pansement adhésif.

APRES L'INJECTION

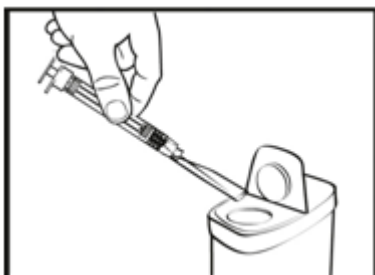
Etape 21 : Remettre le système de protection sur l'aiguille



Remettez immédiatement le système de protection sur l'aiguille :

- N'approchez pas les doigts de la pointe de l'aiguille et du dispositif de protection.
- Appuyer le dispositif de protection de l'aiguille sur une surface dure, par exemple une table. Ne poussez pas le dispositif avec les doigts.
- Un « clic » indiquera que le dispositif de protection est correctement en place sur l'aiguille.

Etape 22 : Elimination



Eliminez immédiatement la seringue, l'aiguille et les flacons utilisés, y compris toute solution restante.

- Placez-les dans le collecteur à aiguilles ou suivez les instructions de votre médecin, infirmière ou pharmacien si celles-ci sont différentes.
- Le conteneur à aiguille doit être tenu hors de la portée des enfants.

N'essayez jamais de réutiliser un des composants du kit ou la solution restante.