

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab*.

Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 150 mg di canakinumab.

* anticorpo monoclonale completamente umano prodotto in cellule di topo ibridoma Sp2/0 mediante tecnologia di DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi Periodiche Associate a Criopirina

Ilaris è indicato per il trattamento delle Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con peso corporeo pari o superiore a 7,5 kg, comprese:

- Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
- Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) / Sindrome cronica infantile neurologica, cutanea, articolare (CINCA),
- Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi oltre a rash cutaneo orticarioide indotto da freddo.

Malattia di Still

Ilaris è indicato per il trattamento della malattia di Still in fase attiva compresa la malattia di Still dell'adulto (AOSD) e dell'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (SJIA) in pazienti a partire dai 2 anni di età che hanno risposto in modo non adeguato alla precedente terapia con farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Ilaris può essere somministrato come monoterapia o in associazione a metotressato.

Artrite gottosa

Ilaris è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti adulti con attacchi frequenti di artrite gottosa (almeno 3 attacchi nei precedenti 12 mesi) nei quali i farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) e la colchicina sono controindicati, non sono tollerati oppure non forniscono una risposta terapeutica adeguata, e nei quali non sono appropriati cicli ripetuti di corticosteroidi (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per le CAPS e la malattia di Still, il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento della relativa indicazione.

Per l'artrite gottosa, il medico deve essere esperto nell'utilizzo di biologici e Ilaris deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Dopo un adeguato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione, i pazienti o coloro che li assistono possono iniettare Ilaris, se il medico lo ritiene opportuno e con un follow-up medico, se necessario (vedere paragrafo 6.6).

Posologia

CAPS: Adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età

La dose iniziale raccomandata di Ilaris per pazienti con CAPS è:

Adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 4 anni:

- 150 mg per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 15 kg e ≤ 40 kg
- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo $\geq 7,5$ kg e < 15 kg

Bambini da 2 a < 4 anni di età:

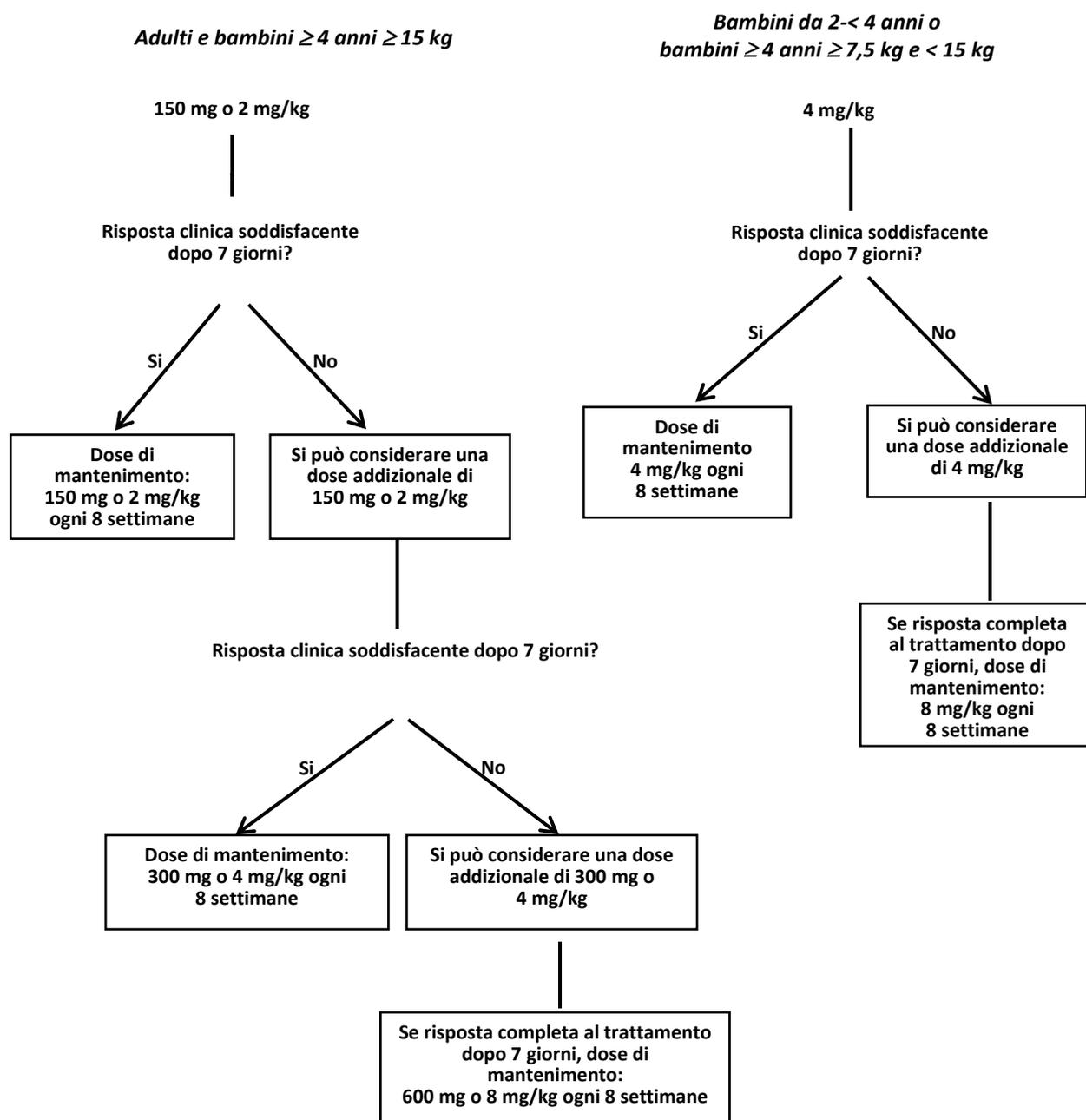
- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo $\geq 7,5$ kg

Questa viene somministrata ogni otto settimane in dose singola mediante iniezione sottocutanea.

Per i pazienti con una dose iniziale di 150 mg o 2 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente (risoluzione dell'eruzione cutanea e di altri sintomi infiammatori generali), si può prendere in considerazione una seconda dose di Ilaris da 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento si deve mantenere il regime di dosaggio intensificato di 300 mg o 4 mg/kg ogni 8 settimane. Se dopo 7 giorni da questo aumento di dose non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una terza dose di Ilaris da 300 mg o 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio intensificato di 600 mg o 8 mg/kg ogni 8 settimane, sulla base di una valutazione clinica individuale.

Per i pazienti con una dose iniziale di 4 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di Ilaris da 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio intensificato di 8 mg/kg ogni 8 settimane, sulla base di una valutazione clinica individuale.

L'esperienza clinica con somministrazioni ad intervalli inferiori a 4 settimane o di dosi superiori a 600 mg o 8 mg/kg è limitata.



Malattia di Still (AOSD e SJIA)

La dose raccomandata di Ilaris per pazienti con malattia di Still (AOSD e SJIA) di peso corporeo $\geq 7,5$ kg è 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg) somministrata ogni quattro settimane mediante iniezione sottocutanea. La continuazione del trattamento con Ilaris in pazienti senza miglioramento clinico deve essere riconsiderata dal medico curante.

Artrite gottosa

La gestione dell'iperuricemia deve essere iniziata oppure ottimizzata con una appropriata terapia uricosurica (ULT). Ilaris deve essere usato come terapia al bisogno per il trattamento degli attacchi di artrite gottosa.

La dose raccomandata di Ilaris per pazienti adulti con artrite gottosa è di 150 mg somministrati per via sottocutanea come dose singola durante un attacco. Per ottenere il massimo effetto, Ilaris deve essere somministrato appena possibile dopo l'insorgenza di un attacco di artrite gottosa.

I pazienti che non rispondono al trattamento iniziale non devono essere ritrattati con Ilaris. Nei pazienti che rispondono e richiedono un successivo trattamento, deve trascorrere un intervallo di almeno 12 settimane prima che possa essere somministrata una nuova dose di Ilaris (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

CAPS

La sicurezza e l'efficacia di Ilaris nei pazienti con CAPS di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

SJIA

La sicurezza e l'efficacia di Ilaris nei pazienti con SJIA di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite.

Artrite gottosa

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ilaris nella popolazione pediatrica nell'indicazione artrite gottosa.

Anziani

Non è richiesto aggiustamento di dose.

Insufficienza epatica

Ilaris non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica.

Insufficienza renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Tuttavia l'esperienza clinica in questi pazienti è limitata.

Modo di somministrazione

Ilaris è da somministrare per iniezione sottocutanea. Per istruzioni sull'uso e la manipolazione della soluzione ricostituita, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezioni gravi in fase attiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni

Ilaris è associato ad un aumento dell'incidenza di infezioni gravi. Pertanto i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di infezioni durante e dopo il trattamento con Ilaris. I medici devono prestare cautela quando Ilaris è somministrato a pazienti con infezioni, con storia di infezioni ricorrenti o condizioni sottostanti che possono predisporli a infezioni.

Trattamento delle CAPS e della malattia di Still (AOSD e SJIA)

Ilaris non deve essere iniziato o continuato nei pazienti durante un'infezione in fase attiva che necessita di intervento del medico.

Trattamento dell'artrite gottosa

Ilaris non deve essere somministrato durante un'infezione in fase attiva.

Non è raccomandato l'uso concomitante di Ilaris e di inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) in quanto può aumentare il rischio di infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati riportati casi isolati di infezioni insolite o opportunistiche (incluse aspergillosi, infezioni micobatteriche atipiche, herpes zoster) durante il trattamento con Ilaris. Non può essere esclusa la relazione causale di Ilaris con questi eventi.

Negli studi clinici in circa il 12% dei pazienti con CAPS sottoposti al test cutaneo PPD (derivato proteico purificato), esami di follow-up hanno prodotto un risultato positivo del test mentre erano trattati con Ilaris senza evidenza clinica di un'infezione tubercolare latente e attiva.

Non è noto se l'uso di inibitori dell'interleuchina-1 (IL-1) come Ilaris aumenti il rischio di riattivazione di tubercolosi. Prima di iniziare la terapia, tutti i pazienti devono essere valutati per l'infezione tubercolare sia attiva che latente. In particolare nei pazienti adulti questa valutazione deve comprendere una storia medica dettagliata. Esami di screening appropriati (ad es. test cutaneo alla tubercolina, test di rilascio di interferone gamma o radiografia del torace) devono essere effettuati in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di tubercolosi durante e dopo il trattamento con Ilaris. Tutti i pazienti devono essere istruiti a chiedere consiglio del medico se comparissero segni o sintomi indicativi di tubercolosi (ad es. tosse persistente, perdita di peso, temperatura sub-febbrile) durante la terapia con Ilaris. Nel caso di conversione del test PPD da negativo a positivo, in particolare nei pazienti ad alto rischio, devono essere valutati mezzi alternativi di screening per l'infezione tubercolare.

Neutropenia e leucopenia

Neutropenia (conta assoluta dei neutrofili [ANC] < 1,5 x 10⁹/l) e leucopenia sono state osservate con medicinali inibitori dell'IL-1, Ilaris compreso. Il trattamento con Ilaris non deve essere iniziato nei pazienti con neutropenia o leucopenia. Si raccomanda di valutare la conta leucocitaria (conta dei globuli bianchi, WBC) inclusa la conta dei neutrofili prima di iniziare il trattamento e ancora dopo 1-2 mesi. Per terapie croniche oppure ripetute, si raccomanda inoltre di valutare la conta leucocitaria periodicamente durante il trattamento. Se un paziente diventa neutropenico o leucopenico, la conta leucocitaria deve essere tenuta sotto attenta osservazione e deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

Tumori

Casi di tumori sono stati riportati in pazienti trattati con Ilaris. Il rischio di sviluppare tumori con la terapia con anti-interleuchina (IL)-1 non è noto.

Reazioni di ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità con la terapia con Ilaris. La maggioranza di questi eventi è stata di entità lieve. Durante lo sviluppo clinico di Ilaris in oltre 2.300 pazienti non sono state riportate reazioni anafilattoidi o anafilattiche. Tuttavia non può essere escluso il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità che non è infrequente per le proteine iniettabili (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità epatica

Negli studi clinici sono stati riportati transitori e asintomatici casi di innalzamento delle transaminasi sieriche o della bilirubina (vedere paragrafo 4.8).

Vaccinazioni

Non vi sono dati disponibili sul rischio di trasmissione secondaria di infezioni mediante vaccini vivi (attenuati) nei pazienti in trattamento con Ilaris. Pertanto i vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Ilaris a meno che i benefici siano chiaramente superiori ai rischi (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare la terapia con Ilaris si raccomanda che i pazienti adulti e pediatrici ricevano tutte le vaccinazioni, come appropriato, compresi il vaccino pneumococcico e il vaccino inattivato dell'influenza (vedere paragrafo 4.5).

Mutazione del gene NLRP3 nei pazienti con CAPS

L'esperienza clinica in pazienti con CAPS senza una mutazione confermata del gene NLRP3 è limitata.

Sindrome da attivazione macrofagica in pazienti con malattia di Still

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una malattia nota, pericolosa per la vita che può svilupparsi in pazienti con condizioni reumatiche, in particolare la malattia di Still. Nel caso si verifici o si sospetti la MAS, la valutazione e il trattamento devono essere iniziati il prima possibile. I medici devono essere attenti ai sintomi di infezione o al peggioramento della malattia di Still in quanto questi sono fattori noti scatenanti la MAS. Sulla base dell'esperienza relativa agli studi clinici, sembra che Ilaris non aumenti l'incidenza di MAS in pazienti SJIA, ma non può essere tratta una conclusione definitiva.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state studiate le interazioni di Ilaris con altri medicinali in studi formali.

Un aumento dell'incidenza di infezioni gravi è stato associato alla somministrazione di un altro bloccante dell'IL-1 in combinazione con inibitori del TNF. Non è raccomandato l'uso di Ilaris con inibitori del TNF in quanto può aumentare il rischio di infezioni gravi.

L'espressione degli enzimi epatici CYP450 può essere soppressa dalle citochine che stimolano l'infiammazione cronica, come l'interleuchina-1 beta (IL-1 beta). Pertanto l'espressione del CYP450 può essere invertita quando si somministra una potente terapia con inibitori della citochina, come canakinumab. Ciò è di rilevanza clinica per i substrati del CYP450 con uno stretto indice terapeutico dove il dosaggio è aggiustato individualmente. All'inizio del trattamento con canakinumab nei pazienti in terapia con questo tipo di medicinale, si deve effettuare il monitoraggio terapeutico dell'effetto o della concentrazione del principio attivo e si deve aggiustare, come necessario, la dose individuale del medicinale.

Non sono disponibili dati sugli effetti di vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con Ilaris. Pertanto i vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Ilaris a meno che i benefici siano chiaramente superiori ai rischi. Se la vaccinazione con vaccini vivi è necessaria dopo l'inizio del trattamento con Ilaris, la raccomandazione è di attendere almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione di Ilaris e prima della successiva (vedere paragrafo 4.4).

I risultati di uno studio in soggetti adulti sani hanno dimostrato che una singola dose di 300 mg di Ilaris non ha influenzato l'induzione e la persistenza della risposta anticorpale dopo vaccinazione con il vaccino influenzale o con il vaccino meningococcico a base di proteina glicosilata.

I risultati di uno studio della durata di 56 settimane, in aperto, in pazienti con CAPS di età pari o inferiore a 4 anni hanno dimostrato che tutti i pazienti che avevano ricevuto le vaccinazioni dell'infanzia previste dalla pratica medica con vaccini non vivi hanno sviluppato livelli protettivi di anticorpi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne fertili / Contraccezione nei maschi e nelle femmine

Le donne devono usare contraccettivi efficaci durante il trattamento con Ilaris e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso di canakinumab in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il feto/la madre non è noto. Pertanto le donne in gravidanza o che desiderano diventarlo devono essere trattate solo dopo una valutazione approfondita del beneficio-rischio.

Studi nell'animale indicano che canakinumab attraversa la placenta ed è rilevabile nel feto. Non sono disponibili dati nell'uomo tuttavia poiché il canakinumab è un'immunoglobulina della classe G (IgG1), ci si attende il passaggio attraverso la placenta umana. La rilevanza clinica di ciò non è nota. Comunque non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi a neonati esposti a canakinumab *in utero* per 16 settimane dopo l'assunzione dell'ultima dose da parte della madre prima del parto. Le donne che hanno ricevuto il canakinumab durante la gravidanza devono essere avvertite di informare il pediatra prima della somministrazione di qualsiasi vaccinazione ai loro neonati.

Allattamento

Non è noto se canakinumab è escreto nel latte materno. Pertanto la decisione di allattare durante la terapia con Ilaris deve essere presa solo dopo una valutazione approfondita del beneficio-rischio.

Studi su animali hanno mostrato che un anticorpo IL-1 beta di origine murina anti murino non ha avuto effetti indesiderati sullo sviluppo in cuccioli di topo allattati e che l'anticorpo era trasferito ad essi (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi formali per valutare l'effetto potenziale di Ilaris sulla fertilità umana. Canakinumab non ha avuto effetti sui parametri della fertilità maschile nei marmoset (*C. jacchus*). Un anticorpo IL-1 beta di origine murina anti murino non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità nel topo maschio e femmina (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ilaris altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Il trattamento con Ilaris può provocare capogiro/vertigini o astenia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano tali sintomi durante il trattamento con Ilaris devono aspettare che si risolvano completamente prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi interventistici condotti in pazienti con CAPS, con SJIA, con artrite gottosa oppure con altre malattie mediate da IL-1 beta e in volontari sani sono stati trattati con Ilaris oltre 2.400 soggetti, inclusi circa 380 bambini (età da 2 a 17 anni). Sono state osservate infezioni gravi. Le reazioni avverse al farmaco riportate più frequentemente sono state infezioni, in prevalenza del tratto respiratorio superiore. La maggior parte degli eventi è risultata da lieve a moderata. Con il trattamento più a lungo termine non è stato osservato alcun impatto sul tipo o sulla frequenza delle reazioni avverse al farmaco.

In pazienti trattati con Ilaris sono state riportate reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

In pazienti trattati con Ilaris sono state riportate infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

CAPS

Negli studi clinici un totale di 211 pazienti adulti e pediatrici con CAPS (comprese FCAS/FCU, MWS e NOMID/CINCA) è stato trattato con Ilaris. La sicurezza di Ilaris rispetto al placebo è stata valutata in uno studio pivotale di fase III costituito da un periodo in aperto di 8 settimane (Parte I), un periodo di sospensione, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo di 24 settimane (Parte II) e un periodo in aperto con Ilaris di 16 settimane (Parte III). Tutti i pazienti sono stati trattati con Ilaris 150 mg per via sottocutanea oppure 2 mg/kg, se il peso corporeo era ≥ 15 kg e ≤ 40 kg.

Malattia di Still

Negli studi clinici in totale 324 pazienti con SJIA di età compresa tra 2 e < 20 anni hanno ricevuto Ilaris, inclusi 293 pazienti di età compresa tra 2 e < 16 anni, 21 pazienti di età compresa tra 16 e < 18 anni e 10 pazienti di età compresa tra 18 e < 20 anni. La sicurezza di Ilaris verso placebo è stata valutata in due studi pivotali di fase III (vedere paragrafo 5.1).

Artrite gottosa

Oltre 700 pazienti con artrite gottosa sono stati trattati con Ilaris a dosi comprese tra 10 mg e 300 mg in studi clinici randomizzati, in doppio cieco e controllati verso farmaco attivo fino a 24 settimane. Oltre 250 pazienti sono stati trattati con la dose raccomandata di 150 mg in studi di fase II e III (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla classe di frequenza, riportando per prima la più comune. Le classi di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse nelle CAPS, SJIA e artrite gottosa

Classificazione per sistemi e organi, MedDRA	CAPS	SJIA	Artrite gottosa
Infezioni ed infestazioni			
Molto comune	Nasofaringite	Polmonite Gastroenterite Infezione delle vie urinarie Infezione virale Sinusite Rinite Faringite Tonsillite Nasofaringite Infezione delle vie aeree superiori	Polmonite Bronchite Gastroenterite Infezione delle vie urinarie Influenza Cellulite Sinusite Infezione dell'orecchio Faringite Nasofaringite Infezione delle vie aeree superiori
Comune	Infezione delle vie urinarie Infezione delle vie aeree superiori Infezione virale		

Patologie del sistema nervoso			
Comune	Capogiro/vertigine		Capogiro/vertigine
Patologie gastrointestinali			
Molto comune		Dolore addominale (superiore)	
Non comune			Malattia da reflusso gastroesofageo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto comune	Reazione al sito di iniezione	Reazione al sito di iniezione	
Comune			Reazione al sito di iniezione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune		Artralgia	
Comune		Dolore muscoloscheletrico	Dolore alla schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Comune			Stanchezza/astenia
Esami diagnostici			
Molto comune		Diminuzione della clearance renale della creatinina * Proteinuria # Leucopenia	
Comune		Neutropenia	
* in base alla stima della clearance della creatinina, la maggior parte era transitoria # per lo più da tracce transitorie a positività +1 di proteine urinarie, rilevate mediante uso di strisce reattive			

In un sottogruppo di pazienti con SJIA, giovani adulti di età compresa tra 16 e 20 anni (n=31), il profilo di sicurezza di Ilaris è risultato coerente con quanto osservato in pazienti con SJIA di età inferiore ai 16 anni di età. In base ai dati di letteratura, ci si attende che il profilo di sicurezza nei pazienti con AOSD sia simile a quello dei pazienti con SJIA.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dati a lungo termine e anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con CAPS

Durante gli studi clinici con Ilaris nei pazienti con CAPS è stato osservato un aumento dei valori medi dell'emoglobina e una diminuzione di quelli dei globuli bianchi, neutrofili e piastrine.

Nei pazienti con CAPS sono stati osservati raramente aumenti di transaminasi.

Aumenti asintomatici e lievi della bilirubina sierica sono stati osservati in pazienti con CAPS trattati con Ilaris senza aumenti concomitanti delle transaminasi.

Negli studi a lungo termine in aperto con incremento della dose, casi di infezioni (gastroenterite, infezione del tratto respiratorio, infezione del tratto respiratorio superiore), vomito e capogiri sono stati riportati più di frequente nel gruppo di dose 600 mg o 8 mg/kg rispetto agli altri gruppi di dose.

Anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con SJIA

Ematologia

Nel programma complessivo per la SJIA, una diminuzione transitoria della conta dei globuli bianchi (WBC) $\leq 0,8 \times \text{LLN}$ è stata riportata in 33 pazienti (16,5%).

Nel programma complessivo per la SJIA, diminuzioni transitorie della conta assoluta dei neutrofilici (ANC) a meno di $1 \times 10^9/l$ sono state riportate in 12 pazienti (6,0%).

Nel programma complessivo per la SJIA, diminuzioni transitorie della conta piastrinica ($< \text{LLN}$) sono state osservate in 19 pazienti (9,5%).

ALT/AST

Nel programma complessivo per la SJIA, aumenti dei valori di ALT e/o AST $> 3 \times$ limite superiore alla norma (ULN) sono stati riportati in 19 pazienti (9,5%).

Anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con artrite gottosa

Ematologia

Diminuzione della conta dei globuli bianchi (WBC) $\leq 0,8 \times$ limite inferiore alla norma (LLN) è stata riportata nel 6,7% dei pazienti trattati con Ilaris rispetto al 1,4% di quelli trattati con triamcinolone acetoneide. Diminuzioni della conta assoluta dei neutrofilici (ANC) a meno di $1 \times 10^9/l$ sono state riportate nel 2% dei pazienti negli studi di confronto. Sono stati osservati anche casi isolati di conta ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso degli studi clinici verso farmaco attivo condotti in pazienti con artrite gottosa, lievi ($< \text{LLN}$ e $> 75 \times 10^9/l$) e transitorie diminuzioni della conta piastrinica sono state osservate con una maggiore incidenza (12,7%) nel gruppo trattato con Ilaris rispetto al confronto (7,7%).

Acido urico

Sono stati osservati aumenti del livello dell'acido urico (0,7 mg/dl alla settimana 12 e 0,5 mg/dl alla settimana 24) dopo trattamento con Ilaris in studi di confronto nell'artrite gottosa. In un altro studio non sono stati osservati aumenti dell'acido urico tra i pazienti che avevano iniziato il trattamento con terapia uricosurica. Non sono stati osservati aumenti dell'acido urico in studi clinici condotti in popolazioni non affette da gotta (vedere paragrafo 5.1).

ALT/AST

Sono stati osservati aumenti dei valori medi e mediani dell'alanina aminotransferasi (ALT) rispettivamente di 3,0 U/I e di 2,0 U/I, e dell'aspartato aminotransferasi (AST) rispettivamente di 2,7 U/I e di 2,0 U/I, rispetto al basale alla fine dello studio, nei gruppi di trattamento con Ilaris rispetto al(ai) gruppo(i) di trattamento con triamcinolone acetoneide, tuttavia l'incidenza di variazioni clinicamente significative ($\geq 3 \times$ il limite superiore della norma) è stata più ampia nei pazienti trattati con triamcinolone acetoneide (2,5% per entrambi AST e ALT) rispetto ai pazienti trattati con Ilaris (1,6% per ALT e 0,8% per AST).

Trigliceridi

Negli studi controllati verso farmaco attivo nell'artrite gottosa, vi è stato un aumento medio dei valori dei trigliceridi di 33,5 mg/dl nei pazienti trattati con Ilaris rispetto ad una modesta diminuzione di -3,1 mg/dl con triamcinolone acetoneide. L'incidenza di pazienti con aumenti di trigliceridi $> 5 \times$ il limite superiore della norma (ULN) è stata 2,4% con Ilaris e 0,7% con triamcinolone acetoneide. Il significato clinico di questa osservazione non è noto.

Popolazione pediatrica

Negli studi sono stati inclusi 80 pazienti pediatrici con CAPS (2-17 anni di età). Complessivamente non ci sono state differenze clinicamente significative del profilo di sicurezza e tollerabilità di Ilaris nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione generale con CAPS (costituita da pazienti adulti e pediatrici, N=211), comprese la frequenza complessiva e la gravità di episodi infettivi. Le infezioni del tratto respiratorio superiore sono state gli eventi di infezione riportati più frequentemente.

Inoltre, 6 pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni sono stati valutati in uno studio clinico di piccole dimensioni, in aperto. Il profilo di sicurezza di Ilaris è risultato simile a quello dei pazienti di 2 anni di età e oltre.

Anziani

Non vi è una differenza significativa nel profilo di sicurezza osservato nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza riportata con il sovradosaggio è limitata. In studi clinici iniziali, i pazienti e i volontari sani avevano ricevuto dosi fino a 10 mg/kg, somministrate per via endovenosa o sottocutanea, senza evidenza di tossicità acuta.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda che il paziente sia monitorato per qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e che sia subito istituito un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC08

Meccanismo d'azione

Canakinumab è un anticorpo monoclonale completamente umano anti-interleuchina 1 beta (IL-1 beta) umana delle IgG1 isotipo κ . Canakinumab si lega con alta affinità in modo specifico all'IL-1 beta umana e neutralizza l'attività biologica dell'IL-1 beta umana mediante il blocco delle sue interazioni con i recettori IL-1, prevenendo pertanto l'attivazione del gene induttore dell'IL-1 beta e la produzione dei mediatori infiammatori.

Effetti farmacodinamici

CAPS

Negli studi clinici, i pazienti con CAPS che avevano una produzione eccessiva non controllata di IL-1 beta hanno mostrato una risposta rapida alla terapia con canakinumab, per es. parametri di laboratorio come proteina C reattiva (PCR) alta e amiloide sierica A (ASA), conta alta dei neutrofili e delle piastrine e leucocitosi sono ritornati rapidamente ai valori normali.

Malattia di Still (AOSD e SJIA)

La malattia di Still dell'adulto e l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica sono gravi malattie autoinfiammatorie, sostenute dall'immunità innata mediante citochine proinfiammatorie, tra le quali IL-1beta è la citochina chiave.

Manifestazioni comuni della AOSD e della SJIA comprendono febbre, rash, epatosplenomegalia, linfadenopatia, polisierisite e artrite. Il trattamento con canakinumab ha portato a un miglioramento rapido e duraturo delle caratteristiche articolari e sistemiche della SJIA con significativa riduzione del numero di articolazioni infiammate, rapida risoluzione della febbre e riduzione dei reattanti della fase acuta nella maggioranza dei pazienti (vedere Efficacia e sicurezza clinica).

Artrite gottosa

Un attacco di artrite gottosa è provocato da cristalli di urato (urato monosodico monoidrato) a livello articolare e nel tessuto circostante che scatenano la produzione di IL-1 beta da parte dei macrofagi residenti mediante il complesso “inflammasome NALP3”. L’attivazione di macrofagi e la concomitante iperproduzione di IL-1 beta provocano una dolorosa risposta infiammatoria acuta. Altri attivatori del sistema immunitario innato, come gli agonisti endogeni di recettori toll-like, possono contribuire all’attivazione della trascrizione del gene IL-1 beta, dando origine ad un attacco di artrite gottosa. A seguito del trattamento con canakinumab, i marker infiammatori PCR o ASA e i segni di infiammazione acuta (es. dolore, gonfiore, rossore) dell’articolazione coinvolta diminuiscono rapidamente.

Efficacia e sicurezza clinica

CAPS

L’efficacia e la sicurezza di Ilaris sono state dimostrate in pazienti con diversi gradi di gravità della malattia e diversi fenotipi di CAPS (compresi FCAS/FCU, MWS, e NOMID/CINCA). Nello studio pivotal sono stati inclusi solo pazienti con la mutazione NLRP3 confermata.

Nello studio di fase I/II, il trattamento con Ilaris ha avuto una rapida insorgenza d’azione con scomparsa o significativo miglioramento clinico dei sintomi in un giorno dalla somministrazione. I parametri di laboratorio come PCR e ASA elevate, neutrofili e conta piastrinica alti si sono normalizzati rapidamente nel giro di giorni dall’iniezione di Ilaris.

Lo studio pivotal era multicentrico suddiviso in tre parti della durata di 48 settimane, cioè un periodo in aperto di 8 settimane (Parte I), un periodo di randomizzazione, in doppio cieco controllato verso placebo di 24 settimane (Parte II), seguito da un periodo in aperto di 16 settimane (Parte III). Lo scopo dello studio era la valutazione dell’efficacia, sicurezza e tollerabilità di Ilaris (150 mg o 2 mg/kg ogni 8 settimane) in pazienti con CAPS.

- Parte I: E’ stata osservata una risposta clinica completa e dei marcatori biologici a Ilaris (composta dalla valutazione medica globale della malattia autoinfiammatoria e della malattia cutanea \leq minimo e dai valori di PCR o ASA < 10 mg/litro) nel 97% dei pazienti e si manifestava entro 7 giorni dall’inizio del trattamento. Nella valutazione clinica del medico dell’attività autoinfiammatoria della malattia sono stati osservati significativi miglioramenti: valutazione globale dell’attività autoinfiammatoria della malattia, valutazione della malattia cutanea (rash cutaneo orticarioide), artralgia, mialgia, cefalea/emicrania, congiuntivite, stanchezza/malessere, valutazione di altri sintomi correlati e valutazione dei sintomi da parte del paziente.
- Parte II: In questa parte (periodo di sospensione) dello studio pivotal, l’obiettivo primario è stato definito come la proporzione di pazienti con una recidiva della malattia/riacutizzazione: nessuno (0%) dei pazienti randomizzati a Ilaris ha avuto riacutizzazioni, rispetto all’81% dei pazienti randomizzati al placebo.
- Parte III: I pazienti trattati con placebo nella Parte II che avevano manifestato riacutizzazioni hanno recuperato e mantenuto la risposta clinica e sierologia dopo l’inserimento nella fase di estensione in aperto con Ilaris.

Tabella 2 Tabella riassuntiva dell'efficacia nello studio pivotal di Fase III, periodo controllato verso placebo (Parte II)

Studio pivotale di fase III trial, periodo controllato verso placebo (Parte II)			
	Ilaris N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-value
Endpoint primario (riacutizzazione)			
Proporzione di pazienti con malattia recidivante nella Parte II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Marcatori dell'infiammazione*			
Proteina C reattiva, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amiloide sierica A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002

* modifica media (mediana) dall'inizio della Parte II

Sono stati condotti due studi di fase III in aperto, non controllati, a lungo termine. Uno studio ha valutato la tollerabilità e l'efficacia di canakinumab in pazienti con CAPS. La durata totale del trattamento variava da 6 mesi a 2 anni. L'altro era uno studio in aperto con canakinumab che ha valutato l'efficacia e la sicurezza in pazienti giapponesi con CAPS per 24 settimane, con una fase di estensione fino a 48 settimane. L'obiettivo primario era la valutazione della proporzione di pazienti liberi da recidiva alla settimana 24, compresi quei pazienti che avevano avuto un incremento di dose.

Nell'analisi di efficacia aggregata per questi due studi, il 65,6% dei pazienti che non era stato trattato in precedenza con canakinumab ha raggiunto la risposta completa a 150 mg o a 2 mg/kg mentre l'85,2% dei pazienti ha raggiunto la risposta completa a qualsiasi dose. Dei pazienti trattati con 600 mg o 8 mg/kg (o anche con dosi maggiori), il 43,8% ha raggiunto la risposta completa. Un minor numero di pazienti da 2 e < 4 anni di età ha raggiunto la risposta completa (57,1%) rispetto ai pazienti pediatrici più anziani e ai pazienti adulti. Dei pazienti che avevano raggiunto la risposta completa, l'89,3% ha mantenuto la risposta senza recidiva.

L'esperienza derivante da singoli pazienti che avevano raggiunto una risposta completa dopo l'incremento di dose a 600 mg (8 mg/kg) ogni 8 settimane suggerisce che una dose più alta può essere utile in pazienti che non hanno raggiunto o mantenuto la risposta completa con le dosi raccomandate (150 mg o 2 mg/kg per pazienti ≥ 15 kg e ≤ 40 kg). Un incremento di dose è stato somministrato più frequentemente a pazienti tra 2 e < 4 anni di età e a pazienti con sintomi di NOMID/CINCA rispetto a quelli con FCAS o MWS.

Popolazione pediatrica

Gli studi nelle CAPS con Ilaris hanno compreso un totale di 80 pazienti pediatrici in un intervallo di età da 2 a 17 anni (di questi circa la metà è stata trattata su base di mg/kg). Complessivamente, non vi sono state differenze clinicamente significative del profilo di efficacia, sicurezza e di tollerabilità di Ilaris nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione generale con CAPS. La maggioranza dei pazienti pediatrici ha raggiunto un miglioramento dei sintomi clinici e dei marcatori obiettivi di infiammazione (ad es. ASA e PCR).

Uno studio in aperto della durata di 56 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia, sicurezza e la tollerabilità di Ilaris in pazienti pediatrici con CAPS di età ≤ 4 anni. Sono stati valutati diciassette pazienti (inclusi 6 pazienti di età inferiore ai 2 anni), usando dosi iniziali di 2-8 mg/kg sulla base del peso. Lo studio ha anche valutato l'effetto di canakinumab sullo sviluppo di anticorpi a seguito di vaccinazioni pediatriche standard. Non sono state osservate differenze relative alla sicurezza o all'efficacia in pazienti di età inferiore ai 2 anni rispetto ai pazienti di età pari o superiore ai 2 anni. Tutti i pazienti (N=7) che avevano ricevuto le vaccinazioni dell'infanzia previste dalla pratica medica con vaccini non vivi hanno sviluppato livelli protettivi di anticorpi.

Malattia di Still

SJIA

L'efficacia di Ilaris per il trattamento di SJIA in fase attiva è stata valutata in due studi pivotali (G2305 e G2301). I pazienti arruolati avevano un'età compresa 2 e 20 anni (età media pari a 8,5 anni e durata media della malattia pari a 3,5 anni al basale) e avevano la malattia in fase attiva definita come ≥ 2 articolazioni con artrite attiva, febbre e valori elevati di PCR.

Studio G2305

G2305 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 4 settimane che valutava l'efficacia a breve termine di Ilaris in 84 pazienti randomizzati per ricevere una dose singola di Ilaris 4 mg/kg (fino a 300 mg) oppure placebo. L'obiettivo primario è stato la proporzione di pazienti che al giorno 15 aveva raggiunto un miglioramento minimo del 30% del criterio di risposta American College of Rheumatology (ACR) pediatrico adattato per includere l'assenza di febbre. Il trattamento con Ilaris ha migliorato tutti gli indici di risposta di ACR pediatrico rispetto al placebo ai giorni 15 e 29 (Tabella 3).

Tabella 3 Risposta ACR pediatrica e stato della malattia ai giorni 15 e 29

	Giorno 15		Giorno 29	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Malattia inattiva	33%	0%	30%	0%

La differenza di trattamento per tutti gli indici ACR è stata significativa ($p \leq 0,0001$)

I risultati per i componenti dei criteri adattati dell'ACR pediatrico, inclusi i parametri sistemici e artritici, sono stati coerenti con i risultati complessivi di risposta ACR. Al giorno 15, la variazione mediana rispetto al basale del numero di articolazioni con artrite attiva e intervallo limitato di movimento è stata rispettivamente -67% e -73% per Ilaris (N=43), rispetto alla variazione mediana di 0% e 0% per il placebo (N=41). La variazione media del grado di dolore del paziente (scala analogica visiva 0-100 mm) al giorno 15 è stata -50,0 mm per Ilaris (N=43), rispetto a +4,5 mm per il placebo (N=25). La variazione media del grado di dolore tra i pazienti trattati con Ilaris è stata coerente al giorno 29.

Studio G2301

G2301 era uno studio di sospensione, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, sulla prevenzione delle riacutizzazioni mediante Ilaris. Lo studio era suddiviso in due parti con due obiettivi primari indipendenti (riduzione con successo del dosaggio degli steroidi e tempo alla riacutizzazione). Nella parte I (in aperto) erano stati arruolati 177 pazienti che avevano ricevuto Ilaris 4 mg/kg (fino a 300 mg) somministrato ogni 4 settimane per 32 settimane. Nella parte II (in doppio cieco) i pazienti avevano ricevuto Ilaris 4 mg/kg oppure placebo ogni 4 settimane fino al verificarsi di 37 casi di riacutizzazione.

Riduzione della dose di corticosteroidi:

Su un totale di 128 pazienti entrati nella parte I in trattamento con corticosteroidi, 92 hanno tentato di ridurre la dose di corticosteroidi. Cinquantasette dei 92 pazienti (62%) che hanno tentato la riduzione sono stati in grado di ridurre con successo la dose del corticosteroide e 42 (46%) hanno sospeso i corticosteroidi.

Tempo alla riacutizzazione:

I pazienti in trattamento con Ilaris nella parte II hanno ottenuto una riduzione del rischio di un evento di riacutizzazione del 64% rispetto al gruppo placebo (hazard ratio di 0,36; IC 95%: 0,17 – 0,75; $p=0,0032$). Sessantatre dei 100 pazienti entrati nella parte II, assegnati al placebo oppure a canakinumab, non hanno manifestato riacutizzazioni durante il periodo di osservazione (fino a un massimo di 80 settimane).

Esiti sulla qualità della vita correlata allo stato di salute negli studi G2305 e G2301

Il trattamento con Ilaris ha prodotto miglioramenti clinicamente rilevanti della funzionalità fisica e della qualità della vita dei pazienti. Nello studio G2305, il miglioramento delle medie dei minimi quadrati del questionario di valutazione della qualità di vita nei bambini (Childhood Health Assessment Questionnaire) è stato pari a 0,69 per Ilaris rispetto al placebo, ovvero 3,6 volte la minima differenza clinicamente importante di 0,19 ($p=0,0002$). Il miglioramento medio rispetto al basale alla fine della parte I dello studio G2301 è stato di 0,88 (79%). Sono stati riportati miglioramenti statisticamente significativi del punteggio PF50 nel questionario di valutazione della qualità di vita nel bambino per Ilaris rispetto al placebo nello studio G2305 (benessere fisico $p=0,0012$; benessere psicosociale $p=0,0017$).

Analisi aggregata di efficacia

I dati delle prime 12 settimane di trattamento con Ilaris dagli studi G2305, G2301 e dallo studio di estensione sono stati aggregati per valutare il mantenimento di efficacia. Questi dati hanno mostrato miglioramenti simili dal basale alla settimana 12 delle risposte rispetto ai criteri adattati ACR pediatrici e ai suoi componenti rispetto a quelli osservati nello studio controllato verso placebo (G2305). Alla settimana 12, le risposte rispetto ai criteri adattati ACR30, 50, 70, 90 e 100 pediatrici sono state: 70%, 69%, 61%, 49% e 30%, rispettivamente e il 28% dei pazienti presentava uno stato di malattia inattiva (N=178).

L'efficacia osservata negli studi G2305 e G2301 è stata mantenuta nello studio di estensione a lungo termine, in aperto in corso (dati disponibili con una mediana di 49 settimane di follow-up). In questo studio, 25 pazienti che avevano avuto una forte risposta ACR per un minimo di 5 mesi avevano ridotto la dose di Ilaris a 2 mg/kg ogni 4 settimane e mantenuto la risposta ACR 100 pediatrica per il tempo di somministrazione della dose ridotta (mediana di 32 settimane, 8-124 settimane).

Anche se limitate, le evidenze dagli studi clinici suggeriscono che i pazienti che non rispondono a tocilizumab o ad anakinra, potrebbero rispondere a canakinumab.

SJIA in giovani adulti e AOSD

L'efficacia di Ilaris in un sottogruppo di pazienti con SJIA, giovani adulti di età compresa tra 16 e 20 anni è risultata coerente con quella osservata nei pazienti di età inferiore a 16 anni. Sulla base di dati di letteratura, ci si attende che il profilo di efficacia nei pazienti con AOSD sia simile a quello dei pazienti con SJIA.

Artrite gottosa

L'efficacia di Ilaris nel trattamento degli attacchi acuti di artrite gottosa è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso farmaco attivo in pazienti con artrite gottosa recidivante (≥ 3 attacchi nei precedenti 12 mesi) non in grado di usare FANS o colchicina (a causa di controindicazione, intolleranza o perdita di efficacia). Gli studi avevano una durata di 12 settimane seguite da una fase di estensione in doppio cieco di 12 settimane. Un totale di 225 pazienti è stato trattato con Ilaris 150 mg per via sottocutanea e 229 pazienti sono stati trattati con triamcinolone acetone (TA) 40 mg per via intramuscolare all'ingresso nello studio e in occasione di un nuovo attacco successivo. Il numero medio di attacchi di artrite gottosa nei precedenti 12 mesi è stato 6,5. Oltre l'85% dei pazienti ha avuto malattie concomitanti, incluse ipertensione (60%), diabete (15%), cardiopatia ischemica (12%), e malattia renale cronica allo stadio ≥ 3 (25%). Circa un terzo dei pazienti arruolati (76 [33,8%] nel gruppo Ilaris e 84 [36,7%] nel gruppo triamcinolone acetone) aveva una documentata impossibilità (intolleranza, controindicazione o mancanza di risposta) ad utilizzare sia FANS sia colchicina. Il trattamento concomitante con terapia uricosurica è stato segnalato dal 42% dei pazienti all'ingresso nello studio.

Gli obiettivi primari erano: (i) intensità del dolore dell'artrite gottosa (scala analogica visiva, VAS) a 72 ore dopo la dose, e (ii) tempo al primo nuovo attacco di artrite gottosa.

Per la popolazione complessiva in studio l'intensità del dolore è stata inferiore per Ilaris 150 mg rispetto a triamcinolone acetone a 72 ore in maniera statisticamente significativa. Ilaris ha ridotto anche il rischio di sviluppare attacchi successivi (vedere Tabella 4).

I risultati di efficacia in un sottogruppo di pazienti che non erano in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina e che erano in trattamento con terapia uricosurica, che non hanno risposto alla terapia uricosurica oppure per i quali era controindicata la terapia uricosurica (N=101) sono stati in linea con la popolazione complessiva in studio con una differenza statisticamente significativa rispetto a triamcinolone acetone per l'intensità del dolore a 72 ore (-10,2 mm, $p=0,0208$) e per la riduzione del rischio di sviluppare attacchi successivi (Hazard ratio 0,39, $p=0,0047$ alla settimana 24).

I risultati di efficacia in un sottogruppo molto ristretto limitato a correnti utilizzatori di terapia uricosurica (N=62) sono presentati nella Tabella 4. Il trattamento con Ilaris ha indotto una riduzione del dolore e ridotto il rischio di sviluppare successivi attacchi in pazienti utilizzatori di terapia uricosurica e non in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina, anche se la differenza osservata del trattamento rispetto a triamcinolone acetone è stata meno pronunciata rispetto a quella osservata nella popolazione complessiva in studio.

Tabella 4 Efficacia per la popolazione complessiva in studio e in un sottogruppo di pazienti in trattamento con terapia uricosurica e non in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina

Obiiettivo di efficacia	Popolazione totale in studio; N=454	Non in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina; in trattamento con terapia uricosurica N=62
Trattamento degli attacchi di artite gottosa misurato come intensità del dolore (VAS) a 72 h		
Differenza media stimata con il metodo dei minimi quadrati verso triamcinolone acetonide	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-value, 1-coda	p < 0,0001*	p=0,2798
Riduzione del rischio di successivi attacchi di artrite gottosa misurata come tempo alla prima nuova ricaduta (24 settimane)		
Hazard ratio verso triamcinolone acetonide	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-value, 1-coda	p < 0,0001*	p=0,2337
* Denota un p-value significativo $\leq 0,025$		

I risultati di sicurezza hanno mostrato un aumento dell'incidenza di eventi avversi per canakinumab rispetto a triamcinolone acetonide, con il 66% vs il 53% dei pazienti che ha segnalato un qualsiasi evento avverso e il 20% vs il 10% di pazienti che ha segnalato come evento avverso un'infezione nelle 24 settimane.

Anziani

Complessivamente il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di Ilaris nei pazienti anziani di età ≥ 65 anni è stato paragonabile a quello dei pazienti di età < 65 anni.

Pazienti in terapia di riduzione dei livelli di acido urico (terapia uricosurica)

In studi clinici, Ilaris è stato somministrato con sicurezza in concomitanza con terapia uricosurica. Nella popolazione complessiva in studio, i pazienti in terapia uricosurica hanno avuto una minore differenza tra i trattamenti sia nella riduzione del dolore sia nella riduzione del rischio di sviluppare attacchi successivi di artrite gottosa rispetto ai pazienti non in terapia uricosurica.

Immunogenicità

In circa l'1,5%, il 3% e il 2% dei pazienti trattati con Ilaris rispettivamente per CAPS, SJIA e per artrite gottosa sono stati osservati anticorpi anti Ilaris. Non sono stati evidenziati anticorpi neutralizzanti. Non è stata osservata una correlazione apparente tra sviluppo di anticorpi e risposta clinica o eventi avversi.

Questo medicinale è stato autorizzato per le CAPS in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ilaris in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per le Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) e per l'Artrite Idiopatica Giovanile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ilaris in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'artrite gottosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

CAPS

Assorbimento

La concentrazione sierica di picco di canakinumab (C_{max}) si manifestava dopo circa 7 giorni dalla somministrazione singola sottocutanea di 150 mg in pazienti adulti con CAPS. L'emivita terminale media è stata di 26 giorni. Valori medi di C_{max} e di AUC_{inf} dopo una dose singola di 150 mg per via sottocutanea in un tipico paziente adulto con CAPS (70 kg) sono stati 15,9 µg/ml e 708 µg*d/ml. Si stima che la biodisponibilità assoluta di canakinumab somministrato per via sottocutanea sia del 66%. I parametri sull'esposizione (come AUC e C_{max}) aumentavano proporzionalmente a dosi superiori l'intervallo di dosaggio da 0,30 a 10,0 mg/kg somministrato per infusione endovenosa o da 150 a 600 mg come iniezione sottocutanea. I valori attesi di esposizione allo stato stazionario ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) dopo somministrazione sottocutanea di 150 mg (o 2 mg/kg, rispettivamente) ogni 8 settimane sono stati leggermente superiori nella categoria di peso 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) rispetto alle categorie di peso < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) e > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Il rapporto previsto di accumulo è stato 1,3 volte dopo un periodo di 6 mesi di somministrazione sottocutanea di 150 mg di canakinumab ogni 8 settimane.

Distribuzione

Canakinumab si lega a IL-1 beta sierica. Il volume di distribuzione (V_{ss}) di canakinumab varia secondo il peso corporeo. Si stima che in un paziente con CAPS di 70 kg CL sia di 6,2 litri.

Eliminazione

La clearance apparente (CL/F) di canakinumab aumenta con il peso corporeo. Si è stimato che in un paziente con CAPS di 70 kg sia di 0,17 l/d e in un paziente con SJIA di 33 kg di 0,11 l/d. Dopo aver considerato le differenze di peso corporeo, non sono state osservate differenze clinicamente significative delle proprietà farmacocinetiche di canakinumab tra pazienti con CAPS e SJIA.

Non c'è stata indicazione di clearance accelerata o di modifica in funzione del tempo delle proprietà farmacocinetiche di canakinumab a seguito di somministrazioni ripetute. Non sono state osservate differenze di farmacocinetica relative al sesso e all'età dopo la correzione per il peso corporeo.

Malattia di Still (AOSD e SJIA)

La biodisponibilità nei pazienti con SJIA non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è risultata paragonabile tra la popolazione con CAPS e SJIA (0,004 l/d per kg). Il volume apparente di distribuzione per kg (V/F per kg) è stato di 0,14 l/kg.

Dopo somministrazione ripetuta di 4 mg/kg ogni 4 settimane, il rapporto di accumulo di canakinumab è stato 1,6 volte in pazienti con SJIA. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 110 giorni. La media complessiva prevista (\pm SD) per $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ e AUC_{ss4w} è stata rispettivamente 14,7 \pm 8,8 µg/ml, 36,5 \pm 14,9 µg/ml e 696,1 \pm 326,5 µg*d/ml.

In ciascun gruppo di età l' AUC_{ss} è stata di 692, 615, 707 e 742 µg*d/ml per 2-3, 4-5, 6-11 e 12-19 anni, rispettivamente. Quando sono stati stratificati per il peso, si era osservata un'esposizione media inferiore (30-40%) per $C_{min,ss}$ (11,4 vs 19 µg/ml) e AUC_{ss} (594 vs 880 µg*d/ml) per la categoria di peso inferiore (\leq 40 kg) rispetto alla categoria di peso maggiore (> 40 kg).

Sulla base dell'analisi di modelli farmacocinetici di popolazione, la farmacocinetica del canakinumab in pazienti giovani adulti con SJIA di età compresa tra 16 e 20 anni era risultata simile a quella dei pazienti di età inferiore ai 16 anni. L'esposizione allo steady state prevista per canakinumab ad un livello di dose di 4 mg/kg (massimo 300 mg) in pazienti di età superiore ai 20 anni era paragonabile a quella in pazienti con SJIA di età inferiore ai 20 anni.

Popolazione con artrite gottosa

La biodisponibilità nei pazienti con artrite gottosa non è stata determinata indipendentemente. La clearance apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è stata paragonabile tra la popolazione con gotta e con CAPS (0,004 l/d/kg). L'esposizione media in un tipico paziente con artrite gottosa (93 kg) dopo una singola dose da 150 mg per via sottocutanea (C_{max} : 10,8 µg/ml e AUC_{inf} : 495 µg*d/ml) è stata inferiore di quella di un tipico paziente con CAPS di 70 kg (15,9 µg/ml e 708 µg*d/ml). Ciò è in linea con l'incremento osservato della CL/F con il peso corporeo.

Il rapporto di accumulo previsto è stato di 1,1 volte dopo somministrazione sottocutanea di 150 mg di canakinumab ogni 12 settimane.

Popolazione pediatrica

Le concentrazioni di picco di canakinumab si manifestavano tra 2 e 7 giorni (T_{max}) dopo la somministrazione singola per via sottocutanea di canakinumab 150 mg o 2 mg/kg in pazienti pediatrici di età pari e superiore ai 4 anni. L'emivita terminale variava da 22,9 a 25,7 giorni, analogamente alle proprietà farmacocinetiche osservate negli adulti. Sulla base dell'analisi di modelli farmacocinetici di popolazione, la farmacocinetica di canakinumab in bambini da 2 a < 4 anni di età è risultata simile a quella dei pazienti di 4 anni di età e oltre. Si è stimato che il rapporto di assorbimento sottocutaneo diminuisca con l'età e sembra che sia più veloce nei pazienti più giovani. Di conseguenza il T_{max} è stato più breve (3,6 giorni) nei pazienti con SJIA più giovani (2-3 anni) rispetto ai pazienti con SJIA più anziani (12-19 anni; T_{max} 6 giorni). La biodisponibilità (AUC_{ss}) non è stata influenzata.

Un'ulteriore analisi farmacocinetica ha mostrato che la farmacocinetica di canakinumab in 6 pazienti pediatrici con CAPS di età inferiore ai 2 anni è risultata simile alla farmacocinetica in pazienti pediatrici di età compresa tra 2-4 anni. Sulla base dell'analisi di modelli di farmacocinetica di popolazione, le esposizioni attese dopo la somministrazione di 2 mg/kg sono state comparabili tra i gruppi di età pediatrica con CAPS, ma sono state inferiori di circa il 40% nei pazienti pediatrici con peso corporeo molto basso (es. 10 kg) rispetto ai pazienti adulti (dosaggio da 150 mg). Ciò è consistente con le osservazioni di maggiore esposizione in gruppi di pazienti con CAPS con peso corporeo maggiore.

Le proprietà farmacocinetiche sono simili nei pazienti pediatrici con CAPS e SJIA.

Anziani

Non sono state osservate modifiche dei parametri farmacocinetici sulla base della clearance o del volume di distribuzione tra pazienti anziani e pazienti adulti di età < 65 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di reattività crociata, tossicità a dosi ripetute, immunotossicità, tossicità riproduttiva e tossicità giovanile effettuati con canakinumab o con anticorpi IL-1 beta di origine murina anti-murini.

Poichè canakinumab si lega alla IL-1 beta dei marmoset (*C. jacchus*) e dell'uomo con un'affinità simile, la sicurezza di canakinumab è stata studiata nei marmoset. Non sono stati osservati effetti indesiderati di canakinumab dopo la somministrazione due volte alla settimana in marmoset fino a 26 settimane o in uno studio di tossicità sullo sviluppo embrio/fetale in marmoset gravide. Le concentrazioni plasmatiche che sono risultate ben tollerate nell'animale superano di almeno 42 volte (C_{max}) e di 78 volte (C_{avg}) le concentrazioni plasmatiche nei pazienti pediatrici con CAPS (peso corporeo 10 kg) trattati con dosi cliniche di canakinumab fino a 8 mg/kg per via sottocutanea ogni 8 settimane. Le concentrazioni plasmatiche che sono risultate ben tollerate nell'animale superano di almeno 62 volte (C_{max}) e di 104 volte (C_{avg}) le concentrazioni plasmatiche nei pazienti pediatrici con SJIA, trattati con fino a 4 mg/kg per via sottocutanea ogni 4 settimane. Inoltre in questi studi non sono stati rilevati anticorpi anti canakinumab. Non è stata dimostrata alcuna reattività crociata di tipo tissutale non specifico quando canakinumab è stato applicato a tessuti umani normali.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenicità con canakinumab.

In uno studio sullo sviluppo embrio/fetale nel marmoset, canakinumab non ha mostrato tossicità per la madre, embriotossicità o teratogenicità quando somministrato per il periodo dell'organogenesi.

Non sono stati osservati effetti indesiderati dell'anticorpo IL-1 beta di origine murina anti-murino in una batteria completa di studi riproduttivi e giovanili nel topo. L'IL-1 beta anti-murino non ha prodotto eventi avversi sulla crescita fetale o neonatale quando somministrato durante la fase avanzata della gravidanza, il parto e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6). L'alta dose utilizzata in questi studi era in eccesso rispetto alla dose massima efficace in termini di soppressione e attività dell'IL-1 beta.

Uno studio immunotossicologico con l'anticorpo IL-1 beta di origine murina anti-murino nel topo ha mostrato che la neutralizzazione dell'IL-1 beta non ha effetti sui parametri immunitari e non ha compromesso la funzione immunitaria nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di utilizzo durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di solito non devono essere superiori a 24 ore a 2°C - 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

150 mg di polvere per soluzione iniettabile in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (rivestito di gomma clorobutilica) e ghiera a strappo (alluminio).

Confezioni contenenti 1 flaconcino o confezioni multiple contenenti 4 (4x1) flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile è fornito in un flaconcino monouso per uso personale. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la ricostituzione

Utilizzando una tecnica asettica ricostituire ogni flaconcino di Ilaris a temperatura ambiente (di solito 15°C - 25°C) mediante l'iniezione lenta di 1,0 ml di acqua per iniezioni con una siringa da 1 ml e un ago da 18 G x 2 inch (50 mm). Far girare il flaconcino lentamente con un angolo di circa 45° per circa 1 minuto e lasciar riposare per circa 5 minuti. Quindi capovolgere delicatamente il flaconcino dall'alto verso il basso e viceversa ancora per dieci volte. Se possibile, evitare di toccare con le dita il tappo di gomma. Lasciare riposare a temperatura ambiente per circa 15 minuti per ottenere una soluzione da limpida a opalescente. Non agitare. Non usare se nella soluzione sono presenti particelle.

Picchiettare il lato del flaconcino per rimuovere qualsiasi liquido residuo dal tappo. La soluzione deve essere senza particelle visibili e da limpida a opalescente. La soluzione deve essere incolore o può avere una lieve colorazione giallo brunastra. La soluzione non deve essere utilizzata nel caso manifesti una colorazione chiaramente marrone. Se non è utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere tenuta a 2°C - 8°C e utilizzata entro le 24 ore.

Istruzioni per la somministrazione

Prelevare con attenzione il volume richiesto in funzione della dose da somministrare (da 0,2 ml a 1,0 ml) e iniettare per via sottocutanea mediante un ago da 27 G x 0,5 inch (13 mm).

Siti di iniezione adeguati sono i seguenti: parte superiore della coscia, addome, parte superiore del braccio o glutei. Devono essere evitate le cute con lesioni e le aree che sono contuse o che presentano eruzione cutanea. Deve essere evitata l'iniezione nel tessuto cicatriziale in quanto può comportare una insufficiente esposizione a Ilaris.

Smaltimento

I pazienti o il personale sanitario devono essere istruiti sulle procedure appropriate per lo smaltimento dei flaconcini, siringhe e aghi in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/564/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2009
Data del rinnovo più recente: 19 Giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab*.

Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 150 mg di canakinumab.

* anticorpo monoclonale completamente umano prodotto in cellule di topo ibridoma Sp2/0 mediante tecnologia di DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore bianco.

Il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi Periodiche Associate a Criopirina

Ilaris è indicato per il trattamento delle Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con peso corporeo pari o superiore a 7,5 kg, comprese:

- Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
- Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) / Sindrome cronica infantile neurologica, cutanea, articolare (CINCA),
- Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi oltre a rash cutaneo orticarioide indotto da freddo.

Malattia di Still

Ilaris è indicato per il trattamento della malattia di Still in fase attiva compresa la malattia di Still dell'adulto (AOSD) e dell'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (SJIA) in pazienti a partire dai 2 anni di età che hanno risposto in modo non adeguato alla precedente terapia con farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Ilaris può essere somministrato come monoterapia o in associazione a metotressato.

Artrite gottosa

Ilaris è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti adulti con attacchi frequenti di artrite gottosa (almeno 3 attacchi nei precedenti 12 mesi) nei quali i farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) e la colchicina sono controindicati, non sono tollerati oppure non forniscono una risposta terapeutica adeguata, e nei quali non sono appropriati cicli ripetuti di corticosteroidi (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per le CAPS e la malattia di Still, il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento della relativa indicazione.

Per l'artrite gottosa, il medico deve essere esperto nell'utilizzo di biologici e Ilaris deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Dopo un adeguato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione, i pazienti o coloro che li assistono possono iniettare Ilaris, se il medico lo ritiene opportuno e con un follow-up medico, se necessario (vedere paragrafo 6.6).

Posologia

CAPS: Adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età

La dose iniziale raccomandata di Ilaris per pazienti con CAPS è:

Adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 4 anni:

- 150 mg per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 15 kg e ≤ 40 kg
- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo $\geq 7,5$ kg e < 15 kg

Bambini da 2 a < 4 anni di età:

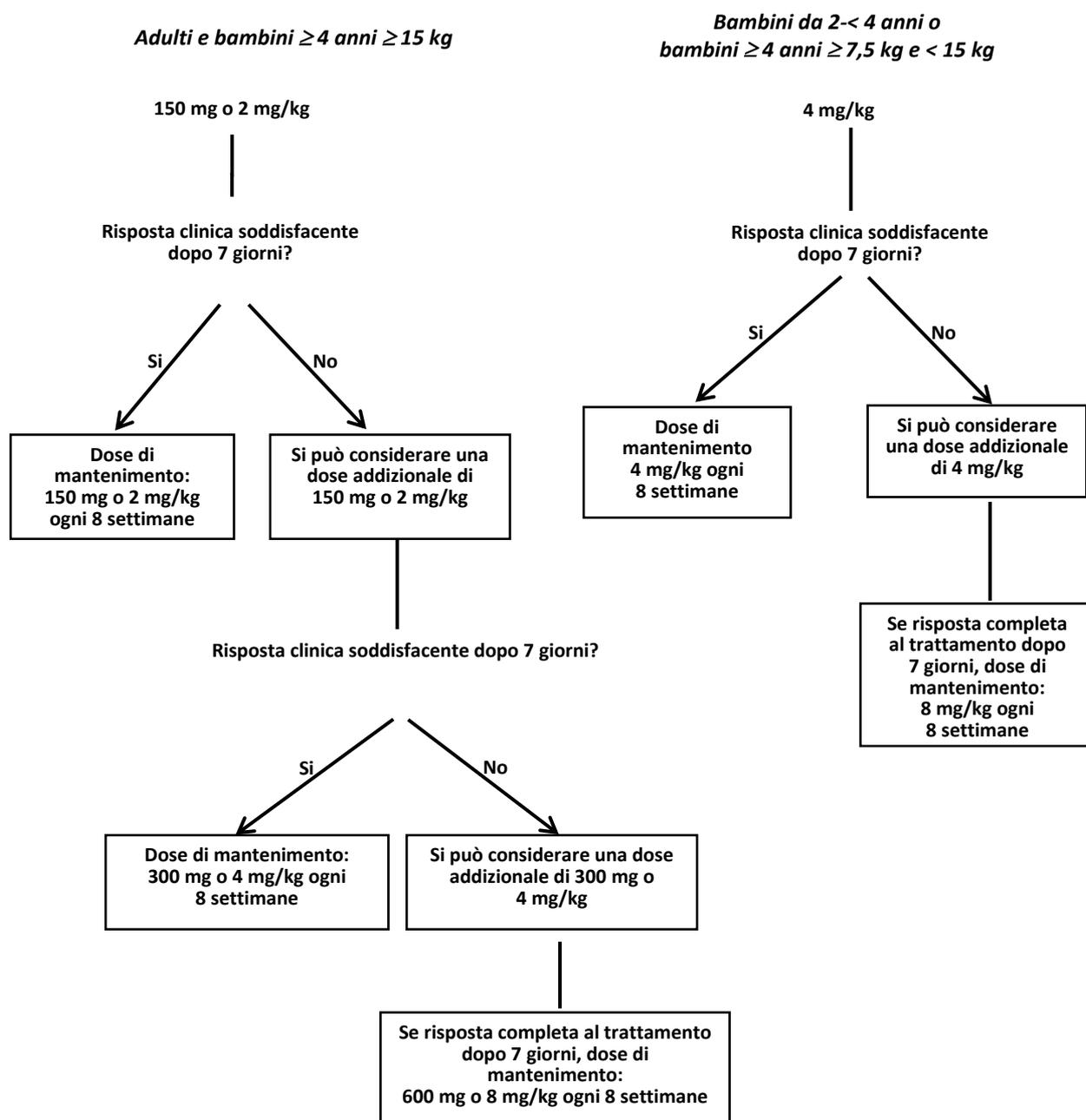
- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo $\geq 7,5$ kg

Questa viene somministrata ogni otto settimane in dose singola mediante iniezione sottocutanea.

Per i pazienti con una dose iniziale di 150 mg o 2 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente (risoluzione dell'eruzione cutanea e di altri sintomi infiammatori generali), si può prendere in considerazione una seconda dose di Ilaris da 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento si deve mantenere il regime di dosaggio intensificato di 300 mg o 4 mg/kg ogni 8 settimane. Se dopo 7 giorni da questo aumento di dose non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una terza dose di Ilaris da 300 mg o 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio intensificato di 600 mg o 8 mg/kg ogni 8 settimane, sulla base di una valutazione clinica individuale.

Per i pazienti con una dose iniziale di 4 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di Ilaris da 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio intensificato di 8 mg/kg ogni 8 settimane, sulla base di una valutazione clinica individuale.

L'esperienza clinica con somministrazioni ad intervalli inferiori a 4 settimane o di dosi superiori a 600 mg o 8 mg/kg è limitata.



Malattia di Still (AOSD e SJIA)

La dose raccomandata di Ilaris per pazienti con malattia di Still (AOSD e SJIA) di peso corporeo $\geq 7,5$ kg è 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg) somministrata ogni quattro settimane mediante iniezione sottocutanea. La continuazione del trattamento con Ilaris in pazienti senza miglioramento clinico deve essere riconsiderata dal medico curante.

Artrite gottosa

La gestione dell'iperuricemia deve essere iniziata oppure ottimizzata con una appropriata terapia uricosurica (ULT). Ilaris deve essere usato come terapia al bisogno per il trattamento degli attacchi di artrite gottosa.

La dose raccomandata di Ilaris per pazienti adulti con artrite gottosa è di 150 mg somministrati per via sottocutanea come dose singola durante un attacco. Per ottenere il massimo effetto, Ilaris deve essere somministrato appena possibile dopo l'insorgenza di un attacco di artrite gottosa.

I pazienti che non rispondono al trattamento iniziale non devono essere ritrattati con Ilaris. Nei pazienti che rispondono e richiedono un successivo trattamento, deve trascorrere un intervallo di almeno 12 settimane prima che possa essere somministrata una nuova dose di Ilaris (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

CAPS

La sicurezza e l'efficacia di Ilaris nei pazienti con CAPS di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

SJIA

La sicurezza e l'efficacia di Ilaris nei pazienti con SJIA di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite.

Artrite gottosa

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ilaris nella popolazione pediatrica nell'indicazione artrite gottosa.

Anziani

Non è richiesto aggiustamento di dose.

Insufficienza epatica

Ilaris non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica.

Insufficienza renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Tuttavia l'esperienza clinica in questi pazienti è limitata.

Modo di somministrazione

Ilaris è da somministrare per iniezione sottocutanea. Per istruzioni sull'uso e la manipolazione della soluzione ricostituita, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezioni gravi in fase attiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni

Ilaris è associato ad un aumento dell'incidenza di infezioni gravi. Pertanto i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di infezioni durante e dopo il trattamento con Ilaris. I medici devono prestare cautela quando Ilaris è somministrato a pazienti con infezioni, con storia di infezioni ricorrenti o condizioni sottostanti che possono predisporli a infezioni.

Trattamento delle CAPS e della malattia di Still (AOSD e SJIA)

Ilaris non deve essere iniziato o continuato nei pazienti durante un'infezione in fase attiva che necessita di intervento del medico.

Trattamento dell'artrite gottosa

Ilaris non deve essere somministrato durante un'infezione in fase attiva.

Non è raccomandato l'uso concomitante di Ilaris e di inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) in quanto può aumentare il rischio di infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati riportati casi isolati di infezioni insolite o opportunistiche (incluse aspergillosi, infezioni micobatteriche atipiche, herpes zoster) durante il trattamento con Ilaris. Non può essere esclusa la relazione causale di Ilaris con questi eventi.

Negli studi clinici in circa il 12% dei pazienti con CAPS sottoposti al test cutaneo PPD (derivato proteico purificato), esami di follow-up hanno prodotto un risultato positivo del test mentre erano trattati con Ilaris senza evidenza clinica di un'infezione tubercolare latente e attiva.

Non è noto se l'uso di inibitori dell'interleuchina-1 (IL-1) come Ilaris aumenti il rischio di riattivazione di tubercolosi. Prima di iniziare la terapia, tutti i pazienti devono essere valutati per l'infezione tubercolare sia attiva che latente. In particolare nei pazienti adulti questa valutazione deve comprendere una storia medica dettagliata. Esami di screening appropriati (ad es. test cutaneo alla tubercolina, test di rilascio di interferone gamma o radiografia del torace) devono essere effettuati in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di tubercolosi durante e dopo il trattamento con Ilaris. Tutti i pazienti devono essere istruiti a chiedere consiglio del medico se comparissero segni o sintomi indicativi di tubercolosi (ad es. tosse persistente, perdita di peso, temperatura sub-febbrile) durante la terapia con Ilaris. Nel caso di conversione del test PPD da negativo a positivo, in particolare nei pazienti ad alto rischio, devono essere valutati mezzi alternativi di screening per l'infezione tubercolare.

Neutropenia e leucopenia

Neutropenia (conta assoluta dei neutrofili [ANC] < 1,5 x 10⁹/l) e leucopenia sono state osservate con medicinali inibitori dell'IL-1, Ilaris compreso. Il trattamento con Ilaris non deve essere iniziato nei pazienti con neutropenia o leucopenia. Si raccomanda di valutare la conta leucocitaria (conta dei globuli bianchi, WBC) inclusa la conta dei neutrofili prima di iniziare il trattamento e ancora dopo 1-2 mesi. Per terapie croniche oppure ripetute, si raccomanda inoltre di valutare la conta leucocitaria periodicamente durante il trattamento. Se un paziente diventa neutropenico o leucopenico, la conta leucocitaria deve essere tenuta sotto attenta osservazione e deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

Tumori

Casi di tumori sono stati riportati in pazienti trattati con Ilaris. Il rischio di sviluppare tumori con la terapia con anti-interleuchina (IL)-1 non è noto.

Reazioni di ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità con la terapia con Ilaris. La maggioranza di questi eventi è stata di entità lieve. Durante lo sviluppo clinico di Ilaris in oltre 2.300 pazienti non sono state riportate reazioni anafilattoidi o anafilattiche. Tuttavia non può essere escluso il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità che non è infrequente per le proteine iniettabili (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità epatica

Negli studi clinici sono stati riportati transitori e asintomatici casi di innalzamento delle transaminasi sieriche o della bilirubina (vedere paragrafo 4.8).

Vaccinazioni

Non vi sono dati disponibili sul rischio di trasmissione secondaria di infezioni mediante vaccini vivi (attenuati) nei pazienti in trattamento con Ilaris. Pertanto i vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Ilaris a meno che i benefici siano chiaramente superiori ai rischi (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare la terapia con Ilaris si raccomanda che i pazienti adulti e pediatrici ricevano tutte le vaccinazioni, come appropriato, compresi il vaccino pneumococcico e il vaccino inattivato dell'influenza (vedere paragrafo 4.5).

Mutazione del gene NLRP3 nei pazienti con CAPS

L'esperienza clinica in pazienti con CAPS senza una mutazione confermata del gene NLRP3 è limitata.

Sindrome da attivazione macrofagica in pazienti con malattia di Still

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una malattia nota, pericolosa per la vita che può svilupparsi in pazienti con condizioni reumatiche, in particolare la malattia di Still. Nel caso si verifici o si sospetti la MAS, la valutazione e il trattamento devono essere iniziati il prima possibile. I medici devono essere attenti ai sintomi di infezione o al peggioramento della malattia di Still in quanto questi sono fattori noti scatenanti la MAS. Sulla base dell'esperienza relativa agli studi clinici, sembra che Ilaris non aumenti l'incidenza di MAS in pazienti SJIA, ma non può essere tratta una conclusione definitiva.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state studiate le interazioni di Ilaris con altri medicinali in studi formali.

Un aumento dell'incidenza di infezioni gravi è stato associato alla somministrazione di un altro bloccante dell'IL-1 in combinazione con inibitori del TNF. Non è raccomandato l'uso di Ilaris con inibitori del TNF in quanto può aumentare il rischio di infezioni gravi.

L'espressione degli enzimi epatici CYP450 può essere soppressa dalle citochine che stimolano l'infiammazione cronica, come l'interleuchina-1 beta (IL-1 beta). Pertanto l'espressione del CYP450 può essere invertita quando si somministra una potente terapia con inibitori della citochina, come canakinumab. Ciò è di rilevanza clinica per i substrati del CYP450 con uno stretto indice terapeutico dove il dosaggio è aggiustato individualmente. All'inizio del trattamento con canakinumab nei pazienti in terapia con questo tipo di medicinale, si deve effettuare il monitoraggio terapeutico dell'effetto o della concentrazione del principio attivo e si deve aggiustare, come necessario, la dose individuale del medicinale.

Non sono disponibili dati sugli effetti di vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con Ilaris. Pertanto i vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Ilaris a meno che i benefici siano chiaramente superiori ai rischi. Se la vaccinazione con vaccini vivi è necessaria dopo l'inizio del trattamento con Ilaris, la raccomandazione è di attendere almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione di Ilaris e prima della successiva (vedere paragrafo 4.4).

I risultati di uno studio in soggetti adulti sani hanno dimostrato che una singola dose di 300 mg di Ilaris non ha influenzato l'induzione e la persistenza della risposta anticorpale dopo vaccinazione con il vaccino influenzale o con il vaccino meningococcico a base di proteina glicosilata.

I risultati di uno studio della durata di 56 settimane, in aperto, in pazienti con CAPS di età pari o inferiore a 4 anni hanno dimostrato che tutti i pazienti che avevano ricevuto le vaccinazioni dell'infanzia previste dalla pratica medica con vaccini non vivi hanno sviluppato livelli protettivi di anticorpi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne fertili / Contraccezione nei maschi e nelle femmine

Le donne devono usare contraccettivi efficaci durante il trattamento con Ilaris e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso di canakinumab in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il feto/la madre non è noto. Pertanto le donne in gravidanza o che desiderano diventarlo devono essere trattate solo dopo una valutazione approfondita del beneficio-rischio.

Studi nell'animale indicano che canakinumab attraversa la placenta ed è rilevabile nel feto. Non sono disponibili dati nell'uomo tuttavia poiché il canakinumab è un'immunoglobulina della classe G (IgG1), ci si attende il passaggio attraverso la placenta umana. La rilevanza clinica di ciò non è nota. Comunque non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi a neonati esposti a canakinumab *in utero* per 16 settimane dopo l'assunzione dell'ultima dose da parte della madre prima del parto. Le donne che hanno ricevuto il canakinumab durante la gravidanza devono essere avvertite di informare il pediatra prima della somministrazione di qualsiasi vaccinazione ai loro neonati.

Allattamento

Non è noto se canakinumab è escreto nel latte materno. Pertanto la decisione di allattare durante la terapia con Ilaris deve essere presa solo dopo una valutazione approfondita del beneficio-rischio.

Studi su animali hanno mostrato che un anticorpo IL-1 beta di origine murina anti murino non ha avuto effetti indesiderati sullo sviluppo in cuccioli di topo allattati e che l'anticorpo era trasferito ad essi (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi formali per valutare l'effetto potenziale di Ilaris sulla fertilità umana. Canakinumab non ha avuto effetti sui parametri della fertilità maschile nei marmoset (*C. jacchus*). Un anticorpo IL-1 beta di origine murina anti murino non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità nel topo maschio e femmina (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ilaris altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Il trattamento con Ilaris può provocare capogiro/vertigini o astenia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano tali sintomi durante il trattamento con Ilaris devono aspettare che si risolvano completamente prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi interventistici condotti in pazienti con CAPS, con SJIA, con artrite gottosa oppure con altre malattie mediate da IL-1 beta e in volontari sani sono stati trattati con Ilaris oltre 2.400 soggetti, inclusi circa 380 bambini (età da 2 a 17 anni). Sono state osservate infezioni gravi. Le reazioni avverse al farmaco riportate più frequentemente sono state infezioni, in prevalenza del tratto respiratorio superiore. La maggior parte degli eventi è risultata da lieve a moderata. Con il trattamento più a lungo termine non è stato osservato alcun impatto sul tipo o sulla frequenza delle reazioni avverse al farmaco.

In pazienti trattati con Ilaris sono state riportate reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

In pazienti trattati con Ilaris sono state riportate infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

CAPS

Negli studi clinici un totale di 211 pazienti adulti e pediatrici con CAPS (comprese FCAS/FCU, MWS e NOMID/CINCA) è stato trattato con Ilaris. La sicurezza di Ilaris rispetto al placebo è stata valutata in uno studio pivotale di fase III costituito da un periodo in aperto di 8 settimane (Parte I), un periodo di sospensione, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo di 24 settimane (Parte II) e un periodo in aperto con Ilaris di 16 settimane (Parte III). Tutti i pazienti sono stati trattati con Ilaris 150 mg per via sottocutanea oppure 2 mg/kg, se il peso corporeo era ≥ 15 kg e ≤ 40 kg.

Malattia di Still

Negli studi clinici in totale 324 pazienti con SJIA di età compresa tra 2 e < 20 anni hanno ricevuto Ilaris, inclusi 293 pazienti di età compresa tra 2 e < 16 anni, 21 pazienti di età compresa tra 16 e < 18 anni e 10 pazienti di età compresa tra 18 e < 20 anni. La sicurezza di Ilaris verso placebo è stata valutata in due studi pivotali di fase III (vedere paragrafo 5.1).

Artrite gottosa

Oltre 700 pazienti con artrite gottosa sono stati trattati con Ilaris a dosi comprese tra 10 mg e 300 mg in studi clinici randomizzati, in doppio cieco e controllati verso farmaco attivo fino a 24 settimane. Oltre 250 pazienti sono stati trattati con la dose raccomandata di 150 mg in studi di fase II e III (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA.

All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla classe di frequenza, riportando per prima la più comune. Le classi di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse nelle CAPS, SJIA e artrite gottosa

Classificazione per sistemi e organi, MedDRA	CAPS	SJIA	Artrite gottosa
Infezioni ed infestazioni			
Molto comune	Nasofaringite	Polmonite Gastroenterite Infezione delle vie urinarie Infezione virale Sinusite Rinite Faringite Tonsillite Nasofaringite Infezione delle vie aeree superiori	Polmonite Bronchite Gastroenterite Infezione delle vie urinarie Influenza Cellulite Sinusite Infezione dell'orecchio Faringite Nasofaringite Infezione delle vie aeree superiori
Comune	Infezione delle vie urinarie Infezione delle vie aeree superiori Infezione virale		

Patologie del sistema nervoso			
Comune	Capogiro/vertigine		Capogiro/vertigine
Patologie gastrointestinali			
Molto comune		Dolore addominale (superiore)	
Non comune			Malattia da reflusso gastroesofageo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto comune	Reazione al sito di iniezione	Reazione al sito di iniezione	
Comune			Reazione al sito di iniezione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune		Artralgia	
Comune		Dolore muscoloscheletrico	Dolore alla schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Comune			Stanchezza/astenia
Esami diagnostici			
Molto comune		Diminuzione della clearance renale della creatinina * Proteinuria # Leucopenia	
Comune		Neutropenia	
* in base alla stima della clearance della creatinina, la maggior parte era transitoria # per lo più da tracce transitorie a positività +1 di proteine urinarie, rilevate mediante uso di strisce reattive			

In un sottogruppo di pazienti con SJIA, giovani adulti di età compresa tra 16 e 20 anni (n=31), il profilo di sicurezza di Ilaris è risultato coerente con quanto osservato in pazienti con SJIA di età inferiore ai 16 anni di età. In base ai dati di letteratura, ci si attende che il profilo di sicurezza nei pazienti con AOSD sia simile a quello dei pazienti con SJIA.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dati a lungo termine e anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con CAPS

Durante gli studi clinici con Ilaris nei pazienti con CAPS è stato osservato un aumento dei valori medi dell'emoglobina e una diminuzione di quelli dei globuli bianchi, neutrofilo e piastrine.

Nei pazienti con CAPS sono stati osservati raramente aumenti di transaminasi.

Aumenti asintomatici e lievi della bilirubina sierica sono stati osservati in pazienti con CAPS trattati con Ilaris senza aumenti concomitanti delle transaminasi.

Negli studi a lungo termine in aperto con incremento della dose, casi di infezioni (gastroenterite, infezione del tratto respiratorio, infezione del tratto respiratorio superiore), vomito e capogiri sono stati riportati più di frequente nel gruppo di dose 600 mg o 8 mg/kg rispetto agli altri gruppi di dose.

Anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con SJIA

Ematologia

Nel programma complessivo per la SJIA, una diminuzione transitoria della conta dei globuli bianchi (WBC) $\leq 0,8 \times \text{LLN}$ è stata riportata in 33 pazienti (16,5%).

Nel programma complessivo per la SJIA, diminuzioni transitorie della conta assoluta dei neutrofili (ANC) a meno di $1 \times 10^9/l$ sono state riportate in 12 pazienti (6,0%).

Nel programma complessivo per la SJIA, diminuzioni transitorie della conta piastrinica ($< \text{LLN}$) sono state osservate in 19 pazienti (9,5%).

ALT/AST

Nel programma complessivo per la SJIA, aumenti dei valori di ALT e/o AST $> 3 \times$ limite superiore alla norma (ULN) sono stati riportati in 19 pazienti (9,5%).

Anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con artrite gottosa

Ematologia

Diminuzione della conta dei globuli bianchi (WBC) $\leq 0,8 \times$ limite inferiore alla norma (LLN) è stata riportata nel 6,7% dei pazienti trattati con Ilaris rispetto al 1,4% di quelli trattati con triamcinolone acetoneide. Diminuzioni della conta assoluta dei neutrofili (ANC) a meno di $1 \times 10^9/l$ sono state riportate nel 2% dei pazienti negli studi di confronto. Sono stati osservati anche casi isolati di conta ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso degli studi clinici verso farmaco attivo condotti in pazienti con artrite gottosa, lievi ($< \text{LLN}$ e $> 75 \times 10^9/l$) e transitorie diminuzioni della conta piastrinica sono state osservate con una maggiore incidenza (12,7%) nel gruppo trattato con Ilaris rispetto al confronto (7,7%).

Acido urico

Sono stati osservati aumenti del livello dell'acido urico (0,7 mg/dl alla settimana 12 e 0,5 mg/dl alla settimana 24) dopo trattamento con Ilaris in studi di confronto nell'artrite gottosa. In un altro studio non sono stati osservati aumenti dell'acido urico tra i pazienti che avevano iniziato il trattamento con terapia uricosurica. Non sono stati osservati aumenti dell'acido urico in studi clinici condotti in popolazioni non affette da gotta (vedere paragrafo 5.1).

ALT/AST

Sono stati osservati aumenti dei valori medi e mediani dell'alanina aminotransferasi (ALT) rispettivamente di 3,0 U/I e di 2,0 U/I, e dell'aspartato aminotransferasi (AST) rispettivamente di 2,7 U/I e di 2,0 U/I, rispetto al basale alla fine dello studio, nei gruppi di trattamento con Ilaris rispetto al(ai) gruppo(i) di trattamento con triamcinolone acetoneide, tuttavia l'incidenza di variazioni clinicamente significative ($\geq 3 \times$ il limite superiore della norma) è stata più ampia nei pazienti trattati con triamcinolone acetoneide (2,5% per entrambi AST e ALT) rispetto ai pazienti trattati con Ilaris (1,6% per ALT e 0,8% per AST).

Trigliceridi

Negli studi controllati verso farmaco attivo nell'artrite gottosa, vi è stato un aumento medio dei valori dei trigliceridi di 33,5 mg/dl nei pazienti trattati con Ilaris rispetto ad una modesta diminuzione di -3,1 mg/dl con triamcinolone acetoneide. L'incidenza di pazienti con aumenti di trigliceridi $> 5 \times$ il limite superiore della norma (ULN) è stata 2,4% con Ilaris e 0,7% con triamcinolone acetoneide. Il significato clinico di questa osservazione non è noto.

Popolazione pediatrica

Negli studi sono stati inclusi 80 pazienti pediatrici con CAPS (2-17 anni di età). Complessivamente non ci sono state differenze clinicamente significative del profilo di sicurezza e tollerabilità di Ilaris nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione generale con CAPS (costituita da pazienti adulti e pediatrici, N=211), comprese la frequenza complessiva e la gravità di episodi infettivi. Le infezioni del tratto respiratorio superiore sono state gli eventi di infezione riportati più frequentemente.

Inoltre, 6 pazienti pediatriche di età inferiore a 2 anni sono stati valutati in uno studio clinico di piccole dimensioni, in aperto. Il profilo di sicurezza di Ilaris è risultato simile a quello dei pazienti di 2 anni di età e oltre.

Anziani

Non vi è una differenza significativa nel profilo di sicurezza osservato nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza riportata con il sovradosaggio è limitata. In studi clinici iniziali, i pazienti e i volontari sani avevano ricevuto dosi fino a 10 mg/kg, somministrate per via endovenosa o sottocutanea, senza evidenza di tossicità acuta.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda che il paziente sia monitorato per qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e che sia subito istituito un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC08

Meccanismo d'azione

Canakinumab è un anticorpo monoclonale completamente umano anti-interleuchina 1 beta (IL-1 beta) umana delle IgG1 isotipo κ . Canakinumab si lega con alta affinità in modo specifico all'IL-1 beta umana e neutralizza l'attività biologica dell'IL-1 beta umana mediante il blocco delle sue interazioni con i recettori IL-1, prevenendo pertanto l'attivazione del gene induttore dell'IL-1 beta e la produzione dei mediatori infiammatori.

Effetti farmacodinamici

CAPS

Negli studi clinici, i pazienti con CAPS che avevano una produzione eccessiva non controllata di IL-1 beta hanno mostrato una risposta rapida alla terapia con canakinumab, per es. parametri di laboratorio come proteina C reattiva (PCR) alta e amiloide sierica A (ASA), conta alta dei neutrofilo e delle piastrine e leucocitosi sono ritornati rapidamente ai valori normali.

Malattia di Still (AOSD e SJIA)

La malattia di Still dell'adulto e l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica sono gravi malattie autoinfiammatorie, sostenute dall'immunità innata mediante citochine proinfiammatorie, tra le quali IL-1beta è la citochina chiave.

Manifestazioni comuni della AOSD e della SJIA comprendono febbre, rash, epatosplenomegalia, linfadenopatia, polisierisite e artrite. Il trattamento con canakinumab ha portato a un miglioramento rapido e duraturo delle caratteristiche articolari e sistemiche della SJIA con significativa riduzione del numero di articolazioni infiammate, rapida risoluzione della febbre e riduzione dei reattanti della fase acuta nella maggioranza dei pazienti (vedere Efficacia e sicurezza clinica).

Artrite gottosa

Un attacco di artrite gottosa è provocato da cristalli di urato (urato monosodico monoidrato) a livello articolare e nel tessuto circostante che scatenano la produzione di IL-1 beta da parte dei macrofagi residenti mediante il complesso “inflammasome NALP3”. L’attivazione di macrofagi e la concomitante iperproduzione di IL-1 beta provocano una dolorosa risposta infiammatoria acuta. Altri attivatori del sistema immunitario innato, come gli agonisti endogeni di recettori toll-like, possono contribuire all’attivazione della trascrizione del gene IL-1 beta, dando origine ad un attacco di artrite gottosa. A seguito del trattamento con canakinumab, i marker infiammatori PCR o ASA e i segni di infiammazione acuta (es. dolore, gonfiore, rossore) dell’articolazione coinvolta diminuiscono rapidamente.

Efficacia e sicurezza clinica

CAPS

L’efficacia e la sicurezza di Ilaris sono state dimostrate in pazienti con diversi gradi di gravità della malattia e diversi fenotipi di CAPS (compresi FCAS/FCU, MWS, e NOMID/CINCA). Nello studio pivotal sono stati inclusi solo pazienti con la mutazione NLRP3 confermata.

Nello studio di fase I/II, il trattamento con Ilaris ha avuto una rapida insorgenza d’azione con scomparsa o significativo miglioramento clinico dei sintomi in un giorno dalla somministrazione. I parametri di laboratorio come PCR e ASA elevate, neutrofili e conta piastrinica alti si sono normalizzati rapidamente nel giro di giorni dall’iniezione di Ilaris.

Lo studio pivotal era multicentrico suddiviso in tre parti della durata di 48 settimane, cioè un periodo in aperto di 8 settimane (Parte I), un periodo di randomizzazione, in doppio cieco controllato verso placebo di 24 settimane (Parte II), seguito da un periodo in aperto di 16 settimane (Parte III). Lo scopo dello studio era la valutazione dell’efficacia, sicurezza e tollerabilità di Ilaris (150 mg o 2 mg/kg ogni 8 settimane) in pazienti con CAPS.

- Parte I: E’ stata osservata una risposta clinica completa e dei marcatori biologici a Ilaris (composta dalla valutazione medica globale della malattia autoinfiammatoria e della malattia cutanea \leq minimo e dai valori di PCR o ASA < 10 mg/litro) nel 97% dei pazienti e si manifestava entro 7 giorni dall’inizio del trattamento. Nella valutazione clinica del medico dell’attività autoinfiammatoria della malattia sono stati osservati significativi miglioramenti: valutazione globale dell’attività autoinfiammatoria della malattia, valutazione della malattia cutanea (rash cutaneo orticarioide), artralgia, mialgia, cefalea/emicrania, congiuntivite, stanchezza/malessere, valutazione di altri sintomi correlati e valutazione dei sintomi da parte del paziente.
- Parte II: In questa parte (periodo di sospensione) dello studio pivotal, l’obiettivo primario è stato definito come la proporzione di pazienti con una recidiva della malattia/riacutizzazione: nessuno (0%) dei pazienti randomizzati a Ilaris ha avuto riacutizzazioni, rispetto all’81% dei pazienti randomizzati al placebo.
- Parte III: I pazienti trattati con placebo nella Parte II che avevano manifestato riacutizzazioni hanno recuperato e mantenuto la risposta clinica e sierologia dopo l’inserimento nella fase di estensione in aperto con Ilaris.

Tabella 2 Tabella riassuntiva dell'efficacia nello studio pivotal di Fase III, periodo controllato verso placebo (Parte II)

Studio pivotale di fase III trial, periodo controllato verso placebo (Parte II)			
	Ilaris N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-value
Endpoint primario (riacutizzazione)			
Proporzione di pazienti con malattia recidivante nella Parte II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Marcatori dell'infiammazione*			
Proteina C reattiva, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amiloide sierica A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modifica media (mediana) dall'inizio della Parte II			

Sono stati condotti due studi di fase III in aperto, non controllati, a lungo termine. Uno studio ha valutato la tollerabilità e l'efficacia di canakinumab in pazienti con CAPS. La durata totale del trattamento variava da 6 mesi a 2 anni. L'altro era uno studio in aperto con canakinumab che ha valutato l'efficacia e la sicurezza in pazienti giapponesi con CAPS per 24 settimane, con una fase di estensione fino a 48 settimane. L'obiettivo primario era la valutazione della proporzione di pazienti liberi da recidiva alla settimana 24, compresi quei pazienti che avevano avuto un incremento di dose.

Nell'analisi di efficacia aggregata per questi due studi, il 65,6% dei pazienti che non era stato trattato in precedenza con canakinumab ha raggiunto la risposta completa a 150 mg o a 2 mg/kg mentre l'85,2% dei pazienti ha raggiunto la risposta completa a qualsiasi dose. Dei pazienti trattati con 600 mg o 8 mg/kg (o anche con dosi maggiori), il 43,8% ha raggiunto la risposta completa. Un minor numero di pazienti da 2 e < 4 anni di età ha raggiunto la risposta completa (57,1%) rispetto ai pazienti pediatrici più anziani e ai pazienti adulti. Dei pazienti che avevano raggiunto la risposta completa, l'89,3% ha mantenuto la risposta senza recidiva.

L'esperienza derivante da singoli pazienti che avevano raggiunto una risposta completa dopo l'incremento di dose a 600 mg (8 mg/kg) ogni 8 settimane suggerisce che una dose più alta può essere utile in pazienti che non hanno raggiunto o mantenuto la risposta completa con le dosi raccomandate (150 mg o 2 mg/kg per pazienti ≥ 15 kg e ≤ 40 kg). Un incremento di dose è stato somministrato più frequentemente a pazienti tra 2 e < 4 anni di età e a pazienti con sintomi di NOMID/CINCA rispetto a quelli con FCAS o MWS.

Popolazione pediatrica

Gli studi nelle CAPS con Ilaris hanno compreso un totale di 80 pazienti pediatrici in un intervallo di età da 2 a 17 anni (di questi circa la metà è stata trattata su base di mg/kg). Complessivamente, non vi sono state differenze clinicamente significative del profilo di efficacia, sicurezza e di tollerabilità di Ilaris nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione generale con CAPS. La maggioranza dei pazienti pediatrici ha raggiunto un miglioramento dei sintomi clinici e dei marcatori obiettivi di infiammazione (ad es. ASA e PCR).

Uno studio in aperto della durata di 56 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia, sicurezza e la tollerabilità di Ilaris in pazienti pediatrici con CAPS di età ≤ 4 anni. Sono stati valutati diciassette pazienti (inclusi 6 pazienti di età inferiore ai 2 anni), usando dosi iniziali di 2-8 mg/kg sulla base del peso. Lo studio ha anche valutato l'effetto di canakinumab sullo sviluppo di anticorpi a seguito di vaccinazioni pediatriche standard. Non sono state osservate differenze relative alla sicurezza o all'efficacia in pazienti di età inferiore ai 2 anni rispetto ai pazienti di età pari o superiore ai 2 anni. Tutti i pazienti (N=7) che avevano ricevuto le vaccinazioni dell'infanzia previste dalla pratica medica con vaccini non vivi hanno sviluppato livelli protettivi di anticorpi.

Malattia di Still

SJIA

L'efficacia di Ilaris per il trattamento di SJIA in fase attiva è stata valutata in due studi pivotali (G2305 e G2301). I pazienti arruolati avevano un'età compresa 2 e 20 anni (età media pari a 8,5 anni e durata media della malattia pari a 3,5 anni al basale) e avevano la malattia in fase attiva definita come ≥ 2 articolazioni con artrite attiva, febbre e valori elevati di PCR.

Studio G2305

G2305 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 4 settimane che valutava l'efficacia a breve termine di Ilaris in 84 pazienti randomizzati per ricevere una dose singola di Ilaris 4 mg/kg (fino a 300 mg) oppure placebo. L'obiettivo primario è stato la proporzione di pazienti che al giorno 15 aveva raggiunto un miglioramento minimo del 30% del criterio di risposta American College of Rheumatology (ACR) pediatrico adattato per includere l'assenza di febbre. Il trattamento con Ilaris ha migliorato tutti gli indici di risposta di ACR pediatrico rispetto al placebo ai giorni 15 e 29 (Tabella 3).

Tabella 3 Risposta ACR pediatrica e stato della malattia ai giorni 15 e 29

	Giorno 15		Giorno 29	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Malattia inattiva	33%	0%	30%	0%

La differenza di trattamento per tutti gli indici ACR è stata significativa ($p \leq 0,0001$)

I risultati per i componenti dei criteri adattati dell'ACR pediatrico, inclusi i parametri sistemici e artritici, sono stati coerenti con i risultati complessivi di risposta ACR. Al giorno 15, la variazione mediana rispetto al basale del numero di articolazioni con artrite attiva e intervallo limitato di movimento è stata rispettivamente -67% e -73% per Ilaris (N=43), rispetto alla variazione mediana di 0% e 0% per il placebo (N=41). La variazione media del grado di dolore del paziente (scala analogica visiva 0-100 mm) al giorno 15 è stata -50,0 mm per Ilaris (N=43), rispetto a +4,5 mm per il placebo (N=25). La variazione media del grado di dolore tra i pazienti trattati con Ilaris è stata coerente al giorno 29.

Studio G2301

G2301 era uno studio di sospensione, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, sulla prevenzione delle riacutizzazioni mediante Ilaris. Lo studio era suddiviso in due parti con due obiettivi primari indipendenti (riduzione con successo del dosaggio degli steroidi e tempo alla riacutizzazione). Nella parte I (in aperto) erano stati arruolati 177 pazienti che avevano ricevuto Ilaris 4 mg/kg (fino a 300 mg) somministrato ogni 4 settimane per 32 settimane. Nella parte II (in doppio cieco) i pazienti avevano ricevuto Ilaris 4 mg/kg oppure placebo ogni 4 settimane fino al verificarsi di 37 casi di riacutizzazione.

Riduzione della dose di corticosteroidi:

Su un totale di 128 pazienti entrati nella parte I in trattamento con corticosteroidi, 92 hanno tentato di ridurre la dose di corticosteroidi. Cinquantasette dei 92 pazienti (62%) che hanno tentato la riduzione sono stati in grado di ridurre con successo la dose del corticosteroide e 42 (46%) hanno sospeso i corticosteroidi.

Tempo alla riacutizzazione:

I pazienti in trattamento con Ilaris nella parte II hanno ottenuto una riduzione del rischio di un evento di riacutizzazione del 64% rispetto al gruppo placebo (hazard ratio di 0,36; IC 95%: 0,17 – 0,75; $p=0,0032$). Sessantatre dei 100 pazienti entrati nella parte II, assegnati al placebo oppure a canakinumab, non hanno manifestato riacutizzazioni durante il periodo di osservazione (fino a un massimo di 80 settimane).

Esiti sulla qualità della vita correlata allo stato di salute negli studi G2305 e G2301

Il trattamento con Ilaris ha prodotto miglioramenti clinicamente rilevanti della funzionalità fisica e della qualità della vita dei pazienti. Nello studio G2305, il miglioramento delle medie dei minimi quadrati del questionario di valutazione della qualità di vita nei bambini (Childhood Health Assessment Questionnaire) è stato pari a 0,69 per Ilaris rispetto al placebo, ovvero 3,6 volte la minima differenza clinicamente importante di 0,19 ($p=0,0002$). Il miglioramento medio rispetto al basale alla fine della parte I dello studio G2301 è stato di 0,88 (79%). Sono stati riportati miglioramenti statisticamente significativi del punteggio PF50 nel questionario di valutazione della qualità di vita nel bambino per Ilaris rispetto al placebo nello studio G2305 (benessere fisico $p=0,0012$; benessere psicosociale $p=0,0017$).

Analisi aggregata di efficacia

I dati delle prime 12 settimane di trattamento con Ilaris dagli studi G2305, G2301 e dallo studio di estensione sono stati aggregati per valutare il mantenimento di efficacia. Questi dati hanno mostrato miglioramenti simili dal basale alla settimana 12 delle risposte rispetto ai criteri adattati ACR pediatrici e ai suoi componenti rispetto a quelli osservati nello studio controllato verso placebo (G2305). Alla settimana 12, le risposte rispetto ai criteri adattati ACR30, 50, 70, 90 e 100 pediatrici sono state: 70%, 69%, 61%, 49% e 30%, rispettivamente e il 28% dei pazienti presentava uno stato di malattia inattiva (N=178).

L'efficacia osservata negli studi G2305 e G2301 è stata mantenuta nello studio di estensione a lungo termine, in aperto in corso (dati disponibili con una mediana di 49 settimane di follow-up). In questo studio, 25 pazienti che avevano avuto una forte risposta ACR per un minimo di 5 mesi avevano ridotto la dose di Ilaris a 2 mg/kg ogni 4 settimane e mantenuto la risposta ACR 100 pediatrica per il tempo di somministrazione della dose ridotta (mediana di 32 settimane, 8-124 settimane).

Anche se limitate, le evidenze dagli studi clinici suggeriscono che i pazienti che non rispondono a tocilizumab o ad anakinra, potrebbero rispondere a canakinumab.

SJIA in giovani adulti e AOSD

L'efficacia di Ilaris in un sottogruppo di pazienti con SJIA, giovani adulti di età compresa tra 16 e 20 anni è risultata coerente con quella osservata nei pazienti di età inferiore a 16 anni. Sulla base di dati di letteratura, ci si attende che il profilo di efficacia nei pazienti con AOSD sia simile a quello dei pazienti con SJIA.

Artrite gottosa

L'efficacia di Ilaris nel trattamento degli attacchi acuti di artrite gottosa è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso farmaco attivo in pazienti con artrite gottosa recidivante (≥ 3 attacchi nei precedenti 12 mesi) non in grado di usare FANS o colchicina (a causa di controindicazione, intolleranza o perdita di efficacia). Gli studi avevano una durata di 12 settimane seguite da una fase di estensione in doppio cieco di 12 settimane. Un totale di 225 pazienti è stato trattato con Ilaris 150 mg per via sottocutanea e 229 pazienti sono stati trattati con triamcinolone acetone (TA) 40 mg per via intramuscolare all'ingresso nello studio e in occasione di un nuovo attacco successivo. Il numero medio di attacchi di artrite gottosa nei precedenti 12 mesi è stato 6,5. Oltre l'85% dei pazienti ha avuto malattie concomitanti, incluse ipertensione (60%), diabete (15%), cardiopatia ischemica (12%), e malattia renale cronica allo stadio ≥ 3 (25%). Circa un terzo dei pazienti arruolati (76 [33,8%] nel gruppo Ilaris e 84 [36,7%] nel gruppo triamcinolone acetone) aveva una documentata impossibilità (intolleranza, controindicazione o mancanza di risposta) ad utilizzare sia FANS sia colchicina. Il trattamento concomitante con terapia uricosurica è stato segnalato dal 42% dei pazienti all'ingresso nello studio.

Gli obiettivi primari erano: (i) intensità del dolore dell'artrite gottosa (scala analogica visiva, VAS) a 72 ore dopo la dose, e (ii) tempo al primo nuovo attacco di artrite gottosa.

Per la popolazione complessiva in studio l'intensità del dolore è stata inferiore per Ilaris 150 mg rispetto a triamcinolone acetone a 72 ore in maniera statisticamente significativa. Ilaris ha ridotto anche il rischio di sviluppare attacchi successivi (vedere Tabella 4).

I risultati di efficacia in un sottogruppo di pazienti che non erano in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina e che erano in trattamento con terapia uricosurica, che non hanno risposto alla terapia uricosurica oppure per i quali era controindicata la terapia uricosurica (N=101) sono stati in linea con la popolazione complessiva in studio con una differenza statisticamente significativa rispetto a triamcinolone acetone per l'intensità del dolore a 72 ore (-10,2 mm, $p=0,0208$) e per la riduzione del rischio di sviluppare attacchi successivi (Hazard ratio 0,39, $p=0,0047$ alla settimana 24).

I risultati di efficacia in un sottogruppo molto ristretto limitato a correnti utilizzatori di terapia uricosurica (N=62) sono presentati nella Tabella 4. Il trattamento con Ilaris ha indotto una riduzione del dolore e ridotto il rischio di sviluppare successivi attacchi in pazienti utilizzatori di terapia uricosurica e non in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina, anche se la differenza osservata del trattamento rispetto a triamcinolone acetone è stata meno pronunciata rispetto a quella osservata nella popolazione complessiva in studio.

Tabella 4 Efficacia per la popolazione complessiva in studio e in un sottogruppo di pazienti in trattamento con terapia uricosurica e non in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina

Obiiettivo di efficacia	Popolazione totale in studio; N=454	Non in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina; in trattamento con terapia uricosurica N=62
Trattamento degli attacchi di artite gottosa misurato come intensità del dolore (VAS) a 72 h		
Differenza media stimata con il metodo dei minimi quadrati verso triamcinolone acetonide	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-value, 1-coda	p < 0,0001*	p=0,2798
Riduzione del rischio di successivi attacchi di artrite gottosa misurata come tempo alla prima nuova ricaduta (24 settimane)		
Hazard ratio verso triamcinolone acetonide	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-value, 1-coda	p < 0,0001*	p=0,2337
* Denota un p-value significativo $\leq 0,025$		

I risultati di sicurezza hanno mostrato un aumento dell'incidenza di eventi avversi per canakinumab rispetto a triamcinolone acetonide, con il 66% vs il 53% dei pazienti che ha segnalato un qualsiasi evento avverso e il 20% vs il 10% di pazienti che ha segnalato come evento avverso un'infezione nelle 24 settimane.

Anziani

Complessivamente il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di Ilaris nei pazienti anziani di età ≥ 65 anni è stato paragonabile a quello dei pazienti di età < 65 anni.

Pazienti in terapia di riduzione dei livelli di acido urico (terapia uricosurica)

In studi clinici, Ilaris è stato somministrato con sicurezza in concomitanza con terapia uricosurica. Nella popolazione complessiva in studio, i pazienti in terapia uricosurica hanno avuto una minore differenza tra i trattamenti sia nella riduzione del dolore sia nella riduzione del rischio di sviluppare attacchi successivi di artrite gottosa rispetto ai pazienti non in terapia uricosurica.

Immunogenicità

In circa l'1,5%, il 3% e il 2% dei pazienti trattati con Ilaris rispettivamente per CAPS, SJIA e per artrite gottosa sono stati osservati anticorpi anti Ilaris. Non sono stati evidenziati anticorpi neutralizzanti. Non è stata osservata una correlazione apparente tra sviluppo di anticorpi e risposta clinica o eventi avversi.

Questo medicinale è stato autorizzato per le CAPS in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ilaris in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per le Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) e per l'Artrite Idiopatica Giovanile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ilaris in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'artrite gottosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

CAPS

Assorbimento

La concentrazione sierica di picco di canakinumab (C_{max}) si manifestava dopo circa 7 giorni dalla somministrazione singola sottocutanea di 150 mg in pazienti adulti con CAPS. L'emivita terminale media è stata di 26 giorni. Valori medi di C_{max} e di AUC_{inf} dopo una dose singola di 150 mg per via sottocutanea in un tipico paziente adulto con CAPS (70 kg) sono stati 15,9 µg/ml e 708 µg*d/ml. Si stima che la biodisponibilità assoluta di canakinumab somministrato per via sottocutanea sia del 66%. I parametri sull'esposizione (come AUC e C_{max}) aumentavano proporzionalmente a dosi superiori l'intervallo di dosaggio da 0,30 a 10,0 mg/kg somministrato per infusione endovenosa o da 150 a 600 mg come iniezione sottocutanea. I valori attesi di esposizione allo stato stazionario ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) dopo somministrazione sottocutanea di 150 mg (o 2 mg/kg, rispettivamente) ogni 8 settimane sono stati leggermente superiori nella categoria di peso 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) rispetto alle categorie di peso < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) e > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Il rapporto previsto di accumulo è stato 1,3 volte dopo un periodo di 6 mesi di somministrazione sottocutanea di 150 mg di canakinumab ogni 8 settimane.

Distribuzione

Canakinumab si lega a IL-1 beta sierica. Il volume di distribuzione (V_{ss}) di canakinumab varia secondo il peso corporeo. Si stima che in un paziente con CAPS di 70 kg CL sia di 6,2 litri.

Eliminazione

La clearance apparente (CL/F) di canakinumab aumenta con il peso corporeo. Si è stimato che in un paziente con CAPS di 70 kg sia di 0,17 l/d e in un paziente con SJIA di 33 kg di 0,11 l/d. Dopo aver considerato le differenze di peso corporeo, non sono state osservate differenze clinicamente significative delle proprietà farmacocinetiche di canakinumab tra pazienti con CAPS e SJIA.

Non c'è stata indicazione di clearance accelerata o di modifica in funzione del tempo delle proprietà farmacocinetiche di canakinumab a seguito di somministrazioni ripetute. Non sono state osservate differenze di farmacocinetica relative al sesso e all'età dopo la correzione per il peso corporeo.

Malattia di Still (AOSD e SJIA)

La biodisponibilità nei pazienti con SJIA non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è risultata paragonabile tra la popolazione con CAPS e SJIA (0,004 l/d per kg). Il volume apparente di distribuzione per kg (V/F per kg) è stato di 0,14 l/kg.

Dopo somministrazione ripetuta di 4 mg/kg ogni 4 settimane, il rapporto di accumulo di canakinumab è stato 1,6 volte in pazienti con SJIA. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 110 giorni. La media complessiva prevista (\pm SD) per $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ e AUC_{ss4w} è stata rispettivamente 14,7 \pm 8,8 µg/ml, 36,5 \pm 14,9 µg/ml e 696,1 \pm 326,5 µg*d/ml.

In ciascun gruppo di età l' AUC_{ss} è stata di 692, 615, 707 e 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ per 2-3, 4-5, 6-11 e 12-19 anni, rispettivamente. Quando sono stati stratificati per il peso, si era osservata un'esposizione media inferiore (30-40%) per $C_{min,ss}$ (11,4 vs 19 $\mu\text{g}/\text{ml}$) e AUC_{ss} (594 vs 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) per la categoria di peso inferiore (≤ 40 kg) rispetto alla categoria di peso maggiore (> 40 kg).

Sulla base dell'analisi di modelli farmacocinetici di popolazione, la farmacocinetica del canakinumab in pazienti giovani adulti con SJIA di età compresa tra 16 e 20 anni era risultata simile a quella dei pazienti di età inferiore ai 16 anni. L'esposizione allo steady state prevista per canakinumab ad un livello di dose di 4 mg/kg (massimo 300 mg) in pazienti di età superiore ai 20 anni era paragonabile a quella in pazienti con SJIA di età inferiore ai 20 anni.

Popolazione con artrite gottosa

La biodisponibilità nei pazienti con artrite gottosa non è stata determinata indipendentemente. La clearance apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è stata paragonabile tra la popolazione con gotta e con CAPS (0,004 l/d/kg). L'esposizione media in un tipico paziente con artrite gottosa (93 kg) dopo una singola dose da 150 mg per via sottocutanea (C_{max} : 10,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) è stata inferiore di quella di un tipico paziente con CAPS di 70 kg (15,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$). Ciò è in linea con l'incremento osservato della CL/F con il peso corporeo.

Il rapporto di accumulo previsto è stato di 1,1 volte dopo somministrazione sottocutanea di 150 mg di canakinumab ogni 12 settimane.

Popolazione pediatrica

Le concentrazioni di picco di canakinumab si manifestavano tra 2 e 7 giorni (T_{max}) dopo la somministrazione singola per via sottocutanea di canakinumab 150 mg o 2 mg/kg in pazienti pediatrici di età pari e superiore ai 4 anni. L'emivita terminale variava da 22,9 a 25,7 giorni, analogamente alle proprietà farmacocinetiche osservate negli adulti. Sulla base dell'analisi di modelli farmacocinetici di popolazione, la farmacocinetica di canakinumab in bambini da 2 a < 4 anni di età è risultata simile a quella dei pazienti di 4 anni di età e oltre. Si è stimato che il rapporto di assorbimento sottocutaneo diminuisca con l'età e sembra che sia più veloce nei pazienti più giovani. Di conseguenza il T_{max} è stato più breve (3,6 giorni) nei pazienti con SJIA più giovani (2-3 anni) rispetto ai pazienti con SJIA più anziani (12-19 anni; T_{max} 6 giorni). La biodisponibilità (AUC_{ss}) non è stata influenzata.

Un'ulteriore analisi farmacocinetica ha mostrato che la farmacocinetica di canakinumab in 6 pazienti pediatrici con CAPS di età inferiore ai 2 anni è risultata simile alla farmacocinetica in pazienti pediatrici di età compresa tra 2-4 anni. Sulla base dell'analisi di modelli di farmacocinetica di popolazione, le esposizioni attese dopo la somministrazione di 2 mg/kg sono state comparabili tra i gruppi di età pediatrica con CAPS, ma sono state inferiori di circa il 40% nei pazienti pediatrici con peso corporeo molto basso (es. 10 kg) rispetto ai pazienti adulti (dosaggio da 150 mg). Ciò è consistente con le osservazioni di maggiore esposizione in gruppi di pazienti con CAPS con peso corporeo maggiore.

Le proprietà farmacocinetiche sono simili nei pazienti pediatrici con CAPS e SJIA.

Anziani

Non sono state osservate modifiche dei parametri farmacocinetici sulla base della clearance o del volume di distribuzione tra pazienti anziani e pazienti adulti di età < 65 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di reattività crociata, tossicità a dosi ripetute, immunotossicità, tossicità riproduttiva e tossicità giovanile effettuati con canakinumab o con anticorpi IL-1 beta di origine murina anti-murini.

Poichè canakinumab si lega alla IL-1 beta dei marmoset (*C. jacchus*) e dell'uomo con un'affinità simile, la sicurezza di canakinumab è stata studiata nei marmoset. Non sono stati osservati effetti indesiderati di canakinumab dopo la somministrazione due volte alla settimana in marmoset fino a 26 settimane o in uno studio di tossicità sullo sviluppo embrio/fetale in marmoset gravide. Le concentrazioni plasmatiche che sono risultate ben tollerate nell'animale superano di almeno 42 volte (C_{max}) e di 78 volte (C_{avg}) le concentrazioni plasmatiche nei pazienti pediatrici con CAPS (peso corporeo 10 kg) trattati con dosi cliniche di canakinumab fino a 8 mg/kg per via sottocutanea ogni 8 settimane. Le concentrazioni plasmatiche che sono risultate ben tollerate nell'animale superano di almeno 62 volte (C_{max}) e di 104 volte (C_{avg}) le concentrazioni plasmatiche nei pazienti pediatrici con SJIA, trattati con fino a 4 mg/kg per via sottocutanea ogni 4 settimane. Inoltre in questi studi non sono stati rilevati anticorpi anti canakinumab. Non è stata dimostrata alcuna reattività crociata di tipo tissutale non specifico quando canakinumab è stato applicato a tessuti umani normali.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenicità con canakinumab.

In uno studio sullo sviluppo embrio/fetale nel marmoset, canakinumab non ha mostrato tossicità per la madre, embriotossicità o teratogenicità quando somministrato per il periodo dell'organogenesi.

Non sono stati osservati effetti indesiderati dell'anticorpo IL-1 beta di origine murina anti-murino in una batteria completa di studi riproduttivi e giovanili nel topo. L'IL-1 beta anti-murino non ha prodotto eventi avversi sulla crescita fetale o neonatale quando somministrato durante la fase avanzata della gravidanza, il parto e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6). L'alta dose utilizzata in questi studi era in eccesso rispetto alla dose massima efficace in termini di soppressione e attività dell'IL-1 beta.

Uno studio immunotossicologico con l'anticorpo IL-1 beta di origine murina anti-murino nel topo ha mostrato che la neutralizzazione dell'IL-1 beta non ha effetti sui parametri immunitari e non ha compromesso la funzione immunitaria nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per soluzione iniettabile:

Saccarosio

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Polisorbato 80

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di utilizzo durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di solito non devono essere superiori a 24 ore a 2°C - 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: 150 mg di polvere per soluzione iniettabile in un flaconcino da 6 ml (vetro di tipo I) con un tappo (rivestito di gomma clorobutilica) e ghiera a strappo (disco di alluminio/plastica).

Solvente: 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili in un flaconcino da 6 ml (vetro di tipo I) con un tappo (rivestito di gomma clorobutilica-fluoropolimero) e ghiera a strappo (disco di alluminio/plastica).

Un kit per iniezione di Ilaris contiene 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile, 1 flaconcino di solvente, 1 siringa da 1 ml per l'iniezione, 1 ago di sicurezza, 2 adattatori per flaconcino e 4 tamponi detergenti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ilaris 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile è fornito in un flaconcino monouso per uso personale. Utilizzare solo il contenuto fornito nel kit per iniezione Ilaris. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale o la siringa devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la ricostituzione

Utilizzando una tecnica asettica, inserire gli adattatori per i flaconcini ad entrambi i flaconcini di Ilaris e del solvente. Trasferire 1,0 ml di aria nel flaconcino di solvente, quindi prelevare 1,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili dal flaconcino del solvente utilizzando la siringa fornita nel kit.

Ricostituire il contenuto del flaconcino di Ilaris a temperatura ambiente (di solito 15°C - 25°C) mediante l'iniezione lenta di 1,0 ml di acqua per preparazioni iniettabili prelevata dal flaconcino del solvente. Far girare il flaconcino lentamente con un angolo di circa 45° per circa 1 minuto e lasciar riposare per circa 5 minuti. Quindi capovolgere delicatamente il flaconcino dall'alto verso il basso e viceversa ancora per dieci volte. Lasciare riposare a temperatura ambiente per circa 15 minuti. Non agitare. Non usare se nella soluzione sono presenti particelle.

Picchiettare il lato del flaconcino per rimuovere qualsiasi liquido residuo dal tappo. La soluzione deve essere senza particelle visibili e non torbida. La soluzione deve essere incolore o può avere una lieve colorazione giallo brunastra. La soluzione non deve essere utilizzata nel caso manifesti una colorazione chiaramente marrone. Se non è utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere tenuta a 2°C - 8°C e utilizzata entro le 24 ore.

Istruzioni per la somministrazione

Prelevare con attenzione il volume richiesto in funzione della dose da somministrare (da 0,2 ml a 1,0 ml) e iniettare per via sottocutanea mediante l'ago di sicurezza fornito nel kit.

Siti di iniezione adeguati sono i seguenti: parte superiore della coscia, addome, parte superiore del braccio o glutei. Per evitare il dolore scegliere un sito di iniezione diverso per ogni iniezione. Devono essere evitate la cute con lesioni e le aree che sono contuse o che presentano eruzione cutanea. Deve essere evitata l'iniezione nel tessuto cicatriziale in quanto può comportare una insufficiente esposizione a Ilaris.

Smaltimento

Il volume residuo deve essere eliminato immediatamente dopo l'iniezione. I pazienti o il personale sanitario devono essere istruiti sulle procedure appropriate per lo smaltimento dei flaconcini, siringhe e aghi in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/564/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2009
Data del rinnovo più recente: 19 Giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE
ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, prima del lancio, tutti i medici potenziali prescrittori/utilizzatori di Ilaris siano forniti di un pacchetto informativo contenente quanto segue:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Informazioni per il medico
- Carta di Allerta per il paziente

Le informazioni per il medico devono contenere i seguenti messaggi chiave:

- il rischio di gravi infezioni, incluse infezioni opportunistiche di natura batterica, virale e micotica nei pazienti trattati con Ilaris;
- il rischio di reazioni acute correlate all'iniezione;
- per i pazienti con CAPS: la necessità di istruire i pazienti in merito alla tecnica corretta di autosomministrazione quando il paziente desidera ed è in grado di farlo, e una guida per gli operatori sanitari sulle modalità di segnalazione degli errori di somministrazione;
- il rischio identificato o potenziale di immunogenicità che potrebbe portare a sintomi immunomediati. Per i pazienti con artrite gottosa: va evidenziato che la terapia intermittente o la riesposizione dopo un intervallo libero da trattamento a lungo termine possono essere associate ad un potenziamento della risposta immunitaria (o perdita di tolleranza immunitaria) a Ilaris e quindi i pazienti trattati di nuovo devono essere considerati a rischio di reazioni di ipersensibilità;
- per la terapia cronica nelle CAPS: la necessità che gli operatori sanitari effettuino una valutazione clinica annuale dei pazienti in merito a un potenziale aumento del rischio di sviluppo di tumori maligni;
- poichè il trattamento con Ilaris non deve essere iniziato in pazienti neutropenici, la necessità di eseguire una conta dei neutrofili prima di iniziare il trattamento e ancora dopo 1-2 mesi. Per la terapia cronica in pazienti con CAPS o per la terapia ripetuta in pazienti con artrite gottosa, si raccomanda di valutare la conta dei neutrofili periodicamente durante il trattamento;
- per i pazienti con SJIA, la necessità per gli operatori sanitari di essere attenti ai sintomi di infezione o di peggioramento della SJIA, in quanto questi sono fattori noti scatenanti la sindrome da attivazione macrofagica (MAS) che è una malattia nota, pericolosa per la vita che può svilupparsi in pazienti con condizioni reumatiche, in particolare SJIA. Nel caso si verifici o si sospetti la MAS, la valutazione e il trattamento deve essere iniziato il prima possibile;
- la necessità di monitorare i pazienti per rilevare variazioni del profilo lipidico;
- la sicurezza non nota di Ilaris in donne in gravidanza e in allattamento, e quindi la necessità per il medico di discutere questo rischio con le pazienti, nel caso in cui inizino o prevedano di iniziare una gravidanza;
- la gestione appropriata del paziente rispetto alle interazioni con la vaccinazione;
- la possibilità di includere i pazienti nello studio registro per agevolare la raccolta di dati di efficacia e sicurezza a lungo termine;
- il ruolo e l'utilizzo della carta di allerta per il paziente.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Area	Descrizione	Termine
OS 1 Clinica	<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire relazioni periodiche sul registro β-Confident (CACZ885D2401) che è stato designato per ottenere dati di efficacia e sicurezza a lungo termine del trattamento di Ilaris in pazienti adulti e pediatrici con CAPS nella normale pratica clinica. In questi rapporti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve valutare specificamente casi per i quali vi è una perdita di efficacia (pazienti che hanno segnalato l'interruzione di Ilaris per mancanza di risposta terapeutica) al fine di stabilire se ciò sia dovuto a variazioni nel tempo del profilo di farmacocinetica/farmacodinamica o allo sviluppo di anticorpi (dove i dati siano disponibili) o nei quali un aggiustamento posologico abbia portato ad un miglioramento della risposta terapeutica (pazienti con un aumento del dosaggio senza interruzione del farmaco per mancanza di risposta terapeutica).</p> <p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti sui tassi di reclutamento e su qualsiasi risultato intermedio ogni anno nell'ambito della rivalutazione annuale.</p> <p>I pazienti devono essere inseriti nel Registro fino a quando non siano state soddisfatte entrambe le condizioni seguenti: 5 anni di reclutamento e 200 pazienti inclusi.</p>	Ogni anno nell'ambito della rivalutazione annuale

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA (INCLUSO BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
Canakinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile.
1 flaconcino di polvere.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, si raccomanda l'uso immediato. Tuttavia la stabilità in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C -8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/564/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ilaris 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
Canakinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile.
Confezione multipla costituita da 4 confezioni intermedie, contenenti ciascuna 1 flaconcino di polvere.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, si raccomanda l'uso immediato. Tuttavia la stabilità in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C -8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/564/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
Canakinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile.
Componente di una confezione multipla costituita da 4 confezioni intermedie, contenenti ciascuna 1 flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, si raccomanda l'uso immediato. Tuttavia la stabilità in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C -8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/564/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
Canakinumab
Usso sottocutaneo dopo ricostituzione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA (INCLUSO BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ilaris 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
Canakinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino di solvente + siringa per iniezione da 1 ml + 1 ago di sicurezza
+ 2 adattatori per flaconcino + 4 tamponi detergenti.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, si raccomanda l'uso immediato. Tuttavia la stabilità in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/564/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ilaris 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

PARTE INTERNA DELLA LINGUETTA DELLA SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. ALTRO

Contenuto



1 flaconcino di polvere



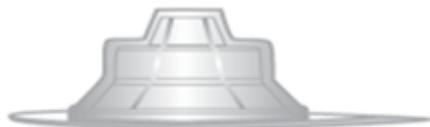
1 flaconcino di solvente



Siringa per iniezione da 1 ml



1 ago di sicurezza



2 adattatori per flaconcino



4 tamponi detergenti

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO - POLVERE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
Canakinumab
Usso sottocutaneo dopo ricostituzione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 mg

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO - SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Ilaris
Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile

Canakinumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Ilaris e cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ilaris
3. Come usare Ilaris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ilaris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Ilaris e a cosa serve

Che cos'è Ilaris

Ilaris contiene il principio attivo canakinumab, un anticorpo monoclonale che appartiene al gruppo farmacoterapeutico degli inibitori delle interleuchine. Esso blocca l'attività nell'organismo di una sostanza chiamata interleuchina-1 beta (IL-1 beta), che è presente a livelli maggiori nelle malattie infiammatorie come le Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina (CAPS), la malattia di Still incluse la malattia di Still dell'adulto e l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (SJIA) e l'artrite gottosa.

Ilaris è utilizzato per il trattamento delle Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina (CAPS), della malattia di Still incluse la malattia di Still dell'adulto e l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (SJIA) e dell'artrite gottosa.

A cosa serve Ilaris

Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina

Ilaris è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età con peso corporeo di 7,5 kg o superiore per il trattamento delle seguenti malattie autoinfiammatorie che sono note nell'insieme come Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina (CAPS):

- Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
- Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID), anche chiamata Sindrome Cronica Infantile Neurologica, Cutanea, Articolare (CINCA),
- Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi oltre a eruzione cutanea orticarioide indotta da freddo.

In pazienti con CAPS, l'organismo produce quantitativi in eccesso di IL-1 beta. Ciò può portare a sintomi come febbre, mal di testa, stanchezza, eruzione cutanea o dolore ad articolazioni e muscoli. Bloccando l'attività di IL-1 beta, Ilaris può portare a un miglioramento di questi sintomi.

Malattia di Still

Ilaris è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini per il trattamento della malattia di Still incluse la malattia di Still dell'adulto e l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (SJIA) in pazienti dai 2 anni di età se altri trattamenti non hanno funzionato a sufficienza. Ilaris può essere utilizzato da solo o in associazione a metotressato.

La malattia di Still, incluse AOSD e SJIA, è una malattia infiammatoria che può causare dolore, gonfiore e infiammazione di una o più articolazioni così come eruzione e febbre. Una proteina proinfiammatoria chiamata IL-1 beta ha un ruolo importante nei processi infiammatori della malattia di Still e, bloccando l'attività di IL-1 beta, Ilaris può portare a un miglioramento dei segni e dei sintomi della malattia di Still.

Artrite gottosa

Ilaris è utilizzato in adulti per il trattamento dei sintomi degli attacchi frequenti di artrite gottosa se altri trattamenti sono risultati insufficienti.

L'artrite gottosa è causata dal deposito nel corpo dei cristalli di urato, una sostanza chimica. Questi cristalli causano una produzione eccessiva di IL-1 beta che a sua volta può portare a improvviso, grave dolore, rossore, calore e gonfiore di una articolazione (noto come attacco gottoso). Bloccando l'attività di IL-1 beta, Ilaris può portare a un miglioramento di questi sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio su come agisce Ilaris o perchè le è stato prescritto questo medicinale, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di usare Ilaris

Non usi Ilaris

- se è allergico a canakinumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha o sospetta di avere una grave infezione in fase attiva.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Ilaris se una di queste condizioni la riguarda:

- se ha in corso un'infezione o se ha avuto infezioni ricorrenti o una condizione quale un riconosciuto basso livello di globuli bianchi che potrebbe aumentare il rischio di contrarre infezioni.
- se ha o ha avuto la tubercolosi o un contatto diretto con una persona con infezione tubercolare in fase attiva. Il medico può anche verificare con uno specifico test se lei ha la tubercolosi.
- se ha segni di una reazione allergica come difficoltà a respirare o ad ingoiare, nausea, capogiri, eruzione cutanea, prurito, orticaria, palpitazioni o pressione bassa.
- se ha segni di un disturbo al fegato come pelle e occhi gialli, nausea, perdita di appetito, urine di colore scuro e feci chiare.
- se necessita di sottoporsi a qualsiasi vaccinazione. Le si consiglia di evitare di essere vaccinato con un tipo di vaccino chiamato anche vaccino vivo mentre è in trattamento con Ilaris (vedere anche "Altri medicinali (vaccini compresi) e Ilaris").

Malattia di Still

- I pazienti con la malattia di Still possono sviluppare una condizione chiamata sindrome da attivazione macrofagica (MAS), che può essere pericolosa per la vita. Il medico la terrà sotto controllo per i potenziali fattori scatenanti della MAS che comprendono infezioni e riattivazione della sottostante malattia di Still (riacutizzazione).

Bambini e adolescenti

- CAPS e SJIA: Ilaris può essere utilizzato in bambini dai 2 anni di età.
- Artrite gottosa: Ilaris non è raccomandato per bambini o adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali (vaccini compresi) e Ilaris

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Vaccini vivi: le si consiglia di evitare di essere vaccinato con un tipo di vaccino noto come vaccino vivo mentre è in trattamento con Ilaris. Il medico può voler controllare la storia delle sue vaccinazioni e somministrare qualsiasi vaccinazione mancante prima di iniziare il trattamento con Ilaris. Se necessita di una vaccinazione con un vaccino vivo dopo l'inizio del trattamento con Ilaris, le si raccomanda di aspettare almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione di Ilaris e prima della successiva iniezione.
- Medicinali chiamati inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), come etanercept, adalimumab o infliximab. Questi sono usati principalmente nelle malattie reumatiche e autoimmuni. Essi non devono essere usati con Ilaris in quanto possono aumentare il rischio di infezioni.

Gravidanza e allattamento

- Ilaris non è stato studiato su donne in gravidanza. Si raccomanda di evitare di iniziare una gravidanza e di usare un'adeguata contraccezione mentre assume Ilaris e per almeno 3 mesi dopo l'ultimo trattamento con Ilaris. E' importante informare il medico se è in stato di gravidanza, se pensa di essere in stato di gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Il medico discuterà con lei il potenziale rischio dell'assunzione di Ilaris durante la gravidanza.
- Se è stata trattata con canakinumab mentre era in gravidanza, è importante che informi il pediatra o l'infermiere prima della somministrazione di qualsiasi vaccinazione al suo bambino. Il suo bambino non deve ricevere vaccini vivi fino ad almeno 16 settimane dopo che lei ha ricevuto l'ultima dose di canakinumab prima del parto.
- Non è noto se Ilaris passi nel latte materno. Il medico discuterà con lei i potenziali rischi del trattamento con Ilaris prima dell'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il trattamento con Ilaris può dare una sensazione di giramento (capogiro/vertigine) o di intensa stanchezza (astenia). Ciò può alterare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari. Se avverte una sensazione di giramento o di stanchezza, non guidi veicoli né utilizzi strumenti o macchinari fino a quando non si sente di nuovo bene.

3. Come usare Ilaris

Se soffre di CAPS o della malattia di Still (AOSD o SJIA), può iniettarsi Ilaris da solo dopo un appropriato addestramento oppure Ilaris le può essere iniettato da chi la assiste.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se soffre di artrite gottosa, il trattamento dovrà essere supervisionato da un medico specialista. Ilaris deve essere iniettato solo da operatori sanitari.

Tenga informato il medico sulla sua condizione e su qualsiasi sintomo prima di usare o che le sia somministrato Ilaris (vedere paragrafo 2). Il medico può decidere di ritardare o interrompere il trattamento, ma solo se necessario.

Ilaris è destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che viene iniettato attraverso un corto ago nel tessuto adiposo appena sotto la pelle.

Quanto Ilaris usare

Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina

La dose iniziale raccomandata di Ilaris è:

Adulti, adolescenti e bambini di 4 anni di età o più

- 150 mg per pazienti con peso corporeo superiore a 40 kg
- 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo di 15 kg o più, fino ad un massimo di 40 kg
- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo di 7,5 kg o più, ma inferiore a 15 kg

Bambini di 2 o 3 anni di età

- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo di 7,5 kg o più

Ilaris viene iniettato in dose singola ogni 8 settimane.

Se non ha avuto una risposta sufficiente al trattamento dopo 7 giorni, il medico può valutare di somministrarle una dose ripetuta di 150 mg o 2 mg/kg. Se risponde sufficientemente a questa dose, il trattamento continuerà con questa dose più alta di 300 mg o 4 mg/kg ogni 8 settimane. Se non risponde sufficientemente alla dose ripetuta, può essere considerata una terza dose di Ilaris di 300 mg o 4 mg/kg e, se risponde sufficientemente a questa dose, il trattamento può continuare con 600 mg o 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Per i pazienti trattati con una dose iniziale di 4 mg/kg che non hanno avuto una risposta sufficiente dopo 7 giorni, può essere considerata una seconda dose di 4 mg/kg. Se il paziente risponde sufficientemente a questa dose, il trattamento può continuare con 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Malattia di Still (AOSD e SJIA)

La dose raccomandata di Ilaris per i pazienti con malattia di Still (AOSD e SJIA) con peso corporeo di 7,5 kg e oltre è 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg). Ilaris è somministrato mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

Artrite gottosa

Il medico discuterà con lei la necessità di iniziare o di adattare una terapia di abbassamento dei livelli di acido urico (terapia uricosurica) per diminuire i livelli di acido urico nel sangue.

La dose raccomandata di Ilaris per i pazienti adulti con artrite gotta è 150 mg somministrata come dose singola al momento di un attacco di artrite gottosa.

Se necessita di un altro trattamento con Ilaris e ha avuto sollievo dalla somministrazione dell'ultima dose, deve aspettare almeno 12 settimane prima della dose successiva.

Autoiniezione di Ilaris o iniezione di Ilaris a un bambino

Se soffre di CAPS o della malattia di Still (AOSD o SJIA), i pazienti o chi assiste pazienti pediatriche possono iniettare Ilaris da soli dopo un appropriato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione.

- Il paziente o chi lo assiste e il medico devono decidere insieme chi somministrerà le iniezioni di Ilaris.
- Il medico o l'infermiere dimostreranno come somministrare l'iniezione di Ilaris.
- Se non è stato istruito appropriatamente o se non è sicuro di come fare, non cerchi di somministrarsi l'iniezione da solo.
- Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile è fornito in un flaconcino monouso per uso personale.
- Non riutilizzare mai la soluzione residua.

Per istruzioni su come iniettare Ilaris, leggere il paragrafo "Istruzioni per l'uso" alla fine di questo foglio illustrativo. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Per quanto tempo usare Ilaris

- Se soffre di CAPS o della malattia di Still (AOSD o SJIA), deve continuare l'uso di Ilaris per il tempo che le è stato detto dal medico.
- Se ha un attacco di artrite gottosa, le sarà somministrata una dose singola di Ilaris. Se manifestasse un nuovo attacco, il medico può considerare di somministrare una nuova dose ma non prima di 12 settimane dalla precedente dose.

Se usa più Ilaris di quanto deve

Se si inietta incidentalmente più Ilaris della dose raccomandata, probabilmente non è grave ma deve informare appena possibile il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se si somministra l'iniezione di Ilaris prima di quando deve

- Nelle CAPS, non deve iniettarsi Ilaris prima di 8 settimane dall'ultima dose, a meno che non glielo dica il medico.
- Nella malattia di Still (AOSD o SJIA), non deve iniettarsi Ilaris prima di 4 settimane dall'ultima dose.

Se si inietta incidentalmente Ilaris prima di quando deve, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere appena possibile.

Se dimentica di usare Ilaris

Se soffre di CAPS o della malattia di Still (AOSD o SJIA) e ha dimenticato di iniettarsi una dose di Ilaris, si inietti la dose successiva appena se ne ricorda. Quindi informi il medico per discutere quando deve iniettarsi la dose successiva. Deve continuare quindi con le iniezioni agli intervalli raccomandati come prima.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggioranza degli effetti indesiderati è da lieve a moderato e di solito scompariranno dopo pochi giorni o poche settimane dopo il trattamento.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Se nota uno qualsiasi dei suddetti effetti indesiderati, informi immediatamente il medico:

- Febbre che dura più di 3 giorni o qualsiasi altro sintomo che potrebbe essere causato da un'infezione. Questi comprendono tremori, brividi, malessere, perdita di appetito, dolori diffusi, di solito collegati con un'improvvisa insorgenza della malattia, mal di gola o ulcerazioni della bocca, tosse, muco, dolore al torace, difficoltà a respirare, dolore alle orecchie, mal di testa prolungato o rossore localizzato, calore o gonfiore della pelle o infiammazione del tessuto connettivo (cellulite). Questi sintomi possono essere causati da un'infezione provocata da bassi livelli di globuli bianchi (noti come leucopenia o neutropenia). Se ritenuto necessario, il medico può sottoporla a regolari analisi del sangue.
- Reazioni allergiche con eruzione cutanea e prurito e possibilmente anche orticaria, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiro, percezione insolita del battito del cuore (palpitazioni) o pressione bassa.

Altri effetti indesiderati di Ilaris includono:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Mal di gola, naso che cola, naso chiuso, starnuti, sensazione di pressione o dolore alle guance e/o alla fronte con o senza febbre (nasofaringite, faringite, rinite, sinusite).
- Combinazione di mal di gola, febbre, tonsille gonfie o arrossate, tosse, difficoltà ad ingoiare e mal di testa (tonsillite), riportati meno frequentemente in pazienti con artrite gottosa.
- Urinare con dolore e frequentemente con o senza febbre (infezione del tratto urinario).
- Calo dei livelli delle piastrine (noto come trombocitopenia).
- Dolore allo stomaco e sensazione di nausea (gastroenterite).
- Dolore all'addome.
- Dolore muscolare, osseo o articolare.
- Risultati anormali del controllo della funzione renale (diminuzione della clearance renale della creatinina, proteinuria).
- Reazione al sito di iniezione (come rossore, gonfiore, calore e prurito).

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Livelli anormali di trigliceridi nel sangue (disturbo del metabolismo lipidico).
- Risultati anormali degli esami di funzionalità del fegato (transaminasi aumentate).
- Alti livelli di bilirubina nel sangue con o senza pelle e occhi gialli (iperbilirubinemia).
- Sensazione di vertigine, sensazione di giramento (vertigine).
- Sensazione di debolezza o di molta stanchezza (astenia).
- Dolore alla schiena.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Bruciore di stomaco (reflusso gastroesofageo).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Malessere (vomito).
- Aumenti dei livelli di acido urico nel sangue sono stati osservati in studi su pazienti affetti da artrite gottosa che riacutizzano.
- Febbre prolungata (es. febbre che dura più di tre giorni) o qualsiasi altro sintomo possibilmente correlabile a un'infezione, come tosse prolungata, catarro, dolore al torace, sangue nell'espettorato (saliva e catarro che viene espulso), difficoltà a respirare, dolore alle orecchie, mal di testa prolungato o rossore localizzato, calore o gonfiore della pelle. Questi possono essere sintomi di una tipica infezione o di una infezione che può essere più grave (infezioni opportunistiche).

Informi immediatamente il medico o il pediatra se nota uno di questi sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ilaris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato subito. Tuttavia la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C.

Non usi Ilaris se nota che la soluzione non è limpida o opalescente e contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ilaris

- Il principio attivo è canakinumab. Un flaconcino di polvere contiene 150 mg di canakinumab. Dopo ricostituzione, ciascun ml di soluzione contiene 150 mg di canakinumab.
- Gli altri componenti sono: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di Ilaris e contenuto della confezione

- Ilaris è fornito in forma di polvere per soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro da 150 mg.
- La polvere è di colore bianco.
- Ilaris è disponibile in confezioni contenenti un flaconcino o confezioni multiple comprendenti quattro confezioni intermedie, contenenti ciascuna un flaconcino. Non tutte le confezioni potrebbero essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un' autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L' Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ISTRUZIONI PER L'USO DI ILARIS POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE

Si sottolinea che la preparazione dell'iniezione a temperatura ambiente richiede circa 30 minuti. Vedere anche il paragrafo 3, "Autoiniezione di Ilaris o iniezione di Ilaris a un bambino".

Leggere queste istruzioni tutte le volte prima di iniziare.

Preparativi fondamentali

- Individuare un posto pulito dove preparare e somministrare l'iniezione.
- Lavarsi le mani con sapone e acqua.
- Controllare la data di scadenza sul flaconcino e sulle siringhe. Non usare dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Usare sempre aghi e siringhe nuove e non aperte. Evitare di toccare gli aghi e la parte superiore dei flaconcini.

Preparazione di quanto necessario

Incluso nella confezione

Un flaconcino di Ilaris polvere per soluzione iniettabile (tenere in frigorifero)

Non incluso nella confezione

- un flaconcino (o fiala) di acqua per preparazioni iniettabili ("acqua") (non tenere in frigorifero)
- una siringa da 1,0 ml
- un ago da 18 G x 2 inch (50 mm) per la ricostituzione della polvere ("ago per il trasferimento")
- un ago da 27 G x 0,5 inch (13 mm) per l'iniezione ("ago per l'iniezione")
- tamponi imbevuti di alcool
- tamponi di cotone asciutti, puliti
- un cerotto
- un apposito contenitore per eliminare gli aghi utilizzati, la siringa e il flaconcino (contenitore per materiale speciale)

Miscelazione di Ilaris

	<ol style="list-style-type: none">1. Rimuovere le capsule di protezione dai flaconcini di Ilaris e dell'acqua. Non toccare il tappo dei flaconcini. Pulire i tappi con il tampone imbevuto di alcool.2. Aprire gli involucri con la siringa e con l'ago per il trasferimento (il più grande) e inserire l'ago sulla siringa.3. Rimuovere con attenzione il copriago dall'ago per il trasferimento e metterlo da parte. Posizionare il pistone completamente al di sotto della tacca da 1,0 ml, riempiendo la siringa con l'aria. Inserire l'ago nel flaconcino con l'acqua attraverso il centro del tappo di gomma (Fig. 1).4. Premere delicatamente il pistone finché l'aria sia iniettata nel flaconcino.
---	--

 <p style="text-align: right;">2</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5. Capovolgere l'insieme del flaconcino e della siringa e portare all'altezza degli occhi (Fig. 2). 6. Assicurarsi che la punta dell'ago di trasferimento sia coperta dall'acqua e abbassare lentamente il pistone della siringa fino a superare di poco la tacca da 1,0 ml. Se nota delle bolle nella siringa, rimuovere le bolle come è stato istruito a farlo dal personale sanitario o dal farmacista. 7. Assicurarsi che la siringa contenga 1,0 ml di acqua, quindi togliere l'ago dal flaconcino. (Nel flaconcino ci sarà dell'acqua residua.)
 <p style="text-align: right;">3</p>	<ol style="list-style-type: none"> 8. Inserire l'ago per il trasferimento attraverso il centro del tappo di gomma del flaconcino di polvere di Ilaris, facendo attenzione di non toccare né l'ago né il tappo. Iniettare lentamente 1,0 ml di acqua nel flaconcino contenente la polvere di Ilaris (Fig. 3). 9. Rimuovere con attenzione la siringa con l'ago per il trasferimento dal flaconcino e ricoprire l'ago come è stato istruito a farlo dal personale sanitari o dal farmacista.
 <p style="text-align: right;">4a</p>  <p style="text-align: right;">4b</p>	<ol style="list-style-type: none"> 10. Senza toccare il tappo di gomma, far girare (non agitare) il flaconcino lentamente con un angolo di circa 45 gradi per circa 1 minuto (Fig. 4a). Lasciare riposare per 5 minuti. 11. Ora, girare il flaconcino delicatamente dall'alto verso il basso e viceversa ancora per dieci volte, facendo ancora attenzione di non toccare la gomma del tappo (Fig. 4b). 12. Lasciare riposare per circa 15 minuti a temperatura ambiente per ottenere una soluzione da limpida a opalescente. Non agitare. Non usare se nella soluzione sono presenti particelle. 13. Accertarsi che tutta la soluzione sia nella parte inferiore del flaconcino. Se rimangono delle gocce sul tappo, picchiettare il lato del flaconcino per rimuoverle. La soluzione deve essere da limpida a opalescente e priva di particelle visibili. La soluzione deve essere incolore o potrebbe avere una lieve colorazione giallo-brunastro. <ul style="list-style-type: none"> - Se non usata immediatamente dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere conservata in frigorifero (da 2°C a 8°C) e usata entro 24 ore.

Preparazione dell'iniezione

 <p style="text-align: right;">5</p>	<ol style="list-style-type: none"> 14. Pulire il tappo di gomma del flaconcino contenente la soluzione di Ilaris con un nuovo tampone imbevuto di alcool. 15. Rimuovere ancora il copriago dall'ago per il trasferimento. Posizionare il pistone della siringa completamente al di sotto della tacca da 1,0 ml, riempiendo la siringa con l'aria. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino di soluzione di Ilaris attraverso il centro del tappo di gomma (Fig. 5). Premere delicatamente il pistone finché l'aria sia iniettata nel flaconcino. Non iniettare l'aria nel medicinale.
 <p style="text-align: right;">6a</p>  <p style="text-align: right;">6b</p>	<ol style="list-style-type: none"> 16. Non capovolgere l'insieme del flaconcino e della siringa (Fig. 6a). Inserire l'ago completamente dentro il flaconcino fino a raggiungere il margine inferiore. 17. Picchiettare il flaconcino per garantire che il quantità di soluzione richiesta possa essere prelevata nella siringa (Fig. 6b). NOTA: Il quantitativo richiesto dipende dalla dose da somministrare (da 0,2 ml a 1,0 ml). Sarà istruito dal personale sanitario per il quantitativo corretto per lei. 18. Tirare delicatamente il pistone della siringa fino alla tacca corretta (da 0,2 ml a 1,0 ml), riempiendo la siringa con la soluzione di Ilaris. Se nota delle bolle nella siringa, rimuovere le bolle come è stato istruito a farlo dal personale sanitario. Assicurarsi che nella siringa ci sia la quantità corretta di soluzione. 19. Rimuovere la siringa e l'ago dal flaconcino. (Ci potrebbe essere una soluzione residua nel flaconcino.) Ricoprire l'ago per il trasferimento con il copriago come è stato istruito a farlo dal personale sanitario o dal farmacista. Rimuovere l'ago per il trasferimento dalla siringa. Mettere l'ago per il trasferimento nel contenitore per il materiale speciale. 20. Aprire l'involucro contenente l'ago per l'iniezione e inserire l'ago sulla siringa. Mettere la siringa da parte.

Fare l'iniezione

 <p>7</p>	<p>21. Scegliere una sede di iniezione sulla parte superiore della coscia, sull'addome, sulla parte superiore del braccio e sui glutei. Non usare un'area che presenta eruzione cutanea o lesioni, che è contusa o non liscia. Evitare l'iniezione in un tessuto cicatriziale in quanto può portare a una insufficiente esposizione a canakinumab. Evitare di iniettare in vena.</p> <p>22. Pulire la sede di iniezione con un nuovo tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare la parte. Togliere il copriago dall'ago per l'iniezione.</p> <p>23. Pizzicare delicatamente la pelle nella sede di iniezione. Tenere la siringa con un angolo di 90 gradi e in un unico e rapido movimento inserire l'ago completamente nella pelle (Fig. 7).</p>
 <p>8</p>	<p>24. Mantenere l'ago completamente nella pelle mentre si spinge lentamente il pistone della siringa finché il serbatoio è vuoto (Fig. 8). Rilasciare la pelle pizzicata e estrarre l'ago subito. Eliminare l'ago e la siringa nel contenitore per il materiale speciale senza ricoprire o togliere l'ago.</p>

Dopo l'iniezione

 <p>9</p>	<p>25. Non sfregare il sito di iniezione. Se si verificasse un sanguinamento, applicare sull'area un tampone di cotone pulito, asciutto e premere delicatamente per 1 o 2 minuti o fino ad interruzione del sanguinamento (Fig. 9). Applicare quindi un cerotto.</p>
 <p>10</p>	<p>26. Eliminare in modo sicuro gli aghi e la siringa nel contenitore per materiali speciali o come si è stati istruiti dal personale sanitario o dal farmacista (Fig. 10). Le siringhe o gli aghi non devono mai essere riutilizzati.</p> <p>27. Eliminare correttamente i flaconcini con l'acqua residua e la soluzione di Ilaris (se presente) come si è stati istruiti dal personale sanitario o dal farmacista. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.</p> <p>Tenere i contenitori per materiali speciali fuori dalla portata dei bambini. Eliminarli come si è stati istruiti dal personale sanitario o dal farmacista.</p>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Ilaris 150 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Canakinumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Ilaris e cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ilaris
3. Come usare Ilaris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ilaris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Ilaris e a cosa serve

Che cos'è Ilaris

Ilaris contiene il principio attivo canakinumab, un anticorpo monoclonale che appartiene al gruppo farmacoterapeutico degli inibitori delle interleuchine. Esso blocca l'attività nell'organismo di una sostanza chiamata interleuchina-1 beta (IL-1 beta), che è presente a livelli maggiori nelle malattie infiammatorie come le Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina (CAPS), la malattia di Still incluse la malattia di Still dell'adulto e l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (SJIA) e l'artrite gottosa.

Ilaris è utilizzato per il trattamento delle Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina (CAPS), della malattia di Still incluse la malattia di Still dell'adulto e l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (SJIA) e dell'artrite gottosa.

A cosa serve Ilaris

Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina

Ilaris è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età con peso corporeo di 7,5 kg o superiore per il trattamento delle seguenti malattie autoinfiammatorie che sono note nell'insieme come Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina (CAPS):

- Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
- Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID), anche chiamata Sindrome Cronica Infantile Neurologica, Cutanea, Articolare (CINCA),
- Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi oltre a eruzione cutanea orticarioide indotta da freddo.

In pazienti con CAPS, l'organismo produce quantitativi in eccesso di IL-1 beta. Ciò può portare a sintomi come febbre, mal di testa, stanchezza, eruzione cutanea o dolore ad articolazioni e muscoli. Bloccando l'attività di IL-1 beta, Ilaris può portare a un miglioramento di questi sintomi.

Malattia di Still

Ilaris è utilizzato in adulti, adolescenti e bambini per il trattamento della malattia di Still incluse la malattia di Still dell'adulto e l'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (SJIA) in pazienti dai 2 anni di età se altri trattamenti non hanno funzionato a sufficienza. Ilaris può essere utilizzato da solo o in associazione a metotressato.

La malattia di Still, incluse AOSD e SJIA, è una malattia infiammatoria che può causare dolore, gonfiore e infiammazione di una o più articolazioni così come eruzione e febbre. Una proteina proinfiammatoria chiamata IL-1 beta ha un ruolo importante nei processi infiammatori della malattia di Still e, bloccando l'attività di IL-1 beta, Ilaris può portare a un miglioramento dei segni e dei sintomi della malattia di Still.

Artrite gottosa

Ilaris è utilizzato in adulti per il trattamento dei sintomi degli attacchi frequenti di artrite gottosa se altri trattamenti sono risultati insufficienti.

L'artrite gottosa è causata dal deposito nel corpo dei cristalli di urato, una sostanza chimica. Questi cristalli causano una produzione eccessiva di IL-1 beta che a sua volta può portare a improvviso, grave dolore, rossore, calore e gonfiore di una articolazione (noto come attacco gottoso). Bloccando l'attività di IL-1 beta, Ilaris può portare a un miglioramento di questi sintomi.

Se ha qualsiasi dubbio su come agisce Ilaris o perchè le è stato prescritto questo medicinale, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di usare Ilaris

Non usi Ilaris

- se è allergico a canakinumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha o sospetta di avere una grave infezione in fase attiva.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Ilaris se una di queste condizioni la riguarda:

- se ha in corso un'infezione o se ha avuto infezioni ricorrenti o una condizione quale un riconosciuto basso livello di globuli bianchi che potrebbe aumentare il rischio di contrarre infezioni.
- se ha o ha avuto la tubercolosi o un contatto diretto con una persona con infezione tubercolare in fase attiva. Il medico può anche verificare con uno specifico test se lei ha la tubercolosi.
- se ha segni di una reazione allergica come difficoltà a respirare o ad ingoiare, nausea, capogiri, eruzione cutanea, prurito, orticaria, palpitazioni o pressione bassa.
- se ha segni di un disturbo al fegato come pelle e occhi gialli, nausea, perdita di appetito, urine di colore scuro e feci chiare.
- se necessita di sottoporsi a qualsiasi vaccinazione. Le si consiglia di evitare di essere vaccinato con un tipo di vaccino chiamato anche vaccino vivo mentre è in trattamento con Ilaris (vedere anche "Altri medicinali (vaccini compresi) e Ilaris").

Malattia di Still

- I pazienti con la malattia di Still possono sviluppare una condizione chiamata sindrome da attivazione macrofagica (MAS), che può essere pericolosa per la vita. Il medico la terrà sotto controllo per i potenziali fattori scatenanti della MAS che comprendono infezioni e riattivazione della sottostante malattia di Still (riacutizzazione).

Bambini e adolescenti

- CAPS e SJIA: Ilaris può essere utilizzato in bambini dai 2 anni di età.
- Artrite gottosa: Ilaris non è raccomandato per bambini o adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali (vaccini compresi) e Ilaris

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Vaccini vivi: le si consiglia di evitare di essere vaccinato con un tipo di vaccino noto come vaccino vivo mentre è in trattamento con Ilaris. Il medico può voler controllare la storia delle sue vaccinazioni e somministrare qualsiasi vaccinazione mancante prima di iniziare il trattamento con Ilaris. Se necessita di una vaccinazione con un vaccino vivo dopo l'inizio del trattamento con Ilaris, le si raccomanda di aspettare almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione di Ilaris e prima della successiva iniezione.
- Medicinali chiamati inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), come etanercept, adalimumab o infliximab. Questi sono usati principalmente nelle malattie reumatiche e autoimmuni. Essi non devono essere usati con Ilaris in quanto possono aumentare il rischio di infezioni.

Gravidanza e allattamento

- Ilaris non è stato studiato su donne in gravidanza. Si raccomanda di evitare di iniziare una gravidanza e di usare un'adeguata contraccezione mentre assume Ilaris e per almeno 3 mesi dopo l'ultimo trattamento con Ilaris. E' importante informare il medico se è in stato di gravidanza, se pensa di essere in stato di gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Il medico discuterà con lei il potenziale rischio dell'assunzione di Ilaris durante la gravidanza.
- Se è stata trattata con canakinumab mentre era in gravidanza, è importante che informi il pediatra o l'infermiere prima della somministrazione di qualsiasi vaccinazione al suo bambino. Il suo bambino non deve ricevere vaccini vivi fino ad almeno 16 settimane dopo che lei ha ricevuto l'ultima dose di canakinumab prima del parto.
- Non è noto se Ilaris passi nel latte materno. Il medico discuterà con lei i potenziali rischi del trattamento con Ilaris prima dell'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il trattamento con Ilaris può dare una sensazione di giramento (capogiro/vertigine) o di intensa stanchezza (astenia). Ciò può alterare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari. Se avverte una sensazione di giramento o di stanchezza, non guidi veicoli né utilizzi strumenti o macchinari fino a quando non si sente di nuovo bene.

3. Come usare Ilaris

Se soffre di CAPS o della malattia di Still (AOSD o SJIA), può iniettarsi Ilaris da solo dopo un appropriato addestramento oppure Ilaris le può essere iniettato da chi la assiste.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se soffre di artrite gottosa, il trattamento dovrà essere supervisionato da un medico specialista. Ilaris deve essere iniettato solo da operatori sanitari.

Tenga informato il medico sulla sua condizione e su qualsiasi sintomo prima di usare o che le sia somministrato Ilaris (vedere paragrafo 2). Il medico può decidere di ritardare o interrompere il trattamento, ma solo se necessario.

Ilaris è destinato all'uso sottocutaneo. Ciò significa che viene iniettato attraverso un corto ago nel tessuto adiposo appena sotto la pelle.

Quanto Ilaris usare

Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina

La dose iniziale raccomandata di Ilaris è:

Adulti, adolescenti e bambini di 4 anni di età o più

- 150 mg per pazienti con peso corporeo superiore a 40 kg
- 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo di 15 kg o più, fino ad un massimo di 40 kg
- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo di 7,5 kg o più, ma inferiore a 15 kg

Bambini di 2 o 3 anni di età

- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo di 7,5 kg o più

Ilaris viene iniettato in dose singola ogni 8 settimane.

Se non ha avuto una risposta sufficiente al trattamento dopo 7 giorni, il medico può valutare di somministrarle una dose ripetuta di 150 mg o 2 mg/kg. Se risponde sufficientemente a questa dose, il trattamento continuerà con questa dose più alta di 300 mg o 4 mg/kg ogni 8 settimane. Se non risponde sufficientemente alla dose ripetuta, può essere considerata una terza dose di Ilaris di 300 mg o 4 mg/kg e, se risponde sufficientemente a questa dose, il trattamento può continuare con 600 mg o 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Per i pazienti trattati con una dose iniziale di 4 mg/kg che non hanno avuto una risposta sufficiente dopo 7 giorni, può essere considerata una seconda dose di 4 mg/kg. Se il paziente risponde sufficientemente a questa dose, il trattamento può continuare con 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Malattia di Still (AOSD e SJIA)

La dose raccomandata di Ilaris per i pazienti con malattia di Still (AOSD e SJIA) con peso corporeo di 7,5 kg e oltre è 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg). Ilaris è somministrato mediante iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

Artrite gottosa

Il medico discuterà con lei la necessità di iniziare o di adattare una terapia di abbassamento dei livelli di acido urico (terapia uricosurica) per diminuire i livelli di acido urico nel sangue.

La dose raccomandata di Ilaris per i pazienti adulti con artrite gotta è 150 mg somministrata come dose singola al momento di un attacco di artrite gottosa.

Se necessita di un altro trattamento con Ilaris e ha avuto sollievo dalla somministrazione dell'ultima dose, deve aspettare almeno 12 settimane prima della dose successiva.

Autoiniezione di Ilaris o iniezione di Ilaris a un bambino

Se soffre di CAPS o della malattia di Still (AOSD o SJIA), i pazienti o chi assiste pazienti pediatriche possono iniettare Ilaris da soli dopo un appropriato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione.

- Il paziente o chi lo assiste e il medico devono decidere insieme chi somministrerà le iniezioni di Ilaris.
- Il medico o l'infermiere dimostreranno come somministrare l'iniezione di Ilaris.
- Se non è stato istruito appropriatamente o se non è sicuro di come fare, non cerchi di somministrarsi l'iniezione da solo.
- I flaconcini di Ilaris sono monouso per uso personale. Usare solo il contenuto fornito nel kit di iniezione Ilaris.
- Non riutilizzare mai la soluzione residua o qualsiasi parte del kit.

Per istruzioni su come iniettare Ilaris, leggere il paragrafo "Istruzioni per l'uso" alla fine di questo foglio illustrativo. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Per quanto tempo usare Ilaris

- Se soffre di CAPS o della malattia di Still (AOSD o SJIA): deve continuare l'uso di Ilaris per il tempo che le è stato detto dal medico.
- Se ha un attacco di artrite gottosa, le sarà somministrata una dose singola di Ilaris. Se manifestasse un nuovo attacco, il medico può considerare di somministrare una nuova dose ma non prima di 12 settimane dalla precedente dose.

Se usa più Ilaris di quanto deve

Se si inietta incidentalmente più Ilaris della dose raccomandata, probabilmente non è grave ma deve informare appena possibile il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se si somministra l'iniezione di Ilaris prima di quando deve

- Nelle CAPS, non deve iniettarsi Ilaris prima di 8 settimane dall'ultima dose, a meno che non glielo dica il medico.
- Nella malattia di Still (AOSD o SJIA) non deve iniettarsi Ilaris prima di 4 settimane dall'ultima dose.

Se si inietta incidentalmente Ilaris prima di quando deve, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere appena possibile.

Se dimentica di usare Ilaris

Se soffre di CAPS o della malattia di Still (AOSD o SJIA) e ha dimenticato di iniettarsi una dose di Ilaris, si inietti la dose successiva appena se ne ricorda. Quindi informi il medico per discutere quando deve iniettarsi la dose successiva. Deve continuare quindi con le iniezioni agli intervalli raccomandati come prima.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggioranza degli effetti indesiderati è da lieve a moderato e di solito scompariranno dopo pochi giorni o poche settimane dopo il trattamento.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Se nota uno qualsiasi dei suddetti effetti indesiderati, informi immediatamente il medico:

- Febbre che dura più di 3 giorni o qualsiasi altro sintomo che potrebbe essere causato da un'infezione. Questi comprendono tremori, brividi, malessere, perdita di appetito, dolori diffusi, di solito collegati con un'improvvisa insorgenza della malattia, mal di gola o ulcerazioni della bocca, tosse, muco, dolore al torace, difficoltà a respirare, dolore alle orecchie, mal di testa prolungato o rossore localizzato, calore o gonfiore della pelle o infiammazione del tessuto connettivo (cellulite). Questi sintomi possono essere causati da un'infezione provocata da bassi livelli di globuli bianchi (noti come leucopenia o neutropenia). Se ritenuto necessario, il medico può sottoporla a regolari analisi del sangue.
- Reazioni allergiche con eruzione cutanea e prurito e possibilmente anche orticaria, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiro, percezione insolita del battito del cuore (palpitazioni) o pressione bassa.

Altri effetti indesiderati di Ilaris includono:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Mal di gola, naso che cola, naso chiuso, starnuti, sensazione di pressione o dolore alle guance e/o alla fronte con o senza febbre (nasofaringite, faringite, rinite, sinusite).
- Combinazione di mal di gola, febbre, tonsille gonfie o arrossate, tosse, difficoltà ad ingoiare e mal di testa (tonsillite), riportati meno frequentemente in pazienti con artrite gottosa.
- Urinare con dolore e frequentemente con o senza febbre (infezione del tratto urinario).
- Calo dei livelli delle piastrine (noto come trombocitopenia).
- Dolore allo stomaco e sensazione di nausea (gastroenterite).
- Dolore all'addome.
- Dolore muscolare, osseo o articolare.
- Risultati anormali del controllo della funzione renale (diminuzione della clearance renale della creatinina, proteinuria).
- Reazione al sito di iniezione (come rossore, gonfiore, calore e prurito).

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Livelli anormali di trigliceridi nel sangue (disturbo del metabolismo lipidico).
- Risultati anormali degli esami di funzionalità del fegato (transaminasi aumentate).
- Alti livelli di bilirubina nel sangue con o senza pelle e occhi gialli (iperbilirubinemia).
- Sensazione di vertigine, sensazione di giramento (vertigine).
- Sensazione di debolezza o di molta stanchezza (astenia).
- Dolore alla schiena.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Bruciore di stomaco (reflusso gastroesofageo).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Malessere (vomito).
- Aumenti dei livelli di acido urico nel sangue sono stati osservati in studi su pazienti affetti da artrite gottosa che riacutizzano.
- Febbre prolungata (es. febbre che dura più di tre giorni) o qualsiasi altro sintomo possibilmente correlabile a un'infezione, come tosse prolungata, catarro, dolore al torace, sangue nell'espettorato (saliva e catarro che viene espulso), difficoltà a respirare, dolore alle orecchie, mal di testa prolungato o rossore localizzato, calore o gonfiore della pelle. Questi possono essere sintomi di una tipica infezione o di una infezione che può essere più grave (infezioni opportunistiche).

Informi immediatamente il medico o il pediatra se nota uno di questi sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ilaris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette e sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato subito. Tuttavia la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C.

Non usi Ilaris se nota che la soluzione non è limpida o opalescente e contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ilaris

- Il principio attivo è canakinumab. Un flaconcino di polvere contiene 150 mg di canakinumab. Dopo ricostituzione, ciascun ml di soluzione contiene 150 mg di canakinumab.
- Gli altri componenti sono:
Polvere: saccarosio, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Ilaris e contenuto della confezione

- Ilaris polvere e solvente per soluzione iniettabile è costituito da una polvere di colore bianco (150 mg in un flaconcino di vetro da 6 ml) e da un solvente limpido, incolore (5 ml in un diverso flaconcino di vetro da 6 ml).
- Ilaris polvere e solvente per soluzione iniettabile è disponibile in un kit per iniezione contenente 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile, 1 flaconcino di solvente, 1 siringa per l'iniezione, 1 ago di sicurezza, 2 adattatori per flaconcino e 4 tamponi detergenti.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ISTRUZIONI PER L'USO DI ILARIS POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE (KIT PER INIEZIONE)

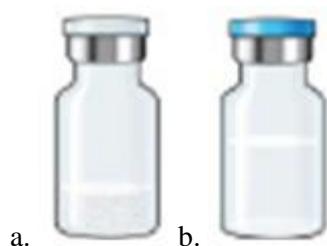
Leggere queste istruzioni tutte le volte prima di iniziare la preparazione del medicinale.

- Il medico o l'infermiere la instruiranno su come autosomministrarsi l'iniezione (vedere Paragrafo 3: "Autoiniezione di Ilaris o iniezione di Ilaris a un bambino").
- La preparazione dell'iniezione richiede circa 30 minuti.
- In questo paragrafo, il kit per iniezione è chiamato kit.

Prima di iniziare:

1. Rimuovere il kit dal frigorifero.
 - Controllare la data di scadenza sul cartone esterno.
 - Non usare dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette e sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
2. Lasciare riposare per 15 minuti il kit prima di aprirlo.
 - Ciò porta il contenuto a temperatura ambiente.
 - Non cercare di riscaldare il kit – lasciare che si riscaldi per conto proprio.
3. Individuare un posto pulito dove preparare e autosomministrarsi l'iniezione. Lavarsi le mani con sapone e acqua, quindi asciugarle con un asciugamano pulito.
4. Aprire il confezionamento secondario ed estrarre tutto il contenuto.
 - Controllare di avere tutti gli articoli mostrati nel disegno sottostante.
 - Se manca o è danneggiata una parte qualsiasi del kit, restituire l'intera confezione al medico o al farmacista.
 - Usare solo gli articoli presenti nel kit – non usare niente altro.
5. Non toccare gli aghi o la parte superiore dei flaconcini.

CHE COSA CONTIENE IL KIT:



- a. Flaconcino di polvere
- b. Flaconcino di solvente



- c. Siringa per iniezione da 1 ml
- d. Ago di sicurezza





e.



f.

e. 2 adattatori per flaconcino

f. 4 tamponi detergenti

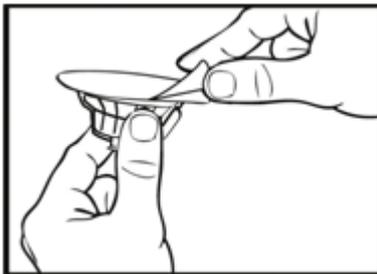
PREPARAZIONE DEL MEDICINALE

Operazione 1: Preparazione del flaconcino di polvere



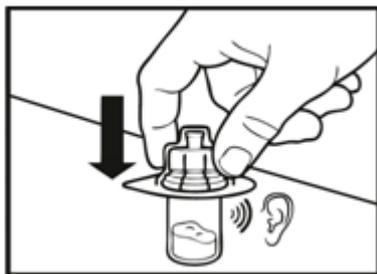
- Rimuovere la ghiera di protezione dal flaconcino contenente la polvere.
- Usare un nuovo tampone detergente per pulire il tappo di gomma.
- Non toccare il tappo di gomma dopo averlo pulito.

Operazione 2: Inserimento dell'adattatore del flaconcino sul flaconcino di polvere



- Prendere uno dei blister vassoio contenenti gli adattatori del flaconcino.
- Tenere in modo sicuro il blister vassoio.
- Togliere completamente la pellicola di copertura.
- Non estrarre l'adattatore del flaconcino dal blister vassoio.

Non toccare l'adattatore del flaconcino in nessuna fase.



Posizionare il flaconcino di polvere su una superficie piatta.

- Tenere il blister vassoio e posizionare l'adattatore del flaconcino in cima al flaconcino di polvere.
- Spingere verso il basso completamente il blister vassoio. Si sentirà l'adattatore del flaconcino fare uno scatto quando in posizione. In questo momento l'adattatore del flaconcino è ancora all'interno del blister vassoio.



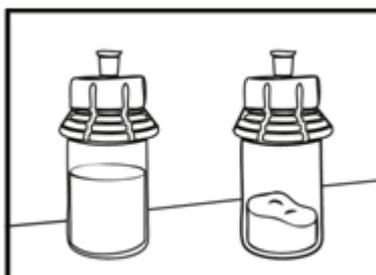
Tenere il blister vassoio dall'alto.

- Sollevare verticalmente il blister vassoio in modo di far uscire l'adattatore del flaconcino.

Controllare che l'adattatore del flaconcino sia posizionato correttamente. Nel caso non lo sia:

- Non toccare l'adattatore del flaconcino.
- Riposizionare il blister vassoio sull'adattatore del flaconcino.
- Modificare quindi la posizione dell'adattatore del flaconcino.

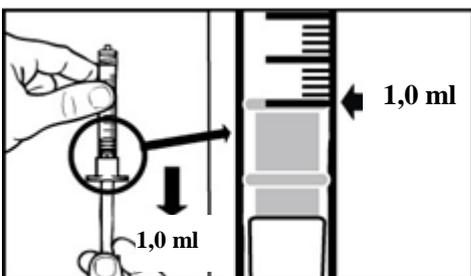
Operazione 3: Inserimento dell'adattatore del flaconcino sul flaconcino del solvente



- Ripetere le operazioni 1 e 2 per posizionare l'adattatore del flaconcino sul flaconcino contenente il solvente.
- Il flaconcino del solvente contiene acqua per preparazioni iniettabili.

I due flaconcini hanno ora i propri adattatori collegati. Essi sono pronti per l'uso.

Operazione 4: Aspirazione di 1,0 ml di aria nella siringa

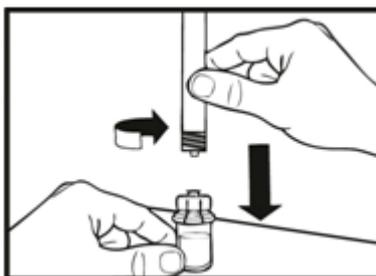


Togliere la pellicola dalla confezione della siringa ed estrarla.

- Non toccare la punta della siringa.
- Portare la siringa all'altezza degli occhi. Ciò serve per misurare correttamente la dose.
- Tirare il pistone verso il basso fino ad allineare la tacca da 1,0 ml con l'estremità superiore del pistone come mostrato nel disegno.

Aspirando 1,0 ml di aria nella siringa si semplifica l'ingresso dell'acqua per preparazioni iniettabili nella siringa. Aiuta anche ad evitare la formazione di bolle d'aria nella siringa.

Operazione 5: Inserimento della siringa sul flaconcino di solvente

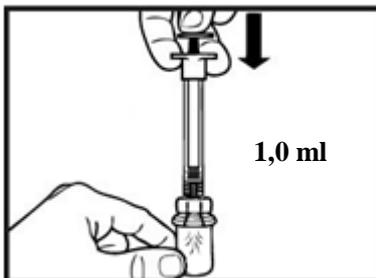


Non toccare la punta della siringa o dell'adattatore del flaconcino durante lo svolgimento di queste operazioni.

- Tenere il flaconcino di solvente.
- Avvitare delicatamente la siringa sull'adattatore del flaconcino.
- Non forzare.

In questa fase non è necessario l'ago.

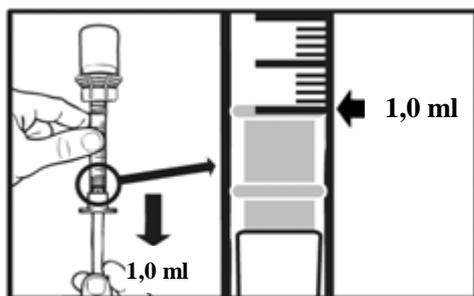
Operazione 6: Iniezione di 1,0 ml di aria nel flaconcino di solvente



Spingere lentamente il pistone fino in fondo.

- Ciò spingerà l'aria appena prelevata nella siringa dentro il flaconcino di solvente.
- Mantenere il pistone posizionato verso il basso.

Operazione 7: Aspirazione di 1,0 ml di acqua nella siringa



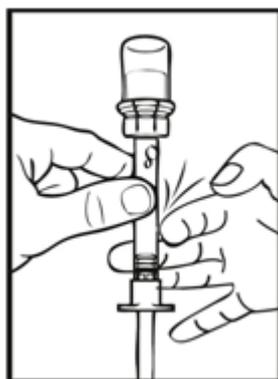
Girare la siringa verso l'alto – ciò significa che il flaconcino del solvente è ora capovolto.

- Portare la siringa all'altezza degli occhi per misurare correttamente la dose.
- Tirare lentamente il pistone verso il basso fino ad allineare la tacca da 1,0 ml sulla siringa con l'estremità superiore del pistone come mostrato nel disegno.

Mantenere il flaconcino capovolto.

- Controllare la siringa per la presenza di bolle d'aria di grandi dimensioni.

Operazione 8: Rimozione di bolle d'aria di grandi dimensioni dalla siringa



Nel caso all'interno della siringa si formino bolle d'aria di grandi dimensioni, è necessario rimuoverle.

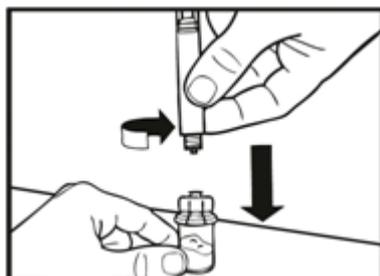
- Picchiettare delicatamente la siringa per far salire le bolle d'aria di grandi dimensioni verso l'estremità di punta della siringa.
- Far salire con attenzione il pistone. Ciò forza le bolle d'aria di grandi dimensioni dentro il flaconcino.
- Abbassare quindi lentamente il pistone di nuovo alla tacca da 1,0 ml.
- Ripetere queste operazioni fino a rimuovere tutte le bolle di grandi dimensioni.
- Una volta concluso il processo, controllare che la siringa contenga ancora 1,0 ml di acqua.

Capovolgere la siringa e il flaconcino. Ciò significa che il flaconcino è ora posizionato in basso.

- Posizionare il flaconcino su una superficie pulita e piatta.
- L'uso di una superficie piatta aiuta ad interrompere la fuoriuscita dell'acqua.
- Tenere il flaconcino con una sola mano.
- Con l'altra mano, tenere il pistone e svitare la siringa dal flaconcino.

Ci sarà ancora dell'acqua nel flaconcino di solvente.

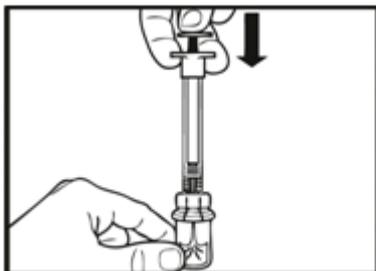
Operazione 9: Avvitare la siringa sul flaconcino contenente la polvere



Non toccare la punta della siringa o del flaconcino.

- Posizionare il flaconcino di polvere su una superficie pulita e piatta.
- Avvitare la siringa contenente 1,0 ml di acqua sull'adattatore del flaconcino.
- Non forzare.

Operazione 10: Iniezione di 1,0 ml di acqua nel flaconcino contenente la polvere



Spingere lentamente il pistone fino in fondo.

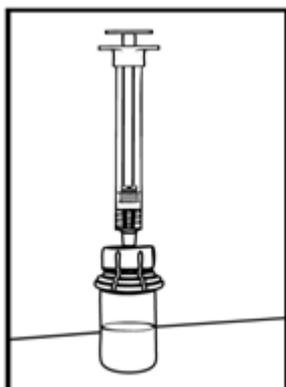
- Questo processo spingerà l'acqua nella siringa dentro il flaconcino con la polvere.
- Non rimuovere la siringa.

Operazione 11: Miscelazione della polvere e dell'acqua



- Tenere la siringa con un angolo di circa 45 gradi.
- Muovere delicatamente la siringa e il flaconcino con movimento rotatorio per almeno 1 minuto.
- Da fare delicatamente – Non agitare la siringa e il flaconcino.

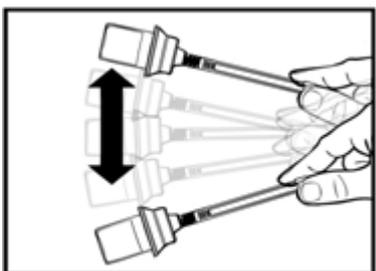
Operazione 12: Lasciar riposare la siringa e il flaconcino



- Posizionare la siringa e il flaconcino su una superficie piatta.
- Far riposare per 5 minuti.

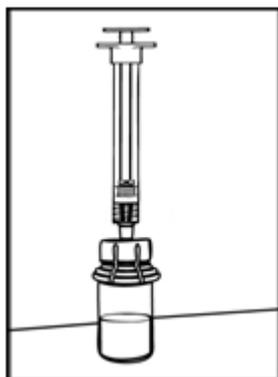
Non preoccuparsi se il pistone si solleva. Ciò può succedere se nel flaconcino c'è poca pressione.

Operazione 13: Ulteriore miscelazione della polvere e dell'acqua



- Dopo 5 minuti, premere il pistone fino in fondo, dentro la siringa.
- Muovere delicatamente la siringa e il flaconcino verso l'alto finché entrambi si spostano in alto. Quindi riportare ancora indietro la siringa e il flaconcino nella posizione di partenza.
- Ripetere l'operazione dieci volte.
- Da fare delicatamente – Non agitare la siringa e il flaconcino.

Operazione 14: Controllo del medicinale



- Lasciare il flaconcino e la siringa a riposo per 15 minuti.

Dopo 15 minuti, controllare che il medicinale non sia torbido e non siano presenti corpuscoli.

- Non agitare il flaconcino e la siringa.
- Ci potrebbe essere della schiuma nella parte superiore del medicinale. Non si preoccupi di ciò.

Se sono ancora presenti dei corpuscoli nel medicinale, ripetere l'Operazione 13.

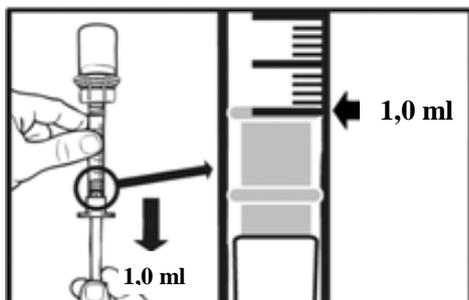
- Quindi, lasciar riposare il flaconcino e la siringa per altri 5 minuti.
- Controllare ancora il medicinale per la presenza di corpuscoli. Se il medicinale non è torbido e non presenta alcun corpuscolo, è pronto per l'uso.

Se non usa il medicinale subito dopo la preparazione:

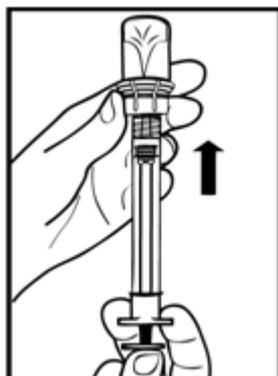
- Conservare il medicinale in frigorifero a temperatura compresa tra 2 C e 8 C.
- Usare il medicinale entro 24 ore.

PREPARAZIONE DELLA SOMMINISTRAZIONE MEDICINALE RICOSTITUITO

Operazione 15: Prelievo con la siringa di 1,0 ml del medicinale ricostituito



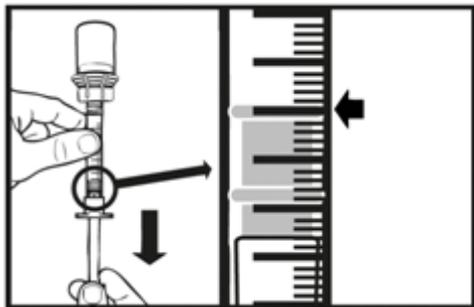
- Capovolgere la siringa e il flaconcino.
- Tirare il pistone verso il basso fino ad allineare la tacca da 1,0 ml con l'estremità superiore del pistone come mostrato nel disegno.
- Non rimuovere la siringa.



- Spingere lentamente il pistone fino in fondo. Ciò farà ritornare tutto il medicinale indietro nel flaconcino.

Spingendo indietro il pistone fino in fondo si assicura che il medicinale sia completamente miscelato. Aiuta anche ad interrompere la formazione di bolle d'aria.

Operazione 16: Misurazione della dose del medicinale ricostituito



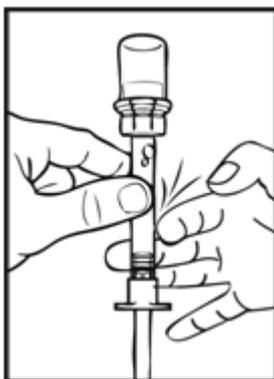
Il medico le dirà quale è la sua dose di medicinale.

- Portare la siringa all'altezza degli occhi per misurare correttamente la dose.
- La dose usuale è compresa tra 0,2 e 1,0 ml.
- Abbassare ancora lentamente il pistone fino ad allineare l'estremità superiore del pistone con la tacca corrispondente alla dose del medicinale come mostrato nel disegno.

Tenere il flaconcino capovolto.

- Controllare il medicinale per la presenza di bolle d'aria di grandi dimensioni.
- Ci potrebbe essere ancora del medicinale nel flaconcino.

Operazione 17: Rimozione di bolle d'aria di grandi dimensioni dalla siringa



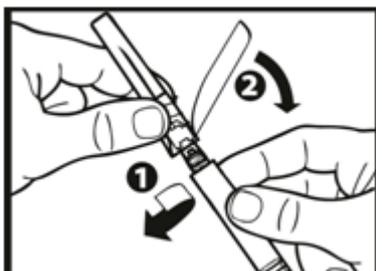
Rimuovere qualsiasi bolla d'aria di grande dimensione dalla soluzione come segue:

- Picchiettare delicatamente la siringa per far salire le bolle d'aria di grandi dimensioni verso l'estremità di punta della siringa.
- Far salire con attenzione il pistone. Ciò forza le bolle d'aria di grandi dimensioni dentro il flaconcino.
- Abbassare lentamente il pistone alla dose prescritta dal medico.
- Ripetere queste operazioni fino a rimuovere tutte le bolle di grandi dimensioni.
- Controllare che la siringa contenga la dose prescritta dal medico.

Posizionare la siringa preparata su una superficie pulita e piatta.

- L'uso di una superficie piatta aiuta ad interrompere la fuoriuscita del medicinale.
- Tenere il pistone e svitare la siringa.
- Non toccare la punta della siringa

Operazione 18: Inserimento dell'ago

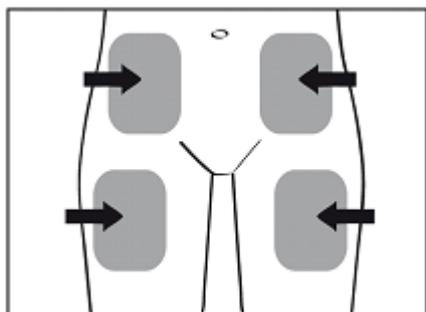


Non toccare la parte terminale dell'ago o la punta della siringa.

- Estrarre l'ago di sicurezza dalla confezione blister.
- Avvitare l'ago di sicurezza sulla siringa preparata.
- Spostare il dispositivo di sicurezza a cerniera indietro verso la siringa – come mostrato nella figura.

Posizionare la siringa su una superficie piatta. Scegliere ora una zona del corpo per l'autoiniezione.

DOVE AUTOSOMMINISTRASI L'INIEZIONE



Le aree ombreggiate nel disegno mostrano le sedi del corpo dove può autosomministrarsi l'iniezione. Scegliere **una** di queste sedi:

- parte inferiore destra dello stomaco o
- parte inferiore sinistra dello stomaco o
- parte superiore della coscia destra o
- parte superiore della coscia sinistra.

Può anche farsi l'iniezione nella parte superiore delle braccia o dei glutei.

Scegliere una sede differente per ogni iniezione. La aiuterà ad evitare il dolore.

- Non fare mai iniezioni in un'area dove la pelle è dolorante o infiammata.

AUTOSOMMINISTRAZIONE DELL'INIEZIONE

Operazione 19: Preparazione della cute e dell'ago



- Pulire la cute dove si autosomministrerà l'iniezione con un nuovo tampone detergente.
- Togliere il copriago dall'ago con fermezza. Non toccare o piegare l'ago.

Operazione 20: Autosomministrazione dell'iniezione



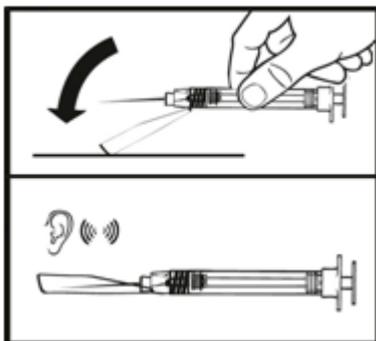
- Pizzicare delicatamente una piega della pelle nella sede prescelta per l'autosomministrazione dell'iniezione. Dovrebbe essere uno strato adiposo della pelle.
- Tenere la siringa come mostrato nel disegno.
- Far penetrare completamente l'ago nella pelle ad angolo retto.
- Premere delicatamente il pistone fino in fondo. Verrà iniettata la dose completa.
- Attendere per 10 secondi ed estrarre l'ago dalla pelle.

Se inizia a sanguinare:

- Non sfregare l'area di iniezione.
- Applicare sull'area un tampone di cotone pulito e asciutto.
- Premere delicatamente per 1 - 2 minuti. Quindi applicare un cerotto.

DOPO L'INIEZIONE

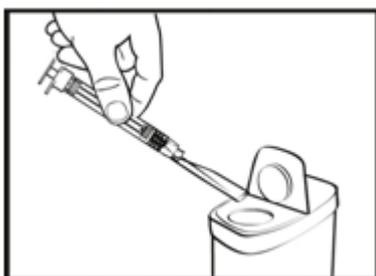
Operazione 21: Inserimento del dispositivo di sicurezza sull'ago



Inserire subito il dispositivo di sicurezza sull'ago:

- Tenere le dita lontane dalla punta dell'ago e dal dispositivo di sicurezza.
- Schiacciare il dispositivo di sicurezza dell'ago su una superficie dura come un tavolo. Non usare le dita per premere il dispositivo di sicurezza.
- Si sentirà uno scatto quando il dispositivo di sicurezza è stato inserito correttamente sull'ago.

Operazione 22: Eliminazione



Smaltire subito la siringa, l'ago e i flaconcini utilizzati, inclusa la soluzione residua.

- Eliminarli nel contenitore per materiali speciali o, se diversamente indicato, come si è stati istruiti a farlo dal medico, dall'infermiere o dal farmacista.
- Tenere il contenitore per materiali speciali lontano dalla portata dei bambini.

Non cercare mai di riutilizzare una parte qualsiasi del kit o della soluzione residua.