

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ilaris 150 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 150 mg kanakinumabo (*canakinumabum*)*.

Ištirpinus miltelius, viename tirpalo mililitre yra 150 mg kanakinumabo.

* Monokloninis antikūnas, identiškas žmogaus antikūnui, gaminamas pelės mielanomos Sp2/0 ląstelėse, taikant rekombinacinę DNR technologiją

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Milteliai yra balti.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Periodinio karščiavimo sindromai

Ilaris skirtas toliau išvardytų autouždegiminių periodinio karščiavimo sindromų gydymui suaugusiesiems, paaugliams bei 2 metų ir vyresniems vaikams.

Su kriopirinu susiję periodiniai sindromai

Ilaris skirtas su kriopirinu susijusių periodinių sindromų (SKSPS) gydymui, įskaitant:

- Muckle-Wells sindromą (MWS);
- naujagimiams prasidedančią multisisteminę uždegimu pasireiškiančią ligą (NPMUPL, angl., *Neonatal-onset multisystem inflammatory disease*) arba lėtinį kūdikių neurologinį, odos ir sąnarių sindromą (LKNOSS);
- sunkias šeiminio šalčio autouždegiminio sindromo (ŠŠAS) arba šeiminės šalčio dilgėlinės (ŠŠD) formas, jei yra ir kitokių požymių ir simptomų, nei šalčio sukeltas dilgėlinės tipo odos išbėrimas.

Su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriais susiję periodiniai sindromai (STNFRSPS)

Ilaris skirtas su tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) receptoriais susijusių periodinių sindromų (STNFRSPS) gydymui.

Hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS) ar mevalonato kinazės stoka (MKS)

Ilaris skirtas hiperimunoglobulino D sindromo (HIDS) ar mevalonato kinazės stokos (MKS) gydymui.

Šeiminė Viduržemio jūros karštligė (ŠVJK)

Ilaris skirtas šeiminei Viduržemio jūros karštligei (ŠVJK) gydyti. Jei reikia, Ilaris gali būti skiriamas kartu su kolchicinu.

Ilaris taip pat skirtas toliau išvardytoms ligoms gydyti.

Stilio liga

Ilaris skirtas aktyvia Stilio liga, įskaitant suaugusiųjų Stilio liga (angl. *adult-onset Still's disease – AOSD*), sergantiems pacientams bei 2 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sisteminiu jaunatviniu idiopatininiu artritu (SJIA), gydyti, kai ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas. Pacientams galima skirti vien Ilaris arba jo kartu su metotreksatu.

Podagrinis artritas

Ilaris skirtas simptominiam gydymui suaugusių pacientų, kuriems dažnai kartojasi podagrinio artrito priepuoliai (buvo mažiausiai 3 priepuoliai per paskutiniuosius 12 mėnesių) ir kuriems nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU) ar kolchicino vartoti draudžiama, jie netoleruojami arba nesukelia tinkamo atsako, o kartotini gydymo kortikosteroidais kursai netinkami (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/ MKS, ŠVJK ir Stilio liga sergantiems gydymą pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas specialistas, turintis šių būklių diagnozavimo ir gydymo patirties.

Podagriniu artritu sergančius turi gydyti gydytojas, turintis gydymo biologiniais preparatais patirties ir Ilaris turi leisti sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

SKSPS: suaugusieji, paaugliai ir 2 metų bei vyresni vaikai

Rekomenduojama pradinė kanakinumabo dozė pacientams, kuriems yra SKSPS:

Suaugusiems, paaugliams ir 4 metų bei vyresniems vaikams:

- 150 mg tiems pacientams, kurie sveria daugiau kaip 40 kg
- 2 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria ≥ 15 kg, bet ≤ 40 kg
- 4 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria $\geq 7,5$ kg, bet < 15 kg.

Vaikams nuo 2 metų iki < 4 metų amžiaus:

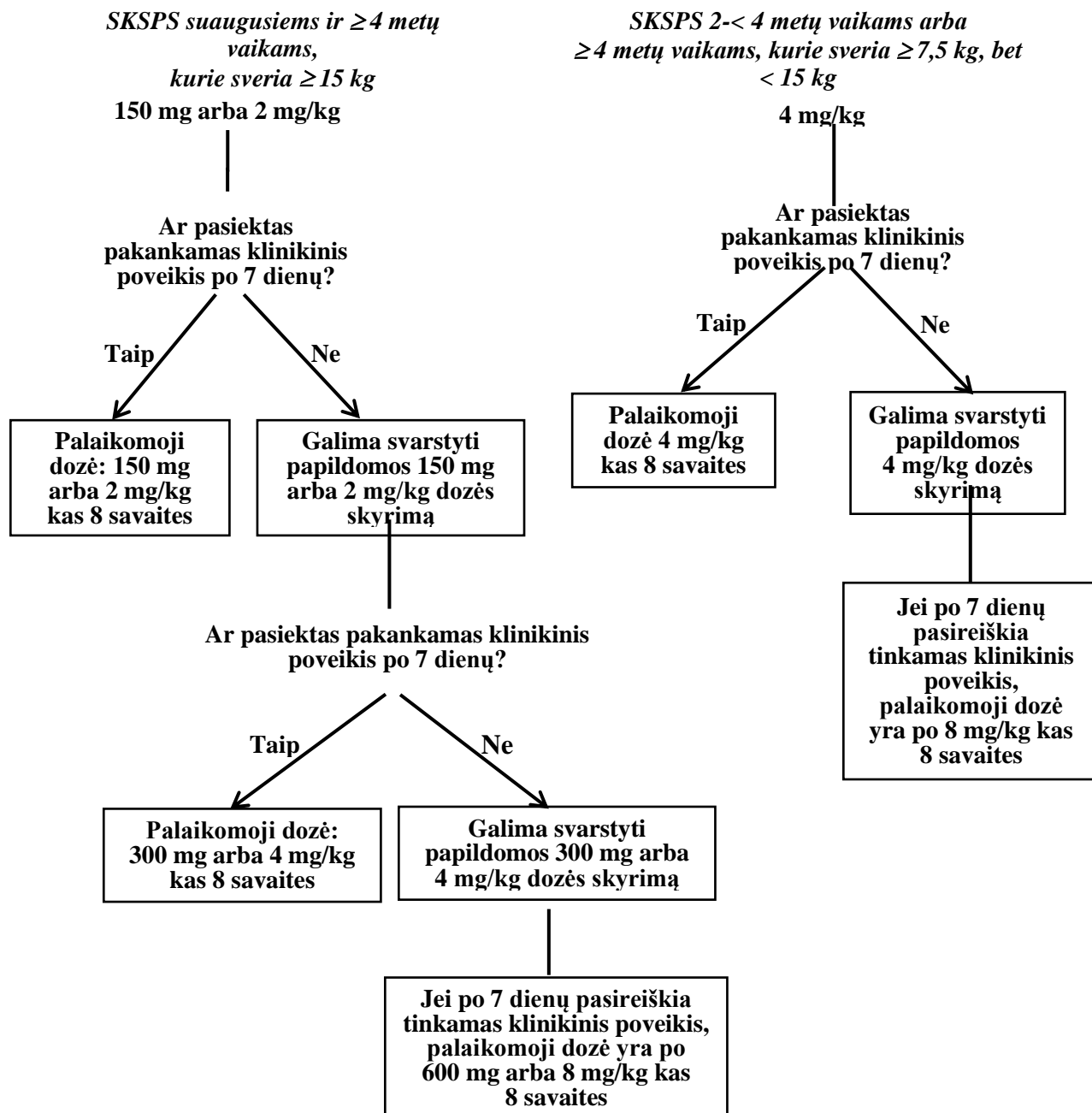
- 4 mg/kg kūno svorio tiems pacientams, kurie sveria $\geq 7,5$ kg.

Tokia dozė leidžiama kas aštuonias savaites (viena dozė injekuojama po oda).

Pacientams, kuriems skirta pradinė 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozė ir kuriems per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepasireiškė pakankamos klinikinės reakcijos (neišnyksta bėrimas ir kiti generalizuotos uždegiminės reakcijos simptomai), galima apsvarstyti antrosios kanakinumabo 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozės vartojimą. Vėliau, jei pasireiškia pakankamas klinikinis poveikis, gydymą būtina tęsti didesne doze, t. y. leisti po 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites. Jeigu po 7 dienų nuo tokios didesnės dozės vartojimo nebuvo pasiektas pakankamas klinikinis poveikis, galima apsvarstyti trečiosios kanakinumabo 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozės vartojimą. Vėliau, jei pasireiškia tinkamas klinikinis poveikis, gydymą reikia tęsti didesne doze, t. y. leisti po 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites, atsižvelgiant į klinikinę būklę individualiai.

Pacientams, kuriems skirta pradinė 4 mg/kg kūno svorio dozė ir kuriems per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepasireiškė pakankamas klinikinis poveikis, galima apsvarstyti antrosios kanakinumabo 4 mg/kg kūno svorio dozės vartojimą. Vėliau, jei pasireiškia tinkamas klinikinis poveikis, gydymą reikia tęsti didesne doze, t. y. leisti po 8 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites, atsižvelgiant į klinikinę būklę individualiai.

Klinikinės patirties apie preparato dozavimą dažniau nei kas 4 savaites bei apie didesnių kaip 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio dozių vartojimą yra nedaug.



STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK: suaugusieji, paaugliai ir 2 metų bei vyresni vaikai

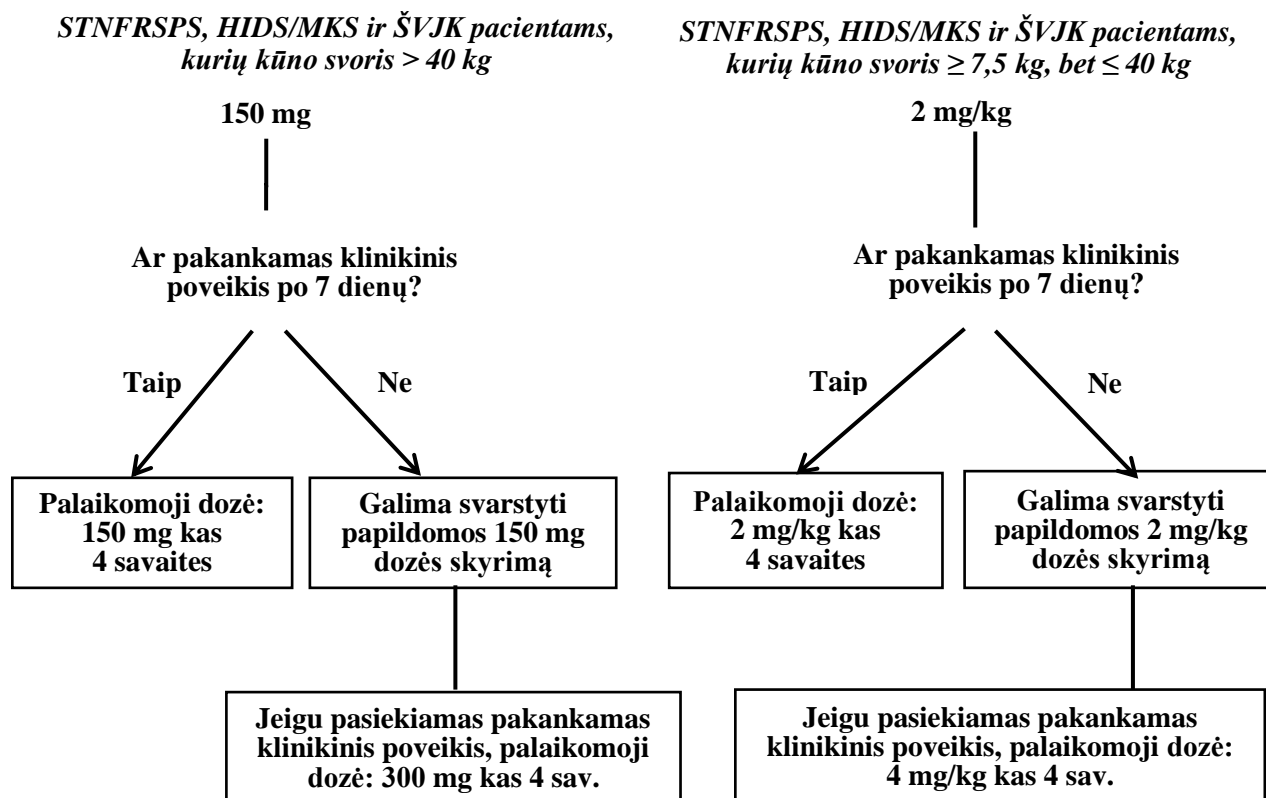
Rekomenduojama pradinė kanakinumabo dozė pacientams, kuriems yra STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK, yra:

- 150 mg tiems pacientams, kurie sveria daugiau kaip 40 kg
- 2 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria $\geq 7,5$ kg, bet ≤ 40 kg.

Tokia dozė leidžiama kas keturias savaites (viena dozė injekuojama po oda).

Jeigu per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepasireiškė pakankamas klinikinis poveikis, galima apsvarstyti antrosios kanakinumabo 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozės skyrimą. Vėliau, jei pasireiškia pakankamas klinikinis poveikis, gydymą būtina tęsti didesne doze, t. y. leisti po 300 mg (arba 4 mg/kg kūno svorio ≤ 40 kg sveriantiems pacientams) dozę kas 4 savaites.

Tolesnį kanakinumabo skyrimą pacientams, kuriems nebuvo pasiektas klinikinis būklės pagerėjimas, turi pakartotinai įvertinti juos gydantis gydytojas.



Stilio liga (SJIA ir AOSD)

Rekomenduojama kanakinumabo dozė Stilio liga sergantiems pacientams, kurie sveria $\geq 7,5$ kg, yra 4 mg/kg (neviršyti didžiausios 300 mg dozės), ji skiriama kas keturias savaites leidžiant po oda.

Gydytojas turi pakartotinai apsvarstyti, ar tęsti gydymą kanakinumabu pacientams, kuriems nepasireiškė klinikinis poveikis.

Podagrinis artritas

Būtina pradėti ar parinkti optimalų hiperurikemijos gydymą tinkamais uratų koncentraciją mažinančiais preparatais (UKMP). Kanakinumabo reikia vartoti pagal poreikį podagrinio atrito priepuoliams gydyti.

Rekomenduojama kanakinumabo dozė suaugusiems podagriniu artritu sergantiems pacientams yra 150 mg. Tokia vienkartinė dozė leidžiama po oda priepuolio metu. Siekiant, kad poveikis būtų maksimalus, kanakinumabo reikia suleisti kiek įmanoma greičiau po podagrinio artrito priepuolio pradžios.

Pacientų, kurie į pradinį gydymą kanakinumabu nereaguoja, šiuo vaistiniu preparatu pakartotinai gydyti negalima. Jei ligonis į gydymą reagavo ir jam reikalingas kartotinis gydymas, naują kanakinumabo dozę galima leisti tik po paskutinės dozės vartojimo praėjus ne mažiau kaip 12 savaičių (žr. 5.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK

Kanakinumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergantiems vaikams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

SJIA

Kanakinumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų SJIA sergantiems vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Podagrinis artritas

Kanakinumabas nėra skirtas vaikų populiacijai podagrinio artrito indikacijai.

Senyvi žmonės

Dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kanakinumabo poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Vis dėlto klinikinės tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Toliau išvardytos injekcijai tinkamos sritys: viršutinė šlaunų sritis, pilvas, žastas ar sėdmenys. Kad išvengtumėte skausmo, rekomenduojama, kiekvieną kartą vaistinio preparato leidimui pasirinkite kitą injekcijos sritį. Reikia vengti vaistinio preparato leisti tose srityse, kurių oda pažeista arba kur yra kraujosruvų ar bėrimų. Taip pat reikia vengti leisti į odos rando audinį, kadangi gali susidaryti nepakankama kanakinumabo ekspozicija.

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui vienai dozei suleisti tik vienam pacientui.

Po tinkamo apmokymo, kaip taisyklingai injekuoti, kanakinumabo gali leisti pats pacientas ar jo globėjas, jei gydytojas nusprendžia, kad tai galima, be to, jei reikia, ligonį turi stebėti medikas (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Aktyvios sunkios infekcinės ligos (žr.4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Kanakinumabo vartojimas susijęs su sunkios infekcinės ligos atsiradimo padažnėjimu. Todėl gydymo kanakinumabu metu ir po jo pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimų infekcinės ligos pasireiškimo požymių ir simptomų. Pacientui, kuriam yra, buvo pasikartojanti infekcinė liga arba yra kitokia būklė, galinti didinti infekcijos riziką, gydytojas kanakinumabo turi skirti ypač atsargiai.

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK ir Stilio ligos (SJIA ir AOSD) gydymas

Negalima pradėti gydyti kanakinumabu arba tęsti gydymą šiuo vaistiniu preparatu pacientams tuomet, kai yra aktyvios eigos infekcinė liga, kurią reikia gydyti.

Podagrinio artrito gydymas

Jei yra aktyvios eigos infekcinė liga, kanakinumabo vartoti negalima.

Kanakinumabo vartoti kartu su tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais nerekomenduojama, kadangi gali padidėti sunkių infekcinių ligų pasireiškimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kanakinumabo gauta pavienių pranešimų apie pasireiškusius neįprastų ar oportunistinių infekcijų (įskaitant aspergiliozę, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, juostinę pūslelinę (*herpes zoster*)) atvejus. Priežastinis šių reiškinų pasireiškimo ryšys su kanakinumabo vartojimu negali būti atmestas.

Patikrinimas dėl tuberkuliozės

Maždaug 12% SKSPS sirgusių ir kanakinumabo vartojusių pacientų, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo atliktas IBD (išgryninto baltymo darinio) odos testas, kartotinis stebėjimo testas buvo teigiamas, tačiau klinikinių latentinės ar aktyvios tuberkuliozės požymių nebuvo.

Nėra žinoma, ar interleukino-1 (IL-1) inhibitorių, tokių kaip kanakinumabas, vartojimas didina tuberkuliozės reaktyvavimo pasireiškimo riziką. Prieš pradėdant gydymą visus pacientus reikia ištirti tiek dėl aktyvios, tiek dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos. Šis ištyrimas turi apimti išsamią medicininę anamnezę, ypač suaugusiems pacientams. Visiems pacientams reikia atlikti tinkamus atrankinius tyrimus vadovaujantis vietinėmis rekomendacijomis (pvz., tuberkulino odos mėginį, gama interferono atpalaidavimo mėginį arba krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą). Gydymo kanakinumabu metu ir po jo pacientus būtina atidžiai stebėti dėl galimų tuberkuliozės pasireiškimo požymių ir simptomų. Visiems pacientams reikia nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu kanakinumabo vartojimo metu jiems pasireikštų tuberkuliozei būdingų požymių ar simptomų (pvz., nuolatinis kosulys, sumažėjęs kūno svoris, subfebrili temperatūra). Jei neigiamas IBD tampa teigiamu, ypač jei tai atsitinka didelės rizikos pacientams, reikia apsvarstyti alternatyvias tuberkuliozės infekcijos nustatymo priemones.

Neutropenija ir leukopenija

Vartojant IL-1 slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant kanakinumabą, pastebėta neutropenijos (absolūtus neutrofilų kiekis (ANK) $< 1,5 \times 10^9/l$) ir leukopenijos atvejų. Pacientams, kuriems nustatyta neutropenija arba leukopenija, pradėti skirti kanakinumabo negalima. Baltųjų kraujo ląstelių (BKL) įskaitant neutrofilų kiekio tyrimą rekomenduojama atlikti prieš pradėdant skirti Ilaris ir pakartotinai po 1-2 mėnesių. Skiriant ilgalaikį arba kartotinį gydymą Ilaris BKL kiekio tyrimą taip pat rekomenduojama atlikti periodiškai gydymo metu. Jeigu pacientui pasireiškia neutropenija arba leukopenija, reikia atidžiau tirti BKL ir įvertinti gydymo nutraukimo galimybę.

Piktybinės ligos

Kanakinumabo vartojusiems pacientams pasireiškė piktybinių ligų atvejų. Piktybinių ligų atsiradimo rizika gydymo antiinterleukinu (IL)-1 metu nežinoma.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Kanakinumabo vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų. Dauguma šių sutrikimų buvo nesunkūs. Klinikinių tyrimų metu kanakinumabo skiriant daugiau kaip 2 600 pacientų, nebuvo nustatyta jokių anafilaktoidinių ar anafilaksinių reakcijų, priskirtinų gydymui kanakinumabu. Vis dėlto negalima paneigti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, neretai atsirandančių vartojant injekuojamųjų baltymų, rizikos (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcija

Klinikinių tyrimų metu nustatyta laikino ir besimptomio transaminazių aktyvumo ar bilirubino koncentracijos serume padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Vakcinacija

Duomenų apie antrinę gyvos (susilpnintos) vakcinos sukeltos infekcijos perdavimą kanakinumabo vartojantiems pacientams nėra, todėl gyvų vakcinų vartoti kartu su kanakinumabu negalima, nebent galimas teigiamas poveikis yra didesnis už galimą riziką (žr. 4.5 skyrių).

Suaugusiesiems ir pacientams vaikams, prieš pradedant gydymą kanakinumabu, rekomenduojama atlikti visas vakcinacijas, įskaitant pneumokokų vakciną ir inaktyvuotą gripo vakciną (žr. 4.5 skyrių).

NLRP3 geno mutacija SKSPS sergantiems pacientams

Klinikinės patirties su SKSPS sergančiais pacientais, kuriems NLRP3 geno mutacija nėra patvirtinta, yra nedaug.

Makrofagų aktyvavimo sindromas Stilio liga (SJIA ir AOSD) sergantiems pacientams

Makrofagų aktyvavimo sindromas (MAS) yra žinomas, pavojų gyvybei lemiantis sutrikimas, kuris gali pasireikšti pacientams, kuriems yra reumatinių būklių, ypač sergantiesiems Stilio liga. Jei pasireiškia MAS arba įtariamas jo pasireiškimas, reikia kaip galima greičiau ištirti pacientą ir pradėti gydymą. Gydytojai turėtų atkreipti dėmesį į infekcijų ar Stilio ligos pasunkėjimo simptomus, kadangi tai yra žinomi MAS atsiradimo veiksniai. Remiantis klinikinių tyrimų metu sukaupta patirtimi neatrodo, kad kanakinumabo vartojimas didintų MAS pasireiškimo dažnį Stilio liga sergantiems pacientams, tačiau galutinių išvadų padaryti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių tyrimų metu kanakinumabo ir kitų vaistinių preparatų sąveikos netirta.

Kitokių IL-1 blokatorių vartojant su TNF inhibitoriais, dažniau atsiradavo sunki infekcinė liga. Kanakinumabo vartoti kartu su TNF inhibitoriais nerekomenduojama, kadangi gali padidėti sunkių infekcinių ligų pasireiškimo rizika.

Citokinai, stimuliuojantys lėtinį uždegimą, pvz., interleukinas-1 beta (IL-1 beta), gali slopinti kepenų CYP450 fermentų ekspresiją. Vadinasi, CYP450 ekspresija gali sumažėti, jei pradedama gydyti stipriais citokinų inhibitoriais, tokiais kaip kanakinumabas. Tai yra kliniškai reikšmingas poveikis, kai pacientams skiriama CYP450 substratų, turinčių siaurą terapinį indeksą, ir kai jų dozė koreguojama individualiai. Todėl pacientams, kurie gydomi šio tipo vaistiniu preparatu, pradėjus skirti kanakinumabo, reikia stebėti minėto preparato terapinį poveikį arba veikliosios medžiagos koncentraciją bei prireikus individualiai koreguoti dozę.

Duomenų apie poveikį gyvoms vakcinoms ar antrinę infekcijos perdavimą gyvąja vakcina kanakinumabo vartojantiems pacientams nėra, todėl gyvųjų vakcinų vartoti kartu su kanakinumabu negalima, nebent galimas teigiamas poveikis yra didesnis už galimą pavojų. Ar galima vartoti gyvas vakcinas pradėjus gydymą kanakinumabu: rekomenduojama palaukti bent 3 mėnesius po paskutinės kanakinumabo injekcijos ir vartoti prieš kitą injekciją (žr. 4.4 skyrių).

Su sveikais suaugusiais asmenimis atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad paskirta vienkartinė 300 mg kanakinumabo dozė neįtakojė antikūnų atsako indukcijos ir išlikimo po skiepijimo nuo gripo ar po skiepijimo vakcina nuo meningokokinės infekcijos, kurios sudėtyje yra glikozilinto baltymo.

56 savaičių trukmės, atvirojo tyrimo, kuriame dalyvavo 4 metų ir jaunesni SKSPS sirgę pacientai, rezultatai rodo, kad visiems pacientams, kurie buvo paskiepyti negyvosiomis, įprastinėmis vaikams skiriamomis vakcinomis, susidarė apsauginiai antikūnų kiekiai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę gydymo kanakinumabu metu ir dar iki 3 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie kanakinumabo vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Rizika vaisiui ir moteriai yra nežinoma. Nėščioms ar pastoti norinčioms moterims Ilaris galima skirti tik gerai įvertinus naudą ir riziką.

Tyrimai su gyvūnais rodo, kad kanakinumabas prasiskverbia per placentą ir jo aptinkama vaisiaus audiniuose. Poveikio žmonėms duomenų nėra, tačiau kanakinumabas yra G klasės (IgG1) imunoglobulinas, todėl galimas jo perdavimas žmogui. Klinikinis poveikis yra nežinomas. Tačiau gyvų vakcinų vartojimas naujagimiams, kurie buvo veikiami kanakinumabo gimdoje, nerekomenduojamas 16 savaičių po paskutinės motinos pavartotos kanakinumabo dozės iki gimdymo. Moterims, kurios vartojo kanakinumabo nėštumo metu, reikia paaiškinti, kad praneštų apie tai vaikų gydytojui, prieš bet kokius naujagimiui skiriamus skiepus.

Žindymas

Ar kanakinumabo išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Nuspręsti, ar leisti maitinti krūtimi gydymo kanakinumabu laikotarpiu, galima tik gerai įvertinus riziką ir naudą.

Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad pelinių (*Muridae*) šeimos gyvūnų antimurininiai (angl. *anti-murine*) IL-1 beta antikūnai nepageidaujamo poveikio žندانčių pelių jaunikliams nesukelia ir kad į jų organizmą antikūnų patenka (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Oficialių galimo kanakinumabo poveikio žmonių vaisingumui tyrimų neatlikta. Kanakinumabas mažųjų beždžionių (*C. jacchus*) patinų vaisingumo parametrus įtakos neturėjo. Pelinių šeimos gyvūnų antimurininiai IL-1 beta antikūnai nepageidaujamo poveikio pelių patinų ir patelių vaisingumui neturėjo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ilaris gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydomosi Ilaris metu gali pasireikšti svaigulys ar galvos svaigimas arba astenija (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kuriems gydymosi Ilaris metu pasireiškia tokie simptomai, prieš pradėdami vairuoti ir valdyti mechanizmus turėtų palaukti, kol šis poveikis visiškai išnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausiai pasireiškusios su vaistinio preparato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo infekcinės ligos, daugiausia, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Skiriant ilgalaikį gydymą, nepastebėta įtakos vaistinio preparato sukeltų nepageidaujamų reakcijų pobūdžiui ar pasireiškimo dažniui.

Kanakinumabo vartojusiems pacientams nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kanakinumabo vartojusiems pacientams nustatytos oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal *MedDRA* organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamas poveikis išdėstytas pagal pasireiškimo dažnį pirmiausia nurodant dažniausius. Kiekvienoje grupėje nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Indikacijos: SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK, SJIA ir podagrinis artritas
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant pneumoniją, bronchitą, gripą, virusinę infekciją, sinusitą, rinitą, faringitą, tonzilitą, nazofaringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją) Ausų infekcija Celiulitas Gastroenteritas Šlapimo takų infekcija
Dažnas	Išorinių lyties organų ir makšties kandidamikozė
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	Galvos svaigimas, svaigulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Viršutinės pilvo dalies skausmas ¹
Nedažnas	Gastroezofaginio reflukso liga ²
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Injekcijos vietos reakcija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Artralgija ¹
Dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas ¹ Nugaros skausmas ²
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	Nuovargis ar astenija ²
Tyrimai	
Labai dažnas	Sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas ^{1,3} Proteinurija ^{1,4} Leukopenija ^{1,5}
Dažnas	Neutropenija ⁵
Nedažnas	Sumažėjęs trombocitų skaičius ⁵
¹ SJIA sergantiems pacientams. ² Podagriniu artritu sergantiems pacientams. ³ Pagal paskaičiuotą kreatinino klirensą, dažniausiai laikinas. ⁴ Dažniausiai nustatyti šlapimo tyrimo diagnostine juostele metu laikini teigiami iki 1+ baltymo šlapime pėdsakai. ⁵ Išsamesnė informacija pateikiama toliau.	

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

SJIA apibendrinta analizė ir AOSD

Klinikinių tyrimų metu kanakinumabo iš viso buvo skirta 445 SJIA sergantiems pacientams nuo 2 iki < 20 metų, įskaitant 321 pacientą nuo 2 iki < 12 metų, 88 pacientus nuo 12 iki < 16 metų ir 36 pacientus nuo 16 iki < 20 metų. Apibendrinta visų SJIA sergančių pacientų saugumo duomenų analizė rodo, kad SJIA sergančių jaunų suaugusių pacientų nuo 16 iki < 20 metų pogrupyje, kanakinumabo saugumo duomenų pobūdis atitiko jaunesnių nei 16 metų pacientų, sergančių SJIA, saugumo duomenis. Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo (GDE01T) su 36 AOSD sergančiais suaugusiais (22-70 metų) pacientais duomenimis, kanakinumabo saugumo duomenų pobūdis šiems pacientams buvo panašus į nustatytą SJIA sergantiems pacientams.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Ilgalaikio vartojimo duomenys ir laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai SKSPS sirgusiems pacientams

Klinikinių kanakinumabo tyrimų su SKSPS sergančiais pacientais metu padidėjo vidutinis hemoglobino kiekis ir sumažėjo vidutinis baltųjų kraujo ląstelių, neutrofilų ir trombocitų kiekis.

SKSPS sirgusiems pacientams retai padidėdavo transaminazių aktyvumas.

Kanakinumabu gydytiems SKSPS sirgusiems pacientams buvo besimptomio ir nedidelio bilirubino koncentracijos serume padidėjimo be transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejų.

Ilgalaikių, atvirųjų klinikinių tyrimų, kurių metu buvo didinama vaistinio preparato dozė, duomenimis nustatyta, kad infekcijų (gastroenterito, kvėpavimo takų infekcijų, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų), vėmimo ir galvos svaigimo atvejų dažniau pasireiškė 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio dozę vartojusiems pacientams nei kitokias dozes vartojusiųjų grupėse.

Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sirgusiems pacientams Neutrofilų skaičius

Nors ≥ 2 -ojo laipsnio neutrofilų kiekio sumažėjimas nustatytas 6,5% pacientų (dažnas), o 1-ojo laipsnio sumažėjimas pasireiškė 9,5% pacientų, šie pakitimai paprastai buvo laikini, o su neutropenija susijusios infekcijos kaip nepageidaujamos reakcijos atvejų nebuvo nustatyta.

Trombocitų skaičius

Nors trombocitų kiekio sumažėjimas (≥ 2 -ojo laipsnio) pasireiškė 0,6% pacientų, kraujavimo kaip nepageidaujamos reakcijos atvejų nebuvo nustatyta. Nesunkus ir laikinas 1-ojo laipsnio trombocitų kiekio sumažėjimas pasireiškė 15,9% pacientų, tačiau jokių su tuo susijusių nepageidaujamų kraujavimo atvejų nenustatyta.

Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai SJIA sirgusiems pacientams

Kraujo tyrimai

SJIA sergančių pacientų tyrimo programos metu laikinas baltųjų kraujo ląstelių (BKL) kiekio sumažėjimas $\leq 0,8$ x apatinė normos riba (ANR) pasireiškė iš viso 33 pacientams (16,5%).

SJIA sergančių pacientų tyrimo programos metu laikinas absoliutaus neutrofilų kiekio (ANK) sumažėjimas iki mažiau kaip $1 \times 10^9/l$ pasireiškė iš viso 12 pacientų (6,0%).

SJIA sergančių pacientų tyrimo programos metu laikinas trombocitų kiekio sumažėjimas ($< ANR$) pasireiškė iš viso 19 pacientų (9,5%).

ALT/AST tyrimai

SJIA sergančių pacientų tyrimo programos metu daugiau kaip 3 kartus virš viršutinės normos ribos (VNR) padidėjusi ALT ir (arba) AST koncentracija nustatyta iš viso 19 pacientų (9,5%).

Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai podagriniu artritu sirgusiems pacientams

Kraujo tyrimai

Baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio sumažėjimas $\leq 0,8 \times$ apatinė normos riba (ANR) nustatytas 6,7% kanakinumabu gydytų pacientų ir 1,4% triamcinolono acetonido vartojusių ligonių. Absoliutaus neutrofilų kiekio (ANK) sumažėjimas iki mažiau kaip $1 \times 10^9/l$ palyginamųjų tyrimų metu nustatytas 2% pacientų. Buvo pavienių ANK sumažėjimo iki $< 0,5 \times 10^9/l$ atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Nedidelis (mažiau už ANR ir $> 75 \times 10^9/l$) ir laikinas trombocitų kiekio sumažėjimas veikliuolu preparatu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu dažniau atsirado kanakinumabo vartojusiems podagriniu artritu sirgusiems pacientams (12,7%) nei palyginamojo preparato vartojusiems ligoniams (7,7%).

Šlapimo rūgštis

Palyginamųjų podagriniu artrito tyrimų metu po gydymo kanakinumabu buvo laikino šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimo (0,7 mg/dl po 12 savaičių ir 0,5 mg/dl po 24 savaičių) atvejų. Kito tyrimo metu ligoniams, pradėjusiems gydymą UKMP, šlapimo rūgšties koncentracija nepadidėjo. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo nepodagriniu artritu sirgę pacientai, metu šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimo atvejų nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

ALT ir AST

Alanino transaminazės (ALT) koncentracijos vidurkio ir medianos padidėjimas (atitinkamai 3,0 V/l ir 2,0 V/l) bei aspartato transaminazės (AST) koncentracijos vidurkio ir medianos padidėjimas (atitinkamai 2,7 V/l ir 2,0 V/l) tyrimo pabaigoje nuo pradinio rodmens buvo didesnis kanakinumabo vartojusių pacientų grupėse, palyginti su triamcinolono acetonido grupės (-ių) ligoniais, tačiau kliniškai reikšmingų pokyčių ($\geq 3x$ viršutinė normos riba) dažniau atsirado triamcinolono acetonido vartojusių pacientų grupėje (2,5% atvejų ir AST, ir ALT koncentracijų padidėjimas), palyginti su kanakinumabo vartojusiais pacientais (1,6% atvejų ALT ir 0,8% atvejų AST koncentracijų padidėjimas).

Trigliceridai

Veikliuolu preparatu kontroliuotų podagriniu artrito tyrimų metu nustatyta, kad trigliceridų koncentracija vidutiniškai padidėjo 33,5 mg/dl kanakinumabo vartojusių pacientų grupėje ir sumažėjo -3,1 mg/dl triamcinolono acetonido vartojusių ligonių grupėje. Kanakinumabo vartojusių ligonių grupėje trigliceridų koncentracijos padidėjimo $> 5 \times$ viršutinė normos riba (VNR) dažnis buvo 2,4% atvejų, o triamcinolono acetonido vartojusių pacientų grupėje – 0,7%. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nėra žinoma.

Ilgalaikių stebėjimo tyrimų duomenys

Iprastinėje klinikinėje praktikoje ilgalaikio registro tyrimo metu kanakinumabo buvo skirta visiems, 243 SKSPS sirgusiems pacientams (85 vaikams nuo ≥ 2 iki ≤ 17 metų ir 158 suaugusiems ≥ 18 metų) (kanakinumabo vartojimo laiko vidurkis buvo 3,8 metų). Kanakinumabo saugumo savybės nustatytos remiantis ilgalaikio gydymo duomenimis, kurie atitiko gautus intervencinių klinikinių tyrimų metu pacientų, sirgusių SKSPS.

Vaikų populiacija

Intervencinių tyrimų metu kanakinumabo buvo skirta 80 SKSPS sirgusių vaikų ir paauglių (2-17 metų). Nenustatyta kliniškai reikšmingų kanakinumabo saugumo savybių ir toleravimo (įskaitant bendro infekcijos epizodų dažnio ir sunkumo) skirtumų vaikų populiacijoje, lyginant su bendrąja SKSPS sirgusių pacientų populiacija (kurią sudarė suaugusieji, vaikai ir paaugliai, N=211). Infekcijų atvejai, apie kuriuos dažniausiai pranešta, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos.

Be to, 6 jaunesni kaip 2 metų vaikai buvo įtraukti į nedidelės apimties, atvirąjį klinikinį tyrimą. Nustatyta, kad kanakinumabo saugumo savybių pobūdis buvo panašus į nustatytąjį 2 metų ir vyresniems pacientams.

16 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu kanakinumabo buvo skirta 102 STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sirgusiems pacientams (2-17 metų). Nenustatyta kliniškai reikšmingų kanakinumabo saugumo savybių ir toleravimo skirtumų vaikų populiacijoje, lyginant su bendrąja pacientų populiacija.

Senyvi pacientai

≥ 65 metų pacientams reikšmingų vaistinio preparato saugumo savybių skirtumų nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą yra nedaug. Pradiniuose klinikinuose tyrimuose, pacientams ir sveikiems savanoriams paskyrus didesnes kaip 10 mg/kg leisti į veną arba po oda dozes, ūminio toksiškumo įrodymų negauta.

Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamo poveikio požymių ir simptomų, ir, esant reikalui, nedelsiant reikia pradėti simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC08.

Veikimo mechanizmas

Kanakinumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas prieš žmogaus interleukiną-1 beta (IL-1 beta) (IgG1/κ izotipo). Kanakinumabas specifiskai jungiasi prie žmogaus IL-1 beta (afinitetas yra labai didelis) ir neutralizuoja biologinį žmogaus IL-1 beta aktyvumą, nes blokuoja jo sąveiką su IL-1 receptoriais, taip stabdydamas IL-1 beta-indukuoto geno aktyvinimą ir uždegimo mediatorių susidarymą.

Farmakodinaminis poveikis

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK

Klinikinių tyrimų metu SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergantiems pacientams, kuriems buvo nekontroliuojamas per didelio IL-1 beta kiekio susidarymas, pasireiškė greita reakcija ir ilgalaikis atsakas į gydymą kanakinumabu, t. y. laboratorinių tyrimų rodikliai, pvz., padidėjusi C-reaktyvinio baltymo (CRB) ir serumo amiloido A (SAA) koncentracija, padidėjęs neutrofilų ir trombocitų kiekis bei leukocitozė, greitai sunormalėjo.

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

Suaugusiųjų Stilio liga ir sisteminis jaunatvinis idiopatinis artritas yra sunkios autoimuninės ligos, kurią sukelia įgimtas imuniteto sutrikimas ir dėl to padidėjęs uždegimą skatinančių citokinų kiekis (svarbiausias iš šių citokinų yra IL-1-beta).

Dažniausi SJIA ir AOSD požymiai yra karščiavimas, bėrimas, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, poliserozitas ir artritas. Gydant kanakinumabu daugeliui pacientų pasireiškė greitas ir ilgalaikis tiek su sąnariais susijusių, tiek sisteminių SJIA simptomų pagerėjimas, reikšmingai sumažėjo uždegimo apimtų sąnarių skaičius, greitai praėjo karščiavimas ir sumažėjo ūminės fazės mediatorių kiekis (žr. toliau „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“).

Podagrinis artritas

Podagrinio artrito priepuolį sukelia sąnariuose ir aplinkiniuose audiniuose esantys uratų (mononatrio urato monohidrato) kristalai, kurie per „NALP3 inflamomų“ kompleksą skatina audiniuose esančius makrofagus išskirti IL-1 beta. Makrofagų aktyvinimas ir dėl to padidėjęs IL-1 beta išsiskyrimas sukelia ūminę skausmingą uždegimą pasireiškiančią reakciją. Kiti natūralios imuninės sistemos aktyvintojai, pvz., endogeniniai varpo formos (angl. toll-like) receptorių agonistai, gali turėti įtakos transkripciniam IL-1 beta geno suaktyvinimui ir taip sukelti podagrinio artrito priepuolį. Po gydymo kanakinumabu uždegimo žymenų CRB ar SAA koncentracija greitai sumažėja, o pažeisto sąnario ūminio uždegimo požymiai ir simptomai (pvz., skausmas, patinimas, paraudimas) išnyksta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

SKSPS

Kanakinumabo veiksmingumas ir saugumas patvirtintas iš viso 211 suaugusiųjų ir vaikų populiacijos pacientų, kurie sirgo įvairaus sunkumo liga ir kuriems buvo skirtingų SKSPS fenotipų (įskaitant ŠŠAS ar ŠŠD, MWS, NPMUPL ar LKNOSS). Pagrindiniame klinikiniam tyrime dalyvavo tik tie pacientai, kuriems buvo patvirtinta NLRP3 geno mutacija.

I ir II fazės tyrimų metu, gydant kanakinumabu, poveikis prasidėjo greitai, simptomai išnyko ar kliniškai reikšmingai pagerėjo per vieną dieną po dozės suleidimo. Laboratoriniai parametrai, tokie kaip didelė CRB ir SAA koncentracija, didelis neutrofilų ir trombocitų kiekis, sunormalėjo greitai (per kelias dienas po kanakinumabo injekcijos).

Pagrindžiamasis tyrimas truko 48 savaites, buvo daugiacentris ir susidėjo iš trijų dalių: 8 savaičių atviro periodo (I dalis), 24 savaičių dvigubai koduoto placebo kontroliuoto nutraukimo periodo (II dalis) ir 16 savaičių atviro periodo (III dalis). Tyrimo tikslas buvo įvertinti SKSPS sergančių pacientų gydymo kanakinumabu (150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio kas 8 savaites) veiksmingumą, saugumą ir toleravimą.

- I dalis. Visiška klinikinė ir biologinių žymenų reakcija į kanakinumabą (ji apibrėžta kaip sudėtinis bendrasis gydytojo autouždegiminės ir odos ligos įvertinimas \leq minimalus ir CRB ar SAA rodmenys < 10 mg/l) pasireiškė 97% pacientų ir atsirado per 7 dienas nuo gydymo pradžios. Reikšmingas pagerėjimas nustatytas vertinant gydytojo nustatytą klinikinį autouždegiminės ligos aktyvumo įvertinimą: bendrąjį autouždegiminės ligos aktyvumo įvertinimą, odos ligos įvertinimą (dilgėlinės tipo odos išbėrimą), artralgią, mialgią, galvos skausmą ar migreną, konjunktyvitą, nuovargį ar bendrąjį negalavimą, kitų susijusių simptomų įvertinimą bei paciento atliktą simptomų įvertinimą.
- II dalis. Pagrindžiamojo tyrimo nutraukimo periodu pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems atsirado atkrytis ar paūmėjimas, dalis: ligos paūmėjimo neatsirado nė vienam (0%) atsitiktine tvarka į kanakinumabo grupę priskirtam pacientui bei 81% atsitiktine tvarka į placebo grupę priskirtam ligoniui.
- III dalis. Pacientams, kurie II dalies metu vartojo placebo ir kurių liga paūmėjo, pradėjus dalyvauti atviraime kanakinumabo vartojimo pratęsime, vėl atsinaujino ir buvo palaikoma klinikinė bei serologinė reakcija.

2 lentelė Lentelėje pateikti apibendrinti veiksmingumo duomenys, gauti III fazės tyrimo pagrindiamojo placebo kontroliuoto nutraukimo periodo (II dalis) metu

III fazės tyrimas, centrinis placebo kontroliuotas nutraukimo periodas (II dalis)			
	Kanakinumabas N=15 n(%)	Placebas N=16 n(%)	p- reikšmė
Pagrindinė vertinamoji baigtis (paūmėjimas)			
Pacientų, kuriems II dalyje pasireiškė ligos paūmėjimas, dalis	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Uždegimo žymenys*			
C reaktyvinis baltymas (mg/l)	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amiloidas A serume (mg/l)	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* vidutinis pokytis (mediana) nuo II dalies pradžios			

Atlikti du atviri, nekontroliuojamieji, ilgalaikiai, III fazės tyrimai. Vieno tyrimo metu buvo vertinamas kanakinumabo saugumas, toleravimas ir veiksmingumas pacientams, kuriems buvo SKSPS. Gydomo trukmė iš viso buvo nuo 6 mėnesių iki 2 metų. Kito atviro tyrimo metu buvo vertinamas kanakinumabo veiksmingumas ir saugumas japonų kilmės pacientams, kuriems buvo SKSPS, vaistinio preparato skiriant 24 savaites ir vėliau tyrimą tęsiant iki 48 savaičių. Pagrindinis tyrimų tikslas buvo nustatyti pacientų, kuriems po 24 savaičių nepasireiškė ligos atkrytis, dalį, įskaitant tuos pacientus, kuriems vaistinio preparato dozė buvo didinama.

Apibendrinta šių dviejų tyrimų veiksmingumo duomenų analizė parodė, kad 65,6% pacientų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas kanakinumabu, pasiektas visiškas atsakas vartojant 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozę, o vartojant bet kurią vaistinio preparato dozę visiškas atsakas pasiektas 85,2% pacientų. Tarp 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio (ar net didesnę) dozę vartojusių pacientų 43,8% jų pasiektas visiškas atsakas. Visiškas atsakas pasiektas mažesnei daliai pacientų nuo 2 metų iki < 4 metų (57,1%), lyginant su vyresniais vaikais, paaugliais ir suaugusiais. 89,3% pacientų, kuriems pasiektas visiškas atsakas, jis išliko ir ligos atkryčių nepasireiškė.

Vaistinio preparato vartojimo patirtis atskiriems pacientams, kuriems visiškas atsakas pasiektas vaistinio preparato dozę padidinus iki 600 mg (8 mg/kg kūno svorio) skiriant kas 8 savaites, leidžia teigti, kad didesnių dozių skyrimas gali būti naudingas tiems pacientams, kuriems nebuvo pasiektas visiškas atsakas arba visiškas atsakas neišliko skiriant rekomenduojamas dozes (150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio sveriantiems ≥ 15 kg, bet ≤ 40 kg). Didesnė dozė dažniau buvo skiriama pacientams nuo 2 metų iki < 4 metų bei tiems pacientams, kuriems buvo NPMUPL ar LKNOSS simptomų, palyginus su sirgusiais ŠŠAS ar MWS.

6 metus trukęs stebėjimo registro tyrimas buvo atliktas, siekiant gauti duomenų apie ilgalaikį gydymo kanakinumabu saugumą ir veiksmingumą vaikams ir suaugusiems pacientams, sergantiems SKSPS įprastinės klinikinės praktikos metu. Tyrime dalyvavo 243 SKSPS sergantys pacientai (įskaitant 85 pacientus jaunesnius kaip 18 metų). Klinikinio tyrimo metu visų po pradinio vizito atliktų duomenų analizių metu daugiau kaip 90% pacientų ligos aktyvumas buvo įvertintas kaip „ligos nebuvimas“ arba „nesunki ar vidutinio sunkumo liga“, o visų po pradinio vizito atliktų duomenų analizių metu nustatytos vidutinės serologinių uždegimo žymenų (CRB ir SAA) reikšmės buvo normos ribose (< 10 mg/l). Nors maždaug 22% kanakinumabo vartojusių pacientų prireikė koreguoti vaistinio preparato dozę, tačiau tik nedidelei daliai pacientų (1,2%) kanakinumabo vartojimą reikėjo nutraukti nepasireiškus terapiniam poveikiui.

Vaikų populiacija

SKSPS sergančių pacientų gydymo kanakinumabu intervenciniuose tyrimuose iš viso dalyvavo 80 vaikų ir paauglių (2-17 metų), maždaug pusė jų dozė apskaičiuota mg/kg kūno svorio. Apskritai nenustatyta kliniškai reikšmingų kanakinumabo veiksmingumo, saugumo ir toleravimo savybių skirtumų vaikams ir paaugliams, lyginant su bendrąja SKSPS sergančiųjų populiacija. Daugumai vaikų ir paauglių pasiektas klinikinių simptomų ir objektyvių uždegimo žymenų (SAA ir CRB) pagerėjimas.

Atliktas 56 savaičių trukmės, atvirasis tyrimas, siekiant įvertinti kanakinumabo veiksmingumą, saugumą ir toleravimą SKSPS sergantiems ≤ 4 metų amžiaus vaikams. Buvo įvertinti septyniolikos pacientų (įskaitant 6 pacientus, kurie buvo jaunesni kaip 2 metų) duomenys, paskyrus pagal kūno svorį apskaičiuotas 2-8 mg/kg pradines vaistinio preparato dozes. Tyrimo metu taip pat buvo vertinamas kanakinumabo vartojimo poveikis antikūnų susidarymui paskiepijus įprastinėms vaikams skiriamomis vakcinomis. Nebuvo nustatyta vaistinio preparato saugumo ar veiksmingumo skirtumų jaunesniems kaip 2 metų vaikams, lyginant su 2 metų ir vyresnių pacientų duomenimis. Visiems pacientams, kurie buvo paskiepyti negyvosiomis, įprastai vaikams skiriamomis vakcinomis (N = 7), susidarė apsauginiai antikūnų kiekiai.

STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK

Kanakinumabo veiksmingumas ir saugumas gydant STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergančius pacientus buvo įrodytas atlikus vieną pagrindžiamąjį, III fazės, 4 dalių tyrimą (N2301 tyrimą), kurį sudarė trys atskiros skirtingomis ligomis sergančių pacientų kohortos.

- I dalis: kiekvienos atskiros ligos kohortos pacientai (2 metų ir vyresni) dalyvavo 12 savaičių trukmės tyrimo atrankos laikotarpyje, kurio metu pacientų būklė buvo įvertinta ligos paūmėjimo pradžios metu.
- II dalis: ligos paūmėjimo pradžioje pacientai buvo randomizuoti į 16 savaičių trukmės, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpį, kurio metu jiems buvo paskirta arba 150 mg (2 mg/kg kūno svorio ≤ 40 kg svėrusiems pacientams) kanakinumabo dozė, arba placebo leidžiant po oda kas 4 savaites. > 28 dienų, bet < 2 metų amžiaus pacientams buvo leidžiama dalyvauti tyrime; jie iškart pateko į atvirąją II dalies tiriamąją šaką kaip nerandomizuoti pacientai (o jų duomenys nebuvo vertinami pagrindinės veiksmingumo analizės metu).
- III dalis: pacientai, kurie baigė 16 savaičių trukmės tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpį ir kuriems nustatytas atsakas į skirtą gydymą, buvo pakartotinai randomizuoti į 24 savaičių trukmės, dvigubai koduotą, gydymo nutraukimo laikotarpį, kurio metu jiems buvo skiriama arba kanakinumabo 150 mg (2 mg/kg kūno svorio ≤ 40 kg svėrusiems pacientams) dozė, arba placebo leidžiant po oda kas 8 savaites.
- IV dalis: visi pacientai, kurie III tyrimo dalyje vartojo kanakinumabo, galėjo dalyvauti 72 savaičių trukmės atvirajame tęstinio gydymo laikotarpyje.

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 185 pacientai, kurie buvo 28 dienų amžiaus ar vyresni; o į II tyrimo dalį buvo randomizuotas iš viso 181 pacientas (2 metų ar vyresnis).

Pagrindinė atsitiktinių imčių tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpio (II tyrimo dalies) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kiekvienos kohortos pacientų dalis, kuriems nustatytas atsakas ir 15-ąją tyrimo dieną išnyko pradinis jų ligos paūmėjimas bei nepasireiškė naujų paūmėjimų likusiu 16 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu (tai buvo apibrėžiama kaip visiškas atsakas). Pradinio ligos paūmėjimo išnykimas buvo apibrėžiamas kaip Bendrojo gydytojo įvertinimo (angl. *Physician's Global Assessment – PGA*) skalėje nustatytas ligos aktyvumo balas < 2 („minimali liga ar ligos nebuvimas“) ir CRB koncentracija normalių reikšmių ribose (≤ 10 mg/l) arba sumažėjusi $\geq 70\%$ nuo pradinių reikšmių. Naujas paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip PGA skalės balas ≥ 2 („nesunki, vidutinio sunkumo ar sunki liga“) ir CRB koncentracija ≥ 30 mg/l. Visos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo analizuojamos remiantis 16-osios savaitės rezultatais (II dalies pabaigoje), ir tai buvo pacientų dalis, kuriems pasiektas PGA skalės balas < 2 , pacientų dalis, kuriems pasiekta serologinė remisija (apibrėžiama kaip CRB koncentracija ≤ 10 mg/l), pacientų dalis, kuriems buvo normali SAA koncentracija (apibrėžiama kaip SAA ≤ 10 mg/l).

Analizuojant pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį nustatyta, kad kanakinumabas buvo pranašesnis už placebo visose trijose ligų kohortose. Taip pat visose trijose kohortose nustatytas didesnis kanakinumabo veiksmingumas, lyginant su placebo, analizuojant antrines vertinamasias baigtis: PGA < 2 ir CRB ≤ 10 mg/l. Visose trijose kohortose didesnei daliai pacientų kanakinumabo vartojusiųjų grupėje 16-ąją savaitę nustatyta normali SAA koncentracija (≤ 10 mg/l), lyginant su placebo poveikiu, o statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas STNFRSPS sirgusiems pacientams (tyrimo rezultatai pateikiami toliau esančioje 3 lentelėje).

3 lentelė Lentelėje pateikti apibendrinti veiksmingumo duomenys, gauti III fazės tyrimo pagrindžiamojo, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuoto gydymo laikotarpio (II dalis) metu

III fazės tyrimo pagrindžiamasis, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotas gydymo laikotarpis (II dalis)			
	Kanakinumabas	Placebas	p reikšmė
	n/N (%)	n/N (%)	
Pagrindinė vertinamoji baigtis (ligos paūmėjimas) – pacientų dalis, kuriems 15-ąją tyrimo dieną išnyko pradinis jų ligos paūmėjimas bei nepasireiškė naujų paūmėjimų likusiu 16 savaitių trukmės gydymo laikotarpiu			
ŠVJK	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	< 0,0001*
HIDS/MKS	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
STNFRSPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Antrinės vertinamosios baigtys (ligos ir uždegiminiai žymenys)			
Bendrasis gydytojo įvertinimas < 2			
ŠVJK	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKS	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
STNFRSPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C reaktyvinis baltymas ≤ 10 mg/l			
ŠVJK	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	< 0,0001**
HIDS/MKS	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
STNFRSPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Serumo amiloidas A ≤ 10 mg/l			
ŠVJK	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKS	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
STNFRSPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n – pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius; N – pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius.			
* Rodo statistiškai reikšmingą skirtumą (vienakryptę analizę) 0,025 patikimumo lygmeniu, remiantis tiksliojo Fisher testo rezultatais.			
** Rodo statistiškai reikšmingą skirtumą (vienakryptę analizę) 0,025 patikimumo lygmeniu, remiantis logistinės regresinės analizės modeliu, kai kiekvienoje kohortoje tiriamosios grupės ir atitinkamai pradinės PGA, CRB ar SAA reikšmės buvo aiškinamieji kintamieji.			

Dozės didinimas

II tyrimo dalyje kanakinumabo vartojusiems pacientams, kuriems išliko ligos aktyvumas, buvo skirta papildoma 150 mg (arba 2 mg/kg kūno svorio ≤ 40 kg svėrusiems pacientams) dozė per pirmąjį mėnesį. Ši papildoma dozė galėjo būti skirta jau po 7 dienų nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo. Visiems pacientams, kuriems buvo padidinta dozė, ir toliau buvo skiriama didesnė 300 mg (arba 4 mg/kg kūno svorio ≤ 40 kg svėrusiems pacientams) dozė kas 4 savaites.

Atlikus žvalgomąją pagrindinės vertinamosios baigties analizę pastebėta, kad tiems pacientams, kuriems po pirmosios dozės vartojimo pasireiškė nepakankamas atsakas, per pirmąjį mėnesį padidinus dozę iki 300 mg (arba 4 mg/kg kūno svorio) dozės kas 4 savaites, labiau pagerėjo ligos paūmėjimo kontrolė, sumažėjo ligos aktyvumas ir normalizavosi CRB bei SAA koncentracijos.

Vaikų populiacija:

Į tyrimą buvo įtraukti du HIDS/MKS sirgę pacientai, kurie buvo > 28 dienų, bet < 2 metų amžiaus; šie pacientai nebuvo randomizuoti ir jiems abiems buvo paskirtas kanakinumabas. Vienam pacientui pradinis ligos paūmėjimas išnyko iki 15-osios tyrimo dienos po vienos 2 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozės vartojimo, tačiau po šios pirmosios dozės skyrimo pacientui gydymas buvo nutrauktas dėl pasireiškusių sunkių nepageidaujamų reiškinių (pancitopenijos ir kepenų nepakankamumo). Jau įtraukimo į tyrimą metu buvo žinoma apie šiam pacientui anksčiau pasireiškusią imuninę trombocitopeninę purpurą, o įtraukimo metu buvo nustatyta aktyvi medicininė būklė su sutrikusia kepenų funkcija. Antrajam pacientui buvo skirta pradinė 2 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozė ir papildoma 2 mg/kg kūno svorio dozė po 3 savaitių, vėliau dozė buvo padidinta ir nuo 5-osios savaitės iki II tyrimo dalies pabaigos pacientui buvo skiriama 4 mg/kg kūno svorio dozė kas 4 savaites. Ligos paūmėjimas išnyko iki 5-osios savaitės, ir pacientui nepasireiškė naujų ligos paūmėjimų iki pat II tyrimo dalies pabaigos (16-osios savaitės).

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

SJIA

Kanakinumabo veiksmingumas vaistinio preparato skiriant aktyviu SJIA sergantiems pacientams gydyti buvo įvertintas atlikus du pagrindžiamuosius III fazės tyrimus (G2305 ir G2301). Į tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kurių amžius buvo nuo 2 metų iki < 20 metų (tyrimų pradžioje pacientų amžiaus vidurkis buvo 8,5 metų, o vidutinė ligos trukmė buvo 3,5 metų) bei kuriems buvo nustatyta aktyvi liga, apibūdinama kaip ≥ 2 sąnarius pažeidęs aktyvus artritas, karščiavimas ir padidėjęs CRB kiekis.

G2305 tyrimas

G2305 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, 4 savaitių trukmės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas trumpalaikis kanakinumabo veiksmingumas 84 pacientams; šiems pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriama vienkartinė 4 mg/kg kūno svorio (iki 300 mg) kanakinumabo dozė arba placebo. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų, kuriems 15-ąją dieną pasiektas minimalus 30 % pagerėjimas pagal pediatriinį Amerikos reumatologų kolegijos (angl. *American College of Rheumatology – ACR*) atsako kriterijų, adaptuotą įtraukiant karščiavimo nebuvimą, dalį. Skiriant kanakinumabo nustatytas visų pediatriinio ACR atsako vertinimo balų pagerėjimas lyginant su placebo poveikiu 15-ąją ir 29-ąją dienomis (4 lentelė).

4 lentelė Pediatriinis ACR atsakas ir ligos būklė 15-ąją ir 29-ąją dienomis

	15-oji diena		29-oji diena	
	Kanakinumabas N=43	Placebas N=41	Kanakinumabas N=43	Placebas 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%
Neaktyvi liga	33%	0%	30%	0%
Tiriamųjų grupių skirtumai vertinant visų ACR atsakų balus buvo reikšmingi ($p \leq 0,0001$)				

Vertinant adaptuotos pediatriinio ACR atsako skalės komponentus, kurie apėmė sisteminius ir artrito požymius, gauti rezultatai buvo panašūs į visos ACR atsako vertinimo skalės rezultatus. 15-ąją dieną sąnarių, kuriuos buvo pažeidęs aktyvus artritas ir kurių judėjimo amplitudė buvo ribota, skaičiaus pokyčio nuo pradinės reikšmės mediana kanakinumabo vartojusiųjų grupėje (N=43) buvo, atitinkamai, -67% ir -73%, palyginus su pokyčio mediana 0% ir 0% placebo grupėje (N=41). Pacientų skausmo vertinimo balo (pagal 0-100 mm vizualinę analogijos skalę) pokyčio vidurkis 15-ąją dieną buvo -50,0 mm kanakinumabo vartojusiųjų grupėje (N=43), palyginus su pokyčiu +4,5 mm placebo grupėje (N=25). Skausmo vertinimo balo pokyčio vidurkis kanakinumabo vartojusiems pacientams išliko panašus ir 29-ąją dieną.

G2301 tyrimas

G2301 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, nutraukimo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas kanakinumabo poveikis ligos paūmėjimų profilaktikai. Tyrimą sudarė dvi dalys su dviem nepriklausomomis pagrindinėmis vertinamosiomis baigtimis (sėkmingas steroidų vartojimo nutraukimas ir laikas iki paūmėjimo pasireiškimo). I I dalį (atliktą atviruoju būdu) buvo įtraukti 177 pacientai, kuriems buvo skirta 4 mg/kg kūno svorio (iki 300 mg) kanakinumabo dozė kas 4 savaites iki 32-osios savaitės. II dalyje (atliktoje dvigubai koduotu būdu) pacientams buvo skirta arba 4 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozė arba placebo kas 4 savaites kol pasireiškė 37 ligos paūmėjimo atvejai.

Kortikosteroidų dozės mažinimas

Iš visų 128 pacientų, kurie vartojo kortikosteroidų ir buvo įtraukti į I dalį, 92 pacientai pabandė mažinti kortikosteroidų dozę. Iš šių 92 pacientų, kurie pabandė mažinti kortikosteroidų dozę, penkiasdešimt septyniems (62%) tai pavyko sėkmingai padaryti, o 42 pacientai (46%) nutraukė kortikosteroidų vartojimą.

Laikas iki ligos paūmėjimo pasireiškimo

Pacientams, kurie kanakinumabo vartojo II tyrimo dalies metu, ligos paūmėjimų pasireiškimo rizika sumažėjo 64%, lyginant su placebo grupe (rizikos santykis 0,36; 95% PI: nuo 0,17 iki 0,75; $p = 0,0032$). Šešiasdešimt trims iš 100 pacientų, kurie dalyvavo II tyrimo dalyje placebo arba kanakinumabo grupėse, stebėjimo laikotarpiu (iki didžiausios 80 savaičių trukmės) ligos paūmėjimų nepasireiškė.

G2305 ir G2301 tyrimų su sveikata susijusios ir gyvenimo kokybės išėitys

Vartojant kanakinumabo nustatytas kliniškai reikšmingas pacientų fizinės būklės ir gyvenimo kokybės pagerėjimas. G2305 tyrimo metu Vaikų sveikatos įvertinimo klausimyno (angl. *Childhood Health Assessment Questionnaire*) reikšmių mažiausiųjų kvadratinių vidurkių pagerėjimas buvo 0,69 kanakinumabo vartojusiųjų grupėje, o tai rodo mažiausią kliniškai reikšmingą 3,6 karto skirtumą, lyginant su placebo grupe, kurioje nustatytas pagerėjimas 0,19 ($p = 0,0002$). G2301 tyrimo metu būklės pagerėjimo mediana nuo pradinių reikšmių iki I tyrimo dalies pabaigos buvo 0,88 (79%). G2305 tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas Vaiko sveikatos klausimyno-PF50 (angl. *Child Health Questionnaire-PF50*) įvertinimo balų pagerėjimas kanakinumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe (fizinės būklės įvertinimui $p = 0,0012$; psichosocialinės gerovės įvertinimui $p = 0,0017$).

Apibendrinta veiksmingumo analizė

Pirmųjų 12 savaičių kanakinumabo vartojimo G2305 ir G2301 tyrimų metu ir tęstinio tyrimo duomenys buvo apibendrinti siekiant įvertinti veiksmingo poveikio išlikimą. Šie duomenys parodė panašų būklės pagerėjimą nuo pradinių reikšmių iki 12-osios savaitės vertinant pagal adaptuotą pediatriinio ACR atsako skalę ir jos komponentus bei lyginant su placebo kontroliuojamojo tyrimo (G2305) duomenimis. 12-ąją savaitę adaptuoti pediatriiniai ACR30, 50, 70, 90 ir 100 atsakai buvo, atitinkamai, tokie: 70%, 69%, 61%, 49% ir 30%, o 28% pacientų buvo nustatyta neaktyvi liga (N=178).

Nors klinikinių tyrimų duomenų nepakanka, tačiau jie rodo, kad tiems pacientams, kuriems gydymas tocilizumabu ar anakinra buvo nepakankamai veiksmingas, gali pasireikšti atsakas vartojant kanakinumabo.

G2301E1 tyrimas

G2305 ir G2301 tyrimų metu nustatytas veiksmingas poveikis išliko ir atvirojo, ilgalaikio tęstinio tyrimo G2301E1 metu. Iš 270 šiame tyrime dalyvavusių SJIA sergusių pacientų, 147 pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas kanakinumabu G2305 arba G2301 tyrimų metu (I kohorta), o 123 pacientams anksčiau kanakinumabo skirta nebuvo (II kohorta). I kohortos pacientams skirto gydymo trukmės mediana buvo 3,2 metų (iki 5,2 metų), o II kohortos pacientams skirto gydymo trukmės mediana buvo 1,8 metų (iki 2,8 metų). Šio tęstinio tyrimo metu visiems pacientams buvo skirta 4 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozė (iki didžiausios 300 mg dozės) kas 4 savaites. Abejose kohortose tiems pacientams, kuriems buvo nustatytas gerai kontroliuojamas atsakas (retrospektyviai apibrėžtas adaptuotas pediatriinis ACR \geq 90) ir kuriems neprisireikė kartu vartoti kortikosteroidų, buvo leidžiama kanakinumabo dozę sumažinti iki 2 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites (62 iš 270 pacientų; 23%).

G2306 tyrimas

G2306 tyrimas buvo atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas klinikinis poveikis mažinant kanakinumabo dozę (po 2 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites) arba ilginant intervalą tarp dozių (po 4 mg/kg kūno svorio kas 8 savaites) pacientams, sergantiems SJIA, kurie vartojo kanakinumabo po 4 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites. Septyniiasdešimt penki pacientai nuo 2 iki 22 metų amžiaus, kuriems vartojant kanakinumabo monoterapiją, neaktyvi ligos būklė išliko ne mažiau kaip 6 mėnesius iš eilės (klinikinė remisija), įskaitant pacientus, kuriems neaktyvi ligos būklė išliko bent 4 savaites nutraukus kartu vartojamą kortikosteroidą ir (arba) metotreksatą, buvo įtraukti į tyrimą ir šiems pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriama kanakinumabo 2 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites (n = 38) arba kanakinumabo 4 mg/kg kūno svorio kas 8 savaites (n = 37). Po 24 savaičių 71% (27/38) pacientų, vartojusių sumažintą vaistinio preparato dozę (2 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites) ir 84% (31/37) pacientų, kuriems buvo skiriamas pailgintas dozavimo intervalas (4 mg/kg kūno svorio kas 8 savaites) neaktyvi ligos būklė išliko 6 mėnesius. Pacientams, esantiems klinikinėje remisijoje, kuriems toliau vaistinio preparato dozė buvo mažinama (1 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites) arba ilginamas intervalas tarp dozių (4 mg/kg kūno svorio kas 12 savaičių), atitinkamai 93% (26/28) ir 91% (30/33) jų neaktyvi ligos būklė išliko dar 6 mėnesius. Pacientams, kuriems neaktyvi ligos būklė išliko dar papildomus 6 mėnesius vartojant mažiausią vaistinio preparato dozavimo schemą, kanakinumabo vartojimą buvo galima nutraukti. Iš viso 33% (25/75) pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo arba sumažinta vaistinio preparato dozė, arba pailgintas dozavimo intervalas, galėjo nutraukti gydymą kanakinumabu ir jiems ligos būklė išliko neaktyvi 6 mėnesius. Nepageidaujamų reiškinų dažnis abejose tiriamosiose grupėse buvo panašus kaip ir nustatytasis pacientams, vartojusiems kanakinumabo 4 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites.

AOSD

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu nustatytas 4 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozės (iki didžiausios 300 mg dozės), skirtos kas 4 savaites, veiksmingumas 36 AOSD sergantiems pacientams (22-70 metų) buvo panašus į nustatytąjį SJIA sergantiems pacientams. Šio GDE01T tyrimo duomenimis, didesnei daliai pacientų (12/18, 66,7%) kanakinumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe (7/17, 41,2%), 12-ąją savaitę buvo nustatytas būklės pagerėjimas $>$ 1,2 balo nuo pradinių reikšmių pagal Ligos aktyvumo balą 28 ir eritrocitų nusėdimo greitį (angl. *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate, DAS28-ESR*), tačiau tai nesiekė statistinio patikimumo (šansų santykis 2,86, skirtumas tarp tiriamųjų grupių [%] 25,49 [95% PI: 9,43; 55,80]). 4-ąją savaitę 7 iš 18 pacientų (38,9%) kanakinumabo vartojusiųjų grupėje jau buvo pasiekę ligos remisiją pagal DAS28-ESR, lyginant su 2 iš 17 pacientų (11,8%) placebo grupėje. Šie duomenys atitinka apibendrintus veiksmingumo analizės rezultatus, gautus 418 SJIA sergančių pacientų ir rodančius, kad kanakinumabo veiksmingumas SJIA sergančių pacientų nuo 16 iki $<$ 20 metų pogrupyje (n = 34) yra panašus į veiksmingumo duomenis, nustatytus jaunesniems kaip 16 metų pacientams (n = 384).

Podagrinis artritas

Kanakinumabo veiksmingumas gydant ūminius podagrinio artrito priepuolius įrodytas dviejų daugiacentrių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, veikliuoju preparatu kontroliuojamų tyrimų metu. Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems dažnai kartojosi podagrinio artrito priepuoliai (≥ 3 priepuoliai per paskutiniuosius 12 mėnesių) ir kurie negalėjo vartoti NVNU ar kolchicino (dėl kontraindikacijų, netoleravimo ar veiksmingumo stokos). Šie tyrimai truko 12 savaičių, po to buvo atliekamas 12 savaičių dvigubai koduotas pratęsimas. Iš viso 225 pacientai buvo gydomi po oda leidžiama 150 mg kanakinumabo doze, o 229 pacientai – į raumenis leidžiama 40 mg triamcinolono acetono (TA) doze. Vaistinio preparato dozė buvo leidžiama tyrimo pradžioje bei pasireiškus naujam priepuoliui. Per paskutiniuosius 12 mėnesių pacientams pasireiškusį podagrinio artrito priepuolių skaičiaus vidurkis buvo 6,5. Daugiau kaip 85% pacientų sirgo gretutinėmis ligomis, įskaitant hipertenziją (60%), diabetą (15%), išeminę širdies ligą (12%) ir 3-iosios ar sunkesnės stadijos lėtinę inkstų ligą (25%). Maždaug trečdaliui į tyrimus įtrauktų pacientų (76 [33,8%] kanakinumabo vartojusiems pacientams ir 84 [36,7%] triamcinolono acetono grupės pacientams) buvo dokumentuota, kad jie negalėjo vartoti tiek NVNU, tiek kolchicino (netoleravo šių vaistinių preparatų, jų nebuvo galima vartoti ar jie buvo neveiksmingi). Tyrimų pradžioje 42% pacientų nurodė, kad jie vartoja UKMP.

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo: (i) podagrinio artrito sukkelto skausmo intensyvumas (pagal vizualinę analogijos skalę, VAS) po dozės pavartojimo praėjus 72 valandoms ir (ii) laikas iki pirmojo naujo podagrinio artrito priepuolio.

Vertinant bendrąją tyrimo populiaciją nustatyta, kad skausmo intensyvumas po 72 val. buvo statistiškai reikšmingai mažesnis po 150 mg kanakinumabo dozės pavartojimo, palyginti su triamcinolono acetono poveikiu. Kanakinumabo vartojusiems pacientams taip pat sumažėjo kito podagrinio artrito priepuolio pasireiškimo rizika (žr. 5 lentelę).

Veiksmingumo rezultatai, gauti išanalizavus tik pacientų pogrupio, kurie negalėjo vartoti NVNU ir kolchicino bei kurie vartojo UKMP arba gydymas UKMP buvo nesėkmingas ar kontraindikuotinas (N=101), duomenis, atitiko visos tyrimo populiacijos duomenis, t.y., nustatytas statistiškai reikšmingas skausmo intensyvumo praėjus 72 valandoms skirtumas (-10,2 mm, $p = 0,0208$) ir kitų podagrinio artrito priepuolių pasireiškimo rizikos sumažėjimas (Rizikos santykis 0,39, $p = 0,0047$ po 24 savaičių), lyginant su triamcinolono acetono vartojusiųjų grupe.

Veiksmingumo rezultatai, gauti išanalizavus dar siauresnio pacientų pogrupio, kurie tęsė UKMP vartojimą, duomenis (N=62), pateikti 5 lentelėje. UKMP vartojusiems pacientams, kurie negalėjo vartoti NVNU ir kolchicino, paskyrus gydymą kanakinumabu sumažėjo skausmas ir kitų podagrinio artrito priepuolių pasireiškimo rizika, nors lyginant su triamcinolono acetono vartojusiųjų grupe nustatyti gydymo rezultatų skirtumai buvo mažiau ryškūs nei analizuojant bendrąją tyrimo populiaciją.

5 lentelė Veiksmingumo duomenys, gauti analizuojant bendrąją tyrimo populiaciją ir pacientų, kurie vartojo UKMP bei kurie negalėjo vartoti NVNU ir kolchicino, pogrupį

Veiksmingumo baigtys	Bendroji tyrimo populiacija; N=454	Negalintys vartoti ir NVNU, ir kolchicino bet vartojantys UKMP pacientai N=62
Podagrinio artrito priepuolių gydymas, vertinant skausmo intensyvumą (VAS) po 72 val.		
Apskaičiuotas mažiausio kvadratinio vidurkio skirtumas lyginant su triamcinolono acetonido grupe	-10,7	-3,8
PI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p reikšmė, vienas	p < 0,0001*	p = 0,2798
Kitų podagrinio artrito priepuolių pasireiškimo rizikos sumažėjimas, vertinant laiką iki pirmojo naujo priepuolio (per 24 savaites)		
Rizikos santykis lyginant su triamcinolono acetonido grupe	0,44	0,71
PI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p reikšmė, vienas	p < 0,0001*	p = 0,2337
* Rodo reikšmingą p reikšmę ≤ 0,025		

Tyrimo saugumo duomenys rodo, kad kanakinumabo vartojusiems pacientams pasireiškė daugiau nepageidaujamų reiškinių nei vartojusiesiems triamcinolono acetonido, t.y., per 24 savaites atitinkamai 66% ir 53% pacientų pasireiškė bet kokių nepageidaujamų reiškinių, o 20% ir 10% pacientų pasireiškė su infekcijomis susijusių nepageidaujamų reiškinių.

Senyvi žmonės

Apskritai, senyvų (≥ 65 metų) žmonių gydymo kanakinumabu veiksmingumas, saugumas ir toleravimas buvo panašūs į atitinkamus < 65 metų pacientų gydymo metu gautus duomenis.

Uratų koncentraciją mažinančių preparatų (UKMP) vartojantys pacientai

Klinikinių tyrimų metu kanakinumabo buvo saugiai vartojama kartu su UKMP. Vertinant bendrąją tyrimo populiaciją nustatyta, kad UKMP vartojusių pacientų grupėje gydymo rezultatų (tiek skausmo, tiek kitų podagrinio artrito priepuolių pasireiškimo rizikos sumažėjimo) skirtumai buvo mažiau ryškūs nei UKMP nevartojusių grupėje.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš kanakinumabą nustatyta atitinkamai maždaug 1,5%, 3% ir 2% kanakinumabo vartojusių pacientų, kuriems buvo SKSPS, SJIA ir podagrinis artritas. Neutralizuojančiųjų antikūnų nebuvo nustatyta. Nepastebėta aiškios koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo.

Antikūnų prieš kanakinumabą nebuvo nustatyta STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sirgusiems pacientams, kuriems 16 savaičių trukmės gydymo metu buvo skiriamos 150 mg ir 300 mg vaistinio preparato dozės.

Vaikų populiacija

Registruotojas užbaigė keturis kanakinumabo Pediatrinį tyrimų planus (atitinkamai SKSPS, SJIA, ŠVJK – HIDS/MKS ir STNFRSPS sergantiems pacientams). Ši informacija apie vaistinį preparatą buvo atnaujinta įtraukiant kanakinumabo tyrimų vaikų populiacijoje rezultatus.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti kanakinumabo tyrimų su visais vaikų, sergančių podagriniu artritu, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

SKSPS

Absorbcija

Didžiausia kanakinumabo koncentracija serume (C_{max}) atsiranda po maždaug 7 dienų po vienkartinės 150 mg dozės suleidimo SKSPS sergantiems pacientams po oda. Vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 26 dienos. Vidutiniai C_{max} ir AUC_{inf} rodmenys po vienkartinės 150 mg dozės suleidimo po oda tipiniam 70 kg sveriančiam suaugusiam SKSPS sergančiam pacientui buvo 15,9 $\mu\text{g/ml}$ ir 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Absoliutus biologinis po oda suleisto kanakinumabo prieinamumas yra 66%. Ekspozicijos rodikliai (pvz., AUC ir C_{max}) didėjo proporcingai dozei skiriant nuo 0,30 iki 10,0 mg/kg kūno svorio dozės intraveninės infuzijos būdu arba nuo 150 iki 600 mg dozės injekcijų po oda būdu. Numanomi ekspozicijos ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) po 150 mg dozės suleidimo po oda (arba atitinkamai 2 mg/kg) kas 8 savaites, nusistovėjus pusiausvyrinei vaistinio preparato apykaitai, rodikliai buvo šiek tiek didesni sveriantiesiems 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$), lyginant su < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) ir > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) sveriančiais pacientais. Tikėtinas kaupimosi santykis, kai 6 mėnesius kanakinumabo buvo skiriama po oda po 150 mg dozę kas 8 savaites, buvo 1,3 karto.

Pasiskirstymas

Kanakinumabas jungiasi prie serumo IL-1 beta. Kanakinumabo pasiskirstymo tūris (V_{ss}) svyravo priklausomai nuo kūno svorio. Nustatyta, kad 70 kg sveriančiam SKSPS sergančiam pacientui pasiskirstymo tūris buvo 6,2 l.

Eliminacija

Tariamasis kanakinumabo klirensas (CL/F) didėja didėjant kūno svoriui. Nustatyta, kad šis rodiklis 70 kg sveriančiam SKSPS sergančiam pacientui buvo 0,17 l per parą, o 33 kg sveriančiam SJIA sergančiam pacientui – 0,11 l per parą. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, kliniškai reikšmingų kanakinumabo farmakokinetinių savybių skirtumų SKSPS ir SJIA sergantiems pacientams nenustatyta.

Duomenų, kad kartotinai vartojamo kanakinumabo klirensas didėtų ar atsirastų nuo laiko priklausomų farmakokinetinių savybių pokyčių, negauta. Dozę koregavus pagal kūno svorį, nuo lyties ar amžiaus priklausomų farmakokinetinių savybių skirtumų nepastebėta.

STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK

Biologinis vaistinio preparato prieinamumas STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergantiems pacientams atskirai nebuvo įvertintas. Tariamasis klirensas (CL/F) STNFRSPS, HIDS/MKD ir ŠVJK sergančiųjų populiacijoje, kai pacientų kūno svoris yra 55 kg (0,14 l per parą), buvo panašus į nustatytą klirensą SKSPS sergančiųjų populiacijoje, kai pacientų kūno svoris buvo 70 kg (0,17 l per parą). Tariamasis pasiskirstymo tūris (V/F) buvo 4,96 l, kai kūno svoris buvo 55 kg.

Po oda skiriant kartotines vaistinio preparato 150 mg dozės kas 4 savaites nustatyta, kad 16-ąją savaitę mažiausioji kanakinumabo koncentracija (C_{min}) buvo $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$. Apskaičiuotasis pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos rodiklis AUC_{tau} buvo $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

Biologinis vaistinio preparato prieinamumas SJIA sergantiems pacientams atskirai nebuvo nustatytas. Tariamasis kilogramui kūno svorio apskaičiuotasis klirensas (CL/F kilogramui) SJIA ir SKSPS sergantiems pacientams buvo panašus (0,004 l per parą kilogramui). Tariamasis kilogramui kūno svorio apskaičiuotasis pasiskirstymo tūris (V/F kilogramui) buvo 0,14 l/kg. Turimi negausūs farmakokinetikos (FK) duomenys AOSD sergantiems pacientams rodo, kad kanakinumabo FK savybės yra panašios į nustatytąsias sergančiųjų SJIA ir kitose pacientų populiacijose.

Kartotinai paskyrus 4 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozę kas 4 savaites, SJIA sergantiems pacientams kanakinumabo kaupimosi santykis buvo 1,6 karto. Vaistinio preparato pusiausvyrinė apykaita pasiekta po 110 dienų. Apskaičiuotų duomenų $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ ir AUC_{ss4w} vidurkis ($\pm SN$) atitinkamai buvo $14,7 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9$ $\mu\text{g/ml}$ ir $696,1 \pm 326,5$ $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$.

Kiekvienoje amžiaus (t.y., 2-3, 4-5, 6-11 ir 12-19 metų) grupėje AUC_{ss4w} rodikliai buvo atitinkamai 692, 615, 707 ir 742 $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$. Duomenis stratifikavus pagal kūno svorį nustatyta, kad mažesnės (30-40%) ekspozicijos $C_{min,ss}$ (11,4 prieš 19 $\mu\text{g/ml}$) ir AUC_{ss} (594 prieš 880 $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$) medianos atitinkamai stebėtos mažesnio kūno svorio grupėje (≤ 40 kg) lyginant su didesnio kūno svorio grupe (> 40 kg).

Remiantis farmakokinetine populiacijos modeliavimo analize, kanakinumabo farmakokinetika tarp jaunų suaugusių pacientų nuo 16 iki 20 metų, sergančių SJIA, buvo panaši į pacientų, jaunesnių kaip 16 metų amžiaus. Prognozuojamos kanakinumabo ekspozicijos, susidarius pusiausvyrinėms koncentracijoms, vartojant 4 mg/kg kūno svorio (ne didesnę kaip 300 mg) dozę vyresniems nei 20 metų pacientams buvo panašios į jaunesnių kaip 20 metų pacientų, sergančių SJIA.

Podagriniu artritu sergantys pacientai

Biologinis prieinamumas podagriniu artritu sergančių pacientų organizme atskirai nustatinėjamas nebuvo. Tariamasis kilogramui kūno svorio apskaičiuotas klirensas (CL/F/kg) podagriniu artritu ir SKSPS sergančių pacientų populiacijose buvo panašus (0,004 l/d/kg kūno svorio). Vidutinė ekspozicija tipinio 93 kg sveriančio podagriniu artritu sergančio paciento organizme po vienkartinės 150 mg dozės injekcijos po oda (C_{max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ ir AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$) buvo mažesnė nei tipinio 70 kg sveriančio SKSPS sergančio paciento organizme (15,9 $\mu\text{g/ml}$ ir 708 $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$). Tai atitinka nustatytą su kūno svorio didėjimu susijusį CL/F didėjimą.

Tikėtinas kaupimosi santykis buvo 1,1 karto, kai kas 12 savaičių po oda buvo leidžiama po 150 mg kanakinumabo dozė.

Vaikų populiacija

Suleidus vienkartinę kanakinumabo dozę (150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio) po oda 4 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams, didžiausia koncentracija serume atsiradavo po 2-7 dienų (T_{max}). Galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 22,9-25,7 dienos, farmakokinetinės savybės buvo panašios į suaugusių žmonių. Remiantis populiacijos farmakokinetikos modelio analizės duomenimis nustatyta, kad kanakinumabo farmakokinetinės savybės vaikams nuo 2 metų iki < 4 metų amžiaus yra panašios į šias savybes 4 metų ir vyresniems pacientams. Nustatyta, kad vaistinio preparato suleidus po oda absorbcija mažėjo priklausomai nuo amžiaus, ir jaunesniems pacientams ji buvo greičiausia. Atitinkamai T_{max} buvo trumpesnis (3,6 dienos) jaunesniems (2-3 metų) SJIA sergantiems pacientams lyginant su vyresniais SJIA sergančiais pacientais (12-19 metų; T_{max} 6 dienos). Biologinis vaistinio preparato prieinamumas (AUC_{ss}) nesikeitė.

Papildoma farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad kanakinumabo farmakokinetikos rodikliai šešių SKSPS sergančių jaunesnių kaip 2 metų vaikų organizmuose yra panašūs į nustatytuosius farmakokinetikos rodiklius 2-4 metų pacientams. Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliavimo analize, tikėtinos ekspozicijos po 2 mg/kg kūno svorio dozės vartojimo buvo panašios visose SKSPS sergančių vaikų amžiaus grupėse, bet buvo maždaug 40 % mažesnės labai mažo kūno svorio pacientų tarpe (pvz., 10 kg), lyginant su ekspozicija suaugusiems pacientams (skiriant 150 mg dozę). Tai atitiko didesnę ekspoziciją, pastebėtą didesnio kūno svorio pacientų, sergančių SKSPS, grupėse.

STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergantiems pacientams po oda skiriant 2 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozę kas 4 savaites, ekspozicijos rodikliai (mažiausiosios koncentracijos) buvo panašūs visose amžiaus grupėse nuo 2 metų iki < 20 metų.

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK ir SJIA sergantiems vaikams vaistinio preparato farmakokinetinės savybės yra panašios.

Senyvi žmonės

Lyginant senyvų bei suaugusių < 65 metų pacientų duomenis, farmakokinetinių rodiklių, susijusių su klirensu ar pasiskirstymo tūriu, pokyčių nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kryžminio reaktyvumo, kartotinių dozių toksiškumo, imunotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Oficialių kanakinumabo kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštas preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Jeigu preparatas iš karto nesuvartojamas, už laikymo laikotarpį ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai injekciniam tirpalui I tipo stiklo flakone su chlorobutilo guma dengtu kamščiu ir lengvai nuimamu aliuminio dangteliu.

Pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, bei daugiadozė pakuotė, kurioje yra 4 (4x1) flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ilaris 150 mg milteliai injekciniam tirpalui tiekiami vienkartinuose flakonuose individualiam vartojimui.

Tirpinimo nurodymai

Laikantis aseptinių sąlygų, kiekvieną kanakinumabo flakoną reikia tirpinti kambario temperatūroje (paprastai 15 °C - 20 °C temperatūroje) lėtai suleidžiant 1 ml injekcinio vandens 1 ml švirkštu ir 18 G x 2 colių (50 mm) adata. Flakoną lengvai pasukinti maždaug 45° kampu apie 1 minutę ir leisti pastovėti maždaug 5 minutes. Tada flakoną atsargiai apversti ir vėl atversti dešimt kartų. Kiek įmanoma, stengtis neliesti guminio kamščio pirštais. Leisti pastovėti maždaug 15 minučių kambario temperatūroje, kad tirpalas taptų skaidrus arba opalinis. Nekratyti. Tirpalo, kuriame yra dalelių, vartoti negalima.

Patapšnoti flakono šoną, kad nuo kamščio pasišalintų bet koks skysčio likutis. Tirpalas turi būti be matomų dalelių, skaidrus ar opalinis. Tirpalas turi būti bespalvis arba gali būti švelniai rusvai gelsvo atspalvio. Jei tirpalas tampa ryškiai rudos spalvos, jo vartoti negalima. Jei paruoštas tirpalas iš karto nevertojamas, jį reikia laikyti 2 °C-8 °C temperatūroje ir suvartoti per 24 valandas.

Vartojimo nurodymai

Atsargiai išsiurbti reikiamą tūrį, kuris priklauso nuo dozės, kurią reikia injekuoti (nuo 0,1 ml iki 1 ml), ir suleisti po oda naudojant 27 G x 0,5 colio (13 mm) adatą.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/564/001-002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. spalio 23 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. birželio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ilaris 150 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 150 mg kanakinumabo (*canakinumabum*)*.

Viename tirpalo mililitre yra 150 mg kanakinumabo.

* Monokloninis antikūnas, identiškas žmogaus antikūnui, gaminamas pelės mielanomos Sp2/0 ląstelėse, taikant rekombinacinę DNR technologiją

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Tirpalas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis ir bespalvis ar rusvai gelsvos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Periodinio karščiavimo sindromai

Ilaris skirtas toliau išvardytų autouždegiminių periodinio karščiavimo sindromų gydymui suaugusiesiems, paaugliams bei 2 metų ir vyresniems vaikams.

Su kriopirinu susiję periodiniai sindromai

Ilaris skirtas su kriopirinu susijusių periodinių sindromų (SKSPS) gydymui, įskaitant:

- Muckle-Wells sindromą (MWS);
- naujagimiams prasidedančią multisisteminę uždegimu pasireiškiančią ligą (NPMUPL, angl., *Neonatal-onset multisystem inflammatory disease*) arba lėtinį kūdikių neurologinį, odos ir sąnarių sindromą (LKNOSS);
- sunkias šeiminio šalčio autouždegiminio sindromo (ŠŠAS) arba šeiminės šalčio dilgėlinės (ŠŠD) formas, jei yra ir kitokių požymių ir simptomų, nei šalčio sukeltas dilgėlinės tipo odos išbėrimas.

Su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriais susiję periodiniai sindromai (STNFRSPS)

Ilaris skirtas su tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) receptoriais susijusių periodinių sindromų (STNFRSPS) gydymui.

Hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS) ar mevalonato kinazės stoka (MKS)

Ilaris skirtas hiperimunoglobulino D sindromo (HIDS) ar mevalonato kinazės stokos (MKS) gydymui.

Šeiminė Viduržemio jūros karštligė (ŠVJK)

Ilaris skirtas šeiminei Viduržemio jūros karštligėi (ŠVJK) gydyti. Jei reikia, Ilaris gali būti skiriamas kartu su kolchicinu.

Ilaris taip pat skirtas toliau išvardytoms ligoms gydyti.

Stilio liga

Ilaris skirtas aktyvia Stilio liga, įskaitant suaugusiųjų Stilio liga (angl. *adult-onset Still's disease* – AOSD), sergantiems pacientams bei 2 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sisteminiu jaunatviniu idiopatininiu artritu (SJIA), gydyti, kai ankstesnis gydymas nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) ir sisteminio poveikio kortikosteroidais buvo nepakankamai veiksmingas. Pacientams galima skirti vien Ilaris arba jo kartu su metotreksatu.

Podagrinis artritas

Ilaris skirtas simptominiam gydymui suaugusių pacientų, kuriems dažnai kartojasi podagrinio artrito priepuoliai (buvo mažiausiai 3 priepuoliai per paskutiniuosius 12 mėnesių) ir kuriems nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU) ar kolchicino vartoti draudžiama, jie netoleruojami arba nesukelia tinkamo atsako, o kartotini gydymo kortikosteroidais kursai netinkami (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/ MKS, ŠVJK ir Stilio liga sergantiems gydymą pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas specialistas, turintis šių būklių diagnozavimo ir gydymo patirties.

Podagriniu artritu sergančius turi gydyti gydytojas, turintis gydymo biologiniais preparatais patirties ir Ilaris turi leisti sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

SKSPS: suaugusieji, paaugliai ir 2 metų bei vyresni vaikai

Rekomenduojama pradinė kanakinumabo dozė pacientams, kuriems yra SKSPS:

Suaugusiems, paaugliams ir 4 metų bei vyresniems vaikams:

- 150 mg tiems pacientams, kurie sveria daugiau kaip 40 kg
- 2 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria ≥ 15 kg, bet ≤ 40 kg
- 4 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria $\geq 7,5$ kg, bet < 15 kg.

Vaikams nuo 2 metų iki < 4 metų amžiaus:

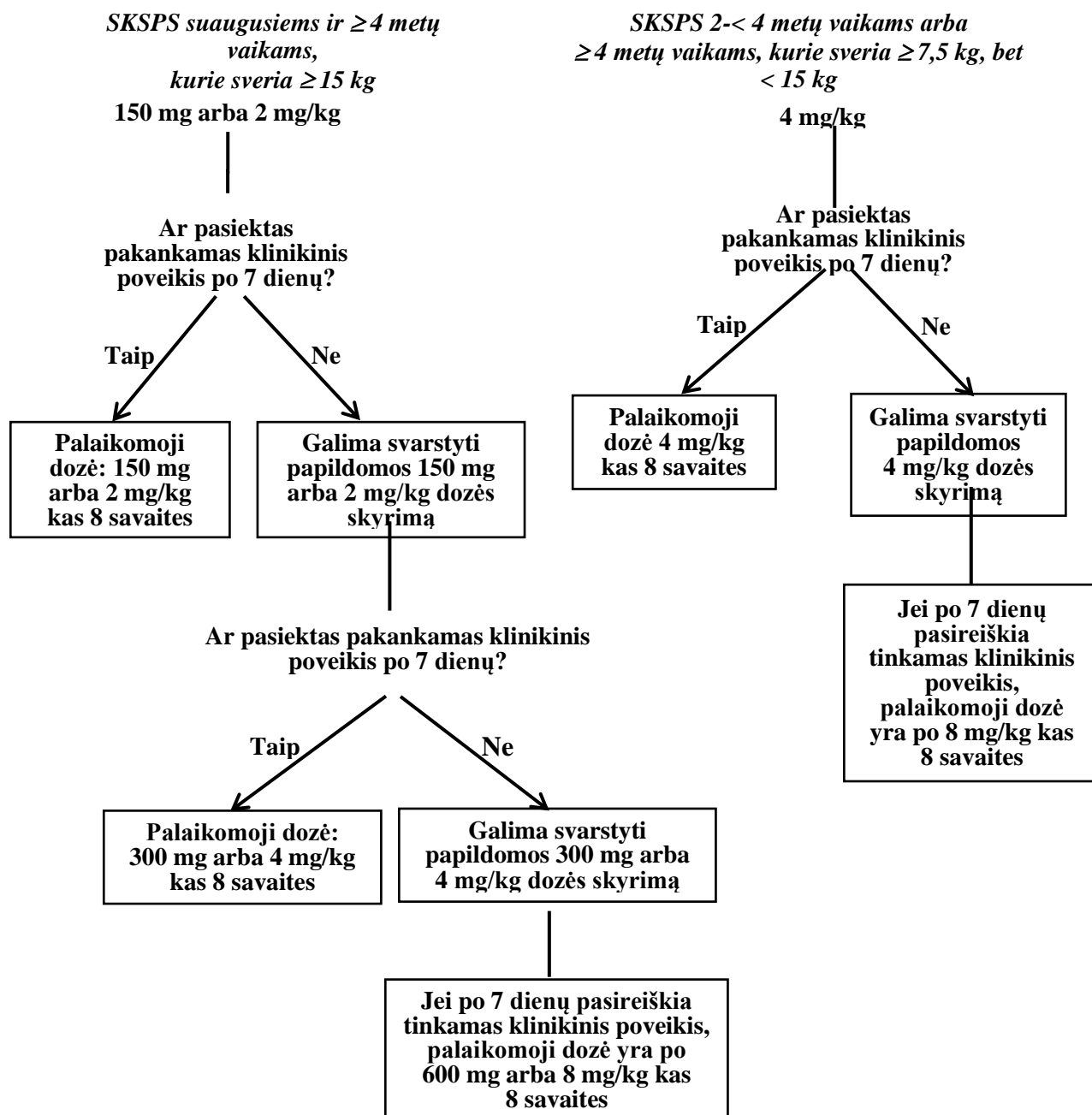
- 4 mg/kg kūno svorio tiems pacientams, kurie sveria $\geq 7,5$ kg.

Tokia dozė leidžiama kas aštuonias savaites (viena dozė injekuojama po oda).

Pacientams, kuriems skirta pradinė 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozė ir kuriems per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepasireiškė pakankamos klinikinės reakcijos (neišnyksta bėrimas ir kiti generalizuotos uždegiminės reakcijos simptomai), galima apsvarstyti antrosios kanakinumabo 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozės vartojimą. Vėliau, jei pasireiškia pakankamas klinikinis poveikis, gydymą būtina tęsti didesne doze, t. y. leisti po 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites. Jeigu po 7 dienų nuo tokios didesnės dozės vartojimo nebuvo pasiektas pakankamas klinikinis poveikis, galima apsvarstyti trečiosios kanakinumabo 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozės vartojimą. Vėliau, jei pasireiškia tinkamas klinikinis poveikis, gydymą reikia tęsti didesne doze, t. y. leisti po 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites, atsižvelgiant į klinikinę būklę individualiai.

Pacientams, kuriems skirta pradinė 4 mg/kg kūno svorio dozė ir kuriems per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepasireiškė pakankamas kliniškas poveikis, galima apsvarstyti antrosios kanakinumabo 4 mg/kg kūno svorio dozės vartojimą. Vėliau, jei pasireiškia tinkamas kliniškas poveikis, gydymą reikia tęsti didesne doze, t. y. leisti po 8 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites, atsižvelgiant į klinišką būklę individualiai.

Kliniškos patirties apie preparato dozavimą dažniau nei kas 4 savaites bei apie didesnių kaip 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio dozių vartojimą yra nedaug.



STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK: suaugusieji, paaugliai ir 2 metų bei vyresni vaikai

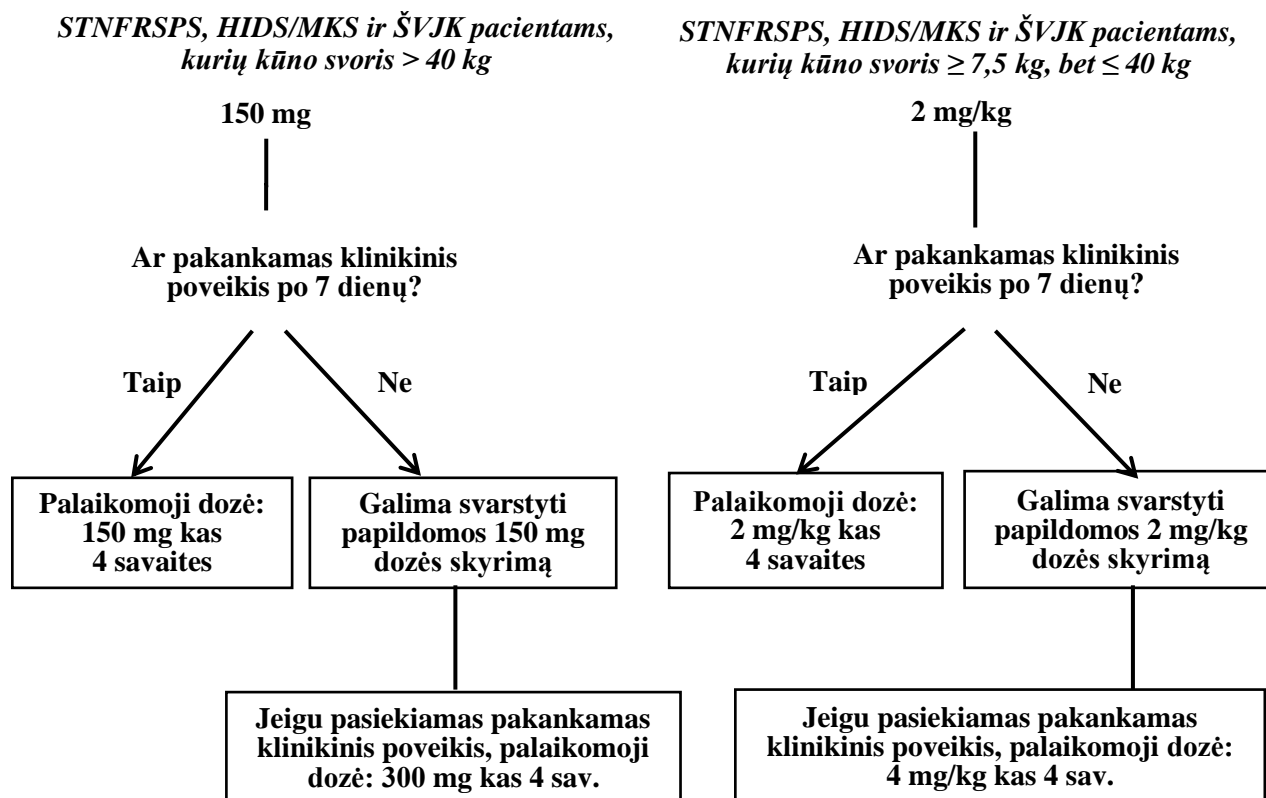
Rekomenduojama pradinė kanakinumabo dozė pacientams, kuriems yra STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK, yra:

- 150 mg tiems pacientams, kurie sveria daugiau kaip 40 kg
- 2 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria $\geq 7,5$ kg, bet ≤ 40 kg.

Tokia dozė leidžiama kas keturias savaites (viena dozė injekuojama po oda).

Jeigu per 7 dienas nuo gydymo pradžios nepasireiškė pakankamas klinikinis poveikis, galima apsvarstyti antrosios kanakinumabo 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozės skyrimą. Vėliau, jei pasireiškia pakankamas klinikinis poveikis, gydymą būtina tęsti didesne doze, t. y. leisti po 300 mg (arba 4 mg/kg kūno svorio ≤ 40 kg sveriantiems pacientams) dozę kas 4 savaites.

Tolesnį kanakinumabo skyrimą pacientams, kuriems nebuvo pasiektas klinikinis būklės pagerėjimas, turi pakartotinai įvertinti juos gydantis gydytojas.



Stilio liga (SJIA ir AOSD)

Rekomenduojama kanakinumabo dozė Stilio liga sergantiems pacientams, kurie sveria $\geq 7,5$ kg, yra 4 mg/kg (neviršyti didžiausios 300 mg dozės), ji skiriama kas keturias savaites leidžiant po oda.

Gydytojas turi pakartotinai apsvarstyti, ar tęsti gydymą kanakinumabu pacientams, kuriems nepasireiškė klinikinis poveikis.

Podagrinis artritas

Būtina pradėti ar parinkti optimalų hiperurikemijos gydymą tinkamais uratų koncentraciją mažinančiais preparatais (UKMP). Kanakinumabo reikia vartoti pagal poreikį podagrinio atrito priepuoliams gydyti.

Rekomenduojama kanakinumabo dozė suaugusiems podagriniu artritu sergantiems pacientams yra 150 mg. Tokia vienkartinė dozė leidžiama po oda priepuolio metu. Siekiant, kad poveikis būtų maksimalus, kanakinumabo reikia suleisti kiek įmanoma greičiau po podagrinio artrito priepuolio pradžios.

Pacientų, kurie į pradinį gydymą kanakinumabu nereaguoja, šiuo vaistiniu preparatu pakartotinai gydyti negalima. Jei ligonis į gydymą reagavo ir jam reikalingas kartotinis gydymas, naują kanakinumabo dozę galima leisti tik po paskutinės dozės vartojimo praėjus ne mažiau kaip 12 savaičių (žr. 5.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK

Kanakinumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergantiems vaikams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

SJIA

Kanakinumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų SJIA sergantiems vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Podagrinis artritas

Kanakinumabo nėra skirtas vaikų populiacijai podagrinio artrito indikacijai.

Senyvi žmonės

Dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kanakinumabo poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Vis dėlto klinikinės tokių pacientų gydymo patirties yra nedaug.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Toliau išvardytos injekcijai tinkamos sritys: viršutinė šlaunų sritis, pilvas, žastas ar sėdmenys. Kad išvengtumėte skausmo, rekomenduojama, kiekvieną kartą vaistinio preparato leidimui pasirinkite kitą injekcijos sritį. Reikia vengti vaistinio preparato leisti tose srityse, kurių oda pažeista arba kur yra kraujosruvų ar bėrimų. Taip pat reikia vengti leisti į odos rando audinį, kadangi gali susidaryti nepakankama kanakinumabo ekspozicija.

Kiekvienas kanakinumabo flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui vienai dozei suleisti tik vienam pacientui.

Po tinkamo apmokymo, kaip taisyklingai injekuoti, kanakinumabo gali leisti pats pacientas ar jo globėjas, jei gydytojas nusprendžia, kad tai galima, be to, jei reikia, ligonį turi stebėti medikas (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Aktyvios sunkios infekcinės ligos (žr.4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirtovaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Kanakinumabo vartojimas susijęs su sunkios infekcinės ligos atsiradimo padažnėjimu. Todėl gydymo kanakinumabu metu ir po jo pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimų infekcinės ligos pasireiškimo požymių ir simptomų. Pacientui, kuriam yra, buvo pasikartojanti infekcinė liga arba yra kitokia būklė, galinti didinti infekcijos riziką, gydytojas kanakinumabo turi skirti ypač atsargiai.

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK ir Stilio ligos (SJIA ir AOSD) gydymas

Negalima pradėti gydyti kanakinumabu arba tęsti gydymą šiuo vaistiniu preparatu pacientams tuomet, kai yra aktyvios eigos infekcinė liga, kurią reikia gydyti.

Podagrinio artrito gydymas

Jei yra aktyvios eigos infekcinė liga, kanakinumabo vartoti negalima.

Kanakinumabo vartoti kartu su tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais nerekomenduojama, kadangi gali padidėti sunkių infekcinių ligų pasireiškimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kanakinumabo gauta pavienių pranešimų apie pasireiškusius neįprastų ar oportunistinių infekcijų (įskaitant aspergiliozę, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, juostinę pūslelinę (*herpes zoster*)) atvejus. Priežastinis šių reiškinų pasireiškimo ryšys su kanakinumabo vartojimu negali būti atmestas.

Patikrinimas dėl tuberkuliozės

Maždaug 12% SKSPS sirgusių ir kanakinumabo vartojusių pacientų, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo atliktas IBD (išgryninto baltymo darinio) odos testas, kartotinis stebėjimo testas buvo teigiamas, tačiau klinikinių latentinės ar aktyvios tuberkuliozės požymių nebuvo.

Nėra žinoma, ar interleukino-1 (IL-1) inhibitorių, tokių kaip kanakinumabas, vartojimas didina tuberkuliozės reaktyvavimo pasireiškimo riziką. Prieš pradėdant gydymą visus pacientus reikia ištirti tiek dėl aktyvios, tiek dėl latentinės tuberkuliozės infekcijos. Šis ištyrimas turi apimti išsamią medicininę anamnezę, ypač suaugusiems pacientams. Visiems pacientams reikia atlikti tinkamus atrankinius tyrimus vadovaujantis vietinėmis rekomendacijomis (pvz., tuberkulino odos mėginį, gama interferono atpalaidavimo mėginį arba krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą). Gydymo kanakinumabu metu ir po jo pacientus būtina atidžiai stebėti dėl galimų tuberkuliozės pasireiškimo požymių ir simptomų. Visiems pacientams reikia nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu kanakinumabo vartojimo metu jiems pasireikštų tuberkuliozei būdingų požymių ar simptomų (pvz., nuolatinis kosulys, sumažėjęs kūno svoris, subfebrili temperatūra). Jei neigiamas IBD tampa teigiamu, ypač jei tai atsitinka didelės rizikos pacientams, reikia apsvarstyti alternatyvias tuberkuliozės infekcijos nustatymo priemones.

Neutropenija ir leukopenija

Vartojant IL-1 slopinančių vaistinių preparatų, įskaitant kanakinumabą, pastebėta neutropenijos (absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) $< 1,5 \times 10^9/l$) ir leukopenijos atvejų. Pacientams, kuriems nustatyta neutropenija arba leukopenija, pradėti skirti kanakinumabo negalima. Baltųjų kraujo ląstelių (BKL) įskaitant neutrofilų kiekio tyrimą rekomenduojama atlikti prieš pradėdant skirti Ilaris ir pakartotinai po 1-2 mėnesių. Skiriant ilgalaikį arba kartotinį gydymą Ilaris BKL kiekio tyrimą taip pat rekomenduojama atlikti periodiškai gydymo metu. Jeigu pacientui pasireiškia neutropenija arba leukopenija, reikia atidžiau tirti BKL ir įvertinti gydymo nutraukimo galimybę.

Piktybinės ligos

Kanakinumabo vartojusiems pacientams pasireiškė piktybinių ligų atvejų. Piktybinių ligų atsiradimo rizika gydymo antiinterleukinu (IL)-1 metu nežinoma.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Kanakinumabo vartojusiems pacientams pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų. Dauguma šių sutrikimų buvo nesunkūs. Klinikinių tyrimų metu kanakinumabo skiriant daugiau kaip 2 600 pacientų, nebuvo nustatyta jokių anafilaktoidinių ar anafilaktinių reakcijų, priskirtinų gydymui kanakinumabu. Vis dėlto negalima paneigti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, neretai atsirandančių vartojant injekuojamųjų baltymų, rizikos (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcija

Klinikinių tyrimų metu nustatyta laikino ir besimptomio transaminazių aktyvumo ar bilirubino koncentracijos serume padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Vakcinacija

Duomenų apie antrinę gyvos (susilpnintos) vakcinos sukeltos infekcijos perdavimą kanakinumabo vartojantiems pacientams nėra, todėl gyvų vakcinų vartoti kartu su kanakinumabu negalima, nebent galimas teigiamas poveikis yra didesnis už galimą riziką (žr. 4.5 skyrių).

Suaugusiesiems ir pacientams vaikams, prieš pradedant gydymą kanakinumabu, rekomenduojama atlikti visas vakcinacijas, įskaitant pneumokokų vakciną ir inaktyvuotą gripo vakciną (žr. 4.5 skyrių).

NLRP3 geno mutacija SKSPS sergantiems pacientams

Klinikinės patirties su SKSPS sergančiais pacientais, kuriems NLRP3 geno mutacija nėra patvirtinta, yra nedaug.

Makrofagų aktyvavimo sindromas Stilio liga (SJIA ir AOSD) sergantiems pacientams

Makrofagų aktyvavimo sindromas (MAS) yra žinomas, pavojų gyvybei lemiantis sutrikimas, kuris gali pasireikšti pacientams, kuriems yra reumatinių būklių, ypač sergantiesiems Stilio liga. Jei pasireiškia MAS arba įtariamas jo pasireiškimas, reikia kaip galima greičiau ištirti pacientą ir pradėti gydymą. Gydytojai turėtų atkreipti dėmesį į infekcijų ar Stilio ligos pasunkėjimo simptomus, kadangi tai yra žinomi MAS atsiradimo veiksniai. Remiantis klinikinių tyrimų metu sukaupta patirtimi neatrodo, kad kanakinumabo vartojimas didintų MAS pasireiškimo dažnį Stilio liga sergantiems pacientams, tačiau galutinių išvadų padaryti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių tyrimų metu kanakinumabo ir kitų vaistinių preparatų sąveikos netirta.

Kitokių IL-1 blokatorių vartojant su TNF inhibitoriais, dažniau atsirasdavo sunki infekcinė liga. Kanakinumabo vartoti kartu su TNF inhibitoriais nerekomenduojama, kadangi gali padidėti sunkių infekcinių ligų pasireiškimo rizika.

Citokinai, stimuliuojantys lėtinį uždegimą, pvz., interleukinas-1 beta (IL-1 beta), gali slopinti kepenų CYP450 fermentų ekspresiją. Vadinasi, CYP450 ekspresija gali sumažėti, jei pradedama gydyti stipriais citokinų inhibitoriais, tokiais kaip kanakinumabas. Tai yra kliniškai reikšmingas poveikis, kai pacientams skiriama CYP450 substratų, turinčių siaurą terapinį indeksą, ir kai jų dozė koreguojama individualiai. Todėl pacientams, kurie gydomi šio tipo vaistiniu preparatu, pradėjus skirti kanakinumabo, reikia stebėti minėto preparato terapinį poveikį arba veikliosios medžiagos koncentraciją bei prireikus individualiai koreguoti dozę.

Duomenų apie poveikį gyvoms vakcinoms ar antrinę infekcijos perdavimą gyvąja vakcina kanakinumabo vartojantiems pacientams nėra, todėl gyvųjų vakcinų vartoti kartu su kanakinumabu negalima, nebent galimas teigiamas poveikis yra didesnis už galimą pavojų. Ar galima vartoti gyvas vakcinas pradėjus gydymą kanakinumabu: rekomenduojama palaukti bent 3 mėnesius po paskutinės kanakinumabo injekcijos ir vartoti prieš kitą injekciją (žr. 4.4 skyrių).

Su sveikais suaugusiais asmenimis atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad paskirta vienkartinė 300 mg kanakinumabo dozė neįtakoją antikūnų atsako indukcijos ir išlikimo po skiepavimo nuo gripo ar po skiepavimo vakcina nuo meningokokinės infekcijos, kurios sudėtyje yra glikozilinto baltymo.

56 savaičių trukmės, atvirojo tyrimo, kuriame dalyvavo 4 metų ir jaunesni SKSPS sirgę pacientai, rezultatai rodo, kad visiems pacientams, kurie buvo paskiepyti negyvosiomis, įprastinėmis vaikams skiriamomis vakcinomis, susidarė apsauginiai antikūnų kiekiai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę gydymo kanakinumabu metu ir dar iki 3 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie kanakinumabo vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Rizika vaisiui ir moteriai yra nežinoma. Nėščioms ar pastoti norinčioms moterims Ilaris galima skirti tik gerai įvertinus naudą ir riziką.

Tyrimai su gyvūnais rodo, kad kanakinumabas prasiskverbia per placentą ir jo aptinkama vaisiaus audiniuose. Poveikio žmonėms duomenų nėra, tačiau kanakinumabas yra G klasės (IgG1) imunoglobulinas, todėl galimas jo perdavimas žmogui. Klinikinis poveikis yra nežinomas. Tačiau gyvų vakcinų vartojimas naujagimiams, kurie buvo veikiami kanakinumabo gimdoje, nerekomenduojamas 16 savaičių po paskutinės motinos pavartotos kanakinumabo dozės iki gimdymo. Moterims, kurios vartojo kanakinumabo nėštumo metu, reikia paaiškinti, kad praneštų apie tai vaikų gydytojui, prieš bet kokius naujagimiui skiriamus skiepus.

Žindymas

Ar kanakinumabo išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Nuspręsti, ar leisti maitinti krūtimi gydymo kanakinumabu laikotarpiu, galima tik gerai įvertinus riziką ir naudą.

Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad pelinių (*Muridae*) šeimos gyvūnų antimurininiai (angl. *anti-murine*) IL-1 beta antikūnai nepageidaujamo poveikio žندانčių pelių jaunikliams nesukelia ir kad į jų organizmą antikūnų patenka (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Oficialių galimo kanakinumabo poveikio žmonių vaisingumui tyrimų neatlikta. Kanakinumabas mažųjų beždžionių (*C. jacchus*) patinų vaisingumo parametrus įtakos neturėjo. Pelinių šeimos gyvūnų antimurininiai IL-1 beta antikūnai nepageidaujamo poveikio pelių patinų ir patelių vaisingumui neturėjo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ilaris gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydomosi Ilaris metu gali pasireikšti svaigulys ar galvos svaigimas arba astenija (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kuriems gydymosi Ilaris metu pasireiškia tokie simptomai, prieš pradėdami vairuoti ir valdyti mechanizmus turėtų palaukti, kol šis poveikis visiškai išnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausiai pasireiškusios su vaistinio preparato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo infekcinės ligos, daugiausia, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Skiriant ilgalaikį gydymą, nepastebėta įtakos vaistinio preparato sukeltų nepageidaujamų reakcijų pobūdžiui ar pasireiškimo dažniui.

Kanakinumabo vartojusiems pacientams nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kanakinumabo vartojusiems pacientams nustatytos oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal *MedDRA* organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamas poveikis išdėstytas pagal pasireiškimo dažnį pirmiausia nurodant dažniausius. Kiekvienoje grupėje nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Indikacijos: SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK, SJIA ir podagrinis artritas
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Kvėpavimo takų infekcijos (įskaitant pneumoniją, bronchitą, gripą, virusinę infekciją, sinusitą, rinitą, faringitą, tonzilitą, nazofaringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją) Ausų infekcija Celiulitas Gastroenteritas Šlapimo takų infekcija
Dažnas	Išorinių lyties organų ir makšties kandidamikozė
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	Galvos svaigimas, svaigulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Viršutinės pilvo dalies skausmas ¹
Nedažnas	Gastroezofaginio reflukso liga ²
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Injekcijos vietos reakcija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Artralgija ¹
Dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas ¹ Nugaros skausmas ²

MedDRA organų sistemų klasė	Indikacijos: SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK, SJIA ir podagrinis artritas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	Nuovargis ar astenija ²
Tyrimai	
Labai dažnas	Sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas ^{1,3} Proteinurija ^{1,4} Leukopenija ^{1,5}
Dažnas	Neutropenija ⁵
Nedažnas	Sumažėjęs trombocitų skaičius ⁵
¹ SJIA sergantiems pacientams. ² Podagriniu artritu sergantiems pacientams. ³ Pagal paskaičiuotą kreatinino klirensą, dažniausiai laikinas. ⁴ Dažniausiai nustatyti šlapimo tyrimo diagnostine juostele metu laikini teigiami iki 1+ baltymo šlapime pėdsakai. ⁵ Išsamesnė informacija pateikiama toliau.	

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

SJIA apibendrinta analizė ir AOSD

Klinikinių tyrimų metu kanakinumabo iš viso buvo skirta 445 SJIA sergantiems pacientams nuo 2 iki < 20 metų, įskaitant 321 pacientą nuo 2 iki < 12 metų, 88 pacientus nuo 12 iki < 16 metų ir 36 pacientus nuo 16 iki < 20 metų. Apibendrinta visų SJIA sergančių pacientų saugumo duomenų analizė rodo, kad SJIA sergančių jaunų suaugusių pacientų nuo 16 iki < 20 metų pogrupyje, kanakinumabo saugumo duomenų pobūdis atitiko jaunesnių nei 16 metų pacientų, sergančių SJIA, saugumo duomenis. Atsiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo (GDE01T) su 36 AOSD sergančiais suaugusiais (22-70 metų) pacientais duomenimis, kanakinumabo saugumo duomenų pobūdis šiems pacientams buvo panašus į nustatytą SJIA sergantiems pacientams.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Ilgalaikio vartojimo duomenys ir laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai SKSPS sirgusiems pacientams

Klinikinių kanakinumabo tyrimų su SKSPS sergančiais pacientais metu padidėjo vidutinis hemoglobino kiekis ir sumažėjo vidutinis baltųjų kraujo ląstelių, neutrofilų ir trombocitų kiekis.

SKSPS sirgusiems pacientams retai padidėdavo transaminazių aktyvumas.

Kanakinumabu gydytiems SKSPS sirgusiems pacientams buvo besimptomio ir nedidelio bilirubino koncentracijos serume padidėjimo be transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejų.

Ilgalaikių, atvirųjų klinikinių tyrimų, kurių metu buvo didinama vaistinio preparato dozė, duomenimis nustatyta, kad infekcijų (gastroenterito, kvėpavimo takų infekcijų, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų), vėmimo ir galvos svaigimo atvejų dažniau pasireiškė 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio dozė vartojusiems pacientams nei kitokias dozes vartojusiųjų grupėse.

Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sirgusiems pacientams Neutrofilų skaičius

Nors ≥ 2 -ojo laipsnio neutrofilų kiekio sumažėjimas nustatytas 6,5% pacientų (dažnas), o 1-ojo laipsnio sumažėjimas pasireiškė 9,5% pacientų, šie pakitimai paprastai buvo laikini, o su neutropenija susijusios infekcijos kaip nepageidaujamos reakcijos atvejų nebuvo nustatyta.

Trombocitų skaičius

Nors trombocitų kiekio sumažėjimas (≥ 2 -ojo laipsnio) pasireiškė 0,6% pacientų, kraujavimo kaip nepageidaujamos reakcijos atvejų nebuvo nustatyta. Nesunkus ir laikinas 1-ojo laipsnio trombocitų kiekio sumažėjimas pasireiškė 15,9% pacientų, tačiau jokių su tuo susijusių nepageidaujamų kraujavimo atvejų nenustatyta.

Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai SJIA sirgusiems pacientams

Kraujo tyrimai

SJIA sergančių pacientų tyrimo programos metu laikinas baltųjų kraujo ląstelių (BKL) kiekio sumažėjimas $\leq 0,8$ x apatinė normos riba (ANR) pasireiškė iš viso 33 pacientams (16,5%).

SJIA sergančių pacientų tyrimo programos metu laikinas absoliutaus neutrofilų kiekio (ANK) sumažėjimas iki mažiau kaip $1 \times 10^9/l$ pasireiškė iš viso 12 pacientų (6,0%).

SJIA sergančių pacientų tyrimo programos metu laikinas trombocitų kiekio sumažėjimas ($< ANR$) pasireiškė iš viso 19 pacientų (9,5%).

ALT/AST tyrimai

SJIA sergančių pacientų tyrimo programos metu daugiau kaip 3 kartus virš viršutinės normos ribos (VNR) padidėjusi ALT ir (arba) AST koncentracija nustatyta iš viso 19 pacientų (9,5%).

Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai podagriniu artritu sirgusiems pacientams

Kraujo tyrimai

Baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio sumažėjimas $\leq 0,8$ x apatinė normos riba (ANR) nustatytas 6,7% kanakinumabu gydytų pacientų ir 1,4% triamcinolono acetonido vartojusių ligonių. Absoliutaus neutrofilų kiekio (ANK) sumažėjimas iki mažiau kaip $1 \times 10^9/l$ palyginamųjų tyrimų metu nustatytas 2% pacientų. Buvo pavienių ANK sumažėjimo iki $< 0,5 \times 10^9/l$ atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Nedidelis (mažiau už ANR ir $> 75 \times 10^9/l$) ir laikinas trombocitų kiekio sumažėjimas veikliuoju preparatu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu dažniau atsirado kanakinumabo vartojusiems podagriniu artritu sirgusiems pacientams (12,7%) nei palyginamojo preparato vartojusiems ligoniams (7,7%).

Šlapimo rūgštis

Palyginamųjų podagrinio artrito tyrimų metu po gydymo kanakinumabu buvo laikino šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimo (0,7 mg/dl po 12 savaičių ir 0,5 mg/dl po 24 savaičių) atvejų. Kito tyrimo metu ligoniams, pradėjusiems gydymą UKMP, šlapimo rūgšties koncentracija nepadidėjo. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo nepodagriniu artritu sirgę pacientai, metu šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimo atvejų nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

ALT ir AST

Alanino transaminazės (ALT) koncentracijos vidurkio ir medianos padidėjimas (atitinkamai 3,0 V/l ir 2,0 V/l) bei aspartato transaminazės (AST) koncentracijos vidurkio ir medianos padidėjimas (atitinkamai 2,7 V/l ir 2,0 V/l) tyrimo pabaigoje nuo pradinio rodmens buvo didesnis kanakinumabo vartojusių pacientų grupėse, palyginti su triamcinolono acetonido grupės (-ių) ligoniais, tačiau kliniškai reikšmingų pokyčių (≥ 3 x viršutinė normos riba) dažniau atsirado triamcinolono acetonido vartojusių pacientų grupėje (2,5% atvejų ir AST, ir ALT koncentracijų padidėjimas), palyginti su kanakinumabo vartojusiais pacientais (1,6% atvejų ALT ir 0,8% atvejų AST koncentracijų padidėjimas).

Trigliceridai

Veikliuoju preparatu kontroliuotų podagrinio artrito tyrimų metu nustatyta, kad trigliceridų koncentracija vidutiniškai padidėjo 33,5 mg/dl kanakinumabo vartojusių pacientų grupėje ir sumažėjo -3,1 mg/dl triamcinolono acetonido vartojusių ligonių grupėje. Kanakinumabo vartojusių ligonių grupėje trigliceridų koncentracijos padidėjimo > 5 x viršutinė normos riba (VNR) dažnis buvo 2,4% atvejų, o triamcinolono acetonido vartojusių pacientų grupėje – 0,7%. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nėra žinoma.

Ilgalaikių stebėjimo tyrimų duomenys

Įprastinėje klinikinėje praktikoje ilgalaikio registro tyrimo metu kanakinumabo Ilaris buvo skirta visiems, 243 SKSPS sirgusiems pacientams (85 vaikams nuo ≥ 2 iki ≤ 17 metų ir 158 suaugusiesiems ≥ 18 metų) (kanakinumabo vartojimo laiko vidurkis buvo 3,8 metų). Kanakinumabo saugumo savybės nustatytos remiantis ilgalaikio gydymo duomenimis, kurie atitiko gautus intervencinių klinikinių tyrimų metu pacientų, sirgusių SKSPS.

Vaikų populiacija

Intervencinių tyrimų metu kanakinumabo buvo skirta 80 SKSPS sirgusių vaikų ir paauglių (2-17 metų). Nenustatyta kliniškai reikšmingų kanakinumabo saugumo savybių ir toleravimo (įskaitant bendro infekcijos epizodų dažnio ir sunkumo) skirtumų vaikų populiacijoje, lyginant su bendrąja SKSPS sirgusių pacientų populiacija (kurią sudarė suaugusieji, vaikai ir paaugliai, N=211). Infekcijų atvejai, apie kuriuos dažniausiai pranešta, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos.

Be to, 6 jaunesni kaip 2 metų vaikai buvo įtraukti į nedidelės apimties, atvirąjį klinikinį tyrimą. Nustatyta, kad kanakinumabo saugumo savybių pobūdis buvo panašus į nustatytąjį 2 metų ir vyresniems pacientams.

16 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu kanakinumabo buvo skirta 102 STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sirgusiems pacientams (2-17 metų). Nenustatyta kliniškai reikšmingų kanakinumabo saugumo savybių ir toleravimo skirtumų vaikų populiacijoje, lyginant su bendrąja pacientų populiacija.

Senyvi pacientai

≥ 65 metų pacientams reikšmingų vaistinio preparato saugumo savybių skirtumų nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą yra nedaug. Pradiniuose klinikiniuose tyrimuose, pacientams ir sveikiems savanoriams paskyrus didesnes kaip 10 mg/kg leisti į veną arba po oda dozes, ūminio toksiškumo įrodymų negauta.

Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamo poveikio požymių ir simptomų, ir, esant reikalui, nedelsiant reikia pradėti simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC08.

Veikimo mechanizmas

Kanakinumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas prieš žmogaus interleukiną-1 beta (IL-1 beta) (IgG1/κ izotipo). Kanakinumabas specifiskai jungiasi prie žmogaus IL-1 beta (afinitetas yra labai didelis) ir neutralizuoja biologinį žmogaus IL-1 beta aktyvumą, nes blokuoja jo sąveiką su IL-1 receptoriais, taip stabdydamas IL-1 beta-indukuoto geno aktyvinimą ir uždegimo mediatorių susidarymą.

Farmakodinaminis poveikis

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK

Klinikinių tyrimų metu SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergantiems pacientams, kuriems buvo nekontroliuojamas per didelio IL-1 beta kiekio susidarymas, pasireiškė greita reakcija ir ilgalaikis atsakas į gydymą kanakinumabu, t. y. laboratorinių tyrimų rodikliai, pvz., padidėjusi C-reaktyvio baltymo (CRB) ir serumo amiloido A (SAA) koncentracija, padidėjęs neutrofilų ir trombocitų kiekis bei leukocitozė, greitai sunormalėjo.

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

Suaugusiųjų Stilio liga ir sisteminis jaunatvinis idiopatinis artritas yra sunkios autoimuninės ligos, kurią sukelia įgimtas imuniteto sutrikimas ir dėl to padidėjęs uždegimą skatinančių citokinų kiekis (svarbiausias iš šių citokinų yra IL-1-beta).

Dažniausi SJIA ir AOSD požymiai yra karščiavimas, bėrimas, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, poliserozitas ir artritas. Gydant kanakinumabu daugeliui pacientų pasireiškė greitas ir ilgalaikis tiek su sąnariais susijusių, tiek sisteminių SJIA simptomų pagerėjimas, reikšmingai sumažėjo uždegimo apimtų sąnarių skaičius, greitai praėjo karščiavimas ir sumažėjo ūminės fazės mediatorių kiekis (žr. toliau „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“).

Podagrinis artritas

Podagrinio artrito priepuolį sukelia sąnariuose ir aplinkiniuose audiniuose esantys uratų (mononatrio urato monohidrato) kristalai, kurie per „NALP3 inflamatomų“ kompleksą skatina audiniuose esančius makrofagus išskirti IL-1 beta. Makrofaugų aktyvinimas ir dėl to padidėjęs IL-1 beta išsiskyrimas sukelia ūminę skausmingą uždegimu pasireiškiančią reakciją. Kiti natūralios imuninės sistemos aktyvintojai, pvz., endogeniniai varpo formos (angl. toll-like) receptorių agonistai, gali turėti įtakos transkripciniam IL-1 beta geno suaktyvinimui ir taip sukelti podagrinio artrito priepuolį. Po gydymo kanakinumabu uždegimo žymenų CRB ar SAA koncentracija greitai sumažėja, o pažeisto sąnario ūminio uždegimo požymiai ir simptomai (pvz., skausmas, patinimas, paraudimas) išnyksta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

SKSPS

Kanakinumabo veiksmingumas ir saugumas patvirtintas iš viso 211 suaugusiųjų ir vaikų populiacijos pacientų, kurie sirgo įvairaus sunkumo liga ir kuriems buvo skirtingų SKSPS fenotipų (įskaitant ŠŠAS ar ŠŠD, MWS, NPMUPL ar LKNOSS). Pagrindiniame klinikiniame tyrime dalyvavo tik tie pacientai, kuriems buvo patvirtinta NLRP3 geno mutacija.

I ir II fazės tyrimų metu, gydant kanakinumabu, poveikis prasidėjo greitai, simptomai išnyko ar kliniškai reikšmingai pagerėjo per vieną dieną po dozės suleidimo. Laboratoriniai parametrai, tokie kaip didelė CRB ir SAA koncentracija, didelis neutrofilų ir trombocitų kiekis, sunormalėjo greitai (per kelias dienas po kanakinumabo injekcijos).

Pagrindžiamasis tyrimas truko 48 savaites, buvo daugiacentris ir susidėjo iš trijų dalių: 8 savaičių atviro periodo (I dalis), 24 savaičių dvigubai koduoto placebo kontroliuoto nutraukimo periodo (II dalis) ir 16 savaičių atviro periodo (III dalis). Tyrimo tikslas buvo įvertinti SKSPS sergančių pacientų gydymo kanakinumabu (150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio kas 8 savaites) veiksmingumą, saugumą ir toleravimą.

- I dalis. Visiška klinikinė ir biologinių žymenų reakcija į kanakinumabą (ji apibrėžta kaip sudėtinis bendrasis gydytojo autouždegiminės ir odos ligos įvertinimas \leq minimalus ir CRB ar SAA rodmenys < 10 mg/l) pasireiškė 97% pacientų ir atsirado per 7 dienas nuo gydymo pradžios. Reikšmingas pagerėjimas nustatytas vertinant gydytojo nustatytą klinikinį autouždegiminės ligos aktyvumo įvertinimą: bendrąjį autouždegiminės ligos aktyvumo įvertinimą, odos ligos įvertinimą (dilgėlinės tipo odos išbėrimą), artralgią, mialgią, galvos skausmą ar migreną, konjunktyvitą, nuovargį ar bendrąjį negalavimą, kitų susijusių simptomų įvertinimą bei paciento atliktą simptomų įvertinimą.
- II dalis. Pagrindžiamojo tyrimo nutraukimo periodu pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems atsirado atkrytis ar paūmėjimas, dalis: ligos paūmėjimo neatsirado nė vienam (0%) atsitiktine tvarka į kanakinumabo grupę priskirtam pacientui bei 81% atsitiktine tvarka į placebo grupę priskirtam ligoniui.
- III dalis. Pacientams, kurie II dalies metu vartojo placebo ir kurių liga paūmėjo, pradėjus dalyvauti atvirame kanakinumabo vartojimo pratęsimе, vėl atsinaujino ir buvo palaikoma klinikinė bei serologinė reakcija.

2 lentelė Lentelėje pateikti apibendrinti veiksmingumo duomenys, gauti III fazės tyrimo pagrindžiamojo placebo kontroliuoto nutraukimo periodo (II dalis) metu

III fazės tyrimas, centrinis placebo kontroliuotas nutraukimo periodas (II dalis)			
	Kanakinumabas N=15 n(%)	Placebas N=16 n(%)	p- reikšmė
Pagrindinė vertinamoji baigtis (paūmėjimas)			
Pacientų, kuriems II dalyje pasireiškė ligos paūmėjimas, dalis	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Uždegimo žymenys*			
C reaktyvinis baltymas (mg/l)	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amiloidas A serume (mg/l)	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* vidutinis pokytis (mediana) nuo II dalies pradžios			

Atlikti du atviri, nekontroliuojamieji, ilgalaikiai, III fazės tyrimai. Vieno tyrimo metu buvo vertinamas kanakinumabo saugumas, toleravimas ir veiksmingumas pacientams, kuriems buvo SKSPS. Gydymo trukmė iš viso buvo nuo 6 mėnesių iki 2 metų. Kito atviro tyrimo metu buvo vertinamas kanakinumabo veiksmingumas ir saugumas japonų kilmės pacientams, kuriems buvo SKSPS, vaistinio preparato skiriant 24 savaites ir vėliau tyrimą tęsiant iki 48 savaičių. Pagrindinis tyrimų tikslas buvo nustatyti pacientų, kuriems po 24 savaičių nepasireiškė ligos atkrytis, dalį, įskaitant tuos pacientus, kuriems vaistinio preparato dozė buvo didinama.

Apibendrinta šių dviejų tyrimų veiksmingumo duomenų analizė parodė, kad 65,6% pacientų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas kanakinumabu, pasiektas visiškas atsakas vartojant 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozę, o vartojant bet kurią vaistinio preparato dozę visiškas atsakas pasiektas 85,2% pacientų. Tarp 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio (ar net didesnę) dozę vartojusių pacientų 43,8% jų pasiektas visiškas atsakas. Visiškas atsakas pasiektas mažesnei daliai pacientų nuo 2 metų iki < 4 metų (57,1%), lyginant su vyresniais vaikais, paaugliais ir suaugusiais. 89,3% pacientų, kuriems pasiektas visiškas atsakas, jis išliko ir ligos atkryčių nepasireiškė.

Vaistinio preparato vartojimo patirtis atskiriems pacientams, kuriems visiškai atsakas pasiektas vaistinio preparato dozę padidinus iki 600 mg (8 mg/kg kūno svorio) skiriant kas 8 savaites, leidžia teigti, kad didesnių dozių skyrimas gali būti naudingas tiems pacientams, kuriems nebuvo pasiektas visiškai atsakas arba visiškai atsakas neišliko skiriant rekomenduojamas dozes (150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio sveriantiems ≥ 15 kg, bet ≤ 40 kg). Didesnė dozė dažniau buvo skiriama pacientams nuo 2 metų iki < 4 metų bei tiems pacientams, kuriems buvo NPMUPL ar LKNOSS simptomų, palyginus su sirgusiais ŠSAS ar MWS.

6 metus trukęs stebėjimo registro tyrimas buvo atliktas, siekiant gauti duomenų apie ilgalaikį kanakinumabu gydymo saugumą ir veiksmingumą vaikams ir suaugusiems pacientams, sergantiems SKSPS įprastinės klinikinės praktikos metu. Tyrime dalyvavo 243 SKSPS sergantys pacientai (įskaitant 85 pacientus jaunesnius kaip 18 metų). Klinikinio tyrimo metu visų po pradinio vizito atliktų duomenų analizių metu daugiau kaip 90% pacientų ligos aktyvumas buvo įvertintas kaip „ligos nebuvimas“ arba „nesunki ar vidutinio sunkumo liga“, o visų po pradinio vizito atliktų duomenų analizių metu nustatytos vidutinės serologinių uždegimo žymenų (CRB ir SAA) reikšmės buvo normos ribose (< 10 mg/l). Nors maždaug 22% kanakinumabo vartojusių pacientų prireikė koreguoti vaistinio preparato dozę, tačiau tik nedidelei daliai pacientų (1,2%) kanakinumabo vartojimą reikėjo nutraukti nepasireiškus terapiniam poveikiui.

Vaikų populiacija

SKSPS sergančių pacientų gydymo kanakinumabu intervenciniuose tyrimuose iš viso dalyvavo 80 vaikų ir paauglių (2-17 metų), maždaug pusei jų dozė apskaičiuota mg/kg kūno svorio. Apskritai nenustatyta kliniškai reikšmingų kanakinumabo veiksmingumo, saugumo ir toleravimo savybių skirtumų vaikams ir paaugliams, lyginant su bendrąja SKSPS sergančiųjų populiacija. Daugumai vaikų ir paauglių pasiektas klinikinių simptomų ir objektyvių uždegimo žymenų (SAA ir CRB) pagerėjimas.

Atliktas 56 savaitių trukmės, atvirasis tyrimas, siekiant įvertinti kanakinumabo veiksmingumą, saugumą ir toleravimą SKSPS sergantiems ≤ 4 metų amžiaus vaikams. Buvo įvertinti septyniolikos pacientų (įskaitant 6 pacientus, kurie buvo jaunesni kaip 2 metų) duomenys, paskyrus pagal kūno svorį apskaičiuotas 2-8 mg/kg pradines vaistinio preparato dozes. Tyrimo metu taip pat buvo vertinamas kanakinumabo vartojimo poveikis antikūnų susidarymui paskiepijus įprastinėmis vaikams skiriamomis vakcinomis. Nebuvo nustatyta vaistinio preparato saugumo ar veiksmingumo skirtumų jaunesniems kaip 2 metų vaikams, lyginant su 2 metų ir vyresnių pacientų duomenimis. Visiems pacientams, kurie buvo paskiepyti negyvosiomis, įprastai vaikams skiriamomis vakcinomis (N = 7), susidarė apsauginiai antikūnų kiekiai.

STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK

Kanakinumabo veiksmingumas ir saugumas gydant STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergančius pacientus buvo įrodytas atlikus vieną pagrindžiamąjį, III fazės, 4 dalių tyrimą (N2301 tyrimą), kurį sudarė trys atskiros skirtingomis ligomis sirgusių pacientų kohortos.

- I dalis: kiekvienos atskiros ligos kohortos pacientai (2 metų ir vyresni) dalyvavo 12 savaičių trukmės tyrimo atrankos laikotarpyje, kurio metu pacientų būklė buvo įvertinta ligos paūmėjimo pradžios metu.
- II dalis: ligos paūmėjimo pradžioje pacientai buvo randomizuoti į 16 savaičių trukmės, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpį, kurio metu jiems buvo paskirta arba 150 mg (2 mg/kg kūno svorio \leq 40 kg svėrusiems pacientams) kanakinumabo dozė, arba placebo leidžiant po oda kas 4 savaites. $>$ 28 dienų, bet $<$ 2 metų amžiaus pacientams buvo leidžiama dalyvauti tyrime; jie iškart pateko į atvirąją II dalies tiriamąją šaką kaip nerandomizuoti pacientai (o jų duomenys nebuvo vertinami pagrindinės veiksmingumo analizės metu).
- III dalis: pacientai, kurie baigė 16 savaičių trukmės tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpį ir kuriems nustatytas atsakas į skirtą gydymą, buvo pakartotinai randomizuoti į 24 savaičių trukmės, dvigubai koduotą, gydymo nutraukimo laikotarpį, kurio metu jiems buvo skiriama arba kanakinumabo 150 mg (2 mg/kg kūno svorio \leq 40 kg svėrusiems pacientams) dozė, arba placebo leidžiant po oda kas 8 savaites.
- IV dalis: visi pacientai, kurie III tyrimo dalyje vartojo kanakinumabo, galėjo dalyvauti 72 savaičių trukmės atvirajame tęstinio gydymo laikotarpyje.

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 185 pacientai, kurie buvo 28 dienų amžiaus ar vyresni; o į II tyrimo dalį buvo randomizuotas iš viso 181 pacientas (2 metų ar vyresnis).

Pagrindinė atsitiktinių imčių tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpio (II tyrimo dalies) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kiekvienos kohortos pacientų dalis, kuriems nustatytas atsakas ir 15-ąją tyrimo dieną išnyko pradinis jų ligos paūmėjimas bei nepasireiškė naujų paūmėjimų likusiu 16 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu (tai buvo apibrėžiama kaip visiškas atsakas). Pradinio ligos paūmėjimo išnykimas buvo apibrėžiamas kaip Bendrojo gydytojo įvertinimo (angl. *Physician's Global Assessment – PGA*) skalėje nustatytas ligos aktyvumo balas $<$ 2 („minimali liga ar ligos nebuvimas“) ir CRB koncentracija normaliųjų reikšmių ribose (\leq 10 mg/l) arba sumažėjusi \geq 70% nuo pradinių reikšmių. Naujas paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip PGA skalės balas \geq 2 („nesunki, vidutinio sunkumo ar sunki liga“) ir CRB koncentracija \geq 30 mg/l. Visos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo analizuojamos remiantis 16-osios savaitės rezultatais (II dalies pabaigoje), ir tai buvo pacientų dalis, kuriems pasiektas PGA skalės balas $<$ 2, pacientų dalis, kuriems pasiekta serologinė remisija (apibrėžiama kaip CRB koncentracija \leq 10 mg/l), pacientų dalis, kuriems buvo normali SAA koncentracija (apibrėžiama kaip SAA \leq 10 mg/l).

Analizuojant pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį nustatyta, kad kanakinumabas buvo pranašesnis už placebo visose trijose ligų kohortose. Taip pat visose trijose kohortose nustatytas didesnis kanakinumabo veiksmingumas, lyginant su placebo, analizuojant antrines vertinamasias baigtis: PGA $<$ 2 ir CRB \leq 10 mg/l. Visose trijose kohortose didesnei daliai pacientų kanakinumabo vartojusiųjų grupėje 16-ąją savaitę nustatyta normali SAA koncentracija (\leq 10 mg/l), lyginant su placebo poveikiu, o statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas STNFRSPS sirgusiems pacientams (tyrimo rezultatai pateikiami toliau esančioje 3 lentelėje).

3 lentelė Lentelėje pateikti apibendrinti veiksmingumo duomenys, gauti III fazės tyrimo pagrindžiamoji, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuoto gydymo laikotarpio (II dalis) metu

III fazės tyrimo pagrindžiamasis, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotas gydymo laikotarpis (II dalis)			
	Kanakinumabas n/N (%)	Placebas n/N (%)	p reikšmė
Pagrindinė vertinamoji baigtis (ligos paūmėjimas) – pacientų dalis, kuriems 15-ąją tyrimo dieną išnyko pradinis jų ligos paūmėjimas bei nepasireiškė naujų paūmėjimų likusiu 16 savaičių trukmės gydymo laikotarpiu			
ŠVJK	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	< 0,0001*
HIDS/MKS	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
STNFRSPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Antrinės vertinamosios baigtys (ligos ir uždegiminiai žymenys)			
Bendrasis gydytojo įvertinimas < 2			
ŠVJK	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKS	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
STNFRSPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C reaktyvinis baltymas ≤ 10 mg/l			
ŠVJK	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	< 0,0001**
HIDS/MKS	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
STNFRSPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Serumo amiloidas A ≤ 10 mg/l			
ŠVJK	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKS	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
STNFRSPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n – pacientų, kuriems pasiektas atsakas, skaičius; N – pacientų, kurių duomenys įvertinti, skaičius. * Rodo statistiškai reikšmingą skirtumą (vienakryptė analizė) 0,025 patikimumo lygmeniu, remiantis tiksliojo Fisher testo rezultatais. ** Rodo statistiškai reikšmingą skirtumą (vienakryptė analizė) 0,025 patikimumo lygmeniu, remiantis logistinės regresinės analizės modeliu, kai kiekvienoje kohortoje tiriamosios grupės ir atitinkamai pradinės PGA, CRB ar SAA reikšmės buvo aiškinamieji kintamieji.			

Dozės didinimas

II tyrimo dalyje kanakinumabo vartojusiems pacientams, kuriems išliko ligos aktyvumas, buvo skirta papildoma 150 mg (arba 2 mg/kg kūno svorio ≤ 40 kg svėrusiems pacientams) dozė per pirmąjį mėnesį. Ši papildoma dozė galėjo būti skirta jau po 7 dienų nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo. Visiems pacientams, kuriems buvo padidinta dozė, ir toliau buvo skiriama didesnė 300 mg (arba 4 mg/kg kūno svorio ≤ 40 kg svėrusiems pacientams) dozė kas 4 savaites.

Atlikus žvalgomąją pagrindinės vertinamosios baigties analizę pastebėta, kad tiems pacientams, kuriems po pirmosios dozės vartojimo pasireiškė nepakankamas atsakas, per pirmąjį mėnesį padidinus dozę iki 300 mg (arba 4 mg/kg kūno svorio) dozės kas 4 savaites, labiau pagerėjo ligos paūmėjimo kontrolė, sumažėjo ligos aktyvumas ir normalizavosi CRB bei SAA koncentracijos.

Vaikų populiacija:

Į tyrimą buvo įtraukti du HIDS/MKS sirgę pacientai, kurie buvo > 28 dienų, bet < 2 metų amžiaus; šie pacientai nebuvo randomizuoti ir jiems abiems buvo paskirtas kanakinumabas. Vienam pacientui pradinis ligos paūmėjimas išnyko iki 15-osios tyrimo dienos po vienos 2 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozės vartojimo, tačiau po šios pirmosios dozės skyrimo pacientui gydymas buvo nutrauktas dėl pasireiškusių sunkių nepageidaujamų reiškinių (pancitopenijos ir kepenų nepakankamumo). Jau įtraukimo į tyrimą metu buvo žinoma apie šiam pacientui anksčiau pasireiškusią imuninę trombocitopeninę purpurą, o įtraukimo metu buvo nustatyta aktyvi medicininė būklė su sutrikusia kepenų funkcija. Antrajam pacientui buvo skirta pradinė 2 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozė ir papildoma 2 mg/kg kūno svorio dozė po 3 savaičių, vėliau dozė buvo padidinta ir nuo 5-osios savaitės iki II tyrimo dalies pabaigos pacientui buvo skiriama 4 mg/kg kūno svorio dozė

kas 4 savaites. Ligos paūmėjimas išnyko iki 5-osios savaitės, ir pacientui nepasireiškė naujų ligos paūmėjimų iki pat II tyrimo dalies pabaigos (16-osios savaitės).

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

SJIA

Kanakinumabo veiksmingumas vaistinio preparato skiriant aktyviu SJIA sergantiems pacientams gydyti buvo įvertintas atlikus du pagrindžiamuosius III fazės tyrimus (G2305 ir G2301). Į tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kurių amžius buvo nuo 2 metų iki < 20 metų (tyrimų pradžioje pacientų amžiaus vidurkis buvo 8,5 metų, o vidutinė ligos trukmė buvo 3,5 metų) bei kuriems buvo nustatyta aktyvi liga, apibūdinama kaip ≥ 2 sąnarius pažeidęs aktyvus artritas, karščiavimas ir padidėjęs CRB kiekis.

G2305 tyrimas

G2305 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, 4 savaičių trukmės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas trumpalaikis kanakinumabo veiksmingumas 84 pacientams; šiems pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriama vienkartinė 4 mg/kg kūno svorio (iki 300 mg) kanakinumabo dozė arba placebo. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo nustatyti pacientų, kuriems 15-ąją dieną pasiektas minimalus 30 % pagerėjimas pagal pediatriinį Amerikos reumatologų kolegijos (angl. *American College of Rheumatology – ACR*) atsako kriterijų, adaptuotą įtraukiant karščiavimo nebuvimą, dalį. Skiriant kanakinumabo nustatytas visų pediatriinio ACR atsako vertinimo balų pagerėjimas lyginant su placebo poveikiu 15-ąją ir 29-ąją dienomis (4 lentelė).

4 lentelė Pediatriinis ACR atsakas ir ligos būklė 15-ąją ir 29-ąją dienomis

	15-oji diena		29-oji diena	
	Kanakinumabas N=43	Placebas N=41	Kanakinumabas N=43	Placebas 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%
Neaktyvi liga	33%	0%	30%	0%
Tiriamųjų grupių skirtumai vertinant visų ACR atsakų balus buvo reikšmingi ($p \leq 0,0001$)				

Vertinant adaptuotos pediatriinio ACR atsako skalės komponentus, kurie apėmė sisteminius ir artrito požymius, gauti rezultatai buvo panašūs į visos ACR atsako vertinimo skalės rezultatus. 15-ąją dieną sąnarių, kuriuos buvo pažeidęs aktyvus artritas ir kurių judėjimo amplitudė buvo ribota, skaičiaus pokyčio nuo pradinės reikšmės mediana kanakinumabo vartojusiųjų grupėje (N=43) buvo, atitinkamai, -67% ir -73%, palyginus su pokyčio mediana 0% ir 0% placebo grupėje (N=41). Pacientų skausmo vertinimo balo (pagal 0-100 mm vizualinę analogijos skalę) pokyčio vidurkis 15-ąją dieną buvo -50,0 mm kanakinumabo vartojusiųjų grupėje (N=43), palyginus su pokyčiu +4,5 mm placebo grupėje (N=25). Skausmo vertinimo balo pokyčio vidurkis kanakinumabo vartojusiems pacientams išliko panašus ir 29-ąją dieną.

G2301 tyrimas

G2301 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, nutraukimo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas kanakinumabo poveikis ligos paūmėjimų profilaktikai. Tyrimą sudarė dvi dalys su dviem nepriklausomomis pagrindinėmis vertinamosiomis baigtimis (sėkmingas steroidų vartojimo nutraukimas ir laikas iki paūmėjimo pasireiškimo). Į I dalį (atliktą atviruoju būdu) buvo įtraukti 177 pacientai, kuriems buvo skirta 4 mg/kg kūno svorio (iki 300 mg) kanakinumabo dozė kas 4 savaites iki 32-osios savaitės. II dalyje (atliktoje dvigubai koduotu būdu) pacientams buvo skirta arba 4 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozė arba placebo kas 4 savaites kol pasireiškė 37 ligos paūmėjimo atvejai.

Kortikosteroidų dozės mažinimas

Iš visų 128 pacientų, kurie vartojo kortikosteroidų ir buvo įtraukti į I dalį, 92 pacientai pabandė mažinti kortikosteroidų dozę. Iš šių 92 pacientų, kurie pabandė mažinti kortikosteroidų dozę, penkiasdešimt septyniems (62%) tai pavyko sėkmingai padaryti, o 42 pacientai (46%) nutraukė kortikosteroidų vartojimą.

Laikas iki ligos paūmėjimo pasireiškimo

Pacientams, kurie kanakinumabo vartojo II tyrimo dalies metu, ligos paūmėjimų pasireiškimo rizika sumažėjo 64%, lyginant su placebo grupe (rizikos santykis 0,36; 95% PI: nuo 0,17 iki 0,75; $p = 0,0032$). Šešiasdešimt trims iš 100 pacientų, kurie dalyvavo II tyrimo dalyje placebo arba kanakinumabo grupėse, stebėjimo laikotarpiu (iki didžiausios 80 savaičių trukmės) ligos paūmėjimų nepasireiškė.

G2305 ir G2301 tyrimų su sveikata susijusios ir gyvenimo kokybės išėitys

Vartojant kanakinumabo nustatytas kliniškai reikšmingas pacientų fizinės būklės ir gyvenimo kokybės pagerėjimas. G2305 tyrimo metu Vaikų sveikatos įvertinimo klausimyno (angl. *Childhood Health Assessment Questionnaire*) reikšmių mažiausiųjų kvadratinių vidurkių pagerėjimas buvo 0,69 kanakinumabo vartojusiųjų grupėje, o tai rodo mažiausią kliniškai reikšmingą 3,6 karto skirtumą, lyginant su placebo grupe, kurioje nustatytas pagerėjimas 0,19 ($p = 0,0002$). G2301 tyrimo metu būklės pagerėjimo mediana nuo pradinių reikšmių iki I tyrimo dalies pabaigos buvo 0,88 (79%). G2305 tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas Vaiko sveikatos klausimyno-PF50 (angl. *Child Health Questionnaire-PF50*) įvertinimo balų pagerėjimas kanakinumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe (fizinės būklės įvertinimui $p = 0,0012$; psichosocialinės gerovės įvertinimui $p = 0,0017$).

Apibendrinta veiksmingumo analizė

Pirmųjų 12 savaičių kanakinumabo vartojimo G2305 ir G2301 tyrimų metu ir tęstinio tyrimo duomenys buvo apibendrinti siekiant įvertinti veiksmingo poveikio išlikimą. Šie duomenys parodė panašų būklės pagerėjimą nuo pradinių reikšmių iki 12-osios savaitės vertinant pagal adaptuotą pediatriinio ACR atsako skalę ir jos komponentus bei lyginant su placebo kontroliuojamojo tyrimo (G2305) duomenimis. 12-ąją savaitę adaptuoti pediatriiniai ACR30, 50, 70, 90 ir 100 atsakai buvo, atitinkamai, tokie: 70%, 69%, 61%, 49% ir 30%, o 28% pacientų buvo nustatyta neaktyvi liga (N=178).

Nors klinikinių tyrimų duomenų nepakanka, tačiau jie rodo, kad tiems pacientams, kuriems gydymas tocilizumabu ar anakinra buvo nepakankamai veiksmingas, gali pasireikšti atsakas vartojant kanakinumabo.

G2301E1 tyrimas

G2305 ir G2301 tyrimų metu nustatytas veiksmingas poveikis išliko ir atvirojo, ilgalaikio tęstinio tyrimo G2301E1 metu. Iš 270 šiame tyrime dalyvavusių SJIA sirgusių pacientų, 147 pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas kanakinumabu G2305 arba G2301 tyrimų metu (I kohorta), o 123 pacientams anksčiau kanakinumabo skirta nebuvo (II kohorta). I kohortos pacientams skirto gydymo trukmės mediana buvo 3,2 metų (iki 5,2 metų), o II kohortos pacientams skirto gydymo trukmės mediana buvo 1,8 metų (iki 2,8 metų). Šio tęstinio tyrimo metu visiems pacientams buvo skirta 4 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozė (iki didžiausios 300 mg dozės) kas 4 savaites. Abejose kohortose tiems pacientams, kuriems buvo nustatytas gerai kontroliuojamas atsakas (retrospektyviai apibrėžtas adaptuotas pediatriinis $ACR \geq 90$) ir kuriems neprisireikė kartu vartoti kortikosteroidų, buvo leidžiama kanakinumabo dozę sumažinti iki 2 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites (62 iš 270 pacientų; 23%)..

G2306 tyrimas

G2306 tyrimas buvo atviras tyrimas, kurio metu buvo vertinamas klinikinis poveikis mažinant kanakinumabo dozę (po 2 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites) arba ilginant intervalą tarp dozių (po 4 mg/kg kūno svorio kas 8 savaites) pacientams, sergantiems SJIA, kurie vartojo kanakinumabo po 4 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites. Septyniiasdešimt penki pacientai nuo 2 iki 22 metų amžiaus, kuriems vartojant kanakinumabo monoterapiją, neaktyvi ligos būklė išliko ne mažiau kaip 6 mėnesius

iš eilės (klinikinė remisija), įskaitant pacientus, kuriems neaktyvi ligos būklė išliko bent 4 savaites nutraukus kartu vartojamą kortikosteroidą ir (arba) metotreksatą, buvo įtraukti į tyrimą ir šiems pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriama kanakinumabo 2 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites (n = 38) arba kanakinumabo 4 mg/kg kūno svorio kas 8 savaites (n = 37). Po 24 savaičių 71% (27/38) pacientų, vartojusių sumažintą vaistinio preparato dozę (2 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites) ir 84% (31/37) pacientų, kuriems buvo skiriamas pailgintas dozavimo intervalas (4 mg/kg kūno svorio kas 8 savaites) neaktyvi ligos būklė išliko 6 mėnesius. Pacientams, esantiems klinikinėje remisijoje, kuriems toliau vaistinio preparato dozė buvo mažinama (1 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites) arba ilginamas intervalas tarp dozių (4 mg/kg kūno svorio kas 12 savaičių), atitinkamai 93% (26/28) ir 91% (30/33) jų neaktyvi ligos būklė išliko dar 6 mėnesius. Pacientams, kuriems neaktyvi ligos būklė išliko dar papildomus 6 mėnesius vartojant mažiausią vaistinio preparato dozavimo schemą, kanakinumabo vartojimą buvo galima nutraukti. Iš viso 33% (25/75) pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo arba sumažinta vaistinio preparato dozė, arba pailgintas dozavimo intervalas, galėjo nutraukti gydymą kanakinumabu ir jiems ligos būklė išliko neaktyvi 6 mėnesius. Nepageidaujamų reiškinų dažnis abejose tiriamosiose grupėse buvo panašus kaip ir nustatytasis pacientams, vartojusiems kanakinumabo 4 mg/kg kūno svorio kas 4 savaites.

AOSD

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu nustatytas 4 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozės (iki didžiausios 300 mg dozės), skirtos kas 4 savaites, veiksmingumas 36 AOSD sergantiems pacientams (22-70 metų) buvo panašus į nustatytąjį SJA sergantiems pacientams. Šio GDE01T tyrimo duomenimis, didesnei daliai pacientų (12/18, 66,7%) kanakinumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe (7/17, 41,2%), 12-ąją savaitę buvo nustatytas būklės pagerėjimas > 1,2 balo nuo pradinių reikšmių pagal Ligos aktyvumo balą 28 ir eritrocitų nusėdimo greitį (angl. *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate, DAS28-ESR*), tačiau tai nesiekė statistinio patikimumo (šansų santykis 2,86, skirtumas tarp tiriamųjų grupių [%] 25,49 [95% PI: 9,43; 55,80]). 4-ąją savaitę 7 iš 18 pacientų (38,9%) kanakinumabo vartojusiųjų grupėje jau buvo pasiekę ligos remisiją pagal DAS28-ESR, lyginant su 2 iš 17 pacientų (11,8%) placebo grupėje. Šie duomenys atitinka apibendrintus veiksmingumo analizės rezultatus, gautus 418 SJA sergančių pacientų ir rodančius, kad kanakinumabo veiksmingumas SJA sergančių pacientų nuo 16 iki < 20 metų pogrupyje (n = 34) yra panašus į veiksmingumo duomenis, nustatytus jaunesniems kaip 16 metų pacientams (n = 384).

Podagrinis artritas

Kanakinumabo veiksmingumas gydant ūminius podagrinio artrito priepuolius įrodytas dviejų daugiacentrių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, veikliuoju preparatu kontroliuojamų tyrimų metu. Šiuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems dažnai kartojosi podagrinio artrito priepuoliai (≥ 3 priepuoliai per paskutiniuosius 12 mėnesių) ir kurie negalėjo vartoti NVNU ar kolchicino (dėl kontraindikacijų, netoleravimo ar veiksmingumo stokos). Šie tyrimai truko 12 savaičių, po to buvo atliekamas 12 savaičių dvigubai koduotas pratęsimas. Iš viso 225 pacientai buvo gydomi po oda leidžiama 150 mg kanakinumabo doze, o 229 pacientai – į raumenis leidžiama 40 mg triamcinolono acetonido (TA) doze. Vaistinio preparato dozė buvo leidžiama tyrimo pradžioje bei pasireiškus naujam priepuoliui. Per paskutiniuosius 12 mėnesių pacientams pasireiškusiu podagrinio artrito priepuolių skaičiaus vidurkis buvo 6,5. Daugiau kaip 85% pacientų sirgo gretutinėmis ligomis, įskaitant hipertenziją (60%), diabetą (15%), išeminę širdies ligą (12%) ir 3-iosios ar sunkesnės stadijos lėtinę inkstų ligą (25%). Maždaug trečdaliui į tyrimus įtrauktų pacientų (76 [33,8%] kanakinumabo vartojusiems pacientams ir 84 [36,7%] triamcinolono acetonido grupės pacientams) buvo dokumentuota, kad jie negalėjo vartoti tiek NVNU, tiek kolchicino (netoleravo šių vaistinių preparatų, jų nebuvo galima vartoti ar jie buvo neveiksmingi). Tyrimų pradžioje 42% pacientų nurodė, kad jie vartoja UKMP.

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo: (i) podagrinio artrito sukkelto skausmo intensyvumas (pagal vizualinę analogijos skalę, VAS) po dozės pavartojimo praėjus 72 valandoms ir (ii) laikas iki pirmojo naujo podagrinio artrito priepuolio.

Vertinant bendrąją tyrimo populiaciją nustatyta, kad skausmo intensyvumas po 72 val. buvo statistiškai reikšmingai mažesnis po 150 mg kanakinumabo dozės pavartojimo, palyginti su triamcinolono acetono poveikiu. Kanakinumabo vartojusiems pacientams taip pat sumažėjo kito podagrinio artrito priepuolio pasireiškimo rizika (žr. 5 lentelę).

Veiksmingumo rezultatai, gauti išanalizavus tik pacientų pogrupio, kurie negalėjo vartoti NVNU ir kolchicino bei kurie vartojo UKMP arba gydymas UKMP buvo nesėkmingas ar kontraindikuotinas (N=101), duomenis, atitiko visos tyrimo populiacijos duomenis, t.y., nustatytas statistiškai reikšmingas skausmo intensyvumo praėjus 72 valandoms skirtumas (-10,2 mm, p = 0,0208) ir kitų podagrinio artrito priepuolių pasireiškimo rizikos sumažėjimas (Rizikos santykis 0,39, p = 0,0047 po 24 savaitių), lyginant su triamcinolono acetono vartojusių grupę.

Veiksmingumo rezultatai, gauti išanalizavus dar siauresnio pacientų pogrupio, kurie tęsė UKMP vartojimą, duomenis (N=62), pateikti 5 lentelėje. UKMP vartojusiems pacientams, kurie negalėjo vartoti NVNU ir kolchicino, paskyrus gydymą kanakinumabu sumažėjo skausmas ir kitų podagrinio artrito priepuolių pasireiškimo rizika, nors lyginant su triamcinolono acetono vartojusių grupę nustatyti gydymo rezultatų skirtumai buvo mažiau ryškūs nei analizuojant bendrąją tyrimo populiaciją.

5 lentelė Veiksmingumo duomenys, gauti analizuojant bendrąją tyrimo populiaciją ir pacientų, kurie vartojo UKMP bei kurie negalėjo vartoti NVNU ir kolchicino, pogrupį

Veiksmingumo baigtys	Bendroji tyrimo populiacija; N=454	Negalintys vartoti ir NVNU, ir kolchicino bet vartojantys UKMP pacientai N=62
Podagrinio artrito priepuolių gydymas, vertinant skausmo intensyvumą (VAS) po 72 val.		
Apskaičiuotas mažiausio kvadratinio vidurkio skirtumas lyginant su triamcinolono acetono grupę	-10,7	-3,8
PI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p reikšmė, viapusė	p < 0,0001*	p = 0,2798
Kitų podagrinio artrito priepuolių pasireiškimo rizikos sumažėjimas, vertinant laiką iki pirmojo naujo priepuolio (per 24 savaites)		
Rizikos santykis lyginant su triamcinolono acetono grupę	0,44	0,71
PI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p reikšmė, viapusė	p < 0,0001*	p = 0,2337
* Rodo reikšmingą p reikšmę ≤ 0,025		

Tyrimo saugumo duomenys rodo, kad kanakinumabo vartojusiems pacientams pasireiškė daugiau nepageidaujamų reiškinių nei vartojusiems triamcinolono acetono, t.y., per 24 savaites atitinkamai 66% ir 53% pacientų pasireiškė bet kokių nepageidaujamų reiškinių, o 20% ir 10% pacientų pasireiškė su infekcijomis susijusių nepageidaujamų reiškinių.

Senyvi žmonės

Apskritai, senyvų (≥ 65 metų) žmonių gydymo kanakinumabu veiksmingumas, saugumas ir toleravimas buvo panašūs į atitinkamus < 65 metų pacientų gydymo metu gautus duomenis.

Uratų koncentraciją mažinančių preparatų (UKMP) vartojantys pacientai

Klinikinių tyrimų metu kanakinumabo buvo saugiai vartojama kartu su UKMP. Vertinant bendrąją tyrimo populiaciją nustatyta, kad UKMP vartojusių pacientų grupėje gydymo rezultatų (tiek skausmo, tiek kitų podagrinio artrito priepuolių pasireiškimo rizikos sumažėjimo) skirtumai buvo mažiau ryškūs nei UKMP nevartojusių grupėje.

Imunogeniškas

Antikūnų prieš kanakinumą nustatyta atitinkamai maždaug 1,5%, 3% ir 2% kanakinumabo vartojusių pacientų, kuriems buvo SKSPS, SJIA ir podagrinis artritas. Neutralizuojančių antikūnų nebuvo nustatyta. Nepastebėta aiškios koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo.

Antikūnų prieš kanakinumą nebuvo nustatyta STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sirgusiems pacientams, kuriems 16 savaičių trukmės gydymo metu buvo skiriamos 150 mg ir 300 mg vaistinio preparato dozės.

Vaikų populiacija

Registruotojas užbaigė keturis kanakinumabo Pediatrinį tyrimų planus (atitinkamai SKSPS, SJIA, ŠVJK – HIDS/MKS ir STNFRSPS sergantiems pacientams). Ši informacija apie vaistinį preparatą buvo atnaujinta įtraukiant kanakinumabo tyrimų vaikų populiacijoje rezultatus.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti kanakinumabo tyrimų su visais vaikų, sergančių podagriniu artritu, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

SKSPS

Absorbcija

Didžiausia kanakinumabo koncentracija serume (C_{max}) atsiranda po maždaug 7 dienų po vienkartinės 150 mg dozės suleidimo SKSPS sergantiems pacientams po oda. Vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 26 dienos. Vidutiniai C_{max} ir AUC_{inf} rodmenys po vienkartinės 150 mg dozės suleidimo po oda tipiniam 70 kg sveriančiam suaugusiam SKSPS sergančiam pacientui buvo 15,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ir 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$. Absoliutus biologinis po oda suleisto kanakinumabo prieinamumas yra 66%. Ekspozicijos rodikliai (pvz., AUC ir C_{max}) didėjo proporcingai dozei skiriant nuo 0,30 iki 10,0 mg/kg kūno svorio dozes intraveninės infuzijos būdu arba nuo 150 iki 600 mg dozes injekcijų po oda būdu. Numanomi ekspozicijos ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) po 150 mg dozės suleidimo po oda (arba atitinkamai 2 mg/kg) kas 8 savaites, nusistovėjus pusiausvyrinei vaistinio preparato apykaitai, rodikliai buvo šiek tiek didesni sveriantiesiems 40-70 kg (6,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 24,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$), lyginant su < 40 kg (4,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 19,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) ir > 70 kg (4,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 17,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$) sveriančiais pacientais. Tikėtinas kaupimosi santykis, kai 6 mėnesius kanakinumabo buvo skiriama po oda po 150 mg dozę kas 8 savaites, buvo 1,3 karto.

Pasiskirstymas

Kanakinumabas jungiasi prie serumo IL-1 beta. Kanakinumabo pasiskirstymo tūris (V_{ss}) svyravo priklausomai nuo kūno svorio. Nustatyta, kad 70 kg sveriančiam SKSPS sergančiam pacientui pasiskirstymo tūris buvo 6,2 l.

Eliminacija

Tariamasis kanakinumabo klirensas (CL/F) didėja didėjant kūno svoriui. Nustatyta, kad šis rodiklis 70 kg sveriančiam SKSPS sergančiam pacientui buvo 0,17 l per parą, o 33 kg sveriančiam SJIA sergančiam pacientui – 0,11 l per parą. Atsižvelgus į kūno svorio skirtumus, kliniškai reikšmingų kanakinumabo farmakokinetinių savybių skirtumų SKSPS ir SJIA sergantiems pacientams nenustatyta.

Duomenų, kad kartotinai vartojamo kanakinumabo klirensas didėtų ar atsirastų nuo laiko priklausomų farmakokinetinių savybių pokyčių, negauta. Dozę koregavus pagal kūno svorį, nuo lyties ar amžiaus priklausomų farmakokinetinių savybių skirtumų nepastebėta.

STNFRSPS, HIDS/MKS ir ŠVJK

Biologinis vaistinio preparato prieinamumas STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergantiems pacientams atskirai nebuvo įvertintas. Tariamasis klirensas (CL/F) STNFRSPS, HIDS/MKD ir ŠVJK sergančiųjų populiacijoje, kai pacientų kūno svoris yra 55 kg (0,14 l per parą), buvo panašus į nustatytą klirensą SKSPS sergančiųjų populiacijoje, kai pacientų kūno svoris buvo 70 kg (0,17 l per parą). Tariamasis pasiskirstymo tūris (V/F) buvo 4,96 l, kai kūno svoris buvo 55 kg.

Po oda skiriant kartotines vaistinio preparato 150 mg dozes kas 4 savaites nustatyta, kad 16-ąją savaitę mažiausioji kanakinumabo koncentracija (C_{min}) buvo $15,4 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$. Apskaičiuotasis pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos rodiklis AUC_{tau} buvo $636,7 \pm 260,2$ $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$.

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

Biologinis vaistinio preparato prieinamumas SJIA sergantiems pacientams atskirai nebuvo nustatytas. Tariamasis kilogramui kūno svorio apskaičiuotasis klirensas (CL/F kilogramui) SJIA ir SKSPS sergantiems pacientams buvo panašus (0,004 l per parą kilogramui). Tariamasis kilogramui kūno svorio apskaičiuotasis pasiskirstymo tūris (V/F kilogramui) buvo 0,14 l/kg. Turimi negausūs farmakokinetikos (FK) duomenys AOSD sergantiems pacientams rodo, kad kanakinumabo FK savybės yra panašios į nustatytąsias sergančiųjų SJIA ir kitose pacientų populiacijose.

Kartotinai paskyrus 4 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozę kas 4 savaites, SJIA sergantiems pacientams kanakinumabo kaupimosi santykis buvo 1,6 karto. Vaistinio preparato pusiausvyrinė apykaita pasiekta po 110 dienų. Apskaičiuotų duomenų $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ ir AUC_{ss4w} vidurkis (\pm SN) atitinkamai buvo $14,7 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9$ $\mu\text{g/ml}$ ir $696,1 \pm 326,5$ $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$.

Kiekvienoje amžiaus (t.y., 2-3, 4-5, 6-11 ir 12-19 metų) grupėje AUC_{ss4w} rodikliai buvo atitinkamai 692, 615, 707 ir 742 $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$. Duomenis stratifikavus pagal kūno svorį nustatyta, kad mažesnės (30-40%) ekspozicijos $C_{min,ss}$ (11,4 prieš 19 $\mu\text{g/ml}$) ir AUC_{ss} (594 prieš 880 $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$) medianos atitinkamai stebėtos mažesnio kūno svorio grupėje (≤ 40 kg) lyginant su didesnio kūno svorio grupe (> 40 kg).

Remiantis farmakokinetine populiacijos modeliavimo analize, kanakinumabo farmakokinetika tarp jaunų suaugusių pacientų nuo 16 iki 20 metų, sergančių SJIA, buvo panaši į pacientų, jaunesnių kaip 16 metų amžiaus. Prognozuojamos kanakinumabo ekspozicijos, susidarius pusiausvyrinės koncentracijoms, vartojant 4 mg/kg kūno svorio (ne didesnę kaip 300 mg) dozę vyresniems nei 20 metų pacientams buvo panašios į jaunesnių kaip 20 metų pacientų, sergančių SJIA.

Podagriniu artritu sergantys pacientai

Biologinis prieinamumas podagriniu artritu sergančių pacientų organizme atskirai nustatinėjamas nebuvo. Tariamasis kilogramui kūno svorio apskaičiuotas klirensas (CL/F/kg) podagriniu artritu ir SKSPS sergančių pacientų populiacijose buvo panašus (0,004 l/d/kg kūno svorio). Vidutinė ekspozicija tipinio 93 kg sveriančio podagriniu artritu sergančio paciento organizme po vienkartinės 150 mg dozės injekcijos po oda (C_{max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ ir AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$) buvo mažesnė nei tipinio 70 kg sveriančio SKSPS sergančio paciento organizme (15,9 $\mu\text{g/ml}$ ir 708 $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$). Tai atitinka nustatytą su kūno svorio didėjimu susijusį CL/F didėjimą.

Tikėtinas kaupimosi santykis buvo 1,1 karto, kai kas 12 savaičių po oda buvo leidžiama po 150 mg kanakinumabo dozė.

Vaikų populiacija

Suleidus vienkartinę kanakinumabo dozę (150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio) po oda 4 metų ir vyresniems vaikams bei paaugliams, didžiausia koncentracija serume atsirasdavo po 2-7 dienų (T_{max}). Galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 22,9-25,7 dienos, farmakokinetinės savybės buvo panašios į suaugusių žmonių. Remiantis populiacijos farmakokinetikos modelio analizės duomenimis nustatyta, kad kanakinumabo farmakokinetinės savybės vaikams nuo 2 metų iki < 4 metų amžiaus yra panašios į šias savybes 4 metų ir vyresniems pacientams. Nustatyta, kad vaistinio preparato suleidus po oda absorbcija mažėjo priklausomai nuo amžiaus, ir jaunesniems pacientams ji buvo greičiausia. Atitinkamai T_{max} buvo trumpesnis (3,6 dienos) jaunesniems (2-3 metų) SJIA sergantiems pacientams lyginant su vyresniais SJIA sergančiais pacientais (12-19 metų; T_{max} 6 dienos). Biologinis vaistinio preparato prieinamumas (AUC_{ss}) nesikeitė.

Papildoma farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad kanakinumabo farmakokinetikos rodikliai šešių SKSPS sergančių jaunesnių kaip 2 metų vaikų organizmuose yra panašūs į nustatytuosius farmakokinetikos rodiklius 2-4 metų pacientams. Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliavimo analize, tikėtinos ekspozicijos po 2 mg/kg kūno svorio dozės vartojimo buvo panašios visose SKSPS sergančių vaikų amžiaus grupėse, bet buvo maždaug 40 % mažesnės labai mažo kūno svorio pacientų tarpe (pvz., 10 kg), lyginant su ekspozicija suaugusiems pacientams (skiriant 150 mg dozę). Tai atitiko didesnę ekspoziciją, pastebėtą didesnio kūno svorio pacientų, sergančių SKSPS, grupėse.

STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK sergantiems pacientams po oda skiriant 2 mg/kg kūno svorio kanakinumabo dozę kas 4 savaites, ekspozicijos rodikliai (mažiausiosios koncentracijos) buvo panašūs visose amžiaus grupėse nuo 2 metų iki < 20 metų.

SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK ir SJIA sergantiems vaikams vaistinio preparato farmakokinetinės savybės yra panašios.

Senyvi žmonės

Lyginant senyvų bei suaugusių < 65 metų pacientų duomenis, farmakokinetinių rodiklių, susijusių su klirensu ar pasiskirstymo tūriu, pokyčių nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kryžminio reaktyvumo, kartotinių dozių toksiškumo, imunotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Oficialių kanakinumabo kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Mikrobiologiniu požiūriu pirmą kartą atidarytas preparatas turi būti vartojamas nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Injekcinis tirpalas yra I tipo stiklo flakone, uždarytame chlorobutilo guma laminuotu kamščiu ir lengvai nuimamu aliuminio dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ilaris 150 mg/ml injekcinis tirpalas tiekiamas vienkartinuose flakonuose individualiam vartojimui.

Vartojimo nurodymai

Prieš leisdami vaistinį preparatą, leiskite flakonui sušilti iki kambario temperatūros. Tirpalas turi būti be matomų dalelių, skaidrus ar šiek tiek opalinis. Tirpalas turi būti bespalvis arba gali būti švelniai rusvai gelsvo atspalvio. Naudojant 18 G ar 21 G x 2 colių dydžio adatą (arba panašią rinkoje esančią adatą) ir 1 ml tūrio švirkštą, reikia atsargiai išsiurbti reikiamą tirpalo tūrį, kuris priklauso nuo dozės. Išsiurbus reikiamą tirpalo tūrį, nuimkite nuo švirkšto ir uždenkite dangteliu tirpalo išsiurbimui naudotą adatą, o prie švirkšto prijunkite 27 G x 0,5 colio (arba panašią rinkoje esančią) adatą ir nedelsdami suvirkškite tirpalą po oda.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/09/564/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. spalio 23 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. birželio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VAROJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką, visi gydytojai, kurie išrašys (gydys) Ilaris, bus aprūpinti mokomuoju paketu, kuriame yra:

- preparato charakteristikų santrauka;
- paciento priminimo kortelė.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIENETINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ilaris 150 mg milteliai injekciniam tirpalui
canakinumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 150 mg kanakinumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Be to, sudėtyje yra sacharozės, histidino, histidino hidroklorido monohidrato, polisorbato 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Flakono turinį vartoti vienai injekcijai.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Paruoštą tirpalą tinkamiausia vartoti iš karto, tačiau jį dar galima suvartoti per 24 valandas, jei tirpalas laikomas šaldytuve.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/564/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ilaris 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGIADOŽĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ RĖMELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ilaris 150 mg milteliai injekciniam tirpalui
canakinumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 150 mg kanakinumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Be to, sudėtyje yra sacharozės, histidino, histidino hidrochlorido monohidrato, polisorbato 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

Daugiadozė pakuotė: 4 (4x1) flakonai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Flakono turinį vartoti vienai injekcijai.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštą tirpalą tinkamiausia vartoti iš karto, tačiau jį dar galima suvartoti per 24 valandas, jei tirpalas laikomas šaldytuve.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/564/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ilaris 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGIADOŽĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO RĖMELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ilaris 150 mg milteliai injekciniam tirpalui
canakinumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 150 mg kanakinumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Be to, sudėtyje yra sacharozės, histidino, histidino hidrochlorido monohidrato, polisorbato 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas. Daugiadožės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Flakono turinį vartoti vienai injekcijai.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštą tirpalą tinkamiausia vartoti iš karto, tačiau jį dar galima suvartoti per 24 valandas, jei tirpalas laikomas šaldytuve.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/564/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ilaris 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ilaris 150 mg milteliai injekciniam tirpalui
canakinumabum
s.c. paruoštą tirpalą

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

150 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENETINĖS DOZĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ilaris 150 mg/ml injekcinis tirpalas
canakinumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 150 mg kanakinumabo 1 ml tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Be to, sudėtyje yra manitolio, histidino, histidino hidrochlorido monohidrato, polisorbato 80, injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Pirmą kartą atidarius suvartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti flakoną gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/564/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ilaris 150 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ilaris 150 mg/ml injekcija
canakinumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ilaris 150 mg milteliai injekciniam tirpalui kanakinumabas (*canakinumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ilaris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ilaris
3. Kaip vartoti Ilaris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ilaris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ilaris ir kam jis vartojamas

Kas yra Ilaris

Ilaris sudėtyje yra veikliosios medžiagos monokloninio antikūno kanakinumabo, kuris priklauso interleukino inhibitoriais vadinamų vaistų grupei. Vaistas organizme slopina interleukinu-1 beta (IL-1 beta) vadinamos medžiagos aktyvumą, kurios kiekis padidėja sergant uždegiminėmis ligomis.

Kam Ilaris vartojamas

Ilaris vartojamas toliau išvardytų uždegiminių ligų gydymui:

- Periodinio karščiavimo sindromai:
 - su kriopirinu susiję periodiniai sindromai (SKSPS),
 - su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriais susiję periodiniai sindromai (STNFRSPS),
 - hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS) ar mevalonato kinazės stoka (MKS),
 - Šeiminė Viduržemio jūros karštligė (ŠVJK).
- Stilio liga, įskaitant suaugusiųjų Stilio ligą (AOSD) ir Sistemines jaunatvinis idiopatinis artritas (SJIA).
- Podagrinis artritas.

Daugiau informacijos apie kiekvieną iš šių ligų pateikiama toliau.

Periodinio karščiavimo sindromai

Ilaris vartojamas suaugusiems, paaugliams ir 2 metų bei vyresniems vaikams gydyti toliau išvardytas ligas:

- Su kriopirinu susijusius periodinius sindromus (SKSPS) – tai yra autouždegiminių ligų grupė, kuriai priklauso:
 - Muckle-Wells sindromas (MWS);
 - naujagimiams prasidedanti multisisteminė uždegimu pasireiškianti liga (NPMUPL) ar lėtinis kūdikių neurologinis, odos ir sąnarių sindromas (LKNOSS);
 - sunkios šeiminio šalčio autouždegiminio sindromo (ŠŠAS) arba šeiminės šalčio dilgėlinės (ŠŠD) formos, jei yra ir kitokių požymių bei simptomų, nei šalčio sukeltas dilgėlinės tipo odos išbėrimas.
- Su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriais susijusius periodinius sindromus (STNFRSPS).
- Hiperimunoglobulino D sindromą (HIDS), dar vadinamą mevalonato kinazės stoka (MKS).
- Šeiminę Viduržemio jūros karštligę (ŠVJK): Ilaris vartojamas ŠVJK gydyti. Jei reikia, Ilaris gali būti skiriamas kartu su kolchicinu.

Pacientų, sergančių periodinio karščiavimo sindromais (SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK), organizme susidaro per daug IL-1 beta. Tai gali sukelti karščiavimą, galvos skausmą, nuovargį, odos bėrimą, sąnarių ir raumenų skausmą. Blokuodamas IL-1 beta aktyvumą, Ilaris gali palengvinti šiuos simptomus.

Stilio liga

Ilaris vartojamas aktyvia Stilio liga, įskaitant suaugusiųjų Stilio liga (AOSD), sergantiems suaugusiems, paaugliams ir vaikams bei 2 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatinu artritu (SJIA), gydyti, kai kitoks gydymas buvo nepakankamai veiksmingas. Pacientams galima vartoti vien Ilaris arba jo kartu su metotreksatu.

Stilio liga, įskaitant SJIA ir AOSD, yra uždegiminė liga, kuri gali sukelti vieno ar daugiau sąnarių skausmą, patinimą ir uždegimą, taip pat bėrimą ir karščiavimą. Sergant Stilio liga svarbų vaidmenų atlieka IL-1 beta vadinamas uždegiminius procesus skatinantis baltymas. Ilaris blokuoja IL-1 beta aktyvumą ir tokiu būdu gali palengvinti Stilio ligos požymius ir simptomus.

Podagrinis artritas

Ilaris vartojamas dažnai pasikartojančių podagrinio artrito priepuolių simptomams gydyti suaugusiems žmonėms, jei kitokio gydymo sukeltas poveikis nėra pakankamas.

Podagrinių artritą sukelia uratų kristalų susidarymas. Šie kristalai labai padidina IL-1 beta susidarymą, todėl staiga atsiranda stiprus sąnario skausmas, paraudimas, karštumas ir patinimas (pasireiškia podagrinio artrito priepuolis). Blokuodamas IL-1 beta aktyvumą, Ilaris gali palengvinti šiuos simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ilaris

Ilaris vartoti negalima:

- jeigu yra alergija kanakinumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate arba įtariate, kad sergate aktyvia ir sunkia infekcine liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Ilaris, jeigu Jums tinka bent viena iš šių būklių:

- sergate infekcine liga, yra buvusi pasikartojanti infekcinė liga arba yra būklė (pavyzdžiui, nustatytas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius), dėl kurios didėja tikimybė susirgti infekcine liga;
- sergate arba sirgote tuberkulioze arba turėjote tiesioginį kontaktą su žmogumi, kuriam yra aktyvi tuberkuliozės infekcija. Gydytojas gali specifiniais testais patikrinti, ar nesergate tuberkulioze;
- pasireiškia kepenų sutrikimo požymių, pavyzdžiui, odos ir akių pageltimas, pykinimas, apetito netekimas, tamsus šlapimas ir šviesios išmatos;
- Jums reikalinga kokia nors vakcinacija. Jums rekomenduojama vengti skiepavimo tam tikromis vakcinomis (vadinamomis gyvosiomis vakcinomis), kol esate gydomas Ilaris (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Ilaris“).

Stilio liga

- Stilio liga sergantiems pacientams gali išsivystyti makrofagų aktyvavimo sindromu (MAS) vadinama būklė, kuri gali kelti pavojų gyvybei. Gydytojas stebės Jūsų būklę dėl galimų MAS skatinančių veiksnių pasireiškimo, įskaitant infekcijas ir Stilio ligos suaktyvėjimo (ligos paūmėjimo) požymius.

Vaikams ir paaugliams

- **SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK ir SJIA:** Ilaris galima vartoti 2 metų ir vyresniems vaikams.
- **Podagrinis artritas:** Ilaris nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Ilaris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

- Gyvoji vakcina: gydymo Ilaris laikotarpiu Jums rekomenduojama vengti skiepytis tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis vakcinomis. Gydytojas gali norėti patikrinti Jūsų vakcinavimo istoriją ir atlikti vakcinacijas, kurias Jūs praleidote, prieš gydymo Ilaris pradžią. Jeigu, pradėjus gydymą Ilaris, Jus būtina paskiepyti gyvąja vakcina, aptarkite tai su savo gydytoju. Gyvoji vakcina paprastai turėtų būti skiriama praėjus 3 mėnesiams nuo paskutiniosios Ilaris injekcijos ir likus bent 3 mėnesiams iki kitos injekcijos.
- Vaistų, vadinamų tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais (pvz., etanercepto, adalimumabo ar infliksimabo), kuriais daugiausia gydomos reumatinės ir autoimuninės ligos, vartoti su Ilaris negalima, kadangi gali didėti infekcijos atsiradimo rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Moterims patariama nepastoti ir būtina naudoti tinkamą kontracepcijos priemonę gydimosi Ilaris metu ir dar mažiausiai 3 mėnesius po paskutiniosios Ilaris dozės vartojimo. Jei esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti, svarbu pasakyti gydytojui. Jis aptars su Jumis galimą Ilaris vartojimo nėštumo laikotarpiu riziką.
- Jei vartojote kanakinumabo kai buvote nėščia, pasakykite apie tai vaikų gydytojui ar slaugytojui prieš Jūsų kūdikiui skiriant bet kokius skiepus. Jūsų kūdikis neturėtų gauti gyvų vakcinų, kol praeis bent 16 savaičių po to, kai pavartojote paskutinę kanakinumabo dozę iki gimdymo.
- Ar Ilaris patenka į moters pieną, nežinoma. Gydytojas aptars su Jumis galimą Ilaris vartojimo riziką prieš pradėdant žindymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo Ilaris metu gali pasireikšti sukimosi pojūtis (svaigulys ar galvos sukimasis) ar didelis nuovargis (astenija). Tai gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti įrankius ar mechanizmus. Jei jaučiate galvos sukimąsi ar nuovargį, nevairuokite ir nevaldykite jokių įrenginių ar mechanizmų, kol vėl nepasijusite gerai.

3. Kaip vartoti Ilaris

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Prieš Jums pradėdant vartoti arba Jums paskiriant Ilaris, informuokite gydytoją apie savo būklę ir visus patiriamus simptomus (žr. 2 skyrių). Gydytojas gali nuspręsti atidėti ar laikinai nutraukti Jūsų gydymą, tačiau tik tuomet, jei tai bus būtina.

Ilaris skirtas leisti po oda. Tai reiškia, kad naudojant trumpą adatą vaisto bus suleista į riebalinį audinį po oda.

Jeigu sergate podagriniu artritu, Jūsų gydymą prižiūrės specifinių žinių turintis specialistas. Ilaris injekuoti gali tik sveikatos priežiūros specialistas.

Jeigu sergate SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK arba Stilio liga (AOSD ar SJIA), tinkamai apmokyti Jūs galite Ilaris susileisti patys arba Jums vaisto gali suleisti Jūsų globėjas.

Kiek Ilaris vartoti

Su kriopirinu susiję periodiniai sindromai (SKSPS)

Rekomenduojama pradinė Ilaris dozė yra:

- *Suaugusiesiems ir 4 metų bei vyresniems vaikams*
 - 150 mg tiems pacientams, kurie sveria daugiau kaip 40 kg
 - 2 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria tarp 15 kg ir 40 kg
 - 4 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria tarp 7,5 kg ir mažiau kaip 15 kg.
- *2 metų ar 3 metų amžiaus vaikams*
 - 4 mg/kg kūno svorio tiems pacientams, kurie sveria 7,5 kg ir daugiau.

Leidžiama viena Ilaris dozė kas 8 savaites.

- Jei Jūs pakankamai gerai nereaguosite į gydymą po 7 dienų, gydytojas gali Jums paskirti kitą 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozę.
- Jeigu Jūs pakankamai gerai reaguosite į antrąją dozę, toliau gydymas bus tęsiamas didesne 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozė kas 8 savaites.
- Jei Jūs pakankamai gerai nereaguosite į antrąją dozę, gydytojas gali Jums paskirti trečiąją Ilaris 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozę.
- Jeigu Jūs pakankamai gerai reaguosite į trečiąją dozę, gydymas bus tęsiamas skiriant po 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites.

Vaikams, kuriems buvo skirta 4 mg/kg kūno svorio pradinė dozė ir kuriems po 7 dienų negautas pakankamai geras atsakas, gydytojas gali paskirti antrąją 4 mg/kg kūno svorio dozę. Jei vaiko atsakas į gydymą šia kartotinė dozė bus pakankamai geras, gydymas gali būti tęsiamas skiriant po 8 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites.

Su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriais susiję periodiniai sindromai (STNFRSPS), hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS)/mevalonato kinazės stoka (MKS) ir šeiminis Viduržemio jūros karščiavimas (ŠVJK)

Rekomenduojama pradinė Ilaris dozė yra:

- *Suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams*
 - 150 mg tiems pacientams, kurie sveria daugiau kaip 40 kg
 - 2 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria tarp 7,5 kg ir mažiau kaip 40 kg.

Leidžiama viena Ilaris dozė kas 4 savaites.

- Jei Jūs pakankamai gerai nereaguosite į gydymą po 7 dienų, gydytojas gali Jums paskirti kitą 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozę.
- Jeigu Jūs pakankamai gerai reaguosite į antrąją dozę, toliau gydymas bus tęsiamas didesne 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozė kas 4 savaites.

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

Rekomenduojama Ilaris dozė Stilio liga sergantiems pacientams, kurie sveria 7,5 kg ar daugiau, yra 4 mg/kg kūno svorio (neviršyti didžiausios 300 mg dozės). Leidžiama viena Ilaris dozė kas 4 savaites.

Podagrinis artritas

Gydytojas su Jumis aptars, ar, siekiant sumažinti šlapimo rūgšties koncentraciją kraujyje, reikia pradėti ar koreguoti gydymą uratų kiekį mažinančiais vaistais.

Rekomenduojama Ilaris dozė suaugusiems podagriniu artritu sergantiems ligoniams yra 150 mg, ji suliekiama visa iš karto podagrinio artrito priepuolio metu.

Jei vėl reikalingas gydymas Ilaris, o paskutinė dozė sukėlė priepuolio palengvėjimą, kitą dozę galima leisti ne greičiau kaip po 12 savaitių.

Ilaris susileidimas arba Ilaris suleidimas pacientui

Jeigu sergate SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK arba Stilio liga (AOSD ir SJIA), arba esate viena iš šių ligų sergančio paciento globėjas po tinkamo apmokymo, kaip taisyklingai reikia injekuoti, Ilaris Jūs galite suleisti patys.

- Pacientas arba jo globėjas ir gydytojas turi kartu nuspręsti, kas suleis Ilaris.
- Gydytojas ar slaugytojas parodys, kaip suleisti vaisto.
- Nebandykite injekcijos atlikti patys, jei nesate tinkamai pamokytas arba jei tiksliai nežinote, kaip tai atlikti.
- Ilaris 150 mg milteliai injekciniam tirpalui tiekiami vienkartinuose flakonuose individualiam vartojimui.
- Niekada pakartotinai nevirtokite likusio tirpalo.

Instrukcijas, kaip suleisti Ilaris, perskaitykite skyriuje „Vartojimo instrukcijos“ šio lapelio pabaigoje. Jei turite bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek laiko vartoti Ilaris

- **SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK arba Stilio liga (AOSD ir SJIA):** Ilaris vartojimą turite tęsti tiek, kiek nurodė gydytojas.
- **Podagrinis artritas:** jeigu prasidėjo podagrinio artrito priepuolis, Jums bus suleista viena Ilaris dozė. Jei pasireišk naujas priepuolis, gydytojas gali apsvarstyti kitos Ilaris dozės vartojimą, tačiau nuo paskutinės dozės leidimo turi būti praėję ne mažiau kaip 12 savaičių.

Ką daryti pavartojus per didelę Ilaris dozę?

Jei netyčia susileidote didesnę Ilaris dozę nei rekomenduota, tai neturėtų sukelti rimtų problemų, tačiau turite kiek įmanoma greičiau pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti Ilaris

Jeigu sergate SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK arba Stilio liga (AOSD ir SJIA) ir pamiršote susileisti Ilaris dozę, kitą dozę susileiskite, kai tik atsiminsite. Tada kreipkitės į gydytoją ir aptarkite, kada susileisti kitą dozę. Po to turite tęsti vaisto injekcijas rekomenduojamais laiko intervalais, kaip ir anksčiau.

Nustojus vartoti Ilaris

Nutraukus gydymą Ilaris, Jūsų būklė gali pablogėti. Nenutraukite Ilaris vartojimo, kol gydytojas to nenurodys.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis, kuris gali būti sunkus. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kokį toliau nurodytą šalutinį poveikį:

- karščiavimas, trunkantis ilgiau kaip 3 dienas, ar bet kokie kitokie simptomai, kurie gali rodyti sunkią infekciją. Tokiais simptomais gali būti širpulys, šaltkrėtis, negalavimas, apetito praradimas, kūno skausmai, paprastai susiję su staigia ligos pradžia, gerklės skausmas ar burnos išopėjimas, kosulys, skrepliavimas, krūtinės skausmas, kvėpavimo pasunkėjimas, ausų skausmas, užsitęsęs galvos skausmas ar lokalus odos paraudimas, sušilimas ar patinimas arba jungiamojo audinio uždegimas (celiulitas). Tai gali būti sukelta sunkios infekcijos, neįprastos infekcijos (oportunistinės infekcijos) arba gali būti susiję su mažu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu (vadinamosiomis leukopenija ar neutropenija). Jei reikia gydytojas gali nurodyti reguliariai tirti kraują.
- alerginės reakcijos, pasireiškiančios bėrimu ir niežuliu, taip pat galima dilgėlinė, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, galvos svaigimas, neįprastas širdies plakimo pojūtis ar sumažėjęs kraujospūdis.

Kiti Ilaris sukeliami šalutiniai poveikiai gali būti tokie:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- Bet kokios srities infekcijos, įskaitant:
 - kvėpavimo takų infekcijas, pavyzdžiui, krūtinės ląstos infekcijas, gripą, gerklės skausmą, slogą, nosies užgulimą, čiaudėjimą, spaudimo ar skausmo pojūtį skruostuose arba kaktoje su karščiavimu arba be jo (pneumoniją, bronchitą, gripą, sinusitą, rinitą, faringitą, tonzilitą, nazofaringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją),
 - kitas infekcijas, pavyzdžiui, ausų infekciją, odos infekciją (celiulitą), pilvo skausmą ir pykinimo pojūtį (gastroenteritą) bei skausmingą ir dažną šlapinimąsi su karščiavimu arba be jo (šlapimo takų infekciją);
- viršutinės pilvo dalies skausmas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija);
- neįprasti inkstų funkcijos tyrimo duomenys (sumažėjęs kreatinino klirensas, proteinurija);
- reakcija injekcijos vietoje (pvz., paraudimas, patinimas, sušilimas ir niežulys).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- kandidamikozė – mieliagrybių sukelta makšties infekcija (išorinių lyties organų ir makšties kandidamikozė);
- svaigulio, sukimosi pojūtis (galvos svaigimas ar svaigulys);
- kaulų ar raumenų skausmas;
- silpnumas arba didelio nuovargio pojūtis (nuovargis, astenija);
- sumažėjęs nuo infekcijų apsaugančių baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija);
- pakitęs trigliceridų kiekis kraujyje (riebalų apykaitos sutrikimas);
- pakitę kepenų veiklos tyrimų rodikliai (padidėjęs transaminazių aktyvumas) arba padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje kartu su odos ir akių pageltimu arba be šių reiškinių (hiperbilirubinemija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

- rėmuo (gastroezofaginio reflukso liga);
- sumažėjęs nuo kraujavimo pasireiškimo apsaugančių kraujo ląstelių (trombocitų) skaičius.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, pasakykite gydytojui arba savo vaiko gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi [V priede](#)** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ilaris

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Paruoštą (ištirpintą) vaistą reikia vartoti iš karto. Jeigu vaistas iš karto nesuvartojamas, tirpalą reikia laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ir suvartoti per 24 valandas.
- Pastebėjus, kad tirpalas yra neskaidrus ar opalinis arba jei jame yra matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.
- Suleidus dozę nesuvartotą vaistą reikia išmesti.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ilaris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kanakinumabas. Viename flakone, kuriame yra miltelių, yra 150 mg kanakinumabo. Po ištirpinimo kiekviename mililitre tirpalo yra 150 mg kanakinumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, histidinas, histidino hidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80.

Ilaris išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Ilaris tiekiamas miltelių injekciniam tirpalui pavidalu (150 mg preparato yra 6 ml tūrio stikliniame flakone).
- Milteliai yra balti.
- Pakuotės dydžiai. Pakuotėje yra vienas flakonas, o daugiadozėje pakuotėje yra keturios tarpinės pakuotės, kiekvienoje yra vienas flakonas. Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Ilaris miltelių injekciniam tirpalui vartojimo instrukcijos

Atkreipkite dėmesį, kad injekcinio tirpalo paruošimas trunka maždaug 30 minučių. Taip pat žr. 3 skyrių „Ilaris susileidimas arba Ilaris suleidimas pacientui“.

Prieš pradėdami injekcijas, perskaitykite visas šias instrukcijas.

Svarbiausi dalykai ruošiantis injekcijai

- Raskite švarią vietą, kur galima pasirengti injekcijai ir ją atlikti.
- Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- Patikrinkite flakono ir švirkšto tinkamumo laiką. Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Ilaris vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Visada naudokite tik naujas neišpakuotas adatas ir švirkštus. Nelieskite adatų ir flakono viršaus.

Reikiamų daiktų surinkimas

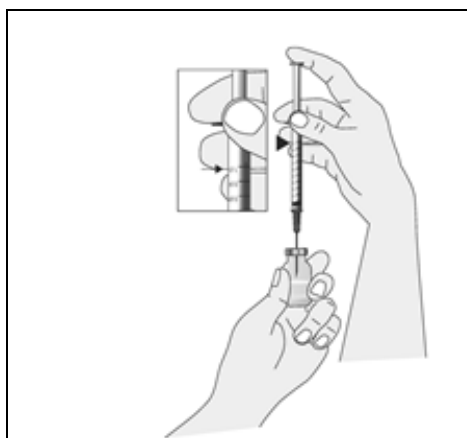
Esančių pakuotėje

- vienas Ilaris miltelių injekciniam tirpalui flakonas (laikomas šaldytuve)

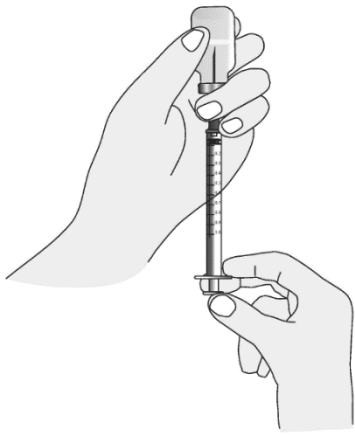


Nesančių pakuotėje


- vienas flakonas (arba ampulė) sterilus injekcinio vandens (vandens) (kambario temperatūros)
- vienas 1,0 ml švirkštas
- viena 18 G x 2 colių (50 mm) adata milteliams ištirpinti (vadinamoji pernešimo adata)
- viena 27 G x 0,5 colio (13 mm) adata injekcijai (injekcinė adata)
- spirituoti tamponai
- švarūs sausi medvilniniai tamponai
- lipnūs pleistrai
- tinkama išmetimo talpyklė panaudotoms adatoms, švirkštams ir flakonams (talpyklė aštriems daiktams)

Ilaris sumaišymas

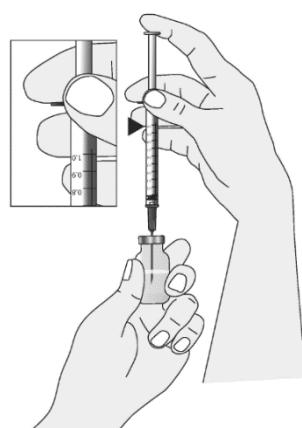
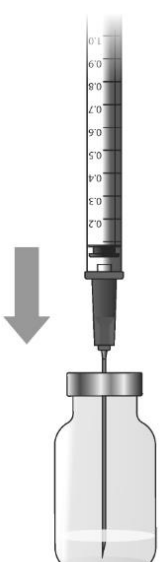


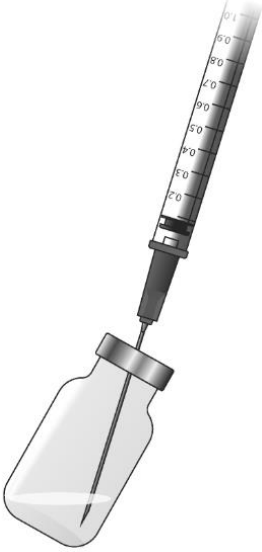
1. Nuimkite dangtelius nuo Ilaris ir vandens flakonų. Nelieskite flakono kamščio. Kamščius nuvalykite spirituotu tamponu.
2. Atidarykite švirkšto ir pernešimo adatos (50 mm ilgio adatos) pakuotes ir prijunkite adatą prie švirkšto.
3. Atsargiai nuimkite dangtelį nuo pernešimo adatos ir pasidėkite šalia. Stūmoklį traukite iki galo (1,0 ml žymos) švirkštą pripildydami oro. Įsmeikite adatą į vandens flakoną guminio kamščio centre.
4. Švelniai stumkite stūmoklį iki galo, kol oras bus įstumtas į flakoną.

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Apverskite flakoną ir švirkštą vertikaliai aukštyn ir pakelkite į akių lygį. 6. Įsitikinkite, kad pernešimo adatos galiukas yra vandenyje, ir lėtai traukite stūmoklį žemyn, kad jis atsirastų šiek tiek už 1,0 ml žymos. Jei švirkšte matote burbuliukų, juos pašalinkite taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas. 7. Įsitikinkite, kad švirkšte yra 1,0 vandens, tada adatą ištraukite iš flakono. Flakone dar liks vandens.
	<ol style="list-style-type: none"> 8. Pernešimo adatą įsmeikite į llaris flakoną su milteliais kamštelio centre, bet taip, kad nepaliesumėte adatos ar kamščio. Į llaris miltelių flakoną lėtai suleiskite vandenį. 9. Atsargiai ištraukite pernešimo adatą iš flakono, ant adatos vėl uždėkite dangtelį taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas.
	<ol style="list-style-type: none"> 10. Neliesdami guminio kamštelio, lėtai pasukiokite (nekratykite) flakoną maždaug 45 kampu maždaug 1 minutę. Leiskite pastovėti 5 minutes.



	<p>11. Dabar flakoną atsargiai apverskite ir vėl atverskite dešimt kartų. Nelieskite guminio kamščio pirštais.</p> <p>12. Leiskite pastovėti maždaug 15 minučių kambario temperatūroje, kad tirpalas taptų skaidrus arba opalinis. Nekratyti. Tirpalo, kuriame yra dalelių, vartoti negalima.</p> <p>13. Įsitikinkite, kad visas tirpalas yra flakono dugne. Jei ant kamščio liko lašų, patapšnokite flakono šoną, kad jie nukristų. Tirpalas turi būti skaidrus arba opalinis, jame negali būti matomų dalelių. Tirpalas turi būti bespalvis arba gali turėti šiek tiek rusvai geltoną atspalvį.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tirpalas, jei jis iš karto po sumaišymo nevartojamas, turi būti laikomas šaldytuve (2 °C - 8 °C) ir suvartotas per 24 valandas.
---	---

Pasiruošimas injekcijai


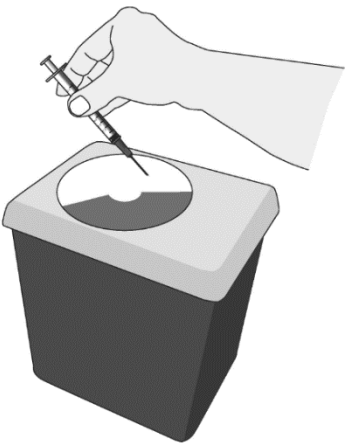
	<p>14. Flakono, kuriame yra Ilaris tirpalas, guminį kamštį nuvalykite nauju spiritiniu tamponu.</p> <p>15. Vėl nuimkite pernešimo adatos dangtelį. Stūmoklį traukite iki galo (iki 1,0 ml žymos) švirkštą pripildydami oro. Įsmeikite adatą į flakoną, kuriame yra Ilaris tirpalas, guminio kamščio centre. Adatos galas neturi siekti skysčio. Atsargiai stumkite stūmoklį iki galo, kol visas oras bus sušvirkštas į flakoną. Oro neleiskite į tirpalą.</p>
	<p>16. Negalima flakono ir švirkšto apversti, flakonas turi būti dugnu žemyn. Adatą į flakoną smeikite iki galo, kol ji pasieks dugną.</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 17. Paverskite flakoną, kad užtikrintumėte, jog bus galima į švirkštą įtraukti reikiamą tirpalo kiekį. 18. PASTABA. Reikiamas kiekis priklauso nuo dozės, kurią reikia injekuoti. Koks tirpalo kiekis reikalingas Jums, pasakys Jūsų sveikatos priežiūros specialistas. 19. Lėtai traukite stūmoklį iki reikiamos žymos (reikiamo vaisto kiekio), pripildydami švirkštą lilaris tirpalo. Jei švirkšte matote burbuliukų, juos pašalinkite taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas. Įsitinkite, kad švirkšte yra reikiamas tirpalo kiekis. 20. Ištraukite švirkštą su adata iš flakono. Flakone gali likti tirpalo. Ant pernešimo adatos vėl uždėkite dangtelį taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas. Pernešimo adatą nuimkite nuo švirkšto. Pernešimo adatą įdėkite į aštrių daiktų talpyklę. 21. Atidarykite pakuotę, kurioje yra injekcinė adata ir prijunkite adatą prie švirkšto. Švirkštą pasidėkite šalia.
---	--

Injekavimas

	<ol style="list-style-type: none"> 22. Pasirinkite injekcijos vietą viršutinėje šlaunies dalyje, pilve, žaste ar sėdmenyse. Neinjekuokite į vietas, kur oda išberta ar pažeista, yra mėlynių ar gumbų. Negalima leisti į randinį audinį, nes tokiu atveju galite negauti viso vaisto kiekio. Neleiskite į veną. 23. Injekcijos vietą nuvalykite nauju spiritiniu tamponu. Leiskite tai vietai nudžiūti. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį. 24. Lengvai suspauskite injekcijos vietos odą. Švirkštą laikykite 90 laipsnių kampu ir vienu tolygiu judesiu smeikite adatą žemyn iki galo į odą.
	<ol style="list-style-type: none"> 25. Adatą laikykite iki galo įsmeigtą ir lėtai stumkite stūmoklį, kol švirkštas taps tuščias. Paleiskite suspaustą odą ir tiesiai ištraukite adatą. Adatą ir švirkštą įdėkite į aštrių daiktų talpyklę (adatos atjungti ar ant jos uždėti dangtelio nereikia).

Po injekcijos

	<p>26. Netrinkite injekcijos vietos. Jei pradeda kraujuoti, ant tos vietos uždėkite švarų sausą medvilninį tamponą ir švelniai spauskite 1-2 minutes arba tol, kol kraujavimas sustos. Tada užklijuokite lipnųjį pleistrą.</p>
	<p>27. Adatas ir švirkštą saugiai išmeskite į aštrių daiktų talpyklę ar taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas. Niekada nevertokite adatų ar švirkštų kartotinai.</p> <p>28. Tinkamai sunaikinkite flakonus, kuriuose yra vandens ir Ilaris tirpalo likučių (jei jų yra) taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.</p> <p>Aštrių daiktų talpyklę laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.</p> <p>Tvarkykite ją taip, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas.</p>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ilaris 150 mg/ml injekcinis tirpalas kanakinumabas (*canakinumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ilaris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ilaris
3. Kaip vartoti Ilaris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ilaris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ilaris ir kam jis vartojamas

Kas yra Ilaris

Ilaris sudėtyje yra veikliosios medžiagos monokloninio antikūno kanakinumabo, kuris priklauso interleukino inhibitoriais vadinamų vaistų grupei. Vaistas organizme slopina interleukinu-1 beta (IL-1 beta) vadinamos medžiagos aktyvumą, kurios kiekis padidėja sergant uždegiminėmis ligomis.

Kam Ilaris vartojamas

Ilaris vartojamas toliau išvardytų uždegiminių ligų gydymui:

- Periodinio karščiavimo sindromai:
 - su kriopirinu susiję periodiniai sindromai (SKSPS),
 - su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriais susiję periodiniai sindromai (STNFRSPS),
 - hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS) ar mevalonato kinazės stoka (MKS),
 - Šeiminė Viduržemio jūros karštligė (ŠVJK).
- Stilio liga, įskaitant suaugusiųjų Stilio ligą (AOSD) ir Sisteminius jaunatvinis idiopatinis artritas (SJIA).
- Podagrinis artritas.

Daugiau informacijos apie kiekvieną iš šių ligų pateikiama toliau.

Periodinio karščiavimo sindromai

Ilaris vartojamas suaugusiems, paaugliams ir 2 metų bei vyresniems vaikams gydyti toliau išvardytas ligas:

- Su kriopirinu susijusius periodinius sindromus (SKSPS) – tai yra autouždegiminių ligų grupė, kuriai priklauso:
 - Muckle-Wells sindromas (MWS);
 - naujagimiams prasidedanti multisisteminė uždegimu pasireiškianti liga (NPMUPL) ar lėtinis kūdikių neurologinis, odos ir sąnarių sindromas (LKNOS);
 - sunkios šeiminio šalčio autouždegiminio sindromo (ŠŠAS) arba šeiminės šalčio dilgėlinės (ŠŠD) formos, jei yra ir kitokių požymių bei simptomų, nei šalčio sukeltas dilgėlinės tipo odos išbėrimas.
- Su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriais susijusius periodinius sindromus (STNFRSPS).
- Hiperimunoglobulino D sindromą (HIDS), dar vadinamą mevalonato kinazės stoka (MKS).
- Šeiminę Viduržemio jūros karštligę (ŠVJK): Ilaris vartojamas ŠVJK gydyti. Jei reikia, Ilaris gali būti skiriamas kartu su kolchicinu.

Pacientų, sergančių periodinio karščiavimo sindromais (SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS ar ŠVJK), organizme susidaro per daug IL-1 beta. Tai gali sukelti karščiavimą, galvos skausmą, nuovargį, odos bėrimą, sąnarių ir raumenų skausmą. Blokuodamas IL-1 beta aktyvumą, Ilaris gali palengvinti šiuos simptomus.

Stilio liga

Ilaris vartojamas aktyvia Stilio liga, įskaitant suaugusiųjų Stilio liga (AOSD), sergantiems suaugusiems, paaugliams ir vaikams bei 2 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems aktyviu sisteminiu jaunatviniu idiopatinu artritu (SJIA), gydyti, kai kitoks gydymas buvo nepakankamai veiksmingas. Pacientams galima vartoti vien Ilaris arba jo kartu su metotreksatu.

Stilio liga, įskaitant SJIA ir AOSD, yra uždegiminė liga, kuri gali sukelti vieno ar daugiau sąnarių skausmą, patinimą ir uždegimą, taip pat bėrimą ir karščiavimą. Sergant Stilio liga svarbų vaidmenų atlieka IL-1 beta vadinamas uždegiminiu procesus skatinantis baltymas. Ilaris blokuoja IL-1 beta aktyvumą ir tokiu būdu gali palengvinti Stilio ligos požymius ir simptomus.

Podagrinis artritas

Ilaris vartojamas dažnai pasikartojančių podagrinio artrito priepuolių simptomams gydyti suaugusiems žmonėms, jei kitokio gydymo sukeltas poveikis nėra pakankamas.

Podagrinių artritą sukelia uratų kristalų susidarymas. Šie kristalai labai padidina IL-1 beta susidarymą, todėl staiga atsiranda stiprus sąnario skausmas, paraudimas, karštumas ir patinimas (pasireiškia podagrinio artrito priepuolis). Blokuodamas IL-1 beta aktyvumą, Ilaris gali palengvinti šiuos simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ilaris

Ilaris vartoti negalima:

- jeigu yra alergija kanakinumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate arba įtariate, kad sergate aktyvia ir sunkia infekcine liga.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Ilaris, jeigu Jums tinka bent viena iš šių būklių:

- sergate infekcine liga, yra buvusi pasikartojanti infekcinė liga arba yra būklė (pavyzdžiui, nustatytas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius), dėl kurios didėja tikimybė susirgti infekcine liga;
- sergate arba sirgote tuberkulioze arba turėjote tiesioginį kontaktą su žmogumi, kuriam yra aktyvi tuberkuliozės infekcija. Gydytojas gali specifiniais testais patikrinti, ar nesergate tuberkulioze;
- pasireiškia kepenų sutrikimo požymių, pavyzdžiui, odos ir akių pageltimas, pykinimas, apetito netekimas, tamsus šlapimas ir šviesios išmatos;
- Jums reikalinga kokia nors vakcinacija. Jums rekomenduojama vengti skiepavimo tam tikromis vakcinomis (vadinamomis gyvosiomis vakcinomis), kol esate gydomas Ilaris (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Ilaris“).

Stilio liga

- Stilio liga sergantiems pacientams gali išsivystyti makrofagų aktyvavimo sindromu (MAS) vadinama būklė, kuri gali kelti pavojų gyvybei. Gydytojas stebės Jūsų būklę dėl galimų MAS skatinančių veiksnių pasireiškimo, įskaitant infekcijas ir Stilio ligos suaktyvėjimo (ligos paūmėjimo) požymius.

Vaikams ir paaugliams

- **SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK ir SJIA:** Ilaris galima vartoti 2 metų ir vyresniems vaikams.
- **Podagrinis artritas:** Ilaris nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Ilaris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

- Gyvoji vakcina: gydymo Ilaris laikotarpiu Jums rekomenduojama vengti skiepytis tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis vakcinomis. Gydytojas gali norėti patikrinti Jūsų vakcinavimo istoriją ir atlikti vakcinacijas, kurias Jūs praleidote, prieš gydymo Ilaris pradžią. Jeigu, pradėjus gydymą Ilaris, Jus būtina paskiepyti gyvąja vakcina, aptarkite tai su savo gydytoju. Gyvoji vakcina paprastai turėtų būti skiriama praėjus 3 mėnesiams nuo paskutiniosios Ilaris injekcijos ir likus bent 3 mėnesiams iki kitos injekcijos.
- Vaistų, vadinamų tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais (pvz., etanercepto, adalimumabo ar infliksimabo), kuriais daugiausia gydomos reumatinės ir autoimuninės ligos, vartoti su Ilaris negalima, kadangi gali didėti infekcijos atsiradimo rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Moterims patariama nepastoti ir būtina naudoti tinkamą kontracepcijos priemonę gydimosi Ilaris metu ir dar mažiausiai 3 mėnesius po paskutiniosios Ilaris dozės vartojimo. Jei esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti, svarbu pasakyti gydytojui. Jis aptars su Jumis galimą Ilaris vartojimo nėštumo laikotarpiu riziką.
- Jei vartojote kanakinumabo kai buvote nėščia, pasakykite apie tai vaikų gydytojui ar slaugytojui prieš Jūsų kūdikiui skiriant bet kokius skiepus. Jūsų kūdikis neturėtų gauti gyvų vakcinų, kol praeis bent 16 savaičių po to, kai pavartojote paskutinę kanakinumabo dozę iki gimdymo.
- Ar Ilaris patenka į moters pieną, nežinoma. Gydytojas aptars su Jumis galimą Ilaris vartojimo riziką prieš pradėdant žindymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo Ilaris metu gali pasireikšti sukimosi pojūtis (svaigulys ar galvos sukimasis) ar didelis nuovargis (astenija). Tai gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti įrankius ar mechanizmus. Jei jaučiate galvos sukimąsi ar nuovargį, nevairuokite ir nevaldykite jokių įrenginių ar mechanizmų, kol vėl nepasijusite gerai.

3. Kaip vartoti Ilaris

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Prieš Jums pradėdant vartoti arba Jums paskiriant Ilaris, informuokite gydytoją apie savo būklę ir visus patiriamus simptomus (žr. 2 skyrių). Gydytojas gali nuspręsti atidėti ar laikinai nutraukti Jūsų gydymą, tačiau tik tuomet, jei tai bus būtina.

Ilaris skirtas leisti po oda. Tai reiškia, kad naudojant trumpą adatą vaisto bus suleista į riebalinį audinį po oda.

Jeigu sergate podagriniu artritu, Jūsų gydymą prižiūrės specifinių žinių turintis specialistas. Ilaris injekuoti gali tik sveikatos priežiūros specialistas.

Jeigu sergate SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK arba Stilio liga (AOSD ar SJIA), tinkamai apmokyti Jūs galite Ilaris susileisti patys arba Jums vaisto gali suleisti Jūsų globėjas.

Kiek Ilaris vartoti

Su kriopirinu susiję periodiniai sindromai (SKSPS)

Rekomenduojama pradinė Ilaris dozė yra:

- *Suaugusiesiems ir 4 metų bei vyresniems vaikams*
 - 150 mg tiems pacientams, kurie sveria daugiau kaip 40 kg
 - 2 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria tarp 15 kg ir 40 kg
 - 4 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria tarp 7,5 kg ir mažiau kaip 15 kg.
- *2 metų ar 3 metų amžiaus vaikams*
 - 4 mg/kg kūno svorio tiems pacientams, kurie sveria 7,5 kg ir daugiau.

Leidžiama viena Ilaris dozė kas 8 savaites.

- Jei Jūs pakankamai gerai nereaguosite į gydymą po 7 dienų, gydytojas gali Jums paskirti kitą 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozę.
- Jeigu Jūs pakankamai gerai reaguosite į antrąją dozę, toliau gydymas bus tęsiamas didesne 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozė kas 8 savaites.
- Jei Jūs pakankamai gerai nereaguosite į antrąją dozę, gydytojas gali Jums paskirti trečiąją Ilaris 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozę.
- Jeigu Jūs pakankamai gerai reaguosite į trečiąją dozę, gydymas bus tęsiamas skiriant po 600 mg arba 8 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites.

Vaikams, kuriems buvo skirta 4 mg/kg kūno svorio pradinė dozė ir kuriems po 7 dienų negautas pakankamai geras atsakas, gydytojas gali paskirti antrąją 4 mg/kg kūno svorio dozę. Jei vaiko atsakas į gydymą šia kartotinė dozė bus pakankamai geras, gydymas gali būti tęsiamas skiriant po 8 mg/kg kūno svorio dozę kas 8 savaites.

Su tumoro nekrozės faktoriaus receptoriais susiję periodiniai sindromai (STNFRSPS), hiperimunoglobulino D sindromas (HIDS)/mevalonato kinazės stoka (MKS) ir šeiminis Viduržemio jūros karščiavimas (ŠVJK)

Rekomenduojama pradinė Ilaris dozė yra:

- *Suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams*
 - 150 mg tiems pacientams, kurie sveria daugiau kaip 40 kg
 - 2 mg/kg kūno svorio pacientams, kurie sveria tarp 7,5 kg ir mažiau kaip 40 kg.

Leidžiama viena Ilaris dozė kas 4 savaites.

- Jei Jūs pakankamai gerai nereaguosite į gydymą po 7 dienų, gydytojas gali Jums paskirti kitą 150 mg arba 2 mg/kg kūno svorio dozę.
- Jeigu Jūs pakankamai gerai reaguosite į antrąją dozę, toliau gydymas bus tęsiamas didesne 300 mg arba 4 mg/kg kūno svorio dozė kas 4 savaites.

Stilio liga (SJIA ir AOSD)

Rekomenduojama Ilaris dozė Stilio liga sergantiems pacientams, kurie sveria 7,5 kg ar daugiau, yra 4 mg/kg kūno svorio (neviršyti didžiausios 300 mg dozės). Leidžiama viena Ilaris dozė kas 4 savaites.

Podagrinis artritas

Gydytojas su Jumis aptars, ar, siekiant sumažinti šlapimo rūgšties koncentraciją kraujyje, reikia pradėti ar koreguoti gydymą uratų kiekį mažinančiais vaistais.

Rekomenduojama Ilaris dozė suaugusiems podagriniu artritu sergantiems ligoniams yra 150 mg, ji suleidžiama visa iš karto podagrinio artrito priepuolio metu.

Jei vėl reikalingas gydymas Ilaris, o paskutinė dozė sukėlė priepuolio palengvėjimą, kitą dozę galima leisti ne greičiau kaip po 12 savaičių.

Ilaris susileidimas arba Ilaris suleidimas pacientui

Jeigu sergate SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK arba Stilio liga (AOSD ir SJIA), arba esate viena iš šių ligų sergančio paciento globėjas po tinkamo apmokymo, kaip taisyklingai reikia injekuoti, Ilaris Jūs galite suleisti patys.

- Pacientas arba jo globėjas ir gydytojas turi kartu nuspręsti, kas suleis Ilaris.
- Gydytojas ar slaugytojas parodys, kaip suleisti vaisto.
- Nebandykite injekcijos atlikti patys, jei nesate tinkamai pamokytas arba jei tiksliai nežinote, kaip tai atlikti.
- Ilaris 150 mg/ml injekcinis tirpalas tiekiamas vienkartinuose flakonuose individualiam vartojimui.
- Niekada pakartotinai nevertokite likusio tirpalo.

Instrukcijas, kaip suleisti Ilaris, perskaitykite skyriuje „Vartojimo instrukcijos“ šio lapelio pabaigoje. Jei turite bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek laiko vartoti Ilaris

- **SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK arba Stilio liga (AOSD ir SJIA):** Ilaris vartojimą turite tęsti tiek, kiek nurodė gydytojas.
- **Podagrinis artritas:** jeigu prasidėjo podagrinio artrito priepuolis, Jums bus suleista viena Ilaris dozė. Jei pasireišk naujas priepuolis, gydytojas gali apsvarstyti kitos Ilaris dozės vartojimą, tačiau nuo paskutinės dozės leidimo turi būti praėję ne mažiau kaip 12 savaičių.

Ką daryti pavartojus per didelę Ilaris dozę?

Jei netyčia susileidote didesnę Ilaris dozę nei rekomenduota, tai neturėtų sukelti rimtų problemų, tačiau turite kiek įmanoma greičiau pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti Ilaris

Jeigu sergate SKSPS, STNFRSPS, HIDS/MKS, ŠVJK arba Stilio liga (AOSD ir SJIA) ir pamiršote susileisti Ilaris dozę, kitą dozę susileiskite, kai tik atsiminsite. Tada kreipkitės į gydytoją ir aptarkite, kada susileisti kitą dozę. Po to turite tęsti vaisto injekcijas rekomenduojamais laiko intervalais, kaip ir anksčiau.

Nustojus vartoti Ilaris

Nutraukus gydymą Ilaris, Jūsų būklė gali pablogėti. Nenutraukite Ilaris vartojimo, kol gydytojas to nenurodys.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis, kuris gali būti sunkus. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kokį toliau nurodytą šalutinį poveikį:

- karščiavimas, trunkantis ilgiau kaip 3 dienas, ar bet kokie kitokie simptomai, kurie gali rodyti sunkią infekciją. Tokiais simptomais gali būti širpulys, šaltkrėtis, negalavimas, apetito praradimas, kūno skausmai, paprastai susiję su staigia ligos pradžia, gerklės skausmas ar burnos išopėjimas, kosulys, skrepliavimas, krūtinės skausmas, kvėpavimo pasunkėjimas, ausų skausmas, užsitęsęs galvos skausmas ar lokalus odos paraudimas, sušilimas ar patinimas arba jungiamojo audinio uždegimas (celiulitas). Tai gali būti sukelta sunkios infekcijos, neįprastos infekcijos (oportunistinės infekcijos) arba gali būti susiję su mažu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu (vadinamosiomis leukopenija ar neutropenija). Jei reikia gydytojas gali nurodyti reguliariai tirti kraują.
- alerginės reakcijos, pasireiškiančios bėrimu ir niežuliu, taip pat galima dilgėlinė, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, galvos svaigimas, neįprastas širdies plakimo pojūtis ar sumažėjęs kraujospūdis.

Kiti Ilaris sukeliami šalutiniai poveikiai gali būti tokie:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- Bet kokios srities infekcijos, įskaitant:
 - kvėpavimo takų infekcijas, pavyzdžiui, krūtinės ląstos infekcijas, gripą, gerklės skausmą, slogą, nosies užgulimą, čiaudėjimą, spaudimo ar skausmo pojūtį skruostuose arba kaktoje su karščiavimu arba be jo (pneumoniją, bronchitą, gripą, sinusitą, rinitą, faringitą, tonzilitą, nazofaringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją),
 - kitas infekcijas, pavyzdžiui, ausų infekciją, odos infekciją (celiulitą), pilvo skausmą ir pykinimo pojūtį (gastroenteritą) bei skausmingą ir dažną šlapinimąsi su karščiavimu arba be jo (šlapimo takų infekciją);
- viršutinės pilvo dalies skausmas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija);
- neįprasti inkstų funkcijos tyrimo duomenys (sumažėjęs kreatinino klirensas, proteinurija);
- reakcija injekcijos vietoje (pvz., paraudimas, patinimas, sušilimas ir niežulys).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10):

- kandidamikozė – mieliagrybių sukelta makšties infekcija (išorinių lyties organų ir makšties kandidamikozė);
- svaigulio, sukimosi pojūtis (galvos svaigimas ar svaigulys);
- kaulų ar raumenų skausmas;
- silpnumas arba didelio nuovargio pojūtis (nuovargis, astenija);
- sumažėjęs nuo infekcijų apsaugančių baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija);
- pakitęs trigliceridų kiekis kraujyje (riebalų apykaitos sutrikimas);
- pakitę kepenų veiklos tyrimų rodikliai (padidėjęs transaminazių aktyvumas) arba padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje kartu su odos ir akių pageltimu arba be šių reiškinių (hiperbilirubinemija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

- rėmuo (gastroezofaginio reflukso liga);
- sumažėjęs nuo kraujavimo pasireiškimo apsaugančių kraujo ląstelių (trombocitų) skaičius.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, pasakykite gydytojui arba savo vaiko gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ilaris

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikyti išorinėje pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Ruošiant injekciją pirmą kartą pradūrus flakono kamštį, tirpalą reikia nedelsiant suvartoti.
- Jeigu pastebėjote, kad tirpalas yra neskaidrus ar opalinis arba jei jame yra matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.
- Įtraukus iš flakono vaisto dozę, nesuvartotą vaistą reikia išmesti.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ilaris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kanakinumabas. Viename flakono 1 ml tirpalo yra 150 mg kanakinumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, histidinas, histidino hidrochlorido monohidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

Ilaris išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Ilaris tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu 2 ml tūrio stikliniame flakone.
- Tirpalas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis ir bespalvis ar rusvai gelsvos spalvos skystis. Nevartokite vaisto, jeigu tirpale yra aiškiai matomų dalelių arba jeigu jis drumstas ar aiškiai rudos spalvos.
- Ilaris tiekiamas pakuotėse, kurių kiekvienoje yra vienas flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Ilaris injekcinio tirpalo vartojimo instrukcijos

Prieš leisdami vaisto atidžiai perskaitykite visas šias instrukcijas.

- Svarbu, kad nebandytumėte susileisti sau vaisto, kol Jūsų tinkamai neapmokys sveikatos priežiūros specialistas.

Taip pat žr. 3 skyrių „Ilaris susileidimas arba Ilaris suleidimas pacientui“.

Svarbiausi dalykai ruošiantis injekcijai

- Raskite švarią vietą, kur galima pasirengti injekcijai ir suleisti vaisto.
- Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu, tuomet nusauskite jas švariu rankšluosčiu.
- Išėmę flakoną iš šaldytuvo, patikrinkite ant flakono nurodytą tinkamumo laiką. Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Ilaris vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Neatidarytą flakoną palikite 10 minučių, kad jo turinys sušiltų iki kambario temperatūros. Nebandykite flakono šildyti. Leiskite jam pačiam sušilti.
- Visada naudokite tik naujas neišpakuotas adatas ir švirkštus. Nelieskite adatų ar flakono viršaus.

Reikiamų daiktų surinkimas

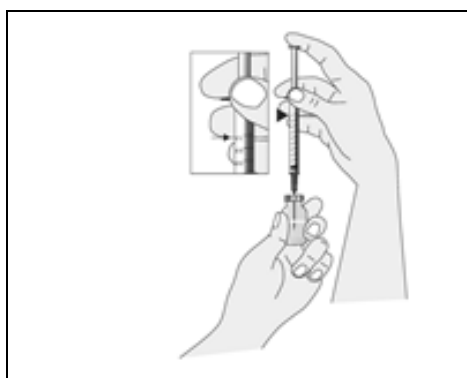
Esančių pakuotėje

- vienas Ilaris miltelių injekciniam tirpalui flakonas (laikomas šaldytuve)

Nesančių pakuotėje

- flakonasvienas 1,0 ml švirkštas
- viena adata (pavyzdžiui, 18 G arba 21 G x 2 colių dydžio arba panaši rinkoje esanti adata), skirta tirpalui iš flakono įtraukti (vadinamoji įtraukimo adata)
- viena 27 G x 0,5 colio dydžio (arba panaši rinkoje esanti) adata injekcijai atlikti (vadinamoji injekcinė adata)
- spirituoti tamponai
- švarūs sausi medvilniniai tamponai
- lipnūs pleistrai
- tinkama išmetimo talpyklė panaudotoms adatoms, švirkštams ir flakonams (talpyklė aštriems daiktams)

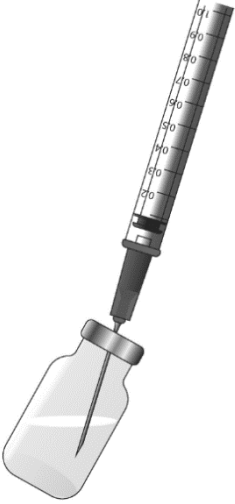
Pasiruošimas injekcijai





1. Nuimkite apsauginį dangtelį nuo Ilaris flakono. Nelieskite flakono kamščio. Flakono guminį kamštį nuvalykite spiritiniu tamponu.

Atidarykite pakuotes, kuriose yra švirkštas ir įtraukimo adata.



- Pritvirtinkite įtraukimo adatą prie švirkšto.
- Nuimkite įtraukimo adatos dangtelį.
- Įsmeikite įtraukimo adatą į flakoną, kuriame yra Ilaris tirpalas, guminio kamščio centreflakoną.

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Paverskite flakoną, kad užtikrintumėte, jog bus galima į švirkštą įtraukti reikiamą tirpalo kiekį. PASTABA. Reikiamas kiekis priklauso nuo dozės, kurią reikia injekuoti. Koks tirpalo kiekis reikalingas Jums, pasakys Jūsų sveikatos priežiūros specialistas. 3. Lėtai traukite stūmoklį iki reikiamos žymos (reikiamo suleisti tirpalo kiekio, kurį nurodys sveikatos priežiūros specialistas), pripildydami švirkštą ilaris tirpalo. Jei švirkšte matote burbuliukų, juos pašalinkite taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas. Įsitikinkite, kad švirkšte yra reikiamas tirpalo kiekis. 4. Ištraukite švirkštą su įtraukimo adata iš flakono. Flakone gali likti tirpalo. Ant įtraukimo adatos vėl uždėkite dangtelį taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas. Įtraukimo adatą nuimkite nuo švirkšto ir įdėkite ją į aštrių daiktų talpyklę. 5. Atidarykite pakuotę, kurioje yra injekcinė adata ir prijunkite adatą prie švirkšto. Nedelsdami suleiskite tirpalą.
---	---

Injekavimas

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Pasirinkite injekcijos vietą viršutinėje šlaunies dalyje, pilve, žaste ar sėdmenyse. Neinjekuokite į vietas, kur oda išberta ar pažeista, yra mėlynių ar gumbų. Neleiskite į randinį audinį, nes tokiu atveju galite negauti viso vaisto kiekio. Neleiskite į veną. 7. Injekcijos vietą nuvalykite nauju spiritiniu tamponu. Leiskite tai vietai nudžiūti. Nuimkite injekcinės adatos dangtelį. 8. Lengvai suspauskite injekcijos vietos odą. Švirkštą laikykite 90 laipsnių kampu ir vienu tolygiu judesiu smeikite adatą žemyn iki galo į odą.
	<ol style="list-style-type: none"> 9. Adatą laikykite iki galo įsmeigtą ir lėtai stumkite stūmoklį, kol švirkštas taps tuščias. Paleiskite suspaustą odą ir tiesiai ištraukite adatą. Adatą ir švirkštą įdėkite į aštrių daiktų talpyklę (adatos atjungti ar ant jos uždėti dangtelio nereikia).

Po injekcijos

	<p>10. Netrinkite injekcijos vietos. Jei pradeda kraujuoti, ant tos vietos uždėkite švarų sausą medvilninį tamponą ir švelniai spauskite 1-2 minutes arba tol, kol kraujavimas sustos. Tada užklijuokite lipnųjį pleistrą.</p>
	<p>11. Adatas ir švirkštą saugiai išmeskite į aštrių daiktų talpyklę ar taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas. Niekada nevertokite adatų ar švirkštų kartotinai.</p> <p>12. Tinkamai sunaikinkite flakonus, kuriuose yra Ilaris tirpalo likučių (jei jų yra) taip, kaip nurodė Jūsų sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas. Nesuvertotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Niekada kartotinai nevertokite likusio tirpalo.</p> <p>Aštrių daiktų talpyklę laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.</p> <p>Tvarkykite ją taip, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas ar vaistininkas.</p>