

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu*.

Po odtworzeniu, każdy ml roztworu zawiera 150 mg kanakinumabu.

* ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane przez linię komórek szpiczaka myszy Sp2/0 w technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespoły gorączek nawrotowych

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych:

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), m.in.:

- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skrórno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostrej postaci rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu gorączki okresowej związanej z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS).

Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu zespołu hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedoboru kinazy mewalonowej (MKD).

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). Produkt leczniczy Ilaris należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe.

Produkt leczniczy Ilaris jest również wskazany w leczeniu następujących chorób:

Choroba Stilla

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Dnawe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie, oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Stilla leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.

W przypadku dnawego zapalenia stawów konieczne jest, by lekarz posiadał doświadczenie w stosowaniu biologicznych produktów leczniczych, a produkt leczniczy Ilaris powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

Jeżeli pacjent lub jego opiekunowie zostaną przeszkoleni w zakresie właściwej techniki wstrzyknięć, lekarz może podjąć decyzję o samodzielnym wstrzykiwaniu produktu leczniczego Ilaris przez pacjenta. Konieczne mogą być wizyty kontrolne (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

CAPS: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS wynosi:

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg

Dzieci w wieku 2 do < 4 lat:

- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg

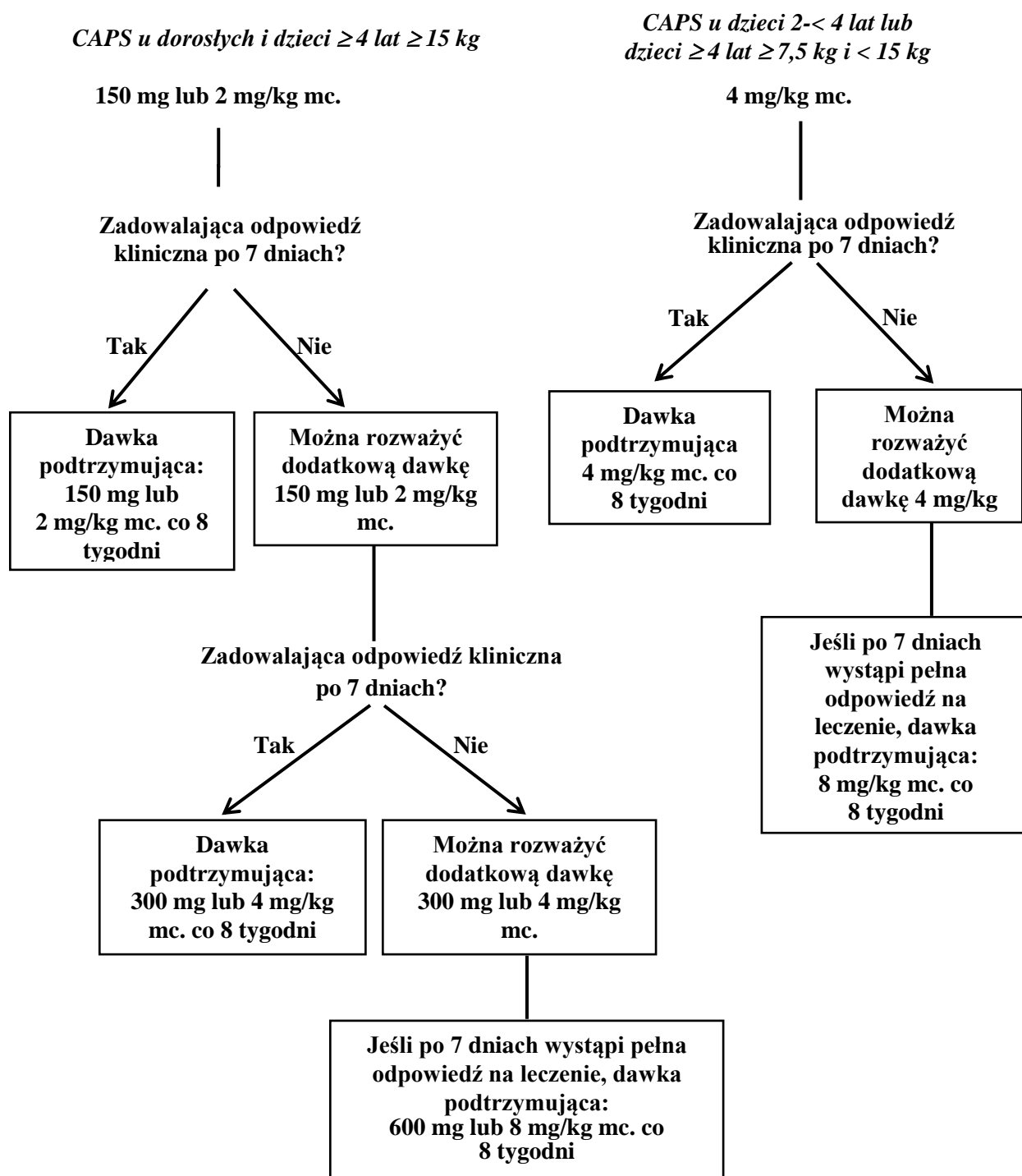
Dawkę podaje się co osiem tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie drugiej dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. produktu leczniczego Ilaris. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tygodni. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie trzeciej dawki produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć

utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie drugiej dawki produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tygodnie lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg mc. są ograniczone.



TRAPS, HIDS/MKD i FMF: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

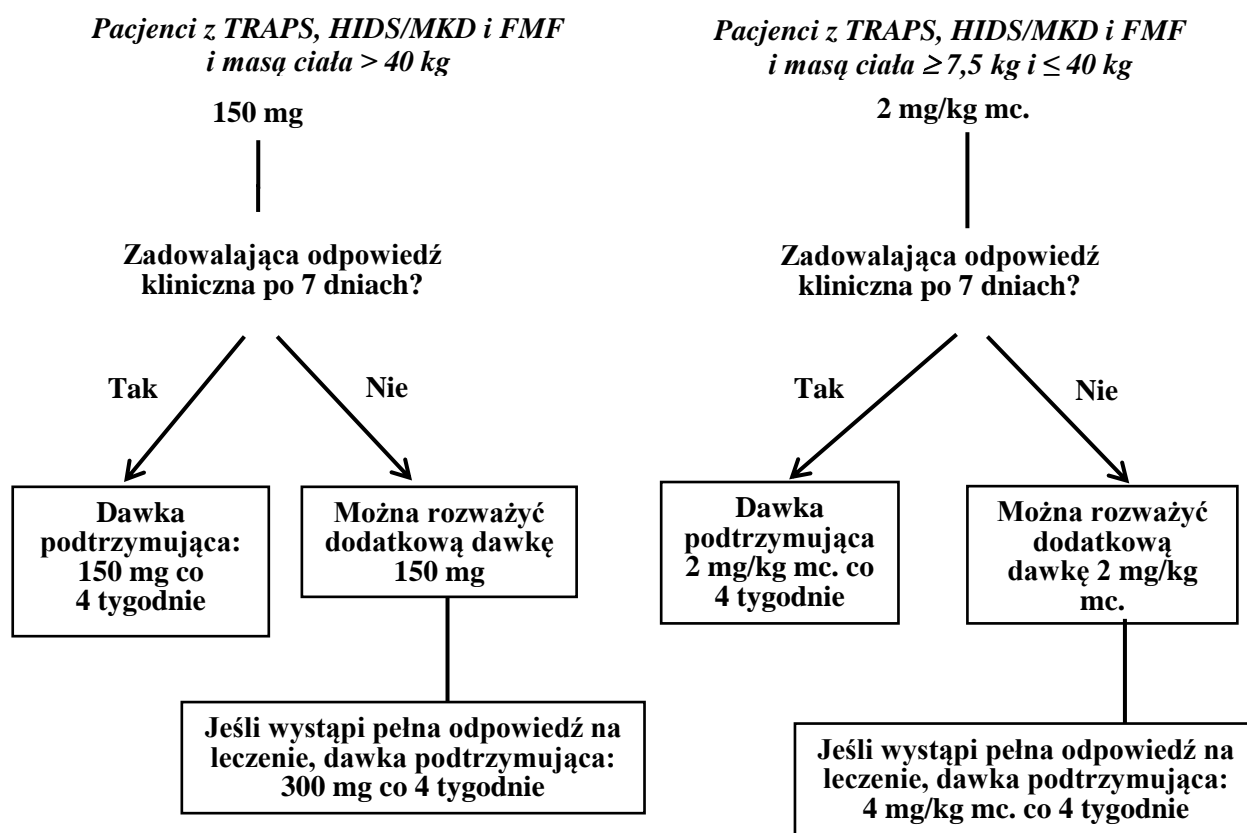
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF to:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i ≤ 40 kg

Dawkę tę podaje się co cztery tygodnie jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

Jeśli nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi klinicznej po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, można rozważyć podanie drugiej dawki produktu leczniczego Ilaris w wysokości 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli następnie wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, należy utrzymać zintensyfikowany schemat dawkowania 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ważących ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

U pacjentów bez poprawy klinicznej lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Ilaris.



Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z chorobą Stilla (AOSD i SJIA) i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

Dnawe zapalenie stawów

Należy wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Produkt leczniczy Ilaris powinien być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów.

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris to 150 mg u dorosłych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów. Podaje się ją jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym w czasie trwania napadu. Dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego, Ilaris należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów.

Pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie należy podawać ponownie produktu leczniczego Ilaris. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie produktu leczniczego Ilaris należy odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki (patrz punkt 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

SIJA

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z SIJA w wieku poniżej 2 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dnawe zapalenie stawów

We wskazaniu dnawe zapalenie stawów produkt leczniczy Ilaris nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących produktu leczniczego Ilaris stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest jednak ograniczone.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Do odpowiednich miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, brzuch, górna część ramienia lub pośladki. Należy za każdym razem wybierać inne miejsce wstrzyknięcia leku, aby uniknąć bólu. Nie należy wykonywać iniekcji w miejsca z przerwana ciągłością skóry, wylewami podskórnymi (siniaki) lub pokryte wysypką. Należy unikać wstrzykiwania w miejsca pokryte bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na produkt leczniczy Ilaris.

Każda fiolka z produktem leczniczym Ilaris jest przeznaczona do jednorazowego zastosowania u jednego pacjenta, do podania jednej dawki.

Instrukcja przygotowania roztworu i postępowania z odtworzonym roztworem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Ilaris przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u pacjentów należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Ilaris pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

Leczenie CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Still'a (AOSD i SJIA)

Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

Leczenie dnawego zapalenia stawów

Nie należy stosować produktu Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami.

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu leczniczego Ilaris i inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń (patrz punkt 4.5).

W okresie leczenia produktem leczniczym Ilaris zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych (w tym aspergiloza, atypowe zakażenia prątkami, półpasiec). Nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy produktem leczniczym Ilaris a występowaniem tych zdarzeń

U około 12% chorych z CAPS, którym w trakcie badań klinicznych wykonano tuberkulinową próbę skórą z użyciem oczyszczonej pochodnej białkowej (z ang. purified protein derivative-PPD), badania kontrolne dały wynik pozytywny w okresie leczenia produktem leczniczym Ilaris bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak Ilaris zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów, ta ocena powinna zawierać szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym produktu leczniczego Ilaris obserwowano neutropenię (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, ang. absolute neutrophil count [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) i leukopenię. U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ilaris. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórnym leczeniu pacjentów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.

Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris zgłaszano przypadki występowania nowotworów złośliwych. Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukiną-1.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie produktem leczniczym Ilaris. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad produktem leczniczym Ilaris u ponad 2 600 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek (patrz punkt 4.3).

Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u pacjentów stosujących produkt leczniczy Ilaris. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania produktu leczniczego Ilaris chyba, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ilaris (patrz punkt 4.5).

Mutacja genu NLRP3 u pacjentów z CAPS

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3 jest ograniczone.

Zespół aktywacji makrofagów u pacjentów z chorobą Stillą

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym zaburzeniem zagrażającym życiu, które może rozwinąć się u pacjentów z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza z chorobą Stillą. W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu MAS należy jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Należy zachować czujność pod kątem objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Stillą, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że produkt leczniczy Ilaris nie zwiększa częstości występowania MAS u pacjentów z SJIA, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji między produktem leczniczym Ilaris i innymi produktami leczniczymi.

Uważa się, że zwiększona zapadalność na poważne zakażenia związana jest z podawaniem blokerów innej interleukiny-1 w skojarzeniu z inhibitorami TNF. Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu leczniczego Ilaris i inhibitorów TNF ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń.

Cytokiny, takie jak interleukina-1 beta (IL-1 beta), które pobudzają proces przewlekłego zapalenia, mogą hamować ekspresję enzymów wątrobowych CYP450. Tym samym, ekspresja CYP450 może zostać ponownie zwiększona po rozpoczęciu leczenia silnymi inhibitorami cytokin (np. kanakinumabem). Jest to istotne klinicznie dla substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, dla których dawka dobierana jest indywidualnie. Podczas włączania kanakinumabu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi tego typu, należy kontrolować działanie terapeutyczne

lub stężenie substancji czynnej, a w razie konieczności dostosować indywidualnie dawkę produktu leczniczego.

Brak danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki żywe u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Ilaris. Tym samym, pacjentom nie należy podawać żywych szczepionek w okresie podawania produktu leczniczego Ilaris, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ilaris, zaleca się przesunięcie terminu szczepienia o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Ilaris oraz podanie szczepionki przed kolejnym wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4).

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych osób dorosłych wykazały, że pojedyncza dawka 300 mg produktu leczniczego Ilaris nie miała wpływu na wywoływanie oraz utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej z obecnością przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie lub podaniu szczepionek przeciwko meningokokom na bazie białek glikozylowanych.

Wyniki 56-tygodniowego, otwartego badania z udziałem pacjentów z CAPS w wieku 4 lat i młodszych wykazały, że u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe, szczepionki zgodnie ze standardowym kalendarzem szczepień doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Dane na temat stosowania kanakinumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie działanie toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę mogą być leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Badania na zwierzętach wskazują, że kanakinumab przenika przez łożysko i jest wykrywalny u płodu. Brak jest danych od ludzi, jednak ponieważ kanakinumab jest immunoglobuliną klasy g (IgG1), należy spodziewać się, że będzie przenikać przez łożysko. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane. Jednak podawanie żywych szczepionek noworodkom narażonym na działanie kanakinumabu *in utero* (w okresie życia płodowego) nie jest zalecane przez 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki produktu leczniczego Ilaris poprzedzającej urodzenie dziecka. Należy pouczyć kobiety leczone kanakinumabem podczas ciąży, by poinformowały lekarza pediatrę swojego dziecka o leczeniu kanakinumabem przed podaniem nowonarodzonemu dziecku wszelkich szczepionek.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka kobiecego. Decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris należy powziąć tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka związanego z leczeniem.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wpływały szkodliwie na rozwój karmionych młodych myszy oraz że przeciwciała były im przekazywane (patrz punkt 5.3).

Płodność

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad wpływem produktu leczniczego Ilaris na płodność u ludzi. Kanakinumab nie wpływał na płodność samców marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus*. Mysie

przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność samic i samców myszy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ilaris wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leczenie produktem leczniczym Ilaris może prowadzić do wystąpienia zawrotów głowy lub osłabienia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których występują takie objawy podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do całkowitego zaniku objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W interwencyjnych badaniach klinicznych produktem leczniczym Ilaris było leczonych ponad 2 600 osób, w tym 480 dzieci (w wieku od 2 do 17 lat); byli to pacjenci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, pacjenci z dnawym zapaleniem stawów oraz z innymi chorobami zależnymi od IL-1 beta i zdrowi ochotnicy. Obserwowano poważne zakażenia. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris zgłaszano występowanie zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).

CAPS

W interwencyjnych badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris był podawany łącznie 211 dorosłym i dzieciom z CAPS (w tym z FCAS/FCU, MWS, NOMID/CINCA). Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo analizowano w rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy, które składało się z: 8-tygodniowego badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II); 16-tygodniowego badania otwartego z produktem leczniczym Ilaris (Część III). Wszystkim pacjentom podawano dawkę produktu leczniczego Ilaris 150 mg podskórnie lub 2 mg/kg mc., jeżeli masa ciała była ≥ 15 kg i ≤ 40 kg.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF

Produkt leczniczy Ilaris podano łącznie 169 dorosłym i dzieciom w wieku 2 lat i starszym z TRAPS, HIDS/MKD i FMF w jednym rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy. W badaniu tym analizowano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo. Badanie składało się z 12-tygodniowego okresu przesiewowego (Część I) i okresu 16-tygodniowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby (Część II). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Ilaris otrzymywali podskórnie dawkę 150 mg lub 2 mg/kg mc., jeśli ich masa ciała wynosiła ≤ 40 kg (patrz punkt 5.1).

Choroba Stilla

W interwencyjnych badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris otrzymywało łącznie 324 pacjentów z SJIA w wieku od 2 do < 20 lat, w tym 293 pacjentów w wieku 2 do < 16 lat, 21 pacjentów w wieku 16 do < 18 lat i 10 pacjentów w wieku 18 do < 20 lat. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo oceniano w dwóch rejestracyjnych badaniach fazy III (patrz punkt 5.1).

Dnawe zapalenie stawów

Ponad 700 pacjentów z dnawym zapaleniem stawów leczono produktem leczniczym Ilaris w dawce od 10 mg do 300 mg przez okres do 24 tygodni w ramach randomizowanych badań klinicznych

przewodzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie. Ponad 250 pacjentów było leczonych zalecaną dawką 150 mg w badaniach fazy II i III (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w kategorii częstości występowania uporządkowano według systemu klasyfikacji układów i narządów od najczęściej występujących. Częstość występowania jest wymieniona zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Tabelaaryczna lista działań niepożądanych u pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA i dnawym zapaleniem stawów

| | |
|---|---|
| System klasyfikacji układów i narządów MedDRA | Wszystkie wskazania: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnawe zapalenie stawów |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Bardzo często | Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych) Zakażenia ucha Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie układu moczowego |
| Często | Kandydoza sromu i pochwy |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | Zawroty głowy |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często | Ból w górnej części brzucha ¹ |
| Niezbędnie często | Refluks żołądkowo-przelykowy ² |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo często | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Bardzo często | Ból stawów ¹ |
| Często | Ból mięśniowo-szkieletowy ¹ Ból pleców ² |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Często | Uczucie zmęczenia/osłabienie ² |
| Badania diagnostyczne | |
| Bardzo często | Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny ^{1,3} Białkomocz ^{1,4} Leukopenia ^{1,5} |
| Często | Neutropenia ⁵ |
| Niezbędnie często | Zmniejszenie liczby płytek krwi ⁵ |
| ¹ W SJIA ² W dnawym zapaleniu stawów ³ Na podstawie wyliczonego klirensu kreatyniny, większość była przemijająca ⁴ W większości przypadków obserwowano przemijającą obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka ⁵ Patrz dalsze informacje poniżej | |

W podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat (n=31) profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ilaris był zgodny z jego profilem bezpieczeństwa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil bezpieczeństwa pacjentów z AOSD będzie podobny jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

Opis wybranych działań niepożądanych

Długotrwałe dane i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z CAPS
Podczas badań klinicznych z produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zmniejszyły się.

U pacjentów z CAPS rzadko obserwowano podwyższoną aktywność transaminaz.

Bezobjawowe i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w osoczu z równoczesnym podwyższeniem aktywności transaminaz obserwowano u pacjentów z CAPS leczonych produktem leczniczym Ilaris.

W długotrwałych, otwartych badaniach ze zwiększaniem dawki, zakażenia (zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych), wymioty i zawroty głowy zgłaszano częściej w grupie stosującej dawkę 600 mg lub 8 mg/kg mc. niż w grupach przyjmujących inne dawki.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF *Neutrofile*

Mimo, iż u 6,5% pacjentów (często) wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów ≥ 2 . stopnia, a u 9,5% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 1., zmniejszenia liczby neutrofilów te są na ogół przemijające i nie stwierdzono zakażeń związanych z neutropenią jako działania niepożądanego.

Płytki krwi

Mimo, iż zmniejszenie liczby płytek krwi (≥ 2 . stopnia) wystąpiło u 0,6% pacjentów, nie stwierdzono krwawienia jako działania niepożądanego. Łagodne i przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 1. wystąpiło u 15,9% pacjentów, nie powodując związanych z tym krwawień jako zdarzeń niepożądanych.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z SJIA *Hematologia*

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby krwinek białych (WBC) do poziomu $\leq 0,8$ x DGN zgłoszono u 33 pacjentów (16,5%).

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$ zgłoszono u 12 pacjentów (6,0%).

W całym programie SJIA przejściowe zmniejszenie liczby płytek ($< DGN$) obserwowano u 19 pacjentów (9,5%).

AlAT/AspAT

W całym programie SJIA dużą aktywność AlAT i (lub) AspAT > 3 x górna granica normy (GGN) odnotowano u 19 pacjentów (9,5%).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów *Hematologia*

Zmniejszoną liczbę krwinek białych (WBC) $\leq 0,8$ x dolną granicę normy (DGN) zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. absolute neutrophil count) do ilości mniejszej niż $1 \times 10^9/l$ zgłaszano u 2% pacjentów w badaniach porównawczych. Obserwowano także pojedyncze przypadki $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.4).

Obserwowano większą częstość występowania łagodnego ($< DGN$ i $> 75 \times 10^9/l$) i przejściowego zmniejszenia liczby płytek krwi w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris w grupie kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie (12,7%) w porównaniu z grupą pacjentów z dnawym zapaleniem stawów przyjmujących lek referencyjny (7,7%).

Kwas moczowy

Obserwowano przejściowy zwiększenie stężenia kwasu moczowego (0,7 mg/dl w trakcie 12 tygodni oraz 0,5 mg/dl w trakcie 24 tygodni) po leczeniu produktem leczniczym Ilaris w badaniach porównawczych z dnawym zapaleniem stawów. W innym badaniu wśród pacjentów, u których rozpoczynano leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego nie obserwowano zwiększenia stężenia

kwasu moczowego. Nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów bez dnawego zapalenia stawów (patrz punkt 5.1).

AlAT/AspAT

Obserwowano zwiększenie średniej i mediany aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), odpowiednio o 3,0 U/l i 2,0 U/l, oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), odpowiednio o 2,7 U/l i 2,0 U/l, od wartości początkowych do końca badania w grupach leczonych produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z grupami leczonymi acetonidem triamcynolonu, jednak częstość występowania istotnych klinicznie zmian ($\geq 3 \times$ GGN, górna granica normy) była większa w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu (2,5% dla AlAT i AspAT) w porównaniu z pacjentami leczonymi produktem leczniczym Ilaris (1,6% dla AlAT i 0,8% dla AspAT).

Trójglicerydy

W badaniach z dnawym zapaleniem stawów kontrolowanych substancją aktywną obserwowano średnie zwiększenie stężenia trójglicerydów o +33,5 mg/dl w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z niewielkim zmniejszeniem stężenia trójglicerydów o -3,1 mg/dl w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Częstość występowania zwiększenia stężenia trójglicerydów $> 5x$ górna granica normy (GGN) wyniosła 2,4% w grupie przyjmującej Ilaris oraz 0,7% w grupie przyjmującej acetonid triamcynolonu. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.

Długoterminowe dane z badania obserwacyjnego

Łącznie 243 pacjentów z CAPS (85 dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 do ≤ 17 lat i 158 dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat) było leczonych produktem leczniczym Ilaris w ramach rutynowej praktyki klinicznej w długoterminowym badaniu obejmującym prowadzenie rejestru pacjentów (średnia ekspozycja na produkt leczniczy Ilaris wyniosła 3,8 lat). Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ilaris obserwowany po długotrwałym leczeniu w tej grupie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach interwencyjnych z udziałem pacjentów z CAPS.

Dzieci i młodzież

Do badań interwencyjnych włączono 80 pacjentów pediatrycznych z CAPS (w wieku 2-17 lat), którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS (składającą się z osób dorosłych, dzieci i młodzieży, N=211), w tym w ogólnej częstości występowania i nasilenia zakażeń. W przypadku zakażeń, najczęściej obserwowanym zdarzeniem było zakażenie górnych dróg oddechowych.

Ponadto, 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat poddano ocenie w ramach małego, otwartego badania klinicznego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ilaris był porównywalny do populacji pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Do 16-tygodniowego badania włączono 102 pacjentów (w wieku 2-17 lat) z TRAPS, HIDS/MKD i FMF, którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Brak jest istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Zarejestrowane doświadczenia dotyczące przedawkowania są ograniczone. We wczesnych badaniach klinicznych, pacjenci i zdrowi ochotnicy otrzymywali dawkę w wysokości 10 mg/kg podawaną dożylnie lub podskórną bez potwierdzenia ostrej toksyczności.

W przypadku przedawkowania, pacjentom zaleca się monitorowanie wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

Mechanizm działania

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.

Działanie farmakodynamiczne

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie kanakinumabem, tj. parametry laboratoryjne takie jak szybki powrót zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA), zwiększonej liczby neutrofilii i płytek krwi do stanu prawidłowego oraz ustąpienie leukocytozy.

Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to ciężkie choroby autozapalne, zależne od wrodzonej odporności organizmu za pośrednictwem cytokin prozapalnych, z których najważniejszą jest IL-1-beta.

Częstymi objawami AOSD i SJIA są: gorączka, wysypka, powiększenie wątroby i śledziony, limfadenopatia, zapalenie błon surowiczych i zapalenie stawów. Leczenie kanakinumabem spowodowało szybką i trwałą poprawę zarówno stawowych, jak i ogólnoustrojowych objawów SJIA ze znacznym zmniejszeniem liczby stawów objętych stanem zapalnym, szybkim ustąpieniem gorączki oraz zmniejszeniem stężenia reagentów ostrej fazy u większości pacjentów (patrz Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

Dnawe zapalenie stawów

Napad dnawego zapalenia stawów wywołany jest przez kryształy moczanu (jednowodny moczan sodu) w stawach i otaczających je tkankach, co aktywuje kompleks „inflamasom NALP3”. Aktywność makrofagów oraz towarzysząca temu procesowi nadprodukcja interleukiny-1 beta (IL-1 beta), co prowadzi do wystąpienia ostrej i bolesnej reakcji zapalnej. Inne aktywatory wrodzonego

układu odpornościowego takie jak endogeni agonści receptorów Toll-podobnych, mogą przyczyniać się do transkrypcyjnej aktywacji genu IL-1 beta, zapoczątkowując napad dnawego zapalenia stawów. Po leczeniu kanakinumabem markery zapalenia CRP (białko C-reaktywne) i SAA (sterydy anaboliczno-androgenne) oraz objawy ostrego zapalenia (np. ból, opuchnięcie, zaczerwienienie) w chorych stawach szybko ustępują.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

CAPS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris wykazano w badaniach pacjentów z chorobami o różnym nasileniu i z różnym fenotypem CAPS (m.in., FCAS/FCU, MWS i NOMID/CINCA). Wyłącznie pacjenci z potwierdzoną mutacją NLRP3 zostali włączeni do kluczowego badania.

W badaniu fazy I/II, działanie produktu leczniczego Ilaris występowało w krótkim czasie od podania. Ustąpienie objawów lub istotna klinicznie poprawa następowała w ciągu jednego dnia od podania. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym wysokie stężenie CRP i SAA, leukocytoza i duża liczba płytek krwi wracały do stanu normalnego w ciągu kilku dni od podania.

Badanie kluczowe składało się z 48-tygodniowego, 3-częściowego badania wielośrodowego, tj. 8-tygodniowego okresu badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II) oraz 16-tygodniowego badania otwartego z kanakinumabem (Część III). Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ilaris (150 mg lub 2 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z CAPS.

- Część I: U 97% pacjentów w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano pełną odpowiedź kliniczną na produkt leczniczy Ilaris i zmiany biomarkerów (określone, jako połączenie globalnej oceny choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym i choroby skóry na poziomie \leq minimalna w opinii lekarza oraz wartości CRP i SAA < 10 mg/litr). Znaczącą poprawę obserwowano w ocenie klinicznej przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym dokonanej przez lekarza: globalna ocena przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym, ocena przebiegu choroby skóry (pokrzywkowa wysypka skórna), bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy/migrena, zapalenie spojówek, zmęczenie/ogólne złe samopoczucie, ocena innych objawów i ocena objawów dokonana przez pacjenta.
- Część II: W okresie odstawienia leku w badaniu osiowym, pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby: u żadnego z pacjentów (0%) losowo przydzielonych do grupy przyjmującej produkt leczniczy Ilaris nie wystąpiło zaostrzenie przebiegu choroby; u 81% pacjentów losowo przydzielonych do grupy placebo wystąpiło zaostrzenie.
- Część III: Pacjenci, którym w części II podawano placebo i u których nastąpiło zaostrzenie przebiegu zostali włączeni do badania otwartego i po podaniu produktu leczniczego Ilaris wystąpiła u nich kliniczna i serologiczna odpowiedź na leczenie.

Tabela 2 Podsumowanie skuteczności stosowania produktu leczniczego Ilaris w kluczowym badaniu fazy III, kontrolowanym placebo, z odstawieniem leku (Część II)

| Kluczowe badanie fazy III kontrolowane placebo z odstawieniem leku (Część II) | | | |
|--|------------------------|-------------------------|--------------|
| | Ilaris N=15 n(%) | Placebo N=16 n(%) | wartość p |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrożenie) | | | |
| Odsetek pacjentów z zasotzeniem przebiegu choroby w części II | 0 (0%) | 13 (81%) | < 0,001 |
| Markery procesu zapalnego* | | | |
| Białko C-reaktywne, mg/l | 1,10 (0,40) | 19,93 (10,50) | < 0,001 |
| Amyloid A w surowicy, mg/l | 2,27 (-0,20) | 71,09 (14,35) | 0,002 |
| * średnia (mediana) zmiana od rozpoczęcia części II | | | |

Przeprowadzono dwa otwarte, długoterminowe badania III fazy bez grupy kontrolnej. Jedno z nich było badaniem bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kanakinumabu u pacjentów z CAPS. Całkowity czas trwania leczenia wynosił od 6 miesięcy do 2 lat. Drugie badanie było badaniem otwartym, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w populacji japońskiej u pacjentów z CAPS, trwającym 24 tygodnie, z przedłużoną fazą obserwacji trwającą do 48 tygodni. Głównym celem badania była ocena odsetka pacjentów bez nawrotów w tygodniu 24, z uwzględnieniem pacjentów, którym zwiększono dawkę.

W zbiorczej analizie skuteczności danych z tych dwóch badań, pełna odpowiedź na leczenie po podaniu dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. wystąpiła u 65,6% pacjentów nieleczonych wcześniej kanakinumabem, podczas, gdy 85,2% pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź po podaniu którejkolwiek z dawek. Wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. (bądź nawet większą), 43,8% osób uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź odnotowano u mniejszej liczby pacjentów w wieku 2 do < 4 lat (57,1%) niż u starszych dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych. Wśród pacjentów, którzy uzyskali pełną odpowiedź na leczenie, u 89,3% odpowiedź utrzymywała się bez nawrotów choroby.

Doświadczenie z zastosowaniem leku u poszczególnych pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą po zwiększaniu dawki do 600 mg (8 mg/kg mc.) podawanej co 8 tygodni sugeruje, że podanie większej dawki może być korzystne u osób bez pełnej odpowiedzi lub u tych, którzy nie utrzymują pełnej odpowiedzi przy stosowaniu zalecanego dawkowania (150 mg lub 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg). Zwiększoną dawkę leku częściej podawano pacjentom w wieku od 2 do < 4 lat oraz pacjentom z objawami NOMID/CINCA w porównaniu z pacjentami z FCAS lub MWS.

Przeprowadzono 6-letnie badanie obserwacyjne obejmujące prowadzenie rejestru pacjentów, aby pozyskać dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ilaris stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i dorosłych z CAPS w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W badaniu uczestniczyło 243 pacjentów z CAPS (w tym 85 pacjentów w wieku poniżej 18 lat). Aktywność choroby oceniono jako brak lub aktywność łagodną/umiarkowaną u ponad 90% pacjentów we wszystkich punktach czasowych badania po dokonaniu oceny wyjściowej, a mediana serologicznych markerów zapalenia (CRP i SAA) mieściła się w normie (< 10 mg/litr) we wszystkich punktach czasowych po ocenie wyjściowej. Mimo, iż około 22% pacjentów otrzymujących produkt Ilaris wymagało dostosowania dawki, tylko niewielki odsetek pacjentów (1,2%) przerwał stosowanie produktu leczniczego Ilaris z powodu braku efektu terapeutycznego.

Dzieci i młodzież

W badaniu interwencyjnym z udziałem dzieci z CAPS leczonych produktem leczniczym Ilaris udział wzięło 80 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat (dla około połowy pacjentów dawkę ustalano w

zależności od masy ciała). Podsumowując, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS. Większość dzieci i młodzieży uzyskała poprawę w zakresie objawów klinicznych i obiektywnych markerów stanu zapalnego (np. SAA i CRP).

Przeprowadzono 56-tygodniowe, otwarte badanie w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS w wieku ≤ 4 lat. Oceną objęto 17 pacjentów (w tym 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat), przyjmujących dawki początkowe z zakresu 2-8 mg/kg mc. ustalane w oparciu o masę ciała. W badaniu oceniano także wpływ kanakinumabu na tworzenie przeciwciał po podaniu standardowych szczepionek dla wieku dziecięcego. Nie obserwowano żadnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 2 lat w porównaniu z pacjentami w wieku 2 lat i starszymi. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe szczepionki zgodnie z kalendarzem szczepień (n=7) doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w leczeniu TRAPS, HIDS/MKD i FMF wykazano w jednym rejestracyjnym, 4-częściowym badaniu III fazy (N2301), do którego włączono trzy grupy pacjentów z odrębnymi chorobami.

- Część I: Pacjenci z każdej grupy w wieku 2 lat i starsi rozpoczęli 12-tygodniowy okres przesiewu, podczas którego byli oceniani pod kątem wystąpienia zaostrzenia choroby.
- Część II: Pacjenci z zaostrzeniem choroby zostali losowo przydzieleni do 16-tygodniowego, okresu leczenia kontrolowanego placebo i prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego otrzymywali albo 150 mg produktu leczniczego Ilaris (2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≤ 40 kg) podskórnie (s.c.) lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci w wieku > 28 dni, ale < 2 lat mogli wejść do badania przechodząc bezpośrednio do otwartego leczenia w Części II, jako pacjenci niepoddani randomizacji (i zostali wyłączeni z pierwotnej analizy skuteczności).
- Część III: Pacjenci, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie i zostali sklasyfikowani jako pacjenci z odpowiedzią, przeszli ponowną randomizację do 24-tygodniowego okresu wycofania leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym otrzymywali produkt leczniczy Ilaris 150 mg (2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) podskórnie lub placebo co 8 tygodni.
- Część IV: Wszyscy pacjenci z Części III leczeni produktem leczniczym Ilaris spełniali kryteria włączenia do 72-tygodniowego okresu kontynuacji z otwartym leczeniem.

Ogółem włączono 185 pacjentów w wieku 28 dni i starszych, a randomizację w części II badania przeprowadzono ogółem u 181 pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w okresie leczenia z randomizacją (Część II) był odsetek pacjentów z odpowiedzią w każdej grupie, u których doszło do normalizacji wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i u których nie wystąpiło nowe zaostrzenie choroby przez pozostały czas trwania 16-tygodniowego okresu leczenia (definiowane jako odpowiedź całkowita).

Normalizację wskaźnika zaostrzenia choroby definiowano jako uzyskanie wyniku ogólnej oceny dokonywanej przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA) dotyczącej aktywności choroby < 2 („aktywność minimalna lub brak choroby”) i wartości CRP w zakresie normy (≤ 10 mg/l) bądź jej zmniejszenia o $\geq 70\%$ od wartości wyjściowych. Nowe zaostrzenie definiowano jako wynik PGA ≥ 2 („choroba o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim”) i CRP ≥ 30 mg/l.

Drugorzędowe punkty końcowe, wszystkie w oparciu o wyniki z tygodnia 16. (koniec Części II), obejmowały odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik PGA < 2 , odsetek pacjentów z remisją serologiczną (definiowaną jako CRP ≤ 10 mg/l) oraz odsetek pacjentów z normalizacją stężenia SAA (definiowaną jako SAA ≤ 10 mg/l).

W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności produkt leczniczy Ilaris miał przewagę nad placebo we wszystkich trzech grupach o różnych chorobach. Ilaris wykazywał również lepszą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych,

czyli $PGA < 2$ i $CRP \leq 10$ mg/l we wszystkich trzech grupach pacjentów. Wyższy odsetek pacjentów osiągnął normalizację SAA (≤ 10 mg/l) w tygodniu 16. w wyniku leczenia produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z placebo we wszystkich trzech grupach, przy czym statystycznie istotną różnicę obserwowano u pacjentów z TRAPS (patrz Tabela 3 z wynikami badania poniżej).

Tabela 3 Tabelaaryczne podsumowanie skuteczności w badaniu rejestracyjnym III fazy w okresie leczenia randomizowanego, kontrolowanego placebo (Część II)

| Badanie rejestracyjne III fazy, okres leczenia randomizowanego i kontrolowanego placebo (Część II) | | | |
|--|----------------|----------------|------------------|
| | Ilaris | Placebo | |
| | n/N (%) | n/N (%) | Wartość p |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrzenie choroby) – Odsetek pacjentów z normalizacją wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i brakiem nowego zaostrzenia przez resztę 16-tygodniowego okresu leczenia | | | |
| FMF | 19/31 (61,29) | 2/32 (6,25) | < 0,0001* |
| HIDS/MKD | 13/37 (35,14) | 2/35 (5,71) | 0,0020* |
| TRAPS | 10/22 (45,45) | 2/24 (8,33) | 0,0050* |
| Drugorzędowe punkty końcowe (markery choroby i stanu zapalnego) | | | |
| Ogólna ocena lekarza < 2 | | | |
| FMF | 20/31 (64,52) | 3/32 (9,38) | < 0,0001** |
| HIDS/MKD | 17/37 (45,95) | 2/35 (5,71) | 0,0006** |
| TRAPS | 10/22 (45,45) | 1/24 (4,17) | 0,0028** |
| Białko C-reaktywne ≤ 10 mg/l | | | |
| FMF | 21/31 (67,74) | 2/32 (6,25) | < 0,0001** |
| HIDS/MKD | 15/37 (40,54) | 2/35 (5,71) | 0,0010** |
| TRAPS | 8/22 (36,36) | 2/24 (8,33) | 0,0149** |
| Amyloid A w surowicy ≤ 10 mg/l | | | |
| FMF | 8/31 (25,81) | 0/32 (0,00) | 0,0286 |
| HIDS/MKD | 5/37 (13,51) | 1/35 (2,86) | 0,0778 |
| TRAPS | 6/22 (27,27) | 0/24 (0,00) | 0,0235** |
| n=liczba pacjentów z odpowiedzią; N=liczba pacjentów możliwych do oceny | | | |
| * wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg testu dokładnego Fishera | | | |
| ** wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg modelu regresji logistycznej z grupą leczenia oraz wyjściowymi wartościami PGA, CRP lub SAA jako zmienne objaśniające dla każdej grupy | | | |

Zwiększanie dawki

W Części II badania pacjenci leczeni produktem leczniczym Ilaris, u których aktywność choroby utrzymywała się, otrzymali w ciągu pierwszego miesiąca dodatkową dawkę 150 mg (lub 2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg). Tę dodatkową dawkę można było podać już po 7 dniach od podania pierwszej dawki leku. Wszyscy pacjenci, u których zwiększono dawkę pozostali na tej wyższej dawce wynoszącej 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

W analizie eksploracyjnej pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowano, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę, zwiększenie dawki w pierwszym miesiącu do dawki 300 mg (lub 4 mg/kg mc.) co 4 tygodnie spowodowało dalszą poprawę kontroli zaostrzenia choroby, zmniejszenie aktywności choroby oraz normalizację CRP i SAA.

Pacjenci pediatryczni:

Do badania włączono dwóch pacjentów z HIDS/MKD w wieku > 28 dni, ale < 2 lat, którzy nie zostali poddani randomizacji i którzy otrzymali kanakinumab. U jednego pacjenta nastąpiła normalizacja wskaźnika zaostrzenia choroby do dnia 15. po otrzymaniu pojedynczej dawki kanakinumabu wynoszącej 2 mg/kg mc., jednak pacjent zakończył leczenie po pierwszej dawce z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (pancytopenii i niewydolności wątroby). Pacjent w chwili włączenia do

badania miał pierwotną małopłytkowość immunologiczną w wywiadzie oraz aktywne zaburzenia czynności wątroby. Drugi pacjent otrzymał dawkę początkową kanakinumabu wynoszącą 2 mg/kg mc. i dawkę dodatkową 2 mg/kg mc. w tygodniu 3., a następnie w tygodniu 5. zwiększono u niego dawkę do dawki 4 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie do końca Części II badania. Ustąpienie zaostrzenia choroby uzyskano do tygodnia 5. i u pacjenta nie wystąpiło żadne nowe zaostrzenie do końca Części II badania (tydzień 16.).

Choroba Stilla

SJIA

Skuteczność produktu leczniczego Ilaris w leczeniu czynnej postaci SJIA oceniano w dwóch badaniach rejestracyjnych (G2305 i G2301). Pacjenci włączeni do tych badań byli w wieku od 2 do < 20 lat (średni wiek 8,5 roku, a średni czas trwania choroby wynosi 3,5 roku w chwili rozpoczęcia badania) i występowała u nich czynna postać choroby definiowana jako obecność ≥ 2 stawów z czynnym zapaleniem stawów, gorączki i zwiększonej wartości CRP.

Badanie G2305

Badanie G2305 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 4-tygodniowym badaniem kontrolowanym placebo, mającym na celu ocenę krótkotrwałej skuteczności produktu leczniczego Ilaris u 84 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę produktu leczniczego Ilaris wynoszącą 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) lub placebo. Głównym celem było określenie odsetka pacjentów w 15. dniu badania, u których uzyskano co najmniej 30% poprawę według kryterium odpowiedzi opracowanego przez Amerykańskie Kolegium Reumatologii (American College of Rheumatology; ACR) dla pacjentów pediatrycznych, zmodyfikowanego w taki sposób, by uwzględniało brak gorączki. Leczenie produktem leczniczym Ilaris spowodowało poprawę wszystkich wyników w zakresie odpowiedzi ACR u pacjentów pediatrycznych w porównaniu z placebo w 15. i 29. dniu badania (Tabela 4).

Tabela 4 Odpowiedź ACR dla pacjentów pediatrycznych i status choroby w dniu 15 oraz 29

| | Dzień 15. | | Dzień 29. | |
|--|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | Ilaris N=43 | Placebo N=41 | Ilaris N=43 | Placebo N=41 |
| ACR30 | 84% | 10% | 81% | 10% |
| ACR50 | 67% | 5% | 79% | 5% |
| ACR70 | 61% | 2% | 67% | 2% |
| ACR90 | 42% | 0% | 47% | 2% |
| ACR100 | 33% | 0% | 33% | 2% |
| Nieaktywna choroba | 33% | 0% | 30% | 0% |
| Różnice w leczeniu dla wszystkich wyników ACR były istotne ($p \leq 0.0001$) | | | | |

Wyniki uzyskane dla składników zmodyfikowanej odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych, do których należała komponenta układowa i komponenta stawowa były zgodne z całościowymi wynikami dotyczącymi odpowiedzi ACR. W dniu 15. mediana zmiany liczby stawów z czynnym zapaleniem stawów i ograniczonym zakresem ruchu względem stanu wyjściowego wyniosła odpowiednio -67% i -73% dla produktu leczniczego Ilaris (n=43) w porównaniu z medianą zmiany wynoszącą 0% i 0% dla placebo (n=41). Średnia zmiana w wyniku dotyczącym bólu odczuwanego przez pacjentów (wzrokowa skala analogowa o długości 0-100 mm) w dniu 15. wyniosła -50,0 mm dla produktu leczniczego Ilaris (n=43) w porównaniu z wynikiem +4,5 mm odnotowanym dla placebo (n=25). W dniu 29. średnia zmiana wyniku dotyczącego bólu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris była zgodna z wcześniejszymi wynikami.

Badanie G2301

Badanie G2301 było randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem kontrolowanym placebo z odstawieniem terapii oceniającym zapobieganie zaostrzeniom dzięki stosowaniu produktu leczniczego Ilaris. Badanie składało się z dwóch części z dwoma niezależnymi pierwszorzędowymi punktami

końcowymi (udane stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i czas do wystąpienia zaostrzenia). Do części I (badanie otwarte) włączono 177 pacjentów, którym podawano Ilaris w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) co 4 tygodnie przez okres do 32 tygodni. Pacjenci uczestniczący w części II (podwójnie ślepej) otrzymywali Ilaris w dawce 4 mg/kg mc. lub placebo co 4 tygodnie aż do wystąpienia 37 zdarzeń zaostrzenia.

Zmniejszanie dawki kortykosteroidów:

Z łącznej grupy 128 pacjentów włączonych do części I badania, 92 podjęło próbę stopniowego zmniejszenia dawki kortykosteroidów. Pięćdziesięciu siedmiu (62%) z 92 pacjentów, którzy podjęli próbę zmniejszenia dawki udało się stopniowo zmniejszyć dawkę przyjmowanych przez nich kortykosteroidów, a 42 (46%) przerwało leczenie kortykosteroidami.

Czas do wystąpienia zaostrzenia:

U pacjentów przyjmujących Ilaris w II części badania ryzyko wystąpienia zdarzenia zaostrzenia było zmniejszone o 64% w porównaniu z grupą placebo (współczynnik ryzyka 0,36; 95% CI: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). U 63 ze 100 pacjentów, których włączono do II części badania, przypisanych do grupy placebo, bądź do grupy kanakinumabu, zaostrzenia nie wystąpiły w okresie obserwacji (trwającej maksymalnie 80 tygodni).

Skutki leczenia związane ze stanem zdrowia i jakością życia w badaniach G2305 i G2301

Leczenie produktem leczniczym Ilaris spowodowało klinicznie istotną poprawę czynności fizycznych i jakości życia pacjentów. W badaniu G2305 poprawa średnich najmniejszych kwadratów Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia u Dzieci (Childhood Health Assessment Questionnaire) wyniosła 0,69 dla produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo, co stanowi 3,6-krotność minimalnej, klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 0,19 ($p=0,0002$). Mediana poprawy od stanu początkowego do końca części I badania G2301 wyniosła 0,88 (79%). W badaniu G2305 zgłaszano statystycznie znamienne poprawę w wynikach Kwestionariusza Stanu Zdrowia Dziecka-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) w odniesieniu do produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo (stan fizyczny $p=0,0012$; dobrostan psychospołeczny $p=0,0017$).

Zbiorcza analiza skuteczności

Dane z pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Ilaris pochodzące z badań G2305, G2301 i kontynuacji badania zostały zebrane w celu sprawdzenia czy skuteczność leku utrzymuje się w czasie. Dane te wykazały podobną poprawę od wartości wyjściowych do tygodnia 12 w odniesieniu do zmodyfikowanych odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych i składników tych odpowiedzi w porównaniu z wartościami obserwowanymi w badaniu kontrolowanym placebo (G2305). W tygodniu 12., wartości zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30, 50, 70, 90 i 100 dla pacjentów pediatrycznych wyniosły odpowiednio: 70%, 69%, 61%, 49% i 30%, a u 28% pacjentów choroba była nieaktywna ($n=178$).

Skuteczność obserwowana w badaniach G2305 i G2301 utrzymywała się w trwającym otwartym, długoterminowym badaniu fazy kontynuacji (dane dostępne dla mediany 49 tygodni obserwacji). W badaniu tym u 25 pacjentów z silną odpowiedzią ACR utrzymującą się przez minimum 5 miesięcy dawkę produktu leczniczego Ilaris zmniejszono do 2 mg/kg mc. podawanych co 4 tygodnie, a odpowiedź ACR100 dla pacjentów pediatrycznych utrzymywała się u nich przez cały czas stosowania zmniejszonej dawki (mediana 32 tygodnie, 8-124 tygodnie).

Dane z badań klinicznych, chociaż ograniczone, sugerują, że pacjenci bez odpowiedzi na produkty tocilizumab lub anakinra mogą odpowiedzieć na leczenie kanakinumabem.

SJIA u młodych osób dorosłych i AOSD

Skuteczność produktu leczniczego Ilaris w podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była zgodna z jego skutecznością obserwowaną u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil skuteczności u pacjentów z AOSD będzie podobny, jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

Dnawe zapalenie stawów

Skuteczność leczenia ostrych napadów dnawego zapalenia stawów produktem leczniczym Ilaris wykazano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonych z udziałem pacjentów z częstymi napadami dnawego zapalenia stawów (≥ 3 napady w ciągu ostatnich 12 miesięcy), u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny (ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję lub brak skuteczności). Badania trwały 12 tygodni, po których następowało 12-tygodniowe przedłużenie badania metodą podwójnie ślepej próby. 225 pacjentów otrzymało produkt leczniczy Ilaris we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 150 mg. Acetonid triamcynolonu (TA) we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg podano 229 pacjentom w chwili rozpoczynania udziału w badaniu oraz po wystąpieniu kolejnego napadu. Średnia liczba ostrych napadów dnawego zapalenia stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosiła 6,5. U powyżej 85% pacjentów wystąpiły schorzenia dodatkowe, w tym nadciśnienie (60%), cukrzyca (15%), choroba niedokrwienna serca (12%), przewlekła choroba nerek (25%), stadium ≥ 3 . Okoła jedna trzecia przyjmowanych pacjentów (76 [33,8%] w grupie z produktem leczniczym Ilaris oraz 84 [36,7%] w grupie a acetonidem triamcynolonu (TA)) miała udokumentowaną niemożność stosowania (nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny. Równoczesne stosowanie terapii obniżających stężenie kwasu moczowego (ULTs) było zgłaszane w momencie rozpoczynania badania przez 42% pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: (i) intensywność bólu towarzyszącego dnawemu zapaleniu stawów (wizualna skala analogowa, VAS) 72 godziny po podaniu dawki oraz (ii) czas do następnego napadu dnawego zapalenia stawów.

W badaniu pacjentów populacji ogólnej nasilenie bólu było statystycznie istotnie mniejsze dla dawki 150 mg produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach. Produkt leczniczy Ilaris zmniejszył także ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów (patrz Tabela 5).

Wyniki badań dotyczących skuteczności w podgrupie pacjentów, u których nie można było stosować NLPZ i kolchicyny i u których stosowano ULT lub pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie ULT było nieskuteczne lub pacjentów, u których ULT było przeciwwskazane (N=101) były zgodne z wynikami badań populacji ogólnej ze statystycznie istotną różnicą w nasileniu bólu obserwowaną w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach (-10,2 mm, $p=0,0208$) i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia napadów dnawego zapalenia stawów (przedział ufności 0,39, $p=0,0047$ po 24 tygodniach).

Wyniki badań dotyczących skuteczności u bardziej wymagającej podgrupy pacjentów ograniczonej do pacjentów aktualnie stosującej ULT (N=62) są przedstawione w Tabeli 5. Leczenie produktem leczniczym Ilaris zmniejszało nasilenie bólu oraz ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów u pacjentów stosujących ULT i u pacjentów u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny, jednakże zaobserwowane różnice w porównaniu z populacją leczoną acetonidem triamcynolonu były mniej nasilone niż w porównaniu do pacjentów populacji ogólnej.

Tabela 5 Charakterystyka pacjentów populacji ogólnej oraz podgrupy stosującej obecnie leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT) oraz u których NLPZ i kolchicyna nie mogły być stosowane

| Punkt końcowy w ocenie skuteczności | Populacja ogólna; N=454 | Brak możliwości stosowania NLPZ i kolchicyny, stosowanie ULT N=62 |
|--|--------------------------------|--|
| Leczenie napadów dnawego zapalenia stawów mierzonego przez nasilenie bólu (wizualna skala analogowa, VAS) po 72 godzinach | | |
| Średnie najmniejszych kwadratów w porównaniu z acetonidem triamcynolonu | -10,7 | -3,8 |
| przedział ufności | (-15,4, -6,0) | (-16,7, 9,1) |
| p-wartość, 1-jednostronny | p < 0,0001* | p=0,2798 |
| Zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów jako czas do pierwszego nowego zaostrzenia (24 tygodnie) | | |
| Współczynnik ryzyka z acetonidem triamcynolonu | 0,44 | 0,71 |
| przedział ufności | (0,32, 0,60) | (0,29, 1,77) |
| p-wartość, 1-jednostronny | p < 0,0001* | p=0,2337 |
| * Oznacza wartość p testu jednostronnego $\leq 0,025$ | | |

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa wykazały wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu, u 66% pacjentów w porównaniu do 53% pacjentów zgłaszających jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i u 20% pacjentów w porównaniu do 10% pacjentów zgłaszających zakażenie jako zdarzenie niepożądane w ciągu 24 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku

Ogólnie, skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i profil tolerancji produktu leczniczego Ilaris u pacjentów w wieku ≥ 65 lat był porównywalny z wynikami uzyskanymi u pacjentów w wieku < 65 lat.

Pacjenci przyjmujący leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT)

W badaniach klinicznych podawanie produktu leczniczego Ilaris z lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego (ULT) było bezpieczne. W badaniu populacji ogólnej pacjenci otrzymujący ULT wykazywali potencjalnie słabszy efekt leczniczy w zakresie zarówno zmniejszenia bólu jak i zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów w porównaniu do pacjentów niestosujących ULT.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris obserwowano odpowiednio u około 1,5%, 3% i 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris z powodu CAPS, SJIA i zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF leczonych dawkami 150 mg i 300 mg przez 16 tygodni.

Dzieci i młodzież

Podmiot odpowiedzialny zakończył cztery Plany Badań Pediatrycznych z produktem leczniczym Ilaris (odpowiednio w CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD i TRAPS). Niniejsza informacja o produkcie została zaktualizowana, uwzględniając wyniki badań z produktem leczniczym Ilaris w populacji dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ilaris we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z dnawym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

CAPS

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) kanakinumabu występowało po około 7 dniach od podskórnego podania jednej dawki 150 mg dorosłym pacjentom z CAPS. Średni końcowy okres półtrwania wyniósł 26 dni. Średnie wartości C_{max} i AUC_{inf} po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym u przeciętnej osoby dorosłej (70 kg) z CAPS wynosiły 15,9 $\mu\text{g/ml}$ i 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Całkowitą biodostępność kanakinumabu podawanego podskórnym oszacowano na 66%. Parametry ekspozycji (takie jak AUC i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,3 do 10,0 mg/kg mc. podawanych we wlewie dożylnym lub od 150 do 600 mg podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. Przewidywana ekspozycja w stanie stacjonarnym (wartości $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, AUC_{ss4w}) po podawaniu podskórnym dawki 150 mg (lub, odpowiednio, 2 mg/kg) co 8 tygodni była nieco większa w grupie pacjentów z masą ciała 40 - 70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) w porównaniu z pacjentami o masie ciała < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) i > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Przewidywany wskaźnik kumulacji wynosił 1,3-krotność po 6 miesiącach podawania podskórnym kanakinumabu w dawce 150 mg co 8 tygodni.

Dystrybucja

Kanakinumab wiąże się z IL-1 beta w surowicy. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) kanakinumabu różniła się w zależności od masy ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie 70 kg wynosi 6,2 litra.

Eliminacja

Oczekiwany klirens (CL/F) kanakinumabu zwiększa się wraz z masą ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie ciała 70 kg wynosi on 0,17 l/dobę, a u pacjenta z SJIA o masie ciała 33 kg wynosi on 0,11 l/dobę. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych kanakinumabu pomiędzy pacjentami z CAPS a pacjentami z SJIA.

Po podaniu dawek wielokrotnych nie obserwowano przyśpieszonego klirensu lub zmian właściwości farmakokinetycznych kanakinumabu w zależności od czasu. Po ustaleniu dawki w zależności od masy ciała nie obserwowano różnic w zakresie właściwości farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie przeprowadzono niezależnych badań biodostępności u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF. Pozorny klirens (CL/F) w populacji z TRAPS, HIDS/MKD i FMF przy masie ciała wynoszącej 55 kg (0,14 l/d) był porównywalny z populacją CAPS przy masie ciała 70 kg (0,17 l/d). Pozorna objętość dystrybucji (V/F) wyniosła 4,96 l przy masie ciała 55 kg.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym dawki 150 mg co 4 tygodnie minimalne stężenie kanakinumabu w tygodniu 16. (C_{min}) wyniosło w przybliżeniu 15,4 \pm 6,6 $\mu\text{g/ml}$. Szacowana wartość AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wyniosła 636,7 \pm 260,2 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Biodostępność leku nie została określona oddzielnie dla pacjentów z SJIA. Oczekiwany klirens na kg masy ciała (CL/F na kg) był porównywalny w populacji pacjentów z SJIA i CAPS (0,004 l/dobę na kg). Pozorna objętość dystrybucji na kg mc. (V/F na kg) wyniosła 0,14 l/kg.

Po podawaniu dawki 4 mg/kg co 4 tygodnie wskaźnik akumulacji kanakinumabu u pacjentów z SJIA wyniósł 1,6. Stan stacjonarny osiągnęto po 110 dniach. Przewidywana średnia (\pm SD) dla $C_{\min, ss}$, $C_{\max, ss}$ i AUS_{ss4w} wynosiła, odpowiednio, $14,7 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9$ $\mu\text{g/ml}$ and $696,1 \pm 326,5$ $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$.

AUC_{ss4w} w każdej grupie wiekowej wyniosło 692, 615, 707 i 742 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$ odpowiednio dla wieku 2-3, 4-5, 6-11 i 12-19 lat. Po stratyfikacji z uwzględnieniem masy ciała zaobserwowano mniejszą medianę ekspozycji dla $C_{\min, ss}$ (11,4 vs. 19 $\mu\text{g/ml}$) i AUC_{ss} (594 vs 880 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) u pacjentów z niższej grupy wagowej (≤ 40 kg) w porównaniu z pacjentami z wyższej grupy wagowej (> 40 kg).

Na podstawie analizy modelowania farmakokinetyki populacyjnej, farmakokinetyka kanakinumabu u młodych pacjentów dorosłych z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Przewidywana ekspozycja na kanakinumab w stanie stacjonarnym po podaniu dawek na poziomie 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) pacjentom w wieku ponad 20 lat była porównywalna z analogiczną wartością u pacjentów z SJIA w wieku poniżej 20 lat.

Populacja pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

Nie zbadano biodostępności u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów w odrębnych badaniach. Oczekiwany klirens na kilogram masy ciała w populacji pacjentów z dną i CAPS był porównywalny (0,004 l/d/kg). Średnia ekspozycja u typowego pacjenta z dnawym zapaleniem stawów (93 kg) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym (C_{\max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ i AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) była mniejsza niż u typowego (70 kg) pacjenta z CAPS (15,9 $\mu\text{g/ml}$ i 708 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$). Wyniki te są zgodne z obserwowanym zwiększeniem oczekiwanego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Spodziewana wielkość wskaźnika kumulacji wynosi 1,1-krotność po podskórnym podawaniu dawki 150 mg kanakinumabu co 12 tygodni.

Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenie kanakinumabu u dzieci w wieku 4 lat i starszych występowało po 2-7 dniach (T_{\max}) od podskórnego podania jednej dawki kanakinumabu 150 mg lub 2 mg/kg mc. Końcowy okres półtrwania wahał się od 22,9 do 25,7 dni; właściwości farmakokinetyczne w tej populacji pacjentów były podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u dorosłych. Na podstawie analizy populacyjnego modelowania farmakokinetycznego, farmakokinetyka kanakinumabu u dzieci w wieku 2 do < 4 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Oszacowano, że szybkość absorpcji po podaniu podskórnym zmniejsza się wraz z wiekiem i wydaje się być największa u najmłodszych pacjentów. Podobnie, T_{\max} był krótszy (3,6 doby) u młodszych pacjentów z SJIA (w wieku 2-3 lat) w porównaniu ze starszymi (w wieku 12-19 lat; T_{\max} 6 dób). Nie wpływało to na biodostępność (AUC_{ss}).

Dodatkowa analiza farmakokinetyczna wykazała, że farmakokinetyka kanakinumabu u 6 dzieci z CAPS w wieku poniżej 2 lat była podobna do farmakokinetyki u pacjentów w wieku 2-4 lata. Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że przewidywana ekspozycja po przyjęciu dawki 2 mg/kg mc. była porównywalna we wszystkich grupach pacjentów pediatrycznych z CAPS, ale u dzieci o bardzo małej masie ciała (np. 10 kg) była ona o około 40% mniejsza niż u pacjentów dorosłych (dawka 150 mg). Jest to zgodne z obserwacjami, według których w grupach pacjentów z CAPS i większą masą ciała ekspozycja na lek była większa.

W TRAPS, HIDS/MKD i FMF parametry ekspozycji (stężenia minimalne) były porównywalne we wszystkich grupach pacjentów w wieku od 2 do < 20 lat po podskórnym podaniu kanakinumabu w dawce 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Właściwości farmakokinetyczne są podobne u dzieci i młodzieży z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA.

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano zmian we właściwościach farmakokinetycznych w oparciu o klirens i objętość dystrybucji pomiędzy osobami w podeszłym wieku, a dorosłymi pacjentami w wieku < 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań reaktywności krzyżowej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i młode osobniki po podaniu kanakinumabu lub mysich przeciwciał IL-1 beta, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Kanakinumab wiąże się z receptorami IL-1 beta u marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus* i u ludzi z podobnym powinowactwem, z tego względu bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu badano u marmozetów. Nie obserwowano działań niepożądanych po podaniu kanakinumabu u marmozetów dwa razy w tygodniu przez okres do 26 tygodni oraz w badaniach toksyczności u zarodka i płodu ciężarnych marmozetów. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 42-krotnie (C_{max}) i 78-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z CAPS (masa ciała 10 kg) otrzymujących podskórnie kliniczne dawki kanakinumabu w wysokości do 8 mg/kg mc. co 8 tygodni. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 62-krotnie (C_{max}) i 104-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z SJIA, leczonych dawką do 4 mg/kg mc. podawaną podskórnie co 4 tygodnie. W wyżej wymienionych badaniach nie wykryto przeciwciał przeciw kanakinumabowi. Nie obserwowano krzyżowej reaktywności niespecyficzej w tkankach po zastosowaniu kanakinumabu w zdrowych tkankach ludzkich.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym kanakinumabu.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu u marmozetów, kanakinumab nie wykazywał toksyczności dla matki, zarodka i działań teratogennych, gdy podawany był przez cały okres organogenezy.

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych wywołanych przez mysie przeciwciała IL-1 beta w badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję i młode myszy. Przeciwciała mysie IL-1 beta, podawane przez okres ciąży, porodu i karmienia (patrz punkt 4.6) nie wpływało szkodliwie na rozwój płodów i noworodków. Dawka podawana w tych badaniach była zdecydowanie większa od maksymalnej skutecznej dawki powodującej zahamowanie i pobudzenie aktywności IL-1 beta.

W badaniu toksycznego wpływu mysiego przeciwciała IL-1 beta na układ immunologiczny myszy wykazano, że zahamowanie IL-1 beta nie ma wpływu na działanie układu odpornościowego i nie prowadzi do zahamowania czynności tego układu u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
L-Histydyna
L-Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć natychmiast po sporządzeniu. W przypadku, gdy roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres przechowywania i warunki do kolejnego użycia odpowiedzialność ponosi użytkownik, jednak okres przechowywania nie może przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

150 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu I) z zatyczką (z chlorobutylowej gumy) i zdejmowanym kapsłem (z aluminium).

Opakowania zawierające 1 fiolkę lub opakowania zawierające 4 (4x1) fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcje dotyczące odtworzenia

Zachowując technikę aseptyczną, odtworzenie zawartości fiołki preparatu Ilaris wykonuje się w temperaturze pokojowej (zwykle 15°C do 25°C) poprzez powolne wstrzyknięcie 1 ml wody do wstrzykiwań strzykawką o pojemności 1 ml i igłą 18 G x 2" (50 mm). Obracać powoli fiolkę pod kątem ok. 45° przez ok. 1 minuty i odstawić na ok. 5 minut. Następnie delikatnie odwrócić fiolkę do góry dnem i z powrotem 10 razy. W miarę możliwości należy unikać dotykania palcami gumowej zatyczki. Odstawić na 15 minut w temperaturze pokojowej, aby powstał roztwór przezroczysty do opalizującego. Nie wstrząsać. Nie używać, jeżeli w roztworze obecne są cząstki.

Opukać ściankę fiołki palcami, aby usunąć wszystkie pozostałości płynu pod zatyczką. Roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek i powinien być przejrzysty do opalizującego. Roztwór powinien być bezbarwny lub mieć lekko brązowo-żółty odcień. Nie należy używać roztworu jeżeli nastąpi jego wyraźne zabarwienie na brązowo. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, należy go przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin.

Instrukcje dotyczące podawania

Ostrożnie nabrać do strzykawki potrzebną objętość roztworu w zależności od ustalonej dawki (0,1 ml do 1 ml), a następnie podać podskórnie za pomocą igły 27 G x 0,5" (13 mm).

Usuwanie

Należy zapoznać pacjentów lub ich opiekunów z właściwą procedurą usuwania fiołek, strzykawek i igieł w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu*.

Po odtworzeniu, każdy ml roztworu zawiera 150 mg kanakinumabu.

* ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane przez linię komórek szpiczaka myszy Sp2/0 w technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały.

Rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespoły gorączek nawrotowych

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych:

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), m.in.:

- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skrórno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostrej postaci rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu gorączki okresowej związanej z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS).

Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu zespołu hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedoboru kinazy mewalonowej (MKD).

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). Produkt leczniczy Ilaris należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe.

Produkt leczniczy Ilaris jest również wskazany w leczeniu następujących chorób:

Choroba Stilla

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli, w tym choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Dnawe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie, oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Stilli leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.

W przypadku dnawego zapalenia stawów konieczne jest, by lekarz posiadał doświadczenie w stosowaniu biologicznych produktów leczniczych, a produkt leczniczy Ilaris powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

Jeżeli pacjent lub jego opiekunowie zostaną przeszkoleni w zakresie właściwej techniki wstrzyknięć, lekarz może podjąć decyzję o samodzielnym wstrzykiwaniu produktu leczniczego Ilaris przez pacjenta. Konieczne mogą być wizyty kontrolne (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

CAPS: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS wynosi:

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg

Dzieci w wieku 2 do < 4 lat:

- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg

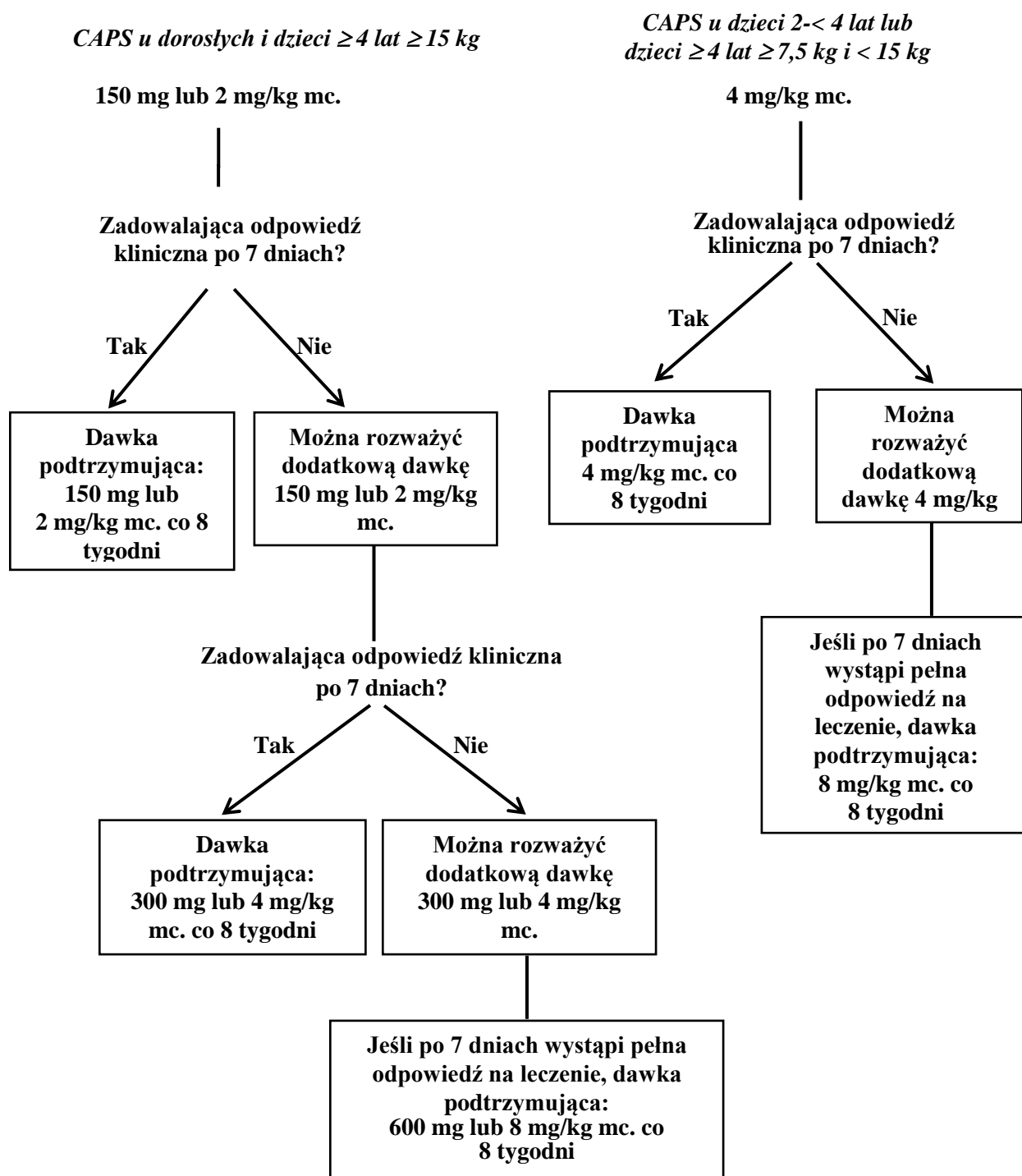
Dawkę podaje się co osiem tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie drugiej dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. produktu leczniczego Ilaris. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tygodni. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie trzeciej dawki produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć

utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie drugiej dawki produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tygodnie lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg mc. są ograniczone.



TRAPS, HIDS/MKD i FMF: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

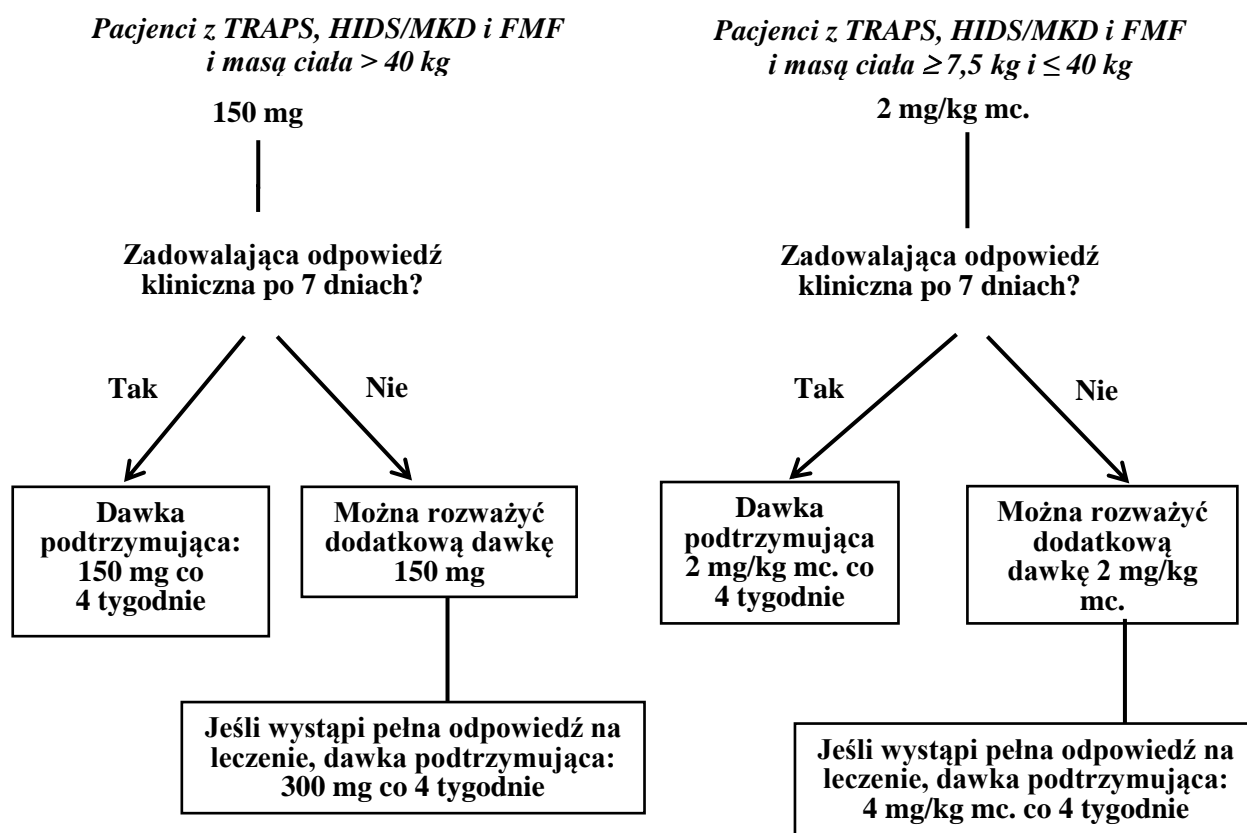
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF to:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i ≤ 40 kg

Dawkę tę podaje się co cztery tygodnie jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

Jeśli nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi klinicznej po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, można rozważyć podanie drugiej dawki produktu leczniczego Ilaris w wysokości 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli następnie wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, należy utrzymać zintensyfikowany schemat dawkowania 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ważących ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

U pacjentów bez poprawy klinicznej lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Ilaris.



Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z chorobą Stilla (AOSD i SJIA) i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

Dnawe zapalenie stawów

Należy wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Produkt leczniczy Ilaris powinien być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów.

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris to 150 mg u dorosłych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów. Podaje się ją jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym w czasie trwania napadu. Dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego, Ilaris należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów.

Pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie należy podawać ponownie produktu leczniczego Ilaris. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie produktu leczniczego Ilaris należy odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki (patrz punkt 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

SIJA

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z SIJA w wieku poniżej 2 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dnawe zapalenie stawów

We wskazaniu dnawe zapalenie stawów produkt leczniczy Ilaris nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących produktu leczniczego Ilaris stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest jednak ograniczone.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Do odpowiednich miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, brzuch, górna część ramienia lub pośladki. Należy za każdym razem wybierać inne miejsce wstrzyknięcia leku, aby uniknąć bólu. Nie należy wykonywać iniekcji w miejsca z przerwana ciągłością skóry, wylewami podskórnymi (siniaki) lub pokryte wysypką. Należy unikać wstrzykiwania w miejsca pokryte bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na produkt leczniczy Ilaris.

Każda fiolka z produktem leczniczym Ilaris jest przeznaczona do jednorazowego zastosowania u jednego pacjenta, do podania jednej dawki.

Instrukcja przygotowania roztworu i postępowania z odtworzonym roztworem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Ilaris przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u pacjentów należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Ilaris pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

Leczenie CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Still'a (AOSD i SJIA)

Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

Leczenie dnawego zapalenia stawów

Nie należy stosować produktu Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami.

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu leczniczego Ilaris i inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń (patrz punkt 4.5).

W okresie leczenia produktem leczniczym Ilaris zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych (w tym aspergiloza, atypowe zakażenia prątkami, półpasiec). Nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy produktem leczniczym Ilaris a występowaniem tych zdarzeń

U około 12% chorych z CAPS, którym w trakcie badań klinicznych wykonano tuberkulinową próbę skórą z użyciem oczyszczonej pochodnej białkowej (z ang. purified protein derivative-PPD), badania kontrolne dały wynik pozytywny w okresie leczenia produktem leczniczym Ilaris bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak Ilaris zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów, ta ocena powinna zawierać szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym produktu leczniczego Ilaris obserwowano neutropenię (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, ang. absolute neutrophil count [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) i leukopenię. U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ilaris. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórny leczeniu pacjentów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.

Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris zgłaszano przypadki występowania nowotworów złośliwych. Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukiną-1.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie produktem leczniczym Ilaris. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad produktem leczniczym Ilaris u ponad 2 600 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek (patrz punkt 4.3).

Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u pacjentów stosujących produkt leczniczy Ilaris. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania produktu leczniczego Ilaris chyba, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ilaris (patrz punkt 4.5).

Mutacja genu NLRP3 u pacjentów z CAPS

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3 jest ograniczone.

Zespół aktywacji makrofagów u pacjentów z chorobą Stillą

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym zaburzeniem zagrażającym życiu, które może rozwinąć się u pacjentów z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza z chorobą Stillą. W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu MAS należy jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Należy zachować czujność pod kątem objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Stillą, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że produkt leczniczy Ilaris nie zwiększa częstości występowania MAS u pacjentów z SJIA, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji między produktem leczniczym Ilaris i innymi produktami leczniczymi.

Uważa się, że zwiększona zapadalność na poważne zakażenia związana jest z podawaniem blokerów innej interleukiny-1 w skojarzeniu z inhibitorami TNF. Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu leczniczego Ilaris i inhibitorów TNF ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń.

Cytokiny, takie jak interleukina-1 beta (IL-1 beta), które pobudzają proces przewlekłego zapalenia, mogą hamować ekspresję enzymów wątrobowych CYP450. Tym samym, ekspresja CYP450 może zostać ponownie zwiększona po rozpoczęciu leczenia silnymi inhibitorami cytokin (np. kanakinumabem). Jest to istotne klinicznie dla substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, dla których dawka dobierana jest indywidualnie. Podczas włączania kanakinumabu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi tego typu, należy kontrolować działanie terapeutyczne

lub stężenie substancji czynnej, a w razie konieczności dostosować indywidualnie dawkę produktu leczniczego.

Brak danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki żywe u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Ilaris. Tym samym, pacjentom nie należy podawać żywych szczepionek w okresie podawania produktu leczniczego Ilaris, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ilaris, zaleca się przesunięcie terminu szczepienia o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Ilaris oraz podanie szczepionki przed kolejnym wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4).

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych osób dorosłych wykazały, że pojedyncza dawka 300 mg produktu leczniczego Ilaris nie miała wpływu na wywoływanie oraz utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej z obecnością przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie lub podaniu szczepionek przeciwko meningokokom na bazie białek glikozylowanych.

Wyniki 56-tygodniowego, otwartego badania z udziałem pacjentów z CAPS w wieku 4 lat i młodszych wykazały, że u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe, szczepionki zgodnie ze standardowym kalendarzem szczepień doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Dane na temat stosowania kanakinumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie działanie toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę mogą być leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Badania na zwierzętach wskazują, że kanakinumab przenika przez łożysko i jest wykrywalny u płodu. Brak jest danych od ludzi, jednak ponieważ kanakinumab jest immunoglobuliną klasy g (IgG1), należy spodziewać się, że będzie przenikać przez łożysko. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane. Jednak podawanie żywych szczepionek noworodkom narażonym na działanie kanakinumabu *in utero* (w okresie życia płodowego) nie jest zalecane przez 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki produktu leczniczego Ilaris poprzedzającej urodzenie dziecka. Należy pouczyć kobiety leczone kanakinumabem podczas ciąży, by poinformowały lekarza pediatrę swojego dziecka o leczeniu kanakinumabem przed podaniem nowonarodzonemu dziecku wszelkich szczepionek.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka kobiecego. Decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris należy powziąć tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka związanego z leczeniem.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wpływały szkodliwie na rozwój karmionych młodych myszy oraz że przeciwciała były im przekazywane (patrz punkt 5.3).

Płodność

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad wpływem produktu leczniczego Ilaris na płodność u ludzi. Kanakinumab nie wpływał na płodność samców marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus*. Mysie

przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność samic i samców myszy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ilaris wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leczenie produktem leczniczym Ilaris może prowadzić do wystąpienia zawrotów głowy lub osłabienia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których występują takie objawy podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do całkowitego zaniku objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W interwencyjnych badaniach klinicznych produktem leczniczym Ilaris było leczonych ponad 2 600 osób, w tym 480 dzieci (w wieku od 2 do 17 lat); byli to pacjenci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, pacjenci z dnawym zapaleniem stawów oraz z innymi chorobami zależnymi od IL-1 beta i zdrowi ochotnicy. Obserwowano poważne zakażenia. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris zgłaszano występowanie zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).

CAPS

W interwencyjnych badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris był podawany łącznie 211 dorosłym i dzieciom z CAPS (w tym z FCAS/FCU, MWS, NOMID/CINCA). Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo analizowano w rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy, które składało się z: 8-tygodniowego badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II); 16-tygodniowego badania otwartego z produktem leczniczym Ilaris (Część III). Wszystkim pacjentom podawano dawkę produktu leczniczego Ilaris 150 mg podskórnie lub 2 mg/kg mc., jeżeli masa ciała była ≥ 15 kg i ≤ 40 kg.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF

Produkt leczniczy Ilaris podano łącznie 169 dorosłym i dzieciom w wieku 2 lat i starszym z TRAPS, HIDS/MKD i FMF w jednym rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy. W badaniu tym analizowano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo. Badanie składało się z 12-tygodniowego okresu przesiewowego (Część I) i okresu 16-tygodniowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby (Część II). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Ilaris otrzymywali podskórnie dawkę 150 mg lub 2 mg/kg mc., jeśli ich masa ciała wynosiła ≤ 40 kg (patrz punkt 5.1).

Choroba Still

W interwencyjnych badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris otrzymywało łącznie 324 pacjentów z SJIA w wieku od 2 do < 20 lat, w tym 293 pacjentów w wieku 2 do < 16 lat, 21 pacjentów w wieku 16 do < 18 lat i 10 pacjentów w wieku 18 do < 20 lat. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo oceniano w dwóch rejestracyjnych badaniach fazy III (patrz punkt 5.1).

Dnawe zapalenie stawów

Ponad 700 pacjentów z dnawym zapaleniem stawów leczono produktem leczniczym Ilaris w dawce od 10 mg do 300 mg przez okres do 24 tygodni w ramach randomizowanych badań klinicznych

prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie. Ponad 250 pacjentów było leczonych zalecaną dawką 150 mg w badaniach fazy II i III (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w kategorii częstości występowania uporządkowano według systemu klasyfikacji układów i narządów od najczęściej występujących. Częstość występowania jest wymieniona zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Tabelaaryczna lista działań niepożądanych u pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA i dnawym zapaleniem stawów

| | |
|---|---|
| System klasyfikacji układów i narządów MedDRA | Wszystkie wskazania: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnawe zapalenie stawów |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Bardzo często | Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych) Zakażenia ucha Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie układu moczowego |
| Często | Kandydoza sromu i pochwy |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | Zawroty głowy |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często | Ból w górnej części brzucha ¹ |
| Niezbyt często | Refluks żołądkowo-przelykowy ² |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo często | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Bardzo często | Ból stawów ¹ |
| Często | Ból mięśniowo-szkieletowy ¹ Ból pleców ² |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Często | Uczucie zmęczenia/osłabienie ² |
| Badania diagnostyczne | |
| Bardzo często | Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny ^{1,3} Białkomocz ^{1,4} Leukopenia ^{1,5} |
| Często | Neutropenia ⁵ |
| Niezbyt często | Zmniejszenie liczby płytek krwi ⁵ |
| ¹ W SJIA ² W dnawym zapaleniu stawów ³ Na podstawie wyliczonego klirensu kreatyniny, większość była przemijająca ⁴ W większości przypadków obserwowano przemijającą obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka ⁵ Patrz dalsze informacje poniżej | |

W podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat (n=31) profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ilaris był zgodny z jego profilem bezpieczeństwa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil bezpieczeństwa pacjentów z AOSD będzie podobny jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

Opis wybranych działań niepożądanych

Długotrwałe dane i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z CAPS
Podczas badań klinicznych z produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zmniejszyły się.

U pacjentów z CAPS rzadko obserwowano podwyższoną aktywność transaminaz.

Bezobjawowe i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w osoczu z równoczesnym podwyższeniem aktywności transaminaz obserwowano u pacjentów z CAPS leczonych produktem leczniczym Ilaris.

W długotrwałych, otwartych badaniach ze zwiększaniem dawki, zakażenia (zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych), wymioty i zawroty głowy zgłaszano częściej w grupie stosującej dawkę 600 mg lub 8 mg/kg mc. niż w grupach przyjmujących inne dawki.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF *Neutrofile*

Mimo, iż u 6,5% pacjentów (często) wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów ≥ 2 . stopnia, a u 9,5% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 1., zmniejszenia liczby neutrofilów te są na ogół przemijające i nie stwierdzono zakażeń związanych z neutropenią jako działania niepożądanego.

Płytki krwi

Mimo, iż zmniejszenie liczby płytek krwi (≥ 2 . stopnia) wystąpiło u 0,6% pacjentów, nie stwierdzono krwawienia jako działania niepożądanego. Łagodne i przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 1. wystąpiło u 15,9% pacjentów, nie powodując związanych z tym krwawień jako zdarzeń niepożądanych.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z SJIA *Hematologia*

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby krwinek białych (WBC) do poziomu $\leq 0,8$ x DGN zgłoszono u 33 pacjentów (16,5%).

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$ zgłoszono u 12 pacjentów (6,0%).

W całym programie SJIA przejściowe zmniejszenie liczby płytek ($< DGN$) obserwowano u 19 pacjentów (9,5%).

AlAT/AspAT

W całym programie SJIA dużą aktywność AlAT i (lub) AspAT > 3 x górna granica normy (GGN) odnotowano u 19 pacjentów (9,5%).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów *Hematologia*

Zmniejszoną liczbę krwinek białych (WBC) $\leq 0,8$ x dolną granicę normy (DGN) zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. absolute neutrophil count) do ilości mniejszej niż $1 \times 10^9/l$ zgłaszano u 2% pacjentów w badaniach porównawczych. Obserwowano także pojedyncze przypadki $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.4).

Obserwowano większą częstość występowania łagodnego ($< DGN$ i $> 75 \times 10^9/l$) i przejściowego zmniejszenia liczby płytek krwi w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris w grupie kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie (12,7%) w porównaniu z grupą pacjentów z dnawym zapaleniem stawów przyjmujących lek referencyjny (7,7%).

Kwas moczowy

Obserwowano przejściowy zwiększenie stężenia kwasu moczowego (0,7 mg/dl w trakcie 12 tygodni oraz 0,5 mg/dl w trakcie 24 tygodni) po leczeniu produktem leczniczym Ilaris w badaniach porównawczych z dnawym zapaleniem stawów. W innym badaniu wśród pacjentów, u których rozpoczynano leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego nie obserwowano zwiększenia stężenia

kwasu moczowego. Nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów bez dnawego zapalenia stawów (patrz punkt 5.1).

AlAT/AspAT

Obserwowano zwiększenie średniej i mediany aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), odpowiednio o 3,0 U/l i 2,0 U/l, oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), odpowiednio o 2,7 U/l i 2,0 U/l, od wartości początkowych do końca badania w grupach leczonych produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z grupami leczonymi acetonidem triamcynolonu, jednak częstość występowania istotnych klinicznie zmian ($\geq 3 \times$ GGN, górna granica normy) była większa w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu (2,5% dla AlAT i AspAT) w porównaniu z pacjentami leczonymi produktem leczniczym Ilaris (1,6% dla AlAT i 0,8% dla AspAT).

Trójglicerydy

W badaniach z dnawym zapaleniem stawów kontrolowanych substancją aktywną obserwowano średnie zwiększenie stężenia trójglicerydów o +33,5 mg/dl w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z niewielkim zmniejszeniem stężenia trójglicerydów o -3,1 mg/dl w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Częstość występowania zwiększenia stężenia trójglicerydów $> 5x$ górna granica normy (GGN) wyniosła 2,4% w grupie przyjmującej Ilaris oraz 0,7% w grupie przyjmującej acetonid triamcynolonu. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.

Długoterminowe dane z badania obserwacyjnego

Łącznie 243 pacjentów z CAPS (85 dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 do ≤ 17 lat i 158 dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat) było leczonych produktem leczniczym Ilaris w ramach rutynowej praktyki klinicznej w długoterminowym badaniu obejmującym prowadzenie rejestru pacjentów (średnia ekspozycja na produkt leczniczy Ilaris wyniosła 3,8 lat). Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ilaris obserwowany po długotrwałym leczeniu w tej grupie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach interwencyjnych z udziałem pacjentów z CAPS.

Dzieci i młodzież

Do badań interwencyjnych włączono 80 pacjentów pediatrycznych z CAPS (w wieku 2-17 lat), którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS (składającą się z osób dorosłych, dzieci i młodzieży, N=211), w tym w ogólnej częstości występowania i nasilenia zakażeń. W przypadku zakażeń, najczęściej obserwowanym zdarzeniem było zakażenie górnych dróg oddechowych.

Ponadto, 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat poddano ocenie w ramach małego, otwartego badania klinicznego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ilaris był porównywalny do populacji pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Do 16-tygodniowego badania włączono 102 pacjentów (w wieku 2-17 lat) z TRAPS, HIDS/MKD i FMF, którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Brak jest istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Zarejestrowane doświadczenia dotyczące przedawkowania są ograniczone. We wczesnych badaniach klinicznych, pacjenci i zdrowi ochotnicy otrzymywali dawkę w wysokości 10 mg/kg podawaną dożylnie lub podskórną bez potwierdzenia ostrej toksyczności.

W przypadku przedawkowania, pacjentom zaleca się monitorowanie wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

Mechanizm działania

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.

Działanie farmakodynamiczne

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie kanakinumabem, tj. parametry laboratoryjne takie jak szybki powrót zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA), zwiększonej liczby neutrofilii i płytek krwi do stanu prawidłowego oraz ustąpienie leukocytozy.

Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to ciężkie choroby autozapalne, zależne od wrodzonej odporności organizmu za pośrednictwem cytokin prozapalnych, z których najważniejszą jest IL-1-beta.

Częstymi objawami AOSD i SJIA są: gorączka, wysypka, powiększenie wątroby i śledziony, limfadenopatia, zapalenie błon surowiczych i zapalenie stawów. Leczenie kanakinumabem spowodowało szybką i trwałą poprawę zarówno stawowych, jak i ogólnoustrojowych objawów SJIA ze znacznym zmniejszeniem liczby stawów objętych stanem zapalnym, szybkim ustąpieniem gorączki oraz zmniejszeniem stężenia reagentów ostrej fazy u większości pacjentów (patrz Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

Dnawe zapalenie stawów

Napad dnawego zapalenia stawów wywołany jest przez kryształy moczanu (jednowodny moczan sodu) w stawach i otaczających je tkankach, co aktywuje kompleks „inflamasom NALP3”. Aktywność makrofagów oraz towarzysząca temu procesowi nadprodukcja interleukiny-1 beta (IL-1 beta), co prowadzi do wystąpienia ostrej i bolesnej reakcji zapalnej. Inne aktywatory wrodzonego

układu odpornościowego takie jak endogeni agonści receptorów Toll-podobnych, mogą przyczyniać się do transkrypcyjnej aktywacji genu IL-1 beta, zapoczątkowując napad dnawego zapalenia stawów. Po leczeniu kanakinumabem markery zapalenia CRP (białko C-reaktywne) i SAA (sterydy anaboliczno-androgenne) oraz objawy ostrego zapalenia (np. ból, opuchnięcie, zaczerwienienie) w chorych stawach szybko ustępują.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

CAPS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris wykazano w badaniach pacjentów z chorobami o różnym nasileniu i z różnym fenotypem CAPS (m.in., FCAS/FCU, MWS i NOMID/CINCA). Wyłącznie pacjenci z potwierdzoną mutacją NLRP3 zostali włączeni do kluczowego badania.

W badaniu fazy I/II, działanie produktu leczniczego Ilaris występowało w krótkim czasie od podania. Ustąpienie objawów lub istotna klinicznie poprawa następowała w ciągu jednego dnia od podania. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym wysokie stężenie CRP i SAA, leukocytoza i duża liczba płytek krwi wracały do stanu normalnego w ciągu kilku dni od podania.

Badanie kluczowe składało się z 48-tygodniowego, 3-częściowego badania wielośrodowego, tj. 8-tygodniowego okresu badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II) oraz 16-tygodniowego badania otwartego z kanakinumabem (Część III). Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ilaris (150 mg lub 2 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z CAPS.

- Część I: U 97% pacjentów w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano pełną odpowiedź kliniczną na produkt leczniczy Ilaris i zmiany biomarkerów (określone, jako połączenie globalnej oceny choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym i choroby skóry na poziomie \leq minimalna w opinii lekarza oraz wartości CRP i SAA < 10 mg/litr). Znaczącą poprawę obserwowano w ocenie klinicznej przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym dokonanej przez lekarza: globalna ocena przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym, ocena przebiegu choroby skóry (pokrzywkowa wysypka skórna), bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy/migrena, zapalenie spojówek, zmęczenie/ogólne złe samopoczucie, ocena innych objawów i ocena objawów dokonana przez pacjenta.
- Część II: W okresie odstawienia leku w badaniu osiowym, pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby: u żadnego z pacjentów (0%) losowo przydzielonych do grupy przyjmującej produkt leczniczy Ilaris nie wystąpiło zaostrzenie przebiegu choroby; u 81% pacjentów losowo przydzielonych do grupy placebo wystąpiło zaostrzenie.
- Część III: Pacjenci, którym w części II podawano placebo i u których nastąpiło zaostrzenie przebiegu zostali włączeni do badania otwartego i po podaniu produktu leczniczego Ilaris wystąpiła u nich kliniczna i serologiczna odpowiedź na leczenie.

Tabela 2 Podsumowanie skuteczności stosowania produktu leczniczego Ilaris w kluczowym badaniu fazy III, kontrolowanym placebo, z odstawieniem leku (Część II)

| Kluczowe badanie fazy III kontrolowane placebo z odstawieniem leku (Część II) | | | |
|--|------------------------|-------------------------|--------------|
| | Ilaris N=15 n(%) | Placebo N=16 n(%) | wartość p |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrożenie) | | | |
| Odsetek pacjentów z zasotzeniem przebiegu choroby w części II | 0 (0%) | 13 (81%) | < 0,001 |
| Markery procesu zapalnego* | | | |
| Białko C-reaktywne, mg/l | 1,10 (0,40) | 19,93 (10,50) | < 0,001 |
| Amyloid A w surowicy, mg/l | 2,27 (-0,20) | 71,09 (14,35) | 0,002 |
| * średnia (mediana) zmiana od rozpoczęcia części II | | | |

Przeprowadzono dwa otwarte, długoterminowe badania III fazy bez grupy kontrolnej. Jedno z nich było badaniem bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kanakinumabu u pacjentów z CAPS. Całkowity czas trwania leczenia wynosił od 6 miesięcy do 2 lat. Drugie badanie było badaniem otwartym, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w populacji japońskiej u pacjentów z CAPS, trwającym 24 tygodnie, z przedłużoną fazą obserwacji trwającą do 48 tygodni. Głównym celem badania była ocena odsetka pacjentów bez nawrotów w tygodniu 24, z uwzględnieniem pacjentów, którym zwiększono dawkę.

W zbiorczej analizie skuteczności danych z tych dwóch badań, pełna odpowiedź na leczenie po podaniu dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. wystąpiła u 65,6% pacjentów nieleczonych wcześniej kanakinumabem, podczas, gdy 85,2% pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź po podaniu którejkolwiek z dawek. Wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. (bądź nawet większą), 43,8% osób uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź odnotowano u mniejszej liczby pacjentów w wieku 2 do < 4 lat (57,1%) niż u starszych dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych. Wśród pacjentów, którzy uzyskali pełną odpowiedź na leczenie, u 89,3% odpowiedź utrzymywała się bez nawrotów choroby.

Doświadczenie z zastosowaniem leku u poszczególnych pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą po zwiększaniu dawki do 600 mg (8 mg/kg mc.) podawanej co 8 tygodni sugeruje, że podanie większej dawki może być korzystne u osób bez pełnej odpowiedzi lub u tych, którzy nie utrzymują pełnej odpowiedzi przy stosowaniu zalecanego dawkowania (150 mg lub 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg). Zwiększoną dawkę leku częściej podawano pacjentom w wieku od 2 do < 4 lat oraz pacjentom z objawami NOMID/CINCA w porównaniu z pacjentami z FCAS lub MWS.

Przeprowadzono 6-letnie badanie obserwacyjne obejmujące prowadzenie rejestru pacjentów, aby pozyskać dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ilaris stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i dorosłych z CAPS w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W badaniu uczestniczyło 243 pacjentów z CAPS (w tym 85 pacjentów w wieku poniżej 18 lat). Aktywność choroby oceniono jako brak lub aktywność łagodną/umiarkowaną u ponad 90% pacjentów we wszystkich punktach czasowych badania po dokonaniu oceny wyjściowej, a mediana serologicznych markerów zapalenia (CRP i SAA) mieściła się w normie (< 10 mg/litr) we wszystkich punktach czasowych po ocenie wyjściowej. Mimo, iż około 22% pacjentów otrzymujących produkt Ilaris wymagało dostosowania dawki, tylko niewielki odsetek pacjentów (1,2%) przerwał stosowanie produktu leczniczego Ilaris z powodu braku efektu terapeutycznego.

Dzieci i młodzież

W badaniu interwencyjnym z udziałem dzieci z CAPS leczonych produktem leczniczym Ilaris udział wzięło 80 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat (dla około połowy pacjentów dawkę ustalano w

zależności od masy ciała). Podsumowując, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS. Większość dzieci i młodzieży uzyskała poprawę w zakresie objawów klinicznych i obiektywnych markerów stanu zapalnego (np. SAA i CRP).

Przeprowadzono 56-tygodniowe, otwarte badanie w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS w wieku ≤ 4 lat. Oceną objęto 17 pacjentów (w tym 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat), przyjmujących dawki początkowe z zakresu 2-8 mg/kg mc. ustalane w oparciu o masę ciała. W badaniu oceniano także wpływ kanakinumabu na tworzenie przeciwciał po podaniu standardowych szczepionek dla wieku dziecięcego. Nie obserwowano żadnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 2 lat w porównaniu z pacjentami w wieku 2 lat i starszymi. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe szczepionki zgodnie z kalendarzem szczepień (n=7) doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w leczeniu TRAPS, HIDS/MKD i FMF wykazano w jednym rejestracyjnym, 4-częściowym badaniu III fazy (N2301), do którego włączono trzy grupy pacjentów z odrębnymi chorobami.

- Część I: Pacjenci z każdej grupy w wieku 2 lat i starsi rozpoczęli 12-tygodniowy okres przesiewu, podczas którego byli oceniani pod kątem wystąpienia zaostrzenia choroby.
- Część II: Pacjenci z zaostrzeniem choroby zostali losowo przydzieleni do 16-tygodniowego, okresu leczenia kontrolowanego placebo i prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego otrzymywali albo 150 mg produktu leczniczego Ilaris (2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≤ 40 kg) podskórnie (s.c.) lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci w wieku > 28 dni, ale < 2 lat mogli wejść do badania przechodząc bezpośrednio do otwartego leczenia w Części II, jako pacjenci niepoddani randomizacji (i zostali wyłączeni z pierwotnej analizy skuteczności).
- Część III: Pacjenci, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie i zostali sklasyfikowani jako pacjenci z odpowiedzią, przeszli ponowną randomizację do 24-tygodniowego okresu wycofania leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym otrzymywali produkt leczniczy Ilaris 150 mg (2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) podskórnie lub placebo co 8 tygodni.
- Część IV: Wszyscy pacjenci z Części III leczeni produktem leczniczym Ilaris spełniali kryteria włączenia do 72-tygodniowego okresu kontynuacji z otwartym leczeniem.

Ogółem włączono 185 pacjentów w wieku 28 dni i starszych, a randomizację w części II badania przeprowadzono ogółem u 181 pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w okresie leczenia z randomizacją (Część II) był odsetek pacjentów z odpowiedzią w każdej grupie, u których doszło do normalizacji wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i u których nie wystąpiło nowe zaostrzenie choroby przez pozostały czas trwania 16-tygodniowego okresu leczenia (definiowane jako odpowiedź całkowita).

Normalizację wskaźnika zaostrzenia choroby definiowano jako uzyskanie wyniku ogólnej oceny dokonywanej przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA) dotyczącej aktywności choroby < 2 („aktywność minimalna lub brak choroby”) i wartości CRP w zakresie normy (≤ 10 mg/l) bądź jej zmniejszenia o $\geq 70\%$ od wartości wyjściowych. Nowe zaostrzenie definiowano jako wynik PGA ≥ 2 („choroba o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim”) i CRP ≥ 30 mg/l.

Drugorzędowe punkty końcowe, wszystkie w oparciu o wyniki z tygodnia 16. (koniec Części II), obejmowały odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik PGA < 2 , odsetek pacjentów z remisją serologiczną (definiowaną jako CRP ≤ 10 mg/l) oraz odsetek pacjentów z normalizacją stężenia SAA (definiowaną jako SAA ≤ 10 mg/l).

W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności produkt leczniczy Ilaris miał przewagę nad placebo we wszystkich trzech grupach o różnych chorobach. Ilaris wykazywał również lepszą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych,

czyli $PGA < 2$ i $CRP \leq 10$ mg/l we wszystkich trzech grupach pacjentów. Wyższy odsetek pacjentów osiągnął normalizację SAA (≤ 10 mg/l) w tygodniu 16. w wyniku leczenia produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z placebo we wszystkich trzech grupach, przy czym statystycznie istotną różnicę obserwowano u pacjentów z TRAPS (patrz Tabela 3 z wynikami badania poniżej).

Tabela 3 Tabelaaryczne podsumowanie skuteczności w badaniu rejestracyjnym III fazy w okresie leczenia randomizowanego, kontrolowanego placebo (Część II)

| Badanie rejestracyjne III fazy, okres leczenia randomizowanego i kontrolowanego placebo (Część II) | | | |
|--|----------------|----------------|------------------|
| | Ilaris | Placebo | |
| | n/N (%) | n/N (%) | Wartość p |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrzenie choroby) – Odsetek pacjentów z normalizacją wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i brakiem nowego zaostrzenia przez resztę 16-tygodniowego okresu leczenia | | | |
| FMF | 19/31 (61,29) | 2/32 (6,25) | < 0,0001* |
| HIDS/MKD | 13/37 (35,14) | 2/35 (5,71) | 0,0020* |
| TRAPS | 10/22 (45,45) | 2/24 (8,33) | 0,0050* |
| Drugorzędowe punkty końcowe (markery choroby i stanu zapalnego) | | | |
| Ogólna ocena lekarza < 2 | | | |
| FMF | 20/31 (64,52) | 3/32 (9,38) | < 0,0001** |
| HIDS/MKD | 17/37 (45,95) | 2/35 (5,71) | 0,0006** |
| TRAPS | 10/22 (45,45) | 1/24 (4,17) | 0,0028** |
| Białko C-reaktywne ≤ 10 mg/l | | | |
| FMF | 21/31 (67,74) | 2/32 (6,25) | < 0,0001** |
| HIDS/MKD | 15/37 (40,54) | 2/35 (5,71) | 0,0010** |
| TRAPS | 8/22 (36,36) | 2/24 (8,33) | 0,0149** |
| Amyloid A w surowicy ≤ 10 mg/l | | | |
| FMF | 8/31 (25,81) | 0/32 (0,00) | 0,0286 |
| HIDS/MKD | 5/37 (13,51) | 1/35 (2,86) | 0,0778 |
| TRAPS | 6/22 (27,27) | 0/24 (0,00) | 0,0235** |
| n=liczba pacjentów z odpowiedzią; N=liczba pacjentów możliwych do oceny | | | |
| * wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg testu dokładnego Fishera | | | |
| ** wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg modelu regresji logistycznej z grupą leczenia oraz wyjściowymi wartościami PGA, CRP lub SAA jako zmienne objaśniające dla każdej grupy | | | |

Zwiększanie dawki

W Części II badania pacjenci leczeni produktem leczniczym Ilaris, u których aktywność choroby utrzymywała się, otrzymali w ciągu pierwszego miesiąca dodatkową dawkę 150 mg (lub 2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg). Tę dodatkową dawkę można było podać już po 7 dniach od podania pierwszej dawki leku. Wszyscy pacjenci, u których zwiększono dawkę pozostali na tej wyższej dawce wynoszącej 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

W analizie eksploracyjnej pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowano, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę, zwiększenie dawki w pierwszym miesiącu do dawki 300 mg (lub 4 mg/kg mc.) co 4 tygodnie spowodowało dalszą poprawę kontroli zaostrzenia choroby, zmniejszenie aktywności choroby oraz normalizację CRP i SAA.

Pacjenci pediatryczni:

Do badania włączono dwóch pacjentów z HIDS/MKD w wieku > 28 dni, ale < 2 lat, którzy nie zostali poddani randomizacji i którzy otrzymali kanakinumab. U jednego pacjenta nastąpiła normalizacja wskaźnika zaostrzenia choroby do dnia 15. po otrzymaniu pojedynczej dawki kanakinumabu wynoszącej 2 mg/kg mc., jednak pacjent zakończył leczenie po pierwszej dawce z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (pancytopenii i niewydolności wątroby). Pacjent w chwili włączenia do

badania miał pierwotną małopłytkowość immunologiczną w wywiadzie oraz aktywne zaburzenia czynności wątroby. Drugi pacjent otrzymał dawkę początkową kanakinumabu wynoszącą 2 mg/kg mc. i dawkę dodatkową 2 mg/kg mc. w tygodniu 3., a następnie w tygodniu 5. zwiększono u niego dawkę do dawki 4 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie do końca Części II badania. Ustąpienie zaostrzenia choroby uzyskano do tygodnia 5. i u pacjenta nie wystąpiło żadne nowe zaostrzenie do końca Części II badania (tydzień 16.).

Choroba Stilla

SJIA

Skuteczność produktu leczniczego Ilaris w leczeniu czynnej postaci SJIA oceniano w dwóch badaniach rejestracyjnych (G2305 i G2301). Pacjenci włączeni do tych badań byli w wieku od 2 do < 20 lat (średni wiek 8,5 roku, a średni czas trwania choroby wynosi 3,5 roku w chwili rozpoczęcia badania) i występowała u nich czynna postać choroby definiowana jako obecność ≥ 2 stawów z czynnym zapaleniem stawów, gorączki i zwiększonej wartości CRP.

Badanie G2305

Badanie G2305 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 4-tygodniowym badaniem kontrolowanym placebo, mającym na celu ocenę krótkotrwałej skuteczności produktu leczniczego Ilaris u 84 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę produktu leczniczego Ilaris wynoszącą 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) lub placebo. Głównym celem było określenie odsetka pacjentów w 15. dniu badania, u których uzyskano co najmniej 30% poprawę według kryterium odpowiedzi opracowanego przez Amerykańskie Kolegium Reumatologii (American College of Rheumatology; ACR) dla pacjentów pediatrycznych, zmodyfikowanego w taki sposób, by uwzględniało brak gorączki. Leczenie produktem leczniczym Ilaris spowodowało poprawę wszystkich wyników w zakresie odpowiedzi ACR u pacjentów pediatrycznych w porównaniu z placebo w 15. i 29. dniu badania (Tabela 4).

Tabela 4 Odpowiedź ACR dla pacjentów pediatrycznych i status choroby w dniu 15 oraz 29

| | Dzień 15. | | Dzień 29. | |
|--|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | Ilaris N=43 | Placebo N=41 | Ilaris N=43 | Placebo N=41 |
| ACR30 | 84% | 10% | 81% | 10% |
| ACR50 | 67% | 5% | 79% | 5% |
| ACR70 | 61% | 2% | 67% | 2% |
| ACR90 | 42% | 0% | 47% | 2% |
| ACR100 | 33% | 0% | 33% | 2% |
| Nieaktywna choroba | 33% | 0% | 30% | 0% |
| Różnice w leczeniu dla wszystkich wyników ACR były istotne ($p \leq 0.0001$) | | | | |

Wyniki uzyskane dla składników zmodyfikowanej odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych, do których należała komponenta układowa i komponenta stawowa były zgodne z całościowymi wynikami dotyczącymi odpowiedzi ACR. W dniu 15. mediana zmiany liczby stawów z czynnym zapaleniem stawów i ograniczonym zakresem ruchu względem stanu wyjściowego wyniosła odpowiednio -67% i -73% dla produktu leczniczego Ilaris (n=43) w porównaniu z medianą zmiany wynoszącą 0% i 0% dla placebo (n=41). Średnia zmiana w wyniku dotyczącym bólu odczuwanego przez pacjentów (wzrokowa skala analogowa o długości 0-100 mm) w dniu 15. wyniosła -50,0 mm dla produktu leczniczego Ilaris (n=43) w porównaniu z wynikiem +4,5 mm odnotowanym dla placebo (n=25). W dniu 29. średnia zmiana wyniku dotyczącego bólu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris była zgodna z wcześniejszymi wynikami.

Badanie G2301

Badanie G2301 było randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem kontrolowanym placebo z odstawieniem terapii oceniającym zapobieganie zaostrzeniom dzięki stosowaniu produktu leczniczego Ilaris. Badanie składało się z dwóch części z dwoma niezależnymi pierwszorzędowymi punktami

końcowymi (udane stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i czas do wystąpienia zaostrzenia). Do części I (badanie otwarte) włączono 177 pacjentów, którym podawano Ilaris w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) co 4 tygodnie przez okres do 32 tygodni. Pacjenci uczestniczący w części II (podwójnie ślepej) otrzymywali Ilaris w dawce 4 mg/kg mc. lub placebo co 4 tygodnie aż do wystąpienia 37 zdarzeń zaostrzenia.

Zmniejszanie dawki kortykosteroidów:

Z łącznej grupy 128 pacjentów włączonych do części I badania, 92 podjęło próbę stopniowego zmniejszenia dawki kortykosteroidów. Pięćdziesięciu siedmiu (62%) z 92 pacjentów, którzy podjęli próbę zmniejszenia dawki udało się stopniowo zmniejszyć dawkę przyjmowanych przez nich kortykosteroidów, a 42 (46%) przerwało leczenie kortykosteroidami.

Czas do wystąpienia zaostrzenia:

U pacjentów przyjmujących Ilaris w II części badania ryzyko wystąpienia zdarzenia zaostrzenia było zmniejszone o 64% w porównaniu z grupą placebo (współczynnik ryzyka 0,36; 95% CI: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). U 63 ze 100 pacjentów, których włączono do II części badania, przypisanych do grupy placebo, bądź do grupy kanakinumabu, zaostrzenia nie wystąpiły w okresie obserwacji (trwającej maksymalnie 80 tygodni).

Skutki leczenia związane ze stanem zdrowia i jakością życia w badaniach G2305 i G2301

Leczenie produktem leczniczym Ilaris spowodowało klinicznie istotną poprawę czynności fizycznych i jakości życia pacjentów. W badaniu G2305 poprawa średnich najmniejszych kwadratów Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia u Dzieci (Childhood Health Assessment Questionnaire) wyniosła 0,69 dla produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo, co stanowi 3,6-krotność minimalnej, klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 0,19 ($p=0,0002$). Mediana poprawy od stanu początkowego do końca części I badania G2301 wyniosła 0,88 (79%). W badaniu G2305 zgłaszano statystycznie znamienne poprawę w wynikach Kwestionariusza Stanu Zdrowia Dziecka-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) w odniesieniu do produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo (stan fizyczny $p=0,0012$; dobrostan psychospołeczny $p=0,0017$).

Zbiorcza analiza skuteczności

Dane z pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Ilaris pochodzące z badań G2305, G2301 i kontynuacji badania zostały zebrane w celu sprawdzenia czy skuteczność leku utrzymuje się w czasie. Dane te wykazały podobną poprawę od wartości wyjściowych do tygodnia 12 w odniesieniu do zmodyfikowanych odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych i składników tych odpowiedzi w porównaniu z wartościami obserwowanymi w badaniu kontrolowanym placebo (G2305). W tygodniu 12., wartości zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30, 50, 70, 90 i 100 dla pacjentów pediatrycznych wyniosły odpowiednio: 70%, 69%, 61%, 49% i 30%, a u 28% pacjentów choroba była nieaktywna ($n=178$).

Skuteczność obserwowana w badaniach G2305 i G2301 utrzymywała się w trwającym otwartym, długoterminowym badaniu fazy kontynuacji (dane dostępne dla mediany 49 tygodni obserwacji). W badaniu tym u 25 pacjentów z silną odpowiedzią ACR utrzymującą się przez minimum 5 miesięcy dawkę produktu leczniczego Ilaris zmniejszono do 2 mg/kg mc. podawanych co 4 tygodnie, a odpowiedź ACR100 dla pacjentów pediatrycznych utrzymywała się u nich przez cały czas stosowania zmniejszonej dawki (mediana 32 tygodnie, 8-124 tygodnie).

Dane z badań klinicznych, chociaż ograniczone, sugerują, że pacjenci bez odpowiedzi na produkty tocilizumab lub anakinra mogą odpowiedzieć na leczenie kanakinumabem.

SJIA u młodych osób dorosłych i AOSD

Skuteczność produktu leczniczego Ilaris w podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była zgodna z jego skutecznością obserwowaną u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil skuteczności u pacjentów z AOSD będzie podobny, jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

Dnawe zapalenie stawów

Skuteczność leczenia ostrych napadów dnawego zapalenia stawów produktem leczniczym Ilaris wykazano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonych z udziałem pacjentów z częstymi napadami dnawego zapalenia stawów (≥ 3 napady w ciągu ostatnich 12 miesięcy), u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny (ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję lub brak skuteczności). Badania trwały 12 tygodni, po których następowało 12-tygodniowe przedłużenie badania metodą podwójnie ślepej próby. 225 pacjentów otrzymało produkt leczniczy Ilaris we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 150 mg. Acetonid triamcynolonu (TA) we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg podano 229 pacjentom w chwili rozpoczynania udziału w badaniu oraz po wystąpieniu kolejnego napadu. Średnia liczba ostrych napadów dnawego zapalenia stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosiła 6,5. U powyżej 85% pacjentów wystąpiły schorzenia dodatkowe, w tym nadciśnienie (60%), cukrzyca (15%), choroba niedokrwienna serca (12%), przewlekła choroba nerek (25%), stadium ≥ 3 . Okoła jedna trzecia przyjmowanych pacjentów (76 [33,8%] w grupie z produktem leczniczym Ilaris oraz 84 [36,7%] w grupie a acetonidem triamcynolonu (TA)) miała udokumentowaną niemożność stosowania (nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny. Równoczesne stosowanie terapii obniżających stężenie kwasu moczowego (ULTs) było zgłaszane w momencie rozpoczynania badania przez 42% pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: (i) intensywność bólu towarzyszącego dnawemu zapaleniu stawów (wizualna skala analogowa, VAS) 72 godziny po podaniu dawki oraz (ii) czas do następnego napadu dnawego zapalenia stawów.

W badaniu pacjentów populacji ogólnej nasilenie bólu było statystycznie istotnie mniejsze dla dawki 150 mg produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach. Produkt leczniczy Ilaris zmniejszył także ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów (patrz Tabela 5).

Wyniki badań dotyczących skuteczności w podgrupie pacjentów, u których nie można było stosować NLPZ i kolchicyny i u których stosowano ULT lub pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie ULT było nieskuteczne lub pacjentów, u których ULT było przeciwwskazane (N=101) były zgodne z wynikami badań populacji ogólnej ze statystycznie istotną różnicą w nasileniu bólu obserwowaną w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach (-10,2 mm, $p=0,0208$) i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia napadów dnawego zapalenia stawów (przedział ufności 0,39, $p=0,0047$ po 24 tygodniach).

Wyniki badań dotyczących skuteczności u bardziej wymagającej podgrupy pacjentów ograniczonej do pacjentów aktualnie stosującej ULT (N=62) są przedstawione w Tabeli 5. Leczenie produktem leczniczym Ilaris zmniejszało nasilenie bólu oraz ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów u pacjentów stosujących ULT i u pacjentów u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny, jednakże zaobserwowane różnice w porównaniu z populacją leczoną acetonidem triamcynolonu były mniej nasilone niż w porównaniu do pacjentów populacji ogólnej.

Tabela 5 Charakterystyka pacjentów populacji ogólnej oraz podgrupy stosującej obecnie leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT) oraz u których NLPZ i kolchicyna nie mogły być stosowane

| Punkt końcowy w ocenie skuteczności | Populacja ogólna; N=454 | Brak możliwości stosowania NLPZ i kolchicyny, stosowanie ULT N=62 |
|--|----------------------------|--|
| Leczenie napadów dnawego zapalenia stawów mierzonego przez nasilenie bólu (wizualna skala analogowa, VAS) po 72 godzinach | | |
| Średnie najmniejszych kwadratów w porównaniu z acetonidem triamcynolonu | -10,7 | -3,8 |
| przedział ufności | (-15,4, -6,0) | (-16,7, 9,1) |
| p-wartość, 1-jednostronny | p < 0,0001* | p=0,2798 |
| Zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów jako czas do pierwszego nowego zaostrzenia (24 tygodnie) | | |
| Współczynnik ryzyka z acetonidem triamcynolonu | 0,44 | 0,71 |
| przedział ufności | (0,32, 0,60) | (0,29, 1,77) |
| p-wartość, 1-jednostronny | p < 0,0001* | p=0,2337 |
| * Oznacza wartość p testu jednostronnego $\leq 0,025$ | | |

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa wykazały wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu, u 66% pacjentów w porównaniu do 53% pacjentów zgłaszających jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i u 20% pacjentów w porównaniu do 10% pacjentów zgłaszających zakażenie jako zdarzenie niepożądane w ciągu 24 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku

Ogólnie, skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i profil tolerancji produktu leczniczego Ilaris u pacjentów w wieku ≥ 65 lat był porównywalny z wynikami uzyskanymi u pacjentów w wieku < 65 lat.

Pacjenci przyjmujący leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT)

W badaniach klinicznych podawanie produktu leczniczego Ilaris z lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego (ULT) było bezpieczne. W badaniu populacji ogólnej pacjenci otrzymujący ULT wykazywali potencjalnie słabszy efekt leczniczy w zakresie zarówno zmniejszenia bólu jak i zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów w porównaniu do pacjentów niestosujących ULT.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris obserwowano odpowiednio u około 1,5%, 3% i 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris z powodu CAPS, SJIA i zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF leczonych dawkami 150 mg i 300 mg przez 16 tygodni.

Dzieci i młodzież

Podmiot odpowiedzialny zakończył cztery Plany Badań Pediatrycznych z produktem leczniczym Ilaris (odpowiednio w CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD i TRAPS). Niniejsza informacja o produkcie została zaktualizowana, uwzględniając wyniki badań z produktem leczniczym Ilaris w populacji dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ilaris we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z dnawym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

CAPS

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) kanakinumabu występowało po około 7 dniach od podskórnego podania jednej dawki 150 mg dorosłym pacjentom z CAPS. Średni końcowy okres półtrwania wyniósł 26 dni. Średnie wartości C_{max} i AUC_{inf} po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym u przeciętnej osoby dorosłej (70 kg) z CAPS wynosiły 15,9 $\mu\text{g/ml}$ i 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Całkowitą biodostępność kanakinumabu podawanego podskórnym oszacowano na 66%. Parametry ekspozycji (takie jak AUC i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,3 do 10,0 mg/kg mc. podawanych we wlewie dożylnym lub od 150 do 600 mg podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. Przewidywana ekspozycja w stanie stacjonarnym (wartości $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, AUC_{ss4w}) po podawaniu podskórnym dawki 150 mg (lub, odpowiednio, 2 mg/kg) co 8 tygodni była nieco większa w grupie pacjentów z masą ciała 40 - 70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) w porównaniu z pacjentami o masie ciała < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) i > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Przewidywany wskaźnik kumulacji wynosił 1,3-krotność po 6 miesiącach podawania podskórnym kanakinumabu w dawce 150 mg co 8 tygodni.

Dystrybucja

Kanakinumab wiąże się z IL-1 beta w surowicy. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) kanakinumabu różniła się w zależności od masy ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie 70 kg wynosi 6,2 litra.

Eliminacja

Oczekiwany klirens (CL/F) kanakinumabu zwiększa się wraz z masą ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie ciała 70 kg wynosi on 0,17 l/dobę, a u pacjenta z SJIA o masie ciała 33 kg wynosi on 0,11 l/dobę. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych kanakinumabu pomiędzy pacjentami z CAPS a pacjentami z SJIA.

Po podaniu dawek wielokrotnych nie obserwowano przyśpieszonego klirensu lub zmian właściwości farmakokinetycznych kanakinumabu w zależności od czasu. Po ustaleniu dawki w zależności od masy ciała nie obserwowano różnic w zakresie właściwości farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie przeprowadzono niezależnych badań biodostępności u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF. Pozorny klirens (CL/F) w populacji z TRAPS, HIDS/MKD i FMF przy masie ciała wynoszącej 55 kg (0,14 l/d) był porównywalny z populacją CAPS przy masie ciała 70 kg (0,17 l/d). Pozorna objętość dystrybucji (V/F) wyniosła 4,96 l przy masie ciała 55 kg.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym dawki 150 mg co 4 tygodnie minimalne stężenie kanakinumabu w tygodniu 16. (C_{min}) wyniosło w przybliżeniu 15,4 \pm 6,6 $\mu\text{g/ml}$. Szacowana wartość AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wyniosła 636,7 \pm 260,2 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Choroba Still (AOSD i SJIA)

Biodostępność leku nie została określona oddzielnie dla pacjentów z SJIA. Oczekiwany klirens na kg masy ciała (CL/F na kg) był porównywalny w populacji pacjentów z SJIA i CAPS (0,004 l/dobę na kg). Pozorna objętość dystrybucji na kg mc. (V/F na kg) wyniosła 0,14 l/kg.

Po podawaniu dawki 4 mg/kg co 4 tygodnie wskaźnik akumulacji kanakinumabu u pacjentów z SJIA wyniósł 1,6. Stan stacjonarny osiągnęto po 110 dniach. Przewidywana średnia (\pm SD) dla $C_{\min, ss}$, $C_{\max, ss}$ i AUS_{ss4w} wynosiła, odpowiednio, $14,7 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9$ $\mu\text{g/ml}$ and $696,1 \pm 326,5$ $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$.

AUC_{ss4w} w każdej grupie wiekowej wyniosło 692, 615, 707 i 742 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$ odpowiednio dla wieku 2-3, 4-5, 6-11 i 12-19 lat. Po stratyfikacji z uwzględnieniem masy ciała zaobserwowano mniejszą medianę ekspozycji dla $C_{\min, ss}$ (11,4 vs. 19 $\mu\text{g/ml}$) i AUC_{ss} (594 vs 880 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) u pacjentów z niższej grupy wagowej (≤ 40 kg) w porównaniu z pacjentami z wyższej grupy wagowej (> 40 kg).

Na podstawie analizy modelowania farmakokinetyki populacyjnej, farmakokinetyka kanakinumabu u młodych pacjentów dorosłych z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Przewidywana ekspozycja na kanakinumab w stanie stacjonarnym po podaniu dawek na poziomie 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) pacjentom w wieku ponad 20 lat była porównywalna z analogiczną wartością u pacjentów z SJIA w wieku poniżej 20 lat.

Populacja pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

Nie zbadano biodostępności u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów w odrębnych badaniach. Oczekiwany klirens na kilogram masy ciała w populacji pacjentów z dną i CAPS był porównywalny (0,004 l/d/kg). Średnia ekspozycja u typowego pacjenta z dnawym zapaleniem stawów (93 kg) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym (C_{\max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ i AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) była mniejsza niż u typowego (70 kg) pacjenta z CAPS (15,9 $\mu\text{g/ml}$ i 708 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$). Wyniki te są zgodne z obserwowanym zwiększeniem oczekiwanego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Spodziewana wielkość wskaźnika kumulacji wynosi 1,1-krotność po podskórnym podawaniu dawki 150 mg kanakinumabu co 12 tygodni.

Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenie kanakinumabu u dzieci w wieku 4 lat i starszych występowało po 2-7 dniach (T_{\max}) od podskórnego podania jednej dawki kanakinumabu 150 mg lub 2 mg/kg mc. Końcowy okres półtrwania wahał się od 22,9 do 25,7 dni; właściwości farmakokinetyczne w tej populacji pacjentów były podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u dorosłych. Na podstawie analizy populacyjnego modelowania farmakokinetycznego, farmakokinetyka kanakinumabu u dzieci w wieku 2 do < 4 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Oszacowano, że szybkość absorpcji po podaniu podskórnym zmniejsza się wraz z wiekiem i wydaje się być największa u najmłodszych pacjentów. Podobnie, T_{\max} był krótszy (3,6 doby) u młodszych pacjentów z SJIA (w wieku 2-3 lat) w porównaniu ze starszymi (w wieku 12-19 lat; T_{\max} 6 dób). Nie wpływało to na biodostępność (AUC_{ss}).

Dodatkowa analiza farmakokinetyczna wykazała, że farmakokinetyka kanakinumabu u 6 dzieci z CAPS w wieku poniżej 2 lat była podobna do farmakokinetyki u pacjentów w wieku 2-4 lata. Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że przewidywana ekspozycja po przyjęciu dawki 2 mg/kg mc. była porównywalna we wszystkich grupach pacjentów pediatrycznych z CAPS, ale u dzieci o bardzo małej masie ciała (np. 10 kg) była ona o około 40% mniejsza niż u pacjentów dorosłych (dawka 150 mg). Jest to zgodne z obserwacjami, według których w grupach pacjentów z CAPS i większą masą ciała ekspozycja na lek była większa.

W TRAPS, HIDS/MKD i FMF parametry ekspozycji (stężenia minimalne) były porównywalne we wszystkich grupach pacjentów w wieku od 2 do < 20 lat po podskórnym podaniu kanakinumabu w dawce 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Właściwości farmakokinetyczne są podobne u dzieci i młodzieży z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA.

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano zmian we właściwościach farmakokinetycznych w oparciu o klirens i objętość dystrybucji pomiędzy osobami w podeszłym wieku, a dorosłymi pacjentami w wieku < 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań reaktywności krzyżowej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i młode osobniki po podaniu kanakinumabu lub mysich przeciwciał IL-1 beta, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Kanakinumab wiąże się z receptorami IL-1 beta u marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus* i u ludzi z podobnym powinowactwem, z tego względu bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu badano u marmozetów. Nie obserwowano działań niepożądanych po podaniu kanakinumabu u marmozetów dwa razy w tygodniu przez okres do 26 tygodni oraz w badaniach toksyczności u zarodka i płodu ciężarnych marmozetów. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 42-krotnie (C_{max}) i 78-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z CAPS (masa ciała 10 kg) otrzymujących podskórnie kliniczne dawki kanakinumabu w wysokości do 8 mg/kg mc. co 8 tygodni. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 62-krotnie (C_{max}) i 104-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z SJIA, leczonych dawką do 4 mg/kg mc. podawaną podskórnie co 4 tygodnie. W wyżej wymienionych badaniach nie wykryto przeciwciał przeciw kanakinumabowi. Nie obserwowano krzyżowej reaktywności niespecyficzej w tkankach po zastosowaniu kanakinumabu w zdrowych tkankach ludzkich.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym kanakinumabu.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu u marmozetów, kanakinumab nie wykazywał toksyczności dla matki, zarodka i działań teratogennych, gdy podawany był przez cały okres organogenezy.

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych wywołanych przez mysie przeciwciała IL-1 beta w badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję i młode myszy. Przeciwciała mysie IL-1 beta, podawane przez okres ciąży, porodu i karmienia (patrz punkt 4.6) nie wpływało szkodliwie na rozwój płodów i noworodków. Dawka podawana w tych badaniach była zdecydowanie większa od maksymalnej skutecznej dawki powodującej zahamowanie i pobudzenie aktywności IL-1 beta.

W badaniu toksycznego wpływu mysiego przeciwciała IL-1 beta na układ immunologiczny myszy wykazano, że zahamowanie IL-1 beta nie ma wpływu na działanie układu odpornościowego i nie prowadzi do zahamowania czynności tego układu u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

Sacharoza

L-Histydyna

L-Histydyny chlorowodorek jednowodny

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć natychmiast po sporządzeniu. W przypadku, gdy roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres przechowywania i warunki do kolejnego użycia odpowiedzialność ponosi użytkownik, jednak okres przechowywania nie może przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: 150 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 6 ml fiolce (szkło typu I) z zatyczką (z chlorobutyłowej gumy) i zdejmowanym kapsłem (z aluminium/plastikowej płytki).

Rozpuszczalnik: 5 ml wody do wstrzykiwań w 6 ml fiolce (szkło typu I) z zatyczką (powlekaną fluoropolimerem z chlorobutyłowej gumy) i zdejmowanym kapsłem (z aluminium/plastikowej płytki).

Jeden zestaw do wstrzykiwań Ilaris zawiera 1 fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem, 1 strzykawkę do wstrzykiwań o pojemności 1 ml, 1 igłę z zabezpieczeniem, 2 nakładki na fiolkę oraz 4 gaziki do oczyszczania.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Ilaris 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użytku. Należy używać jedynie zawartości dołączonej do zestawu do wstrzykiwań Ilaris. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady lub strzykawkę należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcje dotyczące odtworzenia

Zachowując technikę aseptyczną, należy nałożyć nakładki na fiolki z produktem leczniczym Ilaris i rozpuszczalnikiem. Przenieść 1 ml powietrza do fiolki z rozpuszczalnikiem, następnie za pomocą dołączonej do zestawu strzykawki pobrać 1 ml wody do wstrzykiwań z fiolki z rozpuszczalnikiem. Odtworzyć zawartość fiolki produktu leczniczego Ilaris w temperaturze pokojowej (zwykle 15°C do 25°C) poprzez powolne wstrzyknięcie 1 ml wody do wstrzykiwań pobranej z fiolki z rozpuszczalnikiem. Obracać powoli fiolkę pod kątem ok. 45° przez ok. 1 minutę i odstawić na ok. 5 minut. Następnie delikatnie odwrócić fiolkę do góry dnem i z powrotem 10 razy. Odstawić na 15 minut w temperaturze pokojowej. Nie wstrząsać. Nie używać, jeżeli w roztworze obecne są cząstki.

Opukać ściankę fiolki palcami, aby usunąć wszystkie pozostałości płynu pod zatyczką. Roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek i nie powinien być mętny. Roztwór powinien być bezbarwny lub mieć lekko brązowo-żółty odcień. Nie należy używać roztworu jeżeli nastąpi jego wyraźne

zabarwienie na brązowo. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, należy go przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin.

Instrukcje dotyczące podawania

Ostrożnie nabrać do strzykawki potrzebną objętość roztworu w zależności od ustalonej dawki (0,1 ml do 1 ml), a następnie podać podskórnie za pomocą igły z zabezpieczeniem dołączonej do zestawu.

Usuwanie

Pozostające resztki należy usunąć natychmiast po wykonaniu wstrzyknięcia. Należy zapoznać pacjentów lub ich opiekunów z właściwą procedurą usuwania fiolek, strzykawek i igieł w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu*.

Każdy ml roztworu zawiera 150 mg kanakinumabu.

* ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane przez linię komórek szpiczaka myszy Sp2/0 w technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko brązowawo-żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespoły gorączek nawrotowych

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych:

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), m.in.:

- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skrórno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostrej postaci rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu gorączki okresowej związanej z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS).

Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu zespołu hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedoboru kinazy mewalonowej (MKD).

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). Produkt leczniczy Ilaris należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe.

Produkt leczniczy Ilaris jest również wskazany w leczeniu następujących chorób:

Choroba Stilli

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli, w tym choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Dnawe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie, oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Stilli leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.

W przypadku dnawego zapalenia stawów konieczne jest, by lekarz posiadał doświadczenie w stosowaniu biologicznych produktów leczniczych, a produkt leczniczy Ilaris powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

Jeżeli pacjent lub jego opiekunowie zostaną przeszkoleni w zakresie właściwej techniki wstrzyknięć, lekarz może podjąć decyzję o samodzielnym wstrzykiwaniu produktu leczniczego Ilaris przez pacjenta. Konieczne mogą być wizyty kontrolne (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

CAPS: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS wynosi:

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg

Dzieci w wieku 2 do < 4 lat:

- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg

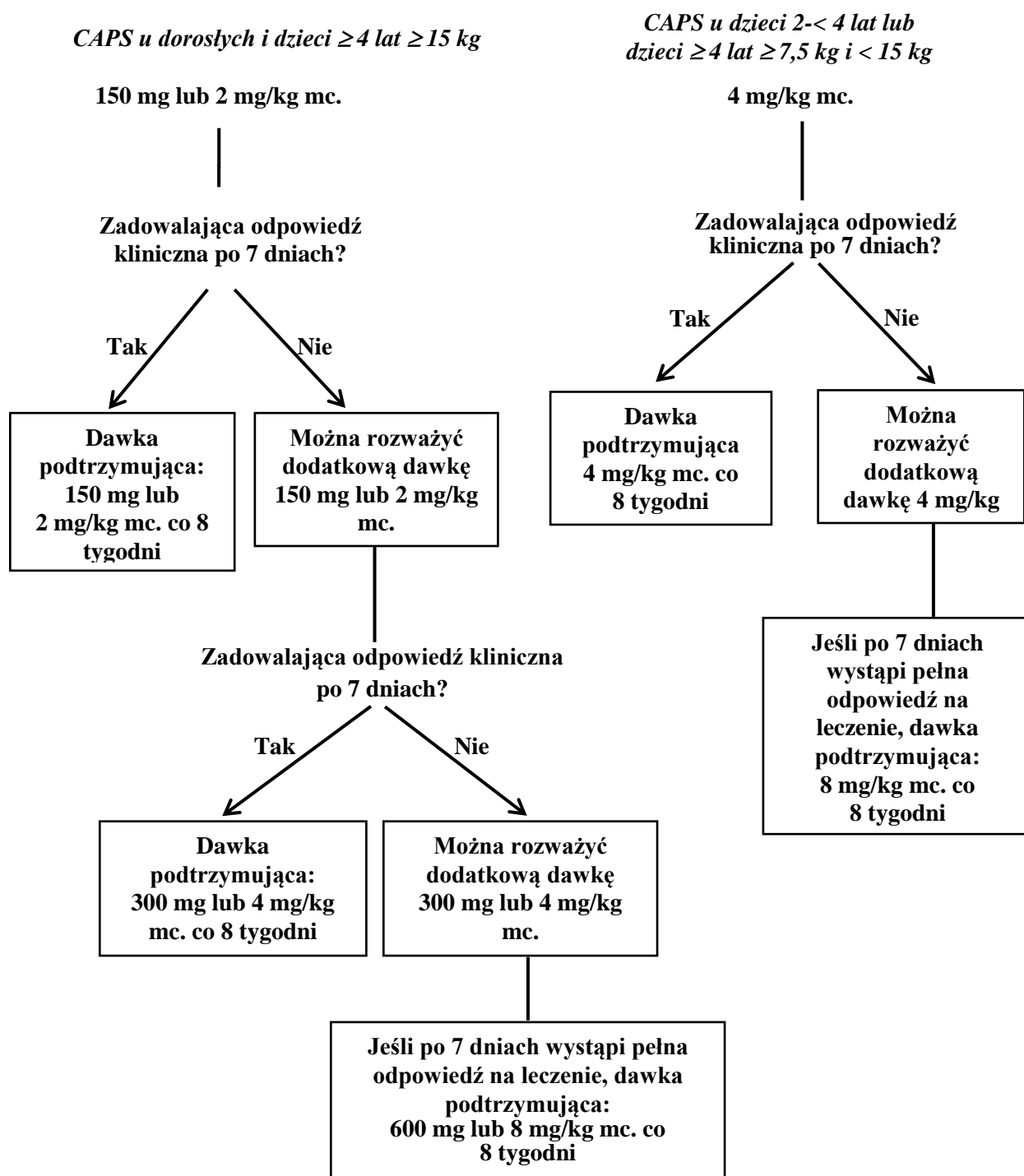
Dawkę podaje się co osiem tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie drugiej dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. produktu leczniczego Ilaris. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tygodni. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie trzeciej dawki produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć

utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie drugiej dawki produktu leczniczego Ilaris wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tygodnie lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg mc. są ograniczone.



TRAPS, HIDS/MKD i FMF: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

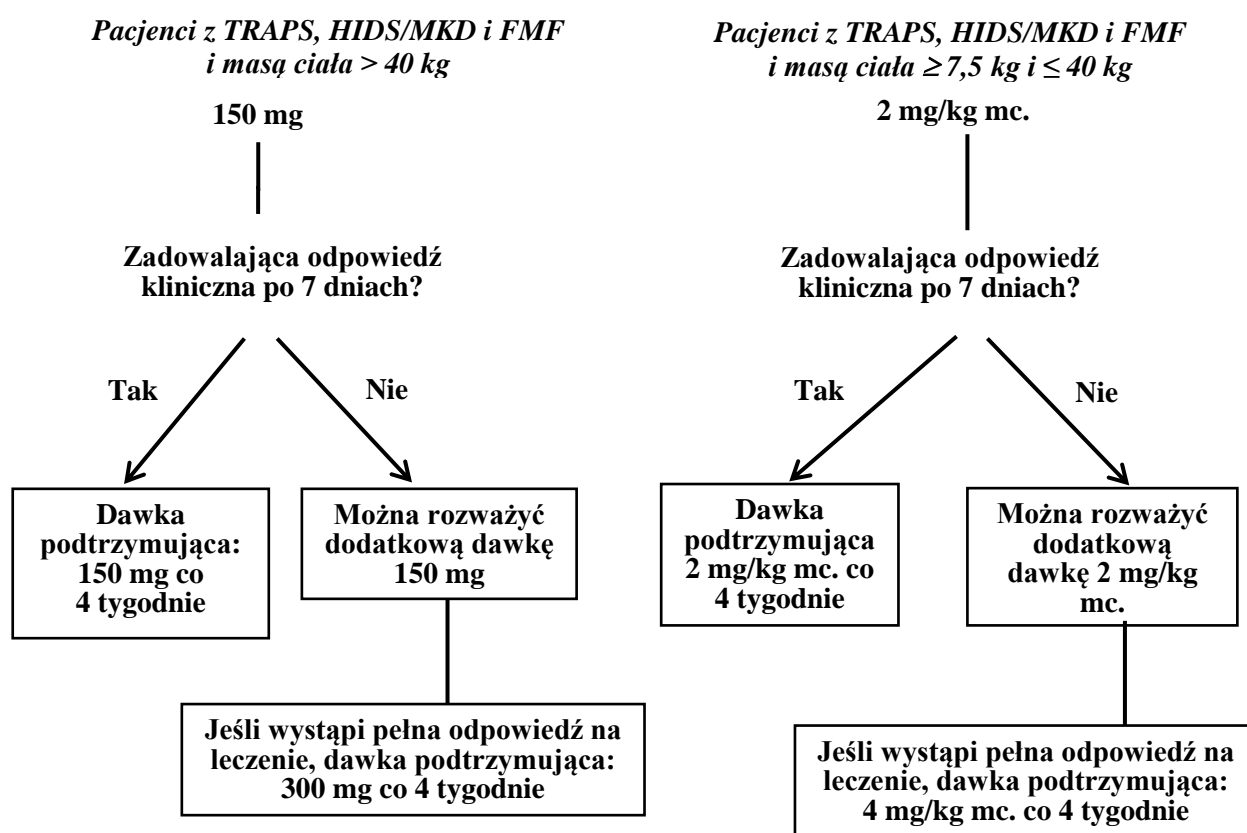
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF to:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i ≤ 40 kg

Dawkę tę podaje się co cztery tygodnie jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

Jeśli nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi klinicznej po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, można rozważyć podanie drugiej dawki produktu leczniczego Ilaris w wysokości 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli następnie wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, należy utrzymać zintensyfikowany schemat dawkowania 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ważących ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

U pacjentów bez poprawy klinicznej lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Ilaris.



Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z chorobą Stilla (AOSD i SJIA) i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

Dnawe zapalenie stawów

Należy wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Produkt leczniczy Ilaris powinien być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów.

Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris to 150 mg u dorosłych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów. Podaje się ją jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym w czasie trwania napadu. Dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego, Ilaris należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów.

Pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie należy podawać ponownie produktu leczniczego Ilaris. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie produktu leczniczego Ilaris należy odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki (patrz punkt 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

SIJA

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z SIJA w wieku poniżej 2 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dnawe zapalenie stawów

We wskazaniu dnawe zapalenie stawów produkt leczniczy Ilaris nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących produktu leczniczego Ilaris stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest jednak ograniczone.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Do odpowiednich miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, brzuch, górna część ramienia lub pośladki. Należy za każdym razem wybierać inne miejsce wstrzyknięcia leku, aby uniknąć bólu. Nie należy wykonywać iniekcji w miejsca z przerwana ciągłością skóry, wylewami podskórnymi (siniaki) lub pokryte wysypką. Należy unikać wstrzykiwania w miejsca pokryte bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na produkt leczniczy Ilaris.

Każda fiolka z produktem leczniczym Ilaris jest przeznaczona do jednorazowego zastosowania u jednego pacjenta, do podania jednej dawki.

Instrukcja przygotowania roztworu i postępowania z odtworzonym roztworem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Ilaris przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u pacjentów należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Ilaris pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

Leczenie CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Still'a (AOSD i SJIA)

Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

Leczenie dnawego zapalenia stawów

Nie należy stosować produktu Ilaris u pacjentów z czynnymi zakażeniami.

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu leczniczego Ilaris i inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń (patrz punkt 4.5).

W okresie leczenia produktem leczniczym Ilaris zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych (w tym aspergiloza, atypowe zakażenia prątkami, półpasiec). Nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy produktem leczniczym Ilaris a występowaniem tych zdarzeń

U około 12% chorych z CAPS, którym w trakcie badań klinicznych wykonano tuberkulinową próbę skórą z użyciem oczyszczonej pochodnej białkowej (z ang. purified protein derivative-PPD), badania kontrolne dały wynik pozytywny w okresie leczenia produktem leczniczym Ilaris bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak Ilaris zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów, ta ocena powinna zawierać szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Ilaris. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym produktu leczniczego Ilaris obserwowano neutropenię (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, ang. absolute neutrophil count [ANC] < 1,5 x 10⁹/l) i leukopenię. U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ilaris. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórny leczeniu pacjentów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.

Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia produktem leczniczym Ilaris zgłaszano przypadki występowania nowotworów złośliwych. Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukiną-1.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie produktem leczniczym Ilaris. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad produktem leczniczym Ilaris u ponad 2 600 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek (patrz punkt 4.3).

Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u pacjentów stosujących produkt leczniczy Ilaris. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania produktu leczniczego Ilaris chyba, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ilaris (patrz punkt 4.5).

Mutacja genu NLRP3 u pacjentów z CAPS

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3 jest ograniczone.

Zespół aktywacji makrofagów u pacjentów z chorobą Stilla

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym zaburzeniem zagrażającym życiu, które może rozwinąć się u pacjentów z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza z chorobą Stilla. W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu MAS należy jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Należy zachować czujność pod kątem objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Stilla, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że produkt leczniczy Ilaris nie zwiększa częstości występowania MAS u pacjentów z SJIA, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji między produktem leczniczym Ilaris i innymi produktami leczniczymi.

Uważa się, że zwiększona zapadalność na poważne zakażenia związana jest z podawaniem blokerów innej interleukiny-1 w skojarzeniu z inhibitorami TNF. Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu leczniczego Ilaris i inhibitorów TNF ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń.

Cytokiny, takie jak interleukina-1 beta (IL-1 beta), które pobudzają proces przewlekłego zapalenia, mogą hamować ekspresję enzymów wątrobowych CYP450. Tym samym, ekspresja CYP450 może zostać ponownie zwiększona po rozpoczęciu leczenia silnymi inhibitorami cytokin (np. kanakinumabem). Jest to istotne klinicznie dla substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, dla których dawka dobierana jest indywidualnie. Podczas włączania kanakinumabu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi tego typu, należy kontrolować działanie terapeutyczne

lub stężenie substancji czynnej, a w razie konieczności dostosować indywidualnie dawkę produktu leczniczego.

Brak danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki żywe u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Ilaris. Tym samym, pacjentom nie należy podawać żywych szczepionek w okresie podawania produktu leczniczego Ilaris, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ilaris, zaleca się przesunięcie terminu szczepienia o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia produktu leczniczego Ilaris oraz podanie szczepionki przed kolejnym wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4).

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych osób dorosłych wykazały, że pojedyncza dawka 300 mg produktu leczniczego Ilaris nie miała wpływu na wywoływanie oraz utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej z obecnością przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie lub podaniu szczepionek przeciwko meningokokom na bazie białek glikozylowanych.

Wyniki 56-tygodniowego, otwartego badania z udziałem pacjentów z CAPS w wieku 4 lat i młodszych wykazały, że u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe, szczepionki zgodnie ze standardowym kalendarzem szczepień doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Dane na temat stosowania kanakinumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie działanie toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę mogą być leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Badania na zwierzętach wskazują, że kanakinumab przenika przez łożysko i jest wykrywalny u płodu. Brak jest danych od ludzi, jednak ponieważ kanakinumab jest immunoglobuliną klasy g (IgG1), należy spodziewać się, że będzie przenikać przez łożysko. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane. Jednak podawanie żywych szczepionek noworodkom narażonym na działanie kanakinumabu *in utero* (w okresie życia płodowego) nie jest zalecane przez 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki produktu leczniczego Ilaris poprzedzającej urodzenie dziecka. Należy pouczyć kobiety leczone kanakinumabem podczas ciąży, by poinformowały lekarza pediatrę swojego dziecka o leczeniu kanakinumabem przed podaniem nowonarodzonemu dziecku wszelkich szczepionek.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka kobiecego. Decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris należy powziąć tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka związanego z leczeniem.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wpływały szkodliwie na rozwój karmionych młodych myszy oraz że przeciwciała były im przekazywane (patrz punkt 5.3).

Płodność

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad wpływem produktu leczniczego Ilaris na płodność u ludzi. Kanakinumab nie wpływał na płodność samców marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus*. Mysie

przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność samic i samców myszy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ilaris wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leczenie produktem leczniczym Ilaris może prowadzić do wystąpienia zawrotów głowy lub osłabienia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których występują takie objawy podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do całkowitego zaniku objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W interwencyjnych badaniach klinicznych produktem leczniczym Ilaris było leczonych ponad 2 600 osób, w tym 480 dzieci (w wieku od 2 do 17 lat); byli to pacjenci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, pacjenci z dnawym zapaleniem stawów oraz z innymi chorobami zależnymi od IL-1 beta i zdrowi ochotnicy. Obserwowano poważne zakażenia. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris zgłaszano występowanie zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).

CAPS

W interwencyjnych badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris był podawany łącznie 211 dorosłym i dzieciom z CAPS (w tym z FCAS/FCU, MWS, NOMID/CINCA). Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo analizowano w rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy, które składało się z: 8-tygodniowego badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II); 16-tygodniowego badania otwartego z produktem leczniczym Ilaris (Część III). Wszystkim pacjentom podawano dawkę produktu leczniczego Ilaris 150 mg podskórnie lub 2 mg/kg mc., jeżeli masa ciała była ≥ 15 kg i ≤ 40 kg.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF

Produkt leczniczy Ilaris podano łącznie 169 dorosłym i dzieciom w wieku 2 lat i starszym z TRAPS, HIDS/MKD i FMF w jednym rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy. W badaniu tym analizowano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo. Badanie składało się z 12-tygodniowego okresu przesiewowego (Część I) i okresu 16-tygodniowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby (Część II). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Ilaris otrzymywali podskórnie dawkę 150 mg lub 2 mg/kg mc., jeśli ich masa ciała wynosiła ≤ 40 kg (patrz punkt 5.1).

Choroba Still

W interwencyjnych badaniach klinicznych produkt leczniczy Ilaris otrzymywało łącznie 324 pacjentów z SJIA w wieku od 2 do < 20 lat, w tym 293 pacjentów w wieku 2 do < 16 lat, 21 pacjentów w wieku 16 do < 18 lat i 10 pacjentów w wieku 18 do < 20 lat. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo oceniano w dwóch rejestracyjnych badaniach fazy III (patrz punkt 5.1).

Dnawe zapalenie stawów

Ponad 700 pacjentów z dnawym zapaleniem stawów leczono produktem leczniczym Ilaris w dawce od 10 mg do 300 mg przez okres do 24 tygodni w ramach randomizowanych badań klinicznych

prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie. Ponad 250 pacjentów było leczonych zalecaną dawką 150 mg w badaniach fazy II i III (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w kategorii częstości występowania uporządkowano według systemu klasyfikacji układów i narządów od najczęściej występujących. Częstość występowania jest wymieniona zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Tabelaaryczna lista działań niepożądanych u pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA i dnawym zapaleniem stawów

| | |
|---|---|
| System klasyfikacji układów i narządów MedDRA | Wszystkie wskazania: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnawe zapalenie stawów |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Bardzo często | Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych) Zakażenia ucha Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie układu moczowego |
| Często | Kandydoza sromu i pochwy |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | Zawroty głowy |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często | Ból w górnej części brzucha ¹ |
| Niezbyt często | Refluks żołądkowo-przelykowy ² |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo często | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Bardzo często | Ból stawów ¹ |
| Często | Ból mięśniowo-szkieletowy ¹ Ból pleców ² |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Często | Uczucie zmęczenia/osłabienie ² |
| Badania diagnostyczne | |
| Bardzo często | Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny ^{1,3} Białkomocz ^{1,4} Leukopenia ^{1,5} |
| Często | Neutropenia ⁵ |
| Niezbyt często | Zmniejszenie liczby płytek krwi ⁵ |
| ¹ W SJIA ² W dnawym zapaleniu stawów ³ Na podstawie wyliczonego klirensu kreatyniny, większość była przemijająca ⁴ W większości przypadków obserwowano przemijającą obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka ⁵ Patrz dalsze informacje poniżej | |

W podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat (n=31) profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ilaris był zgodny z jego profilem bezpieczeństwa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil bezpieczeństwa pacjentów z AOSD będzie podobny jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

Opis wybranych działań niepożądanych

Długotrwałe dane i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z CAPS
Podczas badań klinicznych z produktem leczniczym Ilaris u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zmniejszyły się.

U pacjentów z CAPS rzadko obserwowano podwyższoną aktywność transaminaz.

Bezobjawowe i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w osoczu z równoczesnym podwyższeniem aktywności transaminaz obserwowano u pacjentów z CAPS leczonych produktem leczniczym Ilaris.

W długotrwałych, otwartych badaniach ze zwiększaniem dawki, zakażenia (zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych), wymioty i zawroty głowy zgłaszano częściej w grupie stosującej dawkę 600 mg lub 8 mg/kg mc. niż w grupach przyjmujących inne dawki.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF *Neutrofile*

Mimo, iż u 6,5% pacjentów (często) wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów ≥ 2 . stopnia, a u 9,5% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 1., zmniejszenia liczby neutrofilów te są na ogół przemijające i nie stwierdzono zakażeń związanych z neutropenią jako działania niepożądanego.

Płytki krwi

Mimo, iż zmniejszenie liczby płytek krwi (≥ 2 . stopnia) wystąpiło u 0,6% pacjentów, nie stwierdzono krwawienia jako działania niepożądanego. Łagodne i przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 1. wystąpiło u 15,9% pacjentów, nie powodując związanych z tym krwawień jako zdarzeń niepożądanych.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z SJIA *Hematologia*

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby krwinek białych (WBC) do poziomu $\leq 0,8$ x DGN zgłoszono u 33 pacjentów (16,5%).

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$ zgłoszono u 12 pacjentów (6,0%).

W całym programie SJIA przejściowe zmniejszenie liczby płytek ($< DGN$) obserwowano u 19 pacjentów (9,5%).

AlAT/AspAT

W całym programie SJIA dużą aktywność AlAT i (lub) AspAT > 3 x górna granica normy (GGN) odnotowano u 19 pacjentów (9,5%).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów *Hematologia*

Zmniejszoną liczbę krwinek białych (WBC) $\leq 0,8$ x dolną granicę normy (DGN) zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. absolute neutrophil count) do ilości mniejszej niż $1 \times 10^9/l$ zgłaszano u 2% pacjentów w badaniach porównawczych. Obserwowano także pojedyncze przypadki $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.4).

Obserwowano większą częstość występowania łagodnego ($< DGN$ i $> 75 \times 10^9/l$) i przejściowego zmniejszenia liczby płytek krwi w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ilaris w grupie kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie (12,7%) w porównaniu z grupą pacjentów z dnawym zapaleniem stawów przyjmujących lek referencyjny (7,7%).

Kwas moczowy

Obserwowano przejściowy zwiększenie stężenia kwasu moczowego (0,7 mg/dl w trakcie 12 tygodni oraz 0,5 mg/dl w trakcie 24 tygodni) po leczeniu produktem leczniczym Ilaris w badaniach porównawczych z dnawym zapaleniem stawów. W innym badaniu wśród pacjentów, u których rozpoczynano leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego nie obserwowano zwiększenia stężenia

kwasu moczowego. Nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów bez dnawego zapalenia stawów (patrz punkt 5.1).

AlAT/AspAT

Obserwowano zwiększenie średniej i mediany aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), odpowiednio o 3,0 U/l i 2,0 U/l, oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), odpowiednio o 2,7 U/l i 2,0 U/l, od wartości początkowych do końca badania w grupach leczonych produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z grupami leczonymi acetonidem triamcynolonu, jednak częstość występowania istotnych klinicznie zmian ($\geq 3 \times$ GGN, górna granica normy) była większa w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu (2,5% dla AlAT i AspAT) w porównaniu z pacjentami leczonymi produktem leczniczym Ilaris (1,6% dla AlAT i 0,8% dla AspAT).

Trójglicerydy

W badaniach z dnawym zapaleniem stawów kontrolowanych substancją aktywną obserwowano średnie zwiększenie stężenia trójglicerydów o +33,5 mg/dl w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z niewielkim zmniejszeniem stężenia trójglicerydów o -3,1 mg/dl w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Częstość występowania zwiększenia stężenia trójglicerydów $> 5x$ górna granica normy (GGN) wyniosła 2,4% w grupie przyjmującej Ilaris oraz 0,7% w grupie przyjmującej acetonid triamcynolonu. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.

Długoterminowe dane z badania obserwacyjnego

Łącznie 243 pacjentów z CAPS (85 dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 do ≤ 17 lat i 158 dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat) było leczonych produktem leczniczym Ilaris w ramach rutynowej praktyki klinicznej w długoterminowym badaniu obejmującym prowadzenie rejestru pacjentów (średnia ekspozycja na produkt leczniczy Ilaris wyniosła 3,8 lat). Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ilaris obserwowany po długotrwałym leczeniu w tej grupie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach interwencyjnych z udziałem pacjentów z CAPS.

Dzieci i młodzież

Do badań interwencyjnych włączono 80 pacjentów pediatrycznych z CAPS (w wieku 2-17 lat), którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS (składającą się z osób dorosłych, dzieci i młodzieży, N=211), w tym w ogólnej częstości występowania i nasilenia zakażeń. W przypadku zakażeń, najczęściej obserwowanym zdarzeniem było zakażenie górnych dróg oddechowych.

Ponadto, 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat poddano ocenie w ramach małego, otwartego badania klinicznego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ilaris był porównywalny do populacji pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Do 16-tygodniowego badania włączono 102 pacjentów (w wieku 2-17 lat) z TRAPS, HIDS/MKD i FMF, którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Brak jest istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Zarejestrowane doświadczenia dotyczące przedawkowania są ograniczone. We wczesnych badaniach klinicznych, pacjenci i zdrowi ochotnicy otrzymywali dawkę w wysokości 10 mg/kg podawaną dożylnie lub podskórną bez potwierdzenia ostrej toksyczności.

W przypadku przedawkowania, pacjentom zaleca się monitorowanie wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

Mechanizm działania

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.

Działanie farmakodynamiczne

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie kanakinumabem, tj. parametry laboratoryjne takie jak szybki powrót zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA), zwiększonej liczby neutrofilii i płytek krwi do stanu prawidłowego oraz ustąpienie leukocytozy.

Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to ciężkie choroby autozapalne, zależne od wrodzonej odporności organizmu za pośrednictwem cytokin prozapalnych, z których najważniejszą jest IL-1-beta.

Częstymi objawami AOSD i SJIA są: gorączka, wysypka, powiększenie wątroby i śledziona, limfadenopatia, zapalenie błon surowiczych i zapalenie stawów. Leczenie kanakinumabem spowodowało szybką i trwałą poprawę zarówno stawowych, jak i ogólnoustrojowych objawów SJIA ze znacznym zmniejszeniem liczby stawów objętych stanem zapalnym, szybkim ustąpieniem gorączki oraz zmniejszeniem stężenia reagentów ostrej fazy u większości pacjentów (patrz Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

Dnawe zapalenie stawów

Napad dnawego zapalenia stawów wywołany jest przez kryształy moczanu (jednowodny moczan sodu) w stawach i otaczających je tkankach, co aktywuje kompleks „inflamasom NALP3”. Aktywność makrofagów oraz towarzysząca temu procesowi nadprodukcja interleukiny-1 beta (IL-1 beta), co prowadzi do wystąpienia ostrej i bolesnej reakcji zapalnej. Inne aktywatory wrodzonego

układu odpornościowego takie jak endogeni agonści receptorów Toll-podobnych, mogą przyczyniać się do transkrypcyjnej aktywacji genu IL-1 beta, zapoczątkowując napad dnawego zapalenia stawów. Po leczeniu kanakinumabem markery zapalenia CRP (białko C-reaktywne) i SAA (sterydy anaboliczno-androgenne) oraz objawy ostrego zapalenia (np. ból, opuchnięcie, zaczerwienienie) w chorych stawach szybko ustępują.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

CAPS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris wykazano w badaniach pacjentów z chorobami o różnym nasileniu i z różnym fenotypem CAPS (m.in., FCAS/FCU, MWS i NOMID/CINCA). Wyłącznie pacjenci z potwierdzoną mutacją NLRP3 zostali włączeni do kluczowego badania.

W badaniu fazy I/II, działanie produktu leczniczego Ilaris występowało w krótkim czasie od podania. Ustąpienie objawów lub istotna klinicznie poprawa następowała w ciągu jednego dnia od podania. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym wysokie stężenie CRP i SAA, leukocytoza i duża liczba płytek krwi wracały do stanu normalnego w ciągu kilku dni od podania.

Badanie kluczowe składało się z 48-tygodniowego, 3-częściowego badania wielośrodowego, tj. 8-tygodniowego okresu badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II) oraz 16-tygodniowego badania otwartego z kanakinumabem (Część III). Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ilaris (150 mg lub 2 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z CAPS.

- Część I: U 97% pacjentów w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano pełną odpowiedź kliniczną na produkt leczniczy Ilaris i zmiany biomarkerów (określone, jako połączenie globalnej oceny choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym i choroby skóry na poziomie \leq minimalna w opinii lekarza oraz wartości CRP i SAA < 10 mg/litr). Znaczącą poprawę obserwowano w ocenie klinicznej przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym dokonanej przez lekarza: globalna ocena przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym, ocena przebiegu choroby skóry (pokrzywkowa wysypka skórna), bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy/migrena, zapalenie spojówek, zmęczenie/ogólne złe samopoczucie, ocena innych objawów i ocena objawów dokonana przez pacjenta.
- Część II: W okresie odstawienia leku w badaniu osiowym, pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby: u żadnego z pacjentów (0%) losowo przydzielonych do grupy przyjmującej produkt leczniczy Ilaris nie wystąpiło zaostrzenie przebiegu choroby; u 81% pacjentów losowo przydzielonych do grupy placebo wystąpiło zaostrzenie.
- Część III: Pacjenci, którym w części II podawano placebo i u których nastąpiło zaostrzenie przebiegu zostali włączeni do badania otwartego i po podaniu produktu leczniczego Ilaris wystąpiła u nich kliniczna i serologiczna odpowiedź na leczenie.

Tabela 2 Podsumowanie skuteczności stosowania produktu leczniczego Ilaris w kluczowym badaniu fazy III, kontrolowanym placebo, z odstawieniem leku (Część II)

| Kluczowe badanie fazy III kontrolowane placebo z odstawieniem leku (Część II) | | | |
|--|---------------|----------------|----------------|
| | Ilaris | Placebo | wartość |
| | N=15 | N=16 | p |
| | n(%) | n(%) | |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrożenie) | | | |
| Odsetek pacjentów z zasotzeniem przebiegu choroby w części II | 0 (0%) | 13 (81%) | < 0,001 |
| Markery procesu zapalnego* | | | |
| Białko C-reaktywne, mg/l | 1,10 (0,40) | 19,93 (10,50) | < 0,001 |
| Amyloid A w surowicy, mg/l | 2,27 (-0,20) | 71,09 (14,35) | 0,002 |

* średnia (mediana) zmiana od rozpoczęcia części II

Przeprowadzono dwa otwarte, długoterminowe badania III fazy bez grupy kontrolnej. Jedno z nich było badaniem bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kanakinumabu u pacjentów z CAPS. Całkowity czas trwania leczenia wynosił od 6 miesięcy do 2 lat. Drugie badanie było badaniem otwartym, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w populacji japońskiej u pacjentów z CAPS, trwającym 24 tygodnie, z przedłużoną fazą obserwacji trwającą do 48 tygodni. Głównym celem badania była ocena odsetka pacjentów bez nawrotów w tygodniu 24, z uwzględnieniem pacjentów, którym zwiększono dawkę.

W zbiorczej analizie skuteczności danych z tych dwóch badań, pełna odpowiedź na leczenie po podaniu dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. wystąpiła u 65,6% pacjentów nieleczonych wcześniej kanakinumabem, podczas, gdy 85,2% pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź po podaniu którejkolwiek z dawek. Wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. (bądź nawet większą), 43,8% osób uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź odnotowano u mniejszej liczby pacjentów w wieku 2 do < 4 lat (57,1%) niż u starszych dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych. Wśród pacjentów, którzy uzyskali pełną odpowiedź na leczenie, u 89,3% odpowiedź utrzymywała się bez nawrotów choroby.

Doświadczenie z zastosowaniem leku u poszczególnych pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą po zwiększaniu dawki do 600 mg (8 mg/kg mc.) podawanej co 8 tygodni sugeruje, że podanie większej dawki może być korzystne u osób bez pełnej odpowiedzi lub u tych, którzy nie utrzymują pełnej odpowiedzi przy stosowaniu zalecanego dawkowania (150 mg lub 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg). Zwiększoną dawkę leku częściej podawano pacjentom w wieku od 2 do < 4 lat oraz pacjentom z objawami NOMID/CINCA w porównaniu z pacjentami z FCAS lub MWS.

Przeprowadzono 6-letnie badanie obserwacyjne obejmujące prowadzenie rejestru pacjentów, aby pozyskać dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ilaris stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i dorosłych z CAPS w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W badaniu uczestniczyło 243 pacjentów z CAPS (w tym 85 pacjentów w wieku poniżej 18 lat). Aktywność choroby oceniono jako brak lub aktywność łagodną/umiarkowaną u ponad 90% pacjentów we wszystkich punktach czasowych badania po dokonaniu oceny wyjściowej, a mediana serologicznych markerów zapalenia (CRP i SAA) mieściła się w normie (< 10 mg/litr) we wszystkich punktach czasowych po ocenie wyjściowej. Mimo, iż około 22% pacjentów otrzymujących produkt Ilaris wymagało dostosowania dawki, tylko niewielki odsetek pacjentów (1,2%) przerwał stosowanie produktu leczniczego Ilaris z powodu braku efektu terapeutycznego.

Dzieci i młodzież

W badaniu interwencyjnym z udziałem dzieci z CAPS leczonych produktem leczniczym Ilaris udział wzięło 80 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat (dla około połowy pacjentów dawkę ustalano w

zależności od masy ciała). Podsumowując, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS. Większość dzieci i młodzieży uzyskała poprawę w zakresie objawów klinicznych i obiektywnych markerów stanu zapalnego (np. SAA i CRP).

Przeprowadzono 56-tygodniowe, otwarte badanie w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS w wieku ≤ 4 lat. Oceną objęto 17 pacjentów (w tym 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat), przyjmujących dawki początkowe z zakresu 2-8 mg/kg mc. ustalone w oparciu o masę ciała. W badaniu oceniano także wpływ kanakinumabu na tworzenie przeciwciał po podaniu standardowych szczepionek dla wieku dziecięcego. Nie obserwowano żadnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 2 lat w porównaniu z pacjentami w wieku 2 lat i starszymi. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe szczepionki zgodnie z kalendarzem szczepień (n=7) doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilaris w leczeniu TRAPS, HIDS/MKD i FMF wykazano w jednym rejestracyjnym, 4-częściowym badaniu III fazy (N2301), do którego włączono trzy grupy pacjentów z odrębnymi chorobami.

- Część I: Pacjenci z każdej grupy w wieku 2 lat i starsi rozpoczęli 12-tygodniowy okres przesiewu, podczas którego byli oceniani pod kątem wystąpienia zaostrzenia choroby.
- Część II: Pacjenci z zaostrzeniem choroby zostali losowo przydzieleni do 16-tygodniowego, okresu leczenia kontrolowanego placebo i prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego otrzymywali albo 150 mg produktu leczniczego Ilaris (2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≤ 40 kg) podskórnie (s.c.) lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci w wieku > 28 dni, ale < 2 lat mogli wejść do badania przechodząc bezpośrednio do otwartego leczenia w Części II, jako pacjenci niepoddani randomizacji (i zostali wyłączeni z pierwotnej analizy skuteczności).
- Część III: Pacjenci, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie i zostali sklasyfikowani jako pacjenci z odpowiedzią, przeszli ponowną randomizację do 24-tygodniowego okresu wycofania leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym otrzymywali produkt leczniczy Ilaris 150 mg (2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) podskórnie lub placebo co 8 tygodni.
- Część IV: Wszyscy pacjenci z Części III leczeni produktem leczniczym Ilaris spełniali kryteria włączenia do 72-tygodniowego okresu kontynuacji z otwartym leczeniem.

Ogółem włączono 185 pacjentów w wieku 28 dni i starszych, a randomizację w części II badania przeprowadzono ogółem u 181 pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w okresie leczenia z randomizacją (Część II) był odsetek pacjentów z odpowiedzią w każdej grupie, u których doszło do normalizacji wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i u których nie wystąpiło nowe zaostrzenie choroby przez pozostały czas trwania 16-tygodniowego okresu leczenia (definiowane jako odpowiedź całkowita).

Normalizację wskaźnika zaostrzenia choroby definiowano jako uzyskanie wyniku ogólnej oceny dokonywanej przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA) dotyczącej aktywności choroby < 2 („aktywność minimalna lub brak choroby”) i wartości CRP w zakresie normy (≤ 10 mg/l) bądź jej zmniejszenia o $\geq 70\%$ od wartości wyjściowych. Nowe zaostrzenie definiowano jako wynik PGA ≥ 2 („choroba o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim”) i CRP ≥ 30 mg/l.

Drugorzędowe punkty końcowe, wszystkie w oparciu o wyniki z tygodnia 16. (koniec Części II), obejmowały odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik PGA < 2 , odsetek pacjentów z remisją serologiczną (definiowaną jako CRP ≤ 10 mg/l) oraz odsetek pacjentów z normalizacją stężenia SAA (definiowaną jako SAA ≤ 10 mg/l).

W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności produkt leczniczy Ilaris miał przewagę nad placebo we wszystkich trzech grupach o różnych chorobach. Ilaris wykazywał również lepszą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych,

czyli $PGA < 2$ i $CRP \leq 10$ mg/l we wszystkich trzech grupach pacjentów. Wyższy odsetek pacjentów osiągnął normalizację SAA (≤ 10 mg/l) w tygodniu 16. w wyniku leczenia produktem leczniczym Ilaris w porównaniu z placebo we wszystkich trzech grupach, przy czym statystycznie istotną różnicę obserwowano u pacjentów z TRAPS (patrz Tabela 3 z wynikami badania poniżej).

Tabela 3 Tabelaaryczne podsumowanie skuteczności w badaniu rejestracyjnym III fazy w okresie leczenia randomizowanego, kontrolowanego placebo (Część II)

| Badanie rejestracyjne III fazy, okres leczenia randomizowanego i kontrolowanego placebo (Część II) | | | |
|--|----------------|----------------|------------------|
| | Ilaris | Placebo | |
| | n/N (%) | n/N (%) | Wartość p |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrzenie choroby) – Odsetek pacjentów z normalizacją wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i brakiem nowego zaostrzenia przez resztę 16-tygodniowego okresu leczenia | | | |
| FMF | 19/31 (61,29) | 2/32 (6,25) | < 0,0001* |
| HIDS/MKD | 13/37 (35,14) | 2/35 (5,71) | 0,0020* |
| TRAPS | 10/22 (45,45) | 2/24 (8,33) | 0,0050* |
| Drugorzędowe punkty końcowe (markery choroby i stanu zapalnego) | | | |
| Ogólna ocena lekarza < 2 | | | |
| FMF | 20/31 (64,52) | 3/32 (9,38) | < 0,0001** |
| HIDS/MKD | 17/37 (45,95) | 2/35 (5,71) | 0,0006** |
| TRAPS | 10/22 (45,45) | 1/24 (4,17) | 0,0028** |
| Białko C-reaktywne ≤ 10 mg/l | | | |
| FMF | 21/31 (67,74) | 2/32 (6,25) | < 0,0001** |
| HIDS/MKD | 15/37 (40,54) | 2/35 (5,71) | 0,0010** |
| TRAPS | 8/22 (36,36) | 2/24 (8,33) | 0,0149** |
| Amyloid A w surowicy ≤ 10 mg/l | | | |
| FMF | 8/31 (25,81) | 0/32 (0,00) | 0,0286 |
| HIDS/MKD | 5/37 (13,51) | 1/35 (2,86) | 0,0778 |
| TRAPS | 6/22 (27,27) | 0/24 (0,00) | 0,0235** |
| n=liczba pacjentów z odpowiedzią; N=liczba pacjentów możliwych do oceny | | | |
| * wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg testu dokładnego Fishera | | | |
| ** wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg modelu regresji logistycznej z grupą leczenia oraz wyjściowymi wartościami PGA, CRP lub SAA jako zmienne objaśniające dla każdej grupy | | | |

Zwiększanie dawki

W Części II badania pacjenci leczeni produktem leczniczym Ilaris, u których aktywność choroby utrzymywała się, otrzymali w ciągu pierwszego miesiąca dodatkową dawkę 150 mg (lub 2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg). Tę dodatkową dawkę można było podać już po 7 dniach od podania pierwszej dawki leku. Wszyscy pacjenci, u których zwiększono dawkę pozostali na tej wyższej dawce wynoszącej 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

W analizie eksploracyjnej pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowano, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę, zwiększenie dawki w pierwszym miesiącu do dawki 300 mg (lub 4 mg/kg mc.) co 4 tygodnie spowodowało dalszą poprawę kontroli zaostrzenia choroby, zmniejszenie aktywności choroby oraz normalizację CRP i SAA.

Pacjenci pediatryczni:

Do badania włączono dwóch pacjentów z HIDS/MKD w wieku > 28 dni, ale < 2 lat, którzy nie zostali poddani randomizacji i którzy otrzymali kanakinumab. U jednego pacjenta nastąpiła normalizacja wskaźnika zaostrzenia choroby do dnia 15. po otrzymaniu pojedynczej dawki kanakinumabu wynoszącej 2 mg/kg mc., jednak pacjent zakończył leczenie po pierwszej dawce z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (pancytopenii i niewydolności wątroby). Pacjent w chwili włączenia do

badania miał pierwotną małopłytkowość immunologiczną w wywiadzie oraz aktywne zaburzenia czynności wątroby. Drugi pacjent otrzymał dawkę początkową kanakinumabu wynoszącą 2 mg/kg mc. i dawkę dodatkową 2 mg/kg mc. w tygodniu 3., a następnie w tygodniu 5. zwiększono u niego dawkę do dawki 4 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie do końca Części II badania. Ustąpienie zaostrzenia choroby uzyskano do tygodnia 5. i u pacjenta nie wystąpiło żadne nowe zaostrzenie do końca Części II badania (tydzień 16.).

Choroba Stilla

SJIA

Skuteczność produktu leczniczego Ilaris w leczeniu czynnej postaci SJIA oceniano w dwóch badaniach rejestracyjnych (G2305 i G2301). Pacjenci włączeni do tych badań byli w wieku od 2 do < 20 lat (średni wiek 8,5 roku, a średni czas trwania choroby wynosi 3,5 roku w chwili rozpoczęcia badania) i występowała u nich czynna postać choroby definiowana jako obecność ≥ 2 stawów z czynnym zapaleniem stawów, gorączki i zwiększonej wartości CRP.

Badanie G2305

Badanie G2305 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 4-tygodniowym badaniem kontrolowanym placebo, mającym na celu ocenę krótkotrwałej skuteczności produktu leczniczego Ilaris u 84 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę produktu leczniczego Ilaris wynoszącą 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) lub placebo. Głównym celem było określenie odsetka pacjentów w 15. dniu badania, u których uzyskano co najmniej 30% poprawę według kryterium odpowiedzi opracowanego przez Amerykańskie Kolegium Reumatologii (American College of Rheumatology; ACR) dla pacjentów pediatrycznych, zmodyfikowanego w taki sposób, by uwzględniało brak gorączki. Leczenie produktem leczniczym Ilaris spowodowało poprawę wszystkich wyników w zakresie odpowiedzi ACR u pacjentów pediatrycznych w porównaniu z placebo w 15. i 29. dniu badania (Tabela 4).

Tabela 4 Odpowiedź ACR dla pacjentów pediatrycznych i status choroby w dniu 15 oraz 29

| | Dzień 15. | | Dzień 29. | |
|--|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | Ilaris N=43 | Placebo N=41 | Ilaris N=43 | Placebo N=41 |
| ACR30 | 84% | 10% | 81% | 10% |
| ACR50 | 67% | 5% | 79% | 5% |
| ACR70 | 61% | 2% | 67% | 2% |
| ACR90 | 42% | 0% | 47% | 2% |
| ACR100 | 33% | 0% | 33% | 2% |
| Nieaktywna choroba | 33% | 0% | 30% | 0% |
| Różnice w leczeniu dla wszystkich wyników ACR były istotne ($p \leq 0.0001$) | | | | |

Wyniki uzyskane dla składników zmodyfikowanej odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych, do których należała komponenta układowa i komponenta stawowa były zgodne z całościowymi wynikami dotyczącymi odpowiedzi ACR. W dniu 15. mediana zmiany liczby stawów z czynnym zapaleniem stawów i ograniczonym zakresem ruchu względem stanu wyjściowego wyniosła odpowiednio -67% i -73% dla produktu leczniczego Ilaris (n=43) w porównaniu z medianą zmiany wynoszącą 0% i 0% dla placebo (n=41). Średnia zmiana w wyniku dotyczącym bólu odczuwanego przez pacjentów (wzrokowa skala analogowa o długości 0-100 mm) w dniu 15. wyniosła -50,0 mm dla produktu leczniczego Ilaris (n=43) w porównaniu z wynikiem +4,5 mm odnotowanym dla placebo (n=25). W dniu 29. średnia zmiana wyniku dotyczącego bólu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris była zgodna z wcześniejszymi wynikami.

Badanie G2301

Badanie G2301 było randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem kontrolowanym placebo z odstawieniem terapii oceniającym zapobieganie zaostrzeniom dzięki stosowaniu produktu leczniczego Ilaris. Badanie składało się z dwóch części z dwoma niezależnymi pierwszorzędowymi punktami

końcowymi (udane stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i czas do wystąpienia zaostrzenia). Do części I (badanie otwarte) włączono 177 pacjentów, którym podawano Ilaris w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) co 4 tygodnie przez okres do 32 tygodni. Pacjenci uczestniczący w części II (podwójnie ślepej) otrzymywali Ilaris w dawce 4 mg/kg mc. lub placebo co 4 tygodnie aż do wystąpienia 37 zdarzeń zaostrzenia.

Zmniejszanie dawki kortykosteroidów:

Z łącznej grupy 128 pacjentów włączonych do części I badania, 92 podjęło próbę stopniowego zmniejszenia dawki kortykosteroidów. Pięćdziesięciu siedmiu (62%) z 92 pacjentów, którzy podjęli próbę zmniejszenia dawki udało się stopniowo zmniejszyć dawkę przyjmowanych przez nich kortykosteroidów, a 42 (46%) przerwało leczenie kortykosteroidami.

Czas do wystąpienia zaostrzenia:

U pacjentów przyjmujących Ilaris w II części badania ryzyko wystąpienia zdarzenia zaostrzenia było zmniejszone o 64% w porównaniu z grupą placebo (współczynnik ryzyka 0,36; 95% CI: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). U 63 ze 100 pacjentów, których włączono do II części badania, przypisanych do grupy placebo, bądź do grupy kanakinumabu, zaostrzenia nie wystąpiły w okresie obserwacji (trwającej maksymalnie 80 tygodni).

Skutki leczenia związane ze stanem zdrowia i jakością życia w badaniach G2305 i G2301

Leczenie produktem leczniczym Ilaris spowodowało klinicznie istotną poprawę czynności fizycznych i jakości życia pacjentów. W badaniu G2305 poprawa średnich najmniejszych kwadratów Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia u Dzieci (Childhood Health Assessment Questionnaire) wyniosła 0,69 dla produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo, co stanowi 3,6-krotność minimalnej, klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 0,19 ($p=0,0002$). Mediana poprawy od stanu początkowego do końca części I badania G2301 wyniosła 0,88 (79%). W badaniu G2305 zgłaszano statystycznie znamienne poprawę w wynikach Kwestionariusza Stanu Zdrowia Dziecka-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) w odniesieniu do produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z placebo (stan fizyczny $p=0,0012$; dobrostan psychospołeczny $p=0,0017$).

Zbiorcza analiza skuteczności

Dane z pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Ilaris pochodzące z badań G2305, G2301 i kontynuacji badania zostały zebrane w celu sprawdzenia czy skuteczność leku utrzymuje się w czasie. Dane te wykazały podobną poprawę od wartości wyjściowych do tygodnia 12 w odniesieniu do zmodyfikowanych odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych i składników tych odpowiedzi w porównaniu z wartościami obserwowanymi w badaniu kontrolowanym placebo (G2305). W tygodniu 12., wartości zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30, 50, 70, 90 i 100 dla pacjentów pediatrycznych wyniosły odpowiednio: 70%, 69%, 61%, 49% i 30%, a u 28% pacjentów choroba była nieaktywna ($n=178$).

Skuteczność obserwowana w badaniach G2305 i G2301 utrzymywała się w trwającym otwartym, długoterminowym badaniu fazy kontynuacji (dane dostępne dla mediany 49 tygodni obserwacji). W badaniu tym u 25 pacjentów z silną odpowiedzią ACR utrzymującą się przez minimum 5 miesięcy dawkę produktu leczniczego Ilaris zmniejszono do 2 mg/kg mc. podawanych co 4 tygodnie, a odpowiedź ACR100 dla pacjentów pediatrycznych utrzymywała się u nich przez cały czas stosowania zmniejszonej dawki (mediana 32 tygodnie, 8-124 tygodnie).

Dane z badań klinicznych, chociaż ograniczone, sugerują, że pacjenci bez odpowiedzi na produkty tocilizumab lub anakinra mogą odpowiedzieć na leczenie kanakinumabem.

SJIA u młodych osób dorosłych i AOSD

Skuteczność produktu leczniczego Ilaris w podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była zgodna z jego skutecznością obserwowaną u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil skuteczności u pacjentów z AOSD będzie podobny, jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

Dnawe zapalenie stawów

Skuteczność leczenia ostrych napadów dnawego zapalenia stawów produktem leczniczym Ilaris wykazano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonych z udziałem pacjentów z częstymi napadami dnawego zapalenia stawów (≥ 3 napady w ciągu ostatnich 12 miesięcy), u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny (ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję lub brak skuteczności). Badania trwały 12 tygodni, po których następowało 12-tygodniowe przedłużenie badania metodą podwójnie ślepej próby. 225 pacjentów otrzymało produkt leczniczy Ilaris we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 150 mg. Acetonid triamcynolonu (TA) we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg podano 229 pacjentom w chwili rozpoczynania udziału w badaniu oraz po wystąpieniu kolejnego napadu. Średnia liczba ostrych napadów dnawego zapalenia stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosiła 6,5. U powyżej 85% pacjentów wystąpiły schorzenia dodatkowe, w tym nadciśnienie (60%), cukrzyca (15%), choroba niedokrwienna serca (12%), przewlekła choroba nerek (25%), stadium ≥ 3 . Okoła jedna trzecia przyjmowanych pacjentów (76 [33,8%] w grupie z produktem leczniczym Ilaris oraz 84 [36,7%] w grupie a acetonidem triamcynolonu (TA)) miała udokumentowaną niemożność stosowania (nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny. Równoczesne stosowanie terapii obniżających stężenie kwasu moczowego (ULTs) było zgłaszane w momencie rozpoczynania badania przez 42% pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: (i) intensywność bólu towarzyszącego dnawemu zapaleniu stawów (wizualna skala analogowa, VAS) 72 godziny po podaniu dawki oraz (ii) czas do następnego napadu dnawego zapalenia stawów.

W badaniu pacjentów populacji ogólnej nasilenie bólu było statystycznie istotnie mniejsze dla dawki 150 mg produktu leczniczego Ilaris w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach. Produkt leczniczy Ilaris zmniejszył także ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów (patrz Tabela 5).

Wyniki badań dotyczących skuteczności w podgrupie pacjentów, u których nie można było stosować NLPZ i kolchicyny i u których stosowano ULT lub pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie ULT było nieskuteczne lub pacjentów, u których ULT było przeciwwskazane (N=101) były zgodne z wynikami badań populacji ogólnej ze statystycznie istotną różnicą w nasileniu bólu obserwowaną w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach (-10,2 mm, $p=0,0208$) i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia napadów dnawego zapalenia stawów (przedział ufności 0,39, $p=0,0047$ po 24 tygodniach).

Wyniki badań dotyczących skuteczności u bardziej wymagającej podgrupy pacjentów ograniczonej do pacjentów aktualnie stosującej ULT (N=62) są przedstawione w Tabeli 5. Leczenie produktem leczniczym Ilaris zmniejszało nasilenie bólu oraz ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów u pacjentów stosujących ULT i u pacjentów u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny, jednakże zaobserwowane różnice w porównaniu z populacją leczoną acetonidem triamcynolonu były mniej nasilone niż w porównaniu do pacjentów populacji ogólnej.

Tabela 5 Charakterystyka pacjentów populacji ogólnej oraz podgrupy stosującej obecnie leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT) oraz u których NLPZ i kolchicyna nie mogły być stosowane

| Punkt końcowy w ocenie skuteczności | Populacja ogólna; N=454 | Brak możliwości stosowania NLPZ i kolchicyny, stosowanie ULT N=62 |
|--|----------------------------|--|
| Leczenie napadów dnawego zapalenia stawów mierzonego przez nasilenie bólu (wizualna skala analogowa, VAS) po 72 godzinach | | |
| Średnie najmniejszych kwadratów w porównaniu z acetonidem triamcynolonu | -10,7 | -3,8 |
| przedział ufności | (-15,4, -6,0) | (-16,7, 9,1) |
| p-wartość, 1-jednostronny | p < 0,0001* | p=0,2798 |
| Zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów jako czas do pierwszego nowego zaostrzenia (24 tygodnie) | | |
| Współczynnik ryzyka z acetonidem triamcynolonu | 0,44 | 0,71 |
| przedział ufności | (0,32, 0,60) | (0,29, 1,77) |
| p-wartość, 1-jednostronny | p < 0,0001* | p=0,2337 |
| * Oznacza wartość p testu jednostronnego $\leq 0,025$ | | |

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa wykazały wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu, u 66% pacjentów w porównaniu do 53% pacjentów zgłaszających jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i u 20% pacjentów w porównaniu do 10% pacjentów zgłaszających zakażenie jako zdarzenie niepożądane w ciągu 24 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku

Ogólnie, skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i profil tolerancji produktu leczniczego Ilaris u pacjentów w wieku ≥ 65 lat był porównywalny z wynikami uzyskanymi u pacjentów w wieku < 65 lat.

Pacjenci przyjmujący leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT)

W badaniach klinicznych podawanie produktu leczniczego Ilaris z lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego (ULT) było bezpieczne. W badaniu populacji ogólnej pacjenci otrzymujący ULT wykazywali potencjalnie słabszy efekt leczniczy w zakresie zarówno zmniejszenia bólu jak i zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów w porównaniu do pacjentów niestosujących ULT.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris obserwowano odpowiednio u około 1,5%, 3% i 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris z powodu CAPS, SJIA i zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF leczonych dawkami 150 mg i 300 mg przez 16 tygodni.

Dzieci i młodzież

Podmiot odpowiedzialny zakończył cztery Plany Badań Pediatrycznych z produktem leczniczym Ilaris (odpowiednio w CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD i TRAPS). Niniejsza informacja o produkcie została zaktualizowana, uwzględniając wyniki badań z produktem leczniczym Ilaris w populacji dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ilaris we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z dnawym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

CAPS

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) kanakinumabu występowało po około 7 dniach od podskórnego podania jednej dawki 150 mg dorosłym pacjentom z CAPS. Średni końcowy okres półtrwania wyniósł 26 dni. Średnie wartości C_{max} i AUC_{inf} po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym u przeciętnej osoby dorosłej (70 kg) z CAPS wynosiły 15,9 $\mu\text{g/ml}$ i 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Całkowitą biodostępność kanakinumabu podawanego podskórnym oszacowano na 66%. Parametry ekspozycji (takie jak AUC i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,3 do 10,0 mg/kg mc. podawanych we wlewie dożylnym lub od 150 do 600 mg podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. Przewidywana ekspozycja w stanie stacjonarnym (wartości $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, AUC_{ss4w}) po podawaniu podskórnym dawki 150 mg (lub, odpowiednio, 2 mg/kg) co 8 tygodni była nieco większa w grupie pacjentów z masą ciała 40 - 70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) w porównaniu z pacjentami o masie ciała < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) i > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Przewidywany wskaźnik kumulacji wynosił 1,3-krotność po 6 miesiącach podawania podskórnym kanakinumabu w dawce 150 mg co 8 tygodni.

Dystrybucja

Kanakinumab wiąże się z IL-1 beta w surowicy. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) kanakinumabu różniła się w zależności od masy ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie 70 kg wynosi 6,2 litra.

Eliminacja

Oczekiwany klirens (CL/F) kanakinumabu zwiększa się wraz z masą ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie ciała 70 kg wynosi on 0,17 l/dobę, a u pacjenta z SJIA o masie ciała 33 kg wynosi on 0,11 l/dobę. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych kanakinumabu pomiędzy pacjentami z CAPS a pacjentami z SJIA.

Po podaniu dawek wielokrotnych nie obserwowano przyśpieszonego klirensu lub zmian właściwości farmakokinetycznych kanakinumabu w zależności od czasu. Po ustaleniu dawki w zależności od masy ciała nie obserwowano różnic w zakresie właściwości farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie przeprowadzono niezależnych badań biodostępności u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF. Pozorny klirens (CL/F) w populacji z TRAPS, HIDS/MKD i FMF przy masie ciała wynoszącej 55 kg (0,14 l/d) był porównywalny z populacją CAPS przy masie ciała 70 kg (0,17 l/d). Pozorna objętość dystrybucji (V/F) wyniosła 4,96 l przy masie ciała 55 kg.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym dawki 150 mg co 4 tygodnie minimalne stężenie kanakinumabu w tygodniu 16. (C_{min}) wyniosło w przybliżeniu 15,4 \pm 6,6 $\mu\text{g/ml}$. Szacowana wartość AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wyniosła 636,7 \pm 260,2 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Biodostępność leku nie została określona oddzielnie dla pacjentów z SJIA. Oczekiwany klirens na kg masy ciała (CL/F na kg) był porównywalny w populacji pacjentów z SJIA i CAPS (0,004 l/dobę na kg). Pozorna objętość dystrybucji na kg mc. (V/F na kg) wyniosła 0,14 l/kg.

Po podawaniu dawki 4 mg/kg co 4 tygodnie wskaźnik akumulacji kanakinumabu u pacjentów z SJIA wyniósł 1,6. Stan stacjonarny osiągnęto po 110 dniach. Przewidywana średnia (\pm SD) dla $C_{\min, ss}$, $C_{\max, ss}$ i AUS_{ss4w} wynosiła, odpowiednio, $14,7 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9$ $\mu\text{g/ml}$ and $696,1 \pm 326,5$ $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$.

AUC_{ss4w} w każdej grupie wiekowej wyniosło 692, 615, 707 i 742 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$ odpowiednio dla wieku 2-3, 4-5, 6-11 i 12-19 lat. Po stratyfikacji z uwzględnieniem masy ciała zaobserwowano mniejszą medianę ekspozycji dla $C_{\min, ss}$ (11,4 vs. 19 $\mu\text{g/ml}$) i AUC_{ss} (594 vs 880 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) u pacjentów z niższej grupy wagowej (≤ 40 kg) w porównaniu z pacjentami z wyższej grupy wagowej (> 40 kg).

Na podstawie analizy modelowania farmakokinetyki populacyjnej, farmakokinetyka kanakinumabu u młodych pacjentów dorosłych z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Przewidywana ekspozycja na kanakinumab w stanie stacjonarnym po podaniu dawek na poziomie 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) pacjentom w wieku ponad 20 lat była porównywalna z analogiczną wartością u pacjentów z SJIA w wieku poniżej 20 lat.

Populacja pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

Nie zbadano biodostępności u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów w odrębnych badaniach. Oczekiwany klirens na kilogram masy ciała w populacji pacjentów z dną i CAPS był porównywalny (0,004 l/d/kg). Średnia ekspozycja u typowego pacjenta z dnawym zapaleniem stawów (93 kg) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym (C_{\max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ i AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) była mniejsza niż u typowego (70 kg) pacjenta z CAPS (15,9 $\mu\text{g/ml}$ i 708 $\mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$). Wyniki te są zgodne z obserwowanym zwiększeniem oczekiwanego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Spodziewana wielkość wskaźnika kumulacji wynosi 1,1-krotność po podskórnym podawaniu dawki 150 mg kanakinumabu co 12 tygodni.

Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenie kanakinumabu u dzieci w wieku 4 lat i starszych występowało po 2-7 dniach (T_{\max}) od podskórnego podania jednej dawki kanakinumabu 150 mg lub 2 mg/kg mc. Końcowy okres półtrwania wahał się od 22,9 do 25,7 dni; właściwości farmakokinetyczne w tej populacji pacjentów były podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u dorosłych. Na podstawie analizy populacyjnego modelowania farmakokinetycznego, farmakokinetyka kanakinumabu u dzieci w wieku 2 do < 4 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Oszacowano, że szybkość absorpcji po podaniu podskórnym zmniejsza się wraz z wiekiem i wydaje się być największa u najmłodszych pacjentów. Podobnie, T_{\max} był krótszy (3,6 doby) u młodszych pacjentów z SJIA (w wieku 2-3 lat) w porównaniu ze starszymi (w wieku 12-19 lat; T_{\max} 6 dób). Nie wpływało to na biodostępność (AUC_{ss}).

Dodatkowa analiza farmakokinetyczna wykazała, że farmakokinetyka kanakinumabu u 6 dzieci z CAPS w wieku poniżej 2 lat była podobna do farmakokinetyki u pacjentów w wieku 2-4 lata. Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że przewidywana ekspozycja po przyjęciu dawki 2 mg/kg mc. była porównywalna we wszystkich grupach pacjentów pediatrycznych z CAPS, ale u dzieci o bardzo małej masie ciała (np. 10 kg) była ona o około 40% mniejsza niż u pacjentów dorosłych (dawka 150 mg). Jest to zgodne z obserwacjami, według których w grupach pacjentów z CAPS i większą masą ciała ekspozycja na lek była większa.

W TRAPS, HIDS/MKD i FMF parametry ekspozycji (stężenia minimalne) były porównywalne we wszystkich grupach pacjentów w wieku od 2 do < 20 lat po podskórnym podaniu kanakinumabu w dawce 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Właściwości farmakokinetyczne są podobne u dzieci i młodzieży z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA.

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano zmian we właściwościach farmakokinetycznych w oparciu o klirens i objętość dystrybucji pomiędzy osobami w podeszłym wieku, a dorosłymi pacjentami w wieku < 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań reaktywności krzyżowej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i młode osobniki po podaniu kanakinumabu lub mysich przeciwciał IL-1 beta, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Kanakinumab wiąże się z receptorami IL-1 beta u marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus* i u ludzi z podobnym powinowactwem, z tego względu bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu badano u marmozetów. Nie obserwowano działań niepożądanych po podaniu kanakinumabu u marmozetów dwa razy w tygodniu przez okres do 26 tygodni oraz w badaniach toksyczności u zarodka i płodu ciężarnych marmozetów. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 42-krotnie (C_{max}) i 78-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z CAPS (masa ciała 10 kg) otrzymujących podskórnie kliniczne dawki kanakinumabu w wysokości do 8 mg/kg mc. co 8 tygodni. Stężenia w osoczu dobrze tolerowane przez zwierzęta przekraczają co najmniej 62-krotnie (C_{max}) i 104-krotnie (C_{avg}) stężenia w osoczu występujące u dzieci i młodzieży z SJIA, leczonych dawką do 4 mg/kg mc. podawaną podskórnie co 4 tygodnie. W wyżej wymienionych badaniach nie wykryto przeciwciał przeciw kanakinumabowi. Nie obserwowano krzyżowej reaktywności niespecyficzej w tkankach po zastosowaniu kanakinumabu w zdrowych tkankach ludzkich.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym kanakinumabu.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu u marmozetów, kanakinumab nie wykazywał toksyczności dla matki, zarodka i działań teratogennych, gdy podawany był przez cały okres organogenezy.

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych wywołanych przez mysie przeciwciała IL-1 beta w badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję i młode myszy. Przeciwciała mysie IL-1 beta, podawane przez okres ciąży, porodu i karmienia (patrz punkt 4.6) nie wpływało szkodliwie na rozwój płodów i noworodków. Dawka podawana w tych badaniach była zdecydowanie większa od maksymalnej skutecznej dawki powodującej zahamowanie i pobudzenie aktywności IL-1 beta.

W badaniu toksycznego wpływu mysiego przeciwciała IL-1 beta na układ immunologiczny myszy wykazano, że zahamowanie IL-1 beta nie ma wpływu na działanie układu odpornościowego i nie prowadzi do zahamowania czynności tego układu u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
L-Histydyna
L-Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu I) z zatyczką (z laminowanej chlorobutyłowej gumy) i zdejmowanym kapsłem (z aluminium).

Opakowania zawierające 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcje dotyczące podawania

Należy odczekać aż fiołka osiągnie temperaturę pokojową przed wstrzyknięciem leku. Roztwór powinien być praktycznie wolny od widocznych cząstek i być przeźroczysty do opalizującego. Roztwór powinien być bezbarwny lub może mieć lekki brązowawo-żółty odcień. Za pomocą igły 18 G lub 21 G x 2 cale (bądź podobnej dostępnej w sprzedaży) i strzykawki o pojemności 1 ml, ostrożnie nabrać do strzykawki potrzebną objętość roztworu w zależności od ustalonej dawki. Po pobraniu żądanej objętości roztworu nałożyć nasadkę na igłę i odłączyć igłę od strzykawki, a następnie dołączyć do strzykawki igłę 27 G x 0,5 cala (lub podobną dostępną w sprzedaży) i natychmiast podać podskórnym roztwór.

Usuwanie

Fiołka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Pozostałą objętość roztworu należy wyrzucić natychmiast po wstrzyknięciu. Należy zapoznać pacjentów lub ich opiekunów z właściwą procedurą usuwania fiolek, strzykawek i igieł w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/564/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>