ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab*.

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

* anticorpo monoclonale umano prodotto in cellule di mieloma murino Sp2/0 mediante tecnologia del DNA ricombinante

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi della febbre periodica

Ilaris è indicato per il trattamento delle seguenti sindromi della febbre periodica autoinfiammatoria in adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età:

Sindromi Periodiche Associate a Criopirina
Ilaris è indicato per il trattamento delle sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS) comprese:

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

Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS)
Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TNF) (TRAPS).

Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD)
Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome da iperimmunoglobulina D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD).

Febbre Familiare Mediterranea (FMF)
Ilaris è indicato per il trattamento della febbre familiare mediterranea (FMF). Ilaris deve essere somministrato in combinazione con colchicina, se appropriato.

Ilaris è anche indicato per il trattamento di:

Malattia di Still

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

Artrite gottosa

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

CAPS: Adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età
Per i pazienti con CAPS, la dose iniziale raccomandata di canakinumab è:
Adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 4 anni:
- 150 mg, per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg, per pazienti con peso corporeo ≥ 15 kg e ≤ 40 kg
- 4 mg/kg, per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e < 15 kg

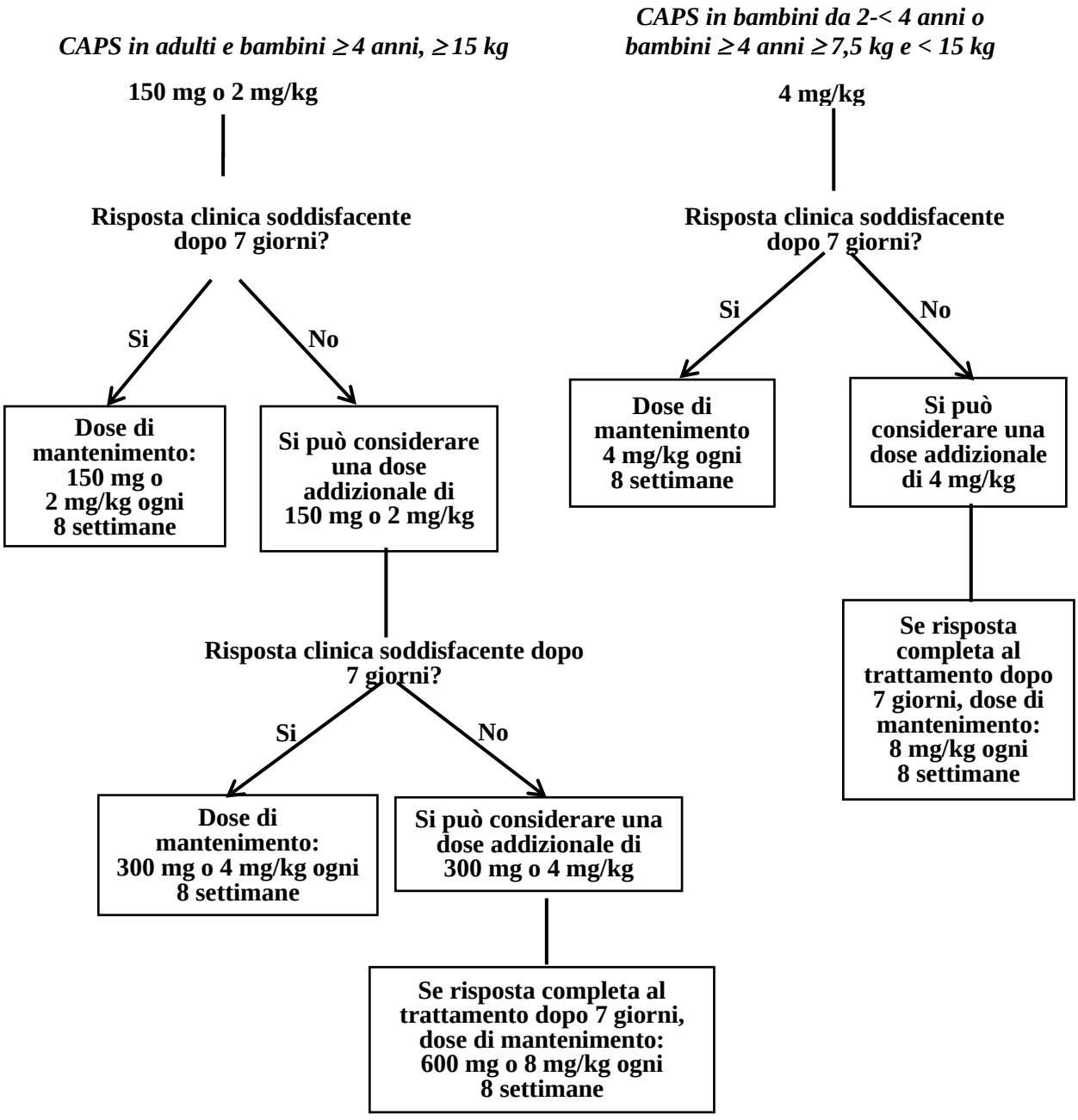
Bambini da 2 a < 4 anni di età:
- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg

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

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

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

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



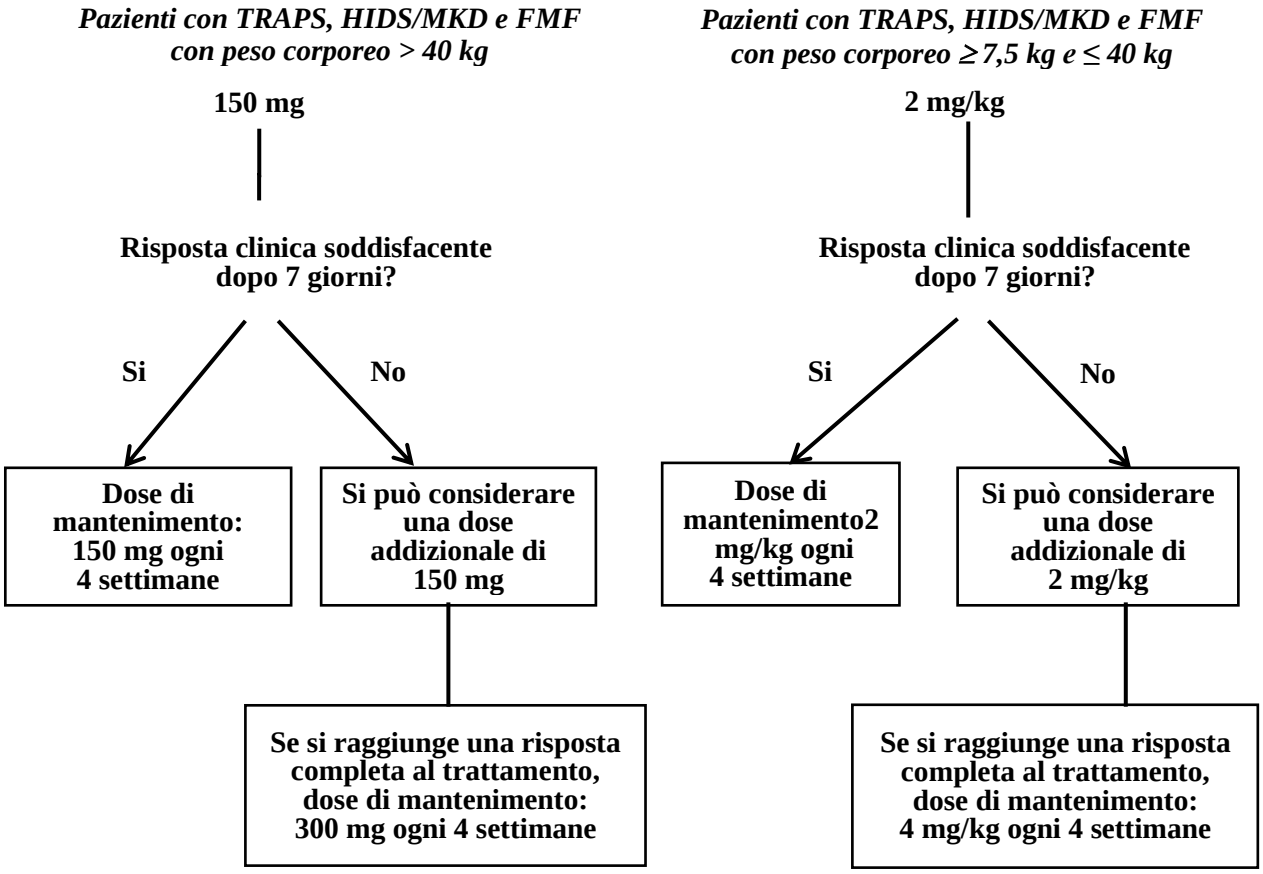
TRAPS, HIDS/MKD e FMF: Adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età
In pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, la dose iniziale raccomandata di canakinumab è:

- 150 mg per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e ≤ 40 kg

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

Se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve mantenere il regime di dosaggio aumentato di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti con peso ≤ 40 kg), ogni 4 settimane.

In pazienti senza miglioramento clinico, la continuazione del trattamento con canakinumab deve essere riconsiderata dal medico.



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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

SJIA
La sicurezza e l'efficacia di canakinumab nei pazienti con SJIA, di età inferiore ai 2 anni, non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Artrite gottosa
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di canakinumab nella popolazione pediatrica per l'indicazione artrite gottosa.

Anziani
Non è richiesto aggiustamento di dose.

Compromissione epatica
Canakinumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non può essere proposta alcuna raccomandazione della dose.

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

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.
Siti adeguati per l'iniezione sono i seguenti: parte superiore della coscia, addome, parte superiore del braccio o glutei. Si raccomanda di scegliere una sede di iniezione diversa ogni volta che si fa l'iniezione, per evitare indolenzimento. Devono essere evitate la cute con lesioni e le aree che sono contuse o che presentano eruzione cutanea. Deve essere evitata l'iniezione nel tessuto cicatriziale in quanto può comportare una insufficiente esposizione a canakinumab.

Ogni flaconcino di canakinumab è monouso per singolo paziente, per singola dose.

Dopo un adeguato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione, i pazienti o i loro assistenti possono iniettare canakinumab, una volta che il medico ne ha stabilito l'appropriatezza e qualora necessario il follow-up (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

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

Trattamento delle CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e della malattia di Still (SJIA e AOSD)
Canakinumab non deve essere iniziato o continuato nei pazienti durante un'infezione in fase attiva che necessita di intervento del medico.

Trattamento dell'artrite gottosa
Canakinumab non deve essere somministrato durante un'infezione in fase attiva.

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

Durante il trattamento con canakinumab, sono stati osservati casi isolati di infezioni insolite o opportunistiche (incluse aspergillosi, infezioni micobatteriche atipiche, herpes zoster). Non può essere esclusa la relazione causale di canakinumab con questi eventi.

Screening della tubercolosi

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

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

Neutropenia e leucopenia

Neutropenia (conta assoluta dei neutrofili [ANC] < 1,5 x 10^9/l) e leucopenia sono state osservate con medicinali inibitori dell'IL-1, canakinumab compreso. Il trattamento con canakinumab non deve essere iniziato nei pazienti con neutropenia o leucopenia. Si raccomanda di eseguire la conta leucocitaria (conta dei globuli bianchi, WBC), inclusa la conta dei neutrofili, prima di iniziare il trattamento e ancora dopo 1-2 mesi. Per terapie croniche oppure ripetute, si raccomanda, inoltre, di eseguire la conta leucocitaria periodicamente durante il trattamento. Se un paziente diventa neutropenico o leucopenico, la conta leucocitaria deve essere tenuta sotto attenta osservazione e deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

Tumori

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

Reazioni di ipersensibilità

Con la terapia con canakinumab, sono state osservate reazioni di ipersensibilità. La maggioranza di questi eventi è stata di entità lieve. Durante lo sviluppo clinico di canakinumab in oltre 2.600 pazienti non sono state riportate reazioni anafilattoidi o anafilattiche attribuibili al trattamento con canakinumab. Tuttavia non può essere escluso il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità che non è infrequente per le proteine iniettabili (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità epatica

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

Vaccinazioni

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

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

Mutazione del gene NLRP3 nei pazienti con CAPS

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

Sindrome da attivazione macrofagica, in pazienti con malattia di Still (SJIA e AOSD)

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

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Raramente è stata riferita la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in pazienti trattati con Ilaris, prevalentemente in soggetti con artrite idiopatica giovanile sistemica (*Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis* - SJIA). Per i pazienti con DRESS può essere necessario il ricovero ospedaliero, trattandosi di una condizione potenzialmente letale. Se si presentano i segni e sintomi della DRESS e non può essere stabilita un'eziologia alternativa, riprendere la somministrazione di Ilaris è controindicato e deve essere presa in considerazione un'altra terapia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione nei maschi e nelle femmine

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco riportate più frequentemente sono state infezioni, in prevalenza delle vie aeree superiori. Con il trattamento a più lungo termine non è stato osservato alcun impatto sul tipo o sulla frequenza delle reazioni avverse al farmaco.

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

In pazienti trattati con canakinumab sono state osservate infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Indicazioni:** **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artrite gottosa**
Infezioni e infestazioni	
Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie (comprese polmonite, bronchite, influenza, infezione virale, sinusite, rinite, faringite, tonsillite, nasofaringite, infezione delle vie aeree superiori) Infezione auricolare Cellulite Gastroenterite Infezione delle vie urinarie
Comune	Candidiasi vulvovaginale
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro/vertigine
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale superiore [1]
Non comune	Malattia da reflusso gastroesofageo [2]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Reazione in sede di iniezione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia [1]
Comune	Dolore muscoloscheletrico [1] Dolore dorsale [2]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Stanchezza/astenia [2]
Esami diagnostici	
Molto comune	Clearance renale della creatinina ridotta [1,3] Proteinuria [1,4] Leucopenia [1,5]
Comune	Neutropenia [5]
Non comune	Conta delle piastrine diminuita [5]
[1] In SJIA [2] Nell'artrite gottosa [3] In base alla stima della clearance della creatinina, la maggior parte era transitoria [4] Per lo più da tracce transitorie fino a positività +1 di proteine urinarie, rilevate mediante uso di strisce reattive [5] Vedere ulteriori informazioni di seguito	

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

Analisi aggregata SJIA e AOSD

Un totale di 445 pazienti con SJIA da 2 a < 20 anni di età ha ricevuto canakinumab in studi clinici, inclusi 321 pazienti da 2 a < 12 anni di età, 88 pazienti da 12 a < 16 anni di età e 36 pazienti da 16 a < 20 anni di età. Un'analisi aggregata di sicurezza di tutti i pazienti con SJIA ha mostrato che nel sottogruppo di pazienti con SJIA, giovani adulti da 16 a < 20 anni di età, il profilo di sicurezza di canakinumab è risultato coerente con quanto osservato in pazienti con SJIA di età inferiore ai 16 anni. In uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo (GDE01T) in 36 pazienti adulti (età compresa tra 22 e 70 anni), il profilo di sicurezza di canakinumab nei pazienti con AOSD è risultato simile a quanto osservato nei pazienti con SJIA.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dati a lungo termine e anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con CAPS
Durante gli studi clinici con canakinumab, nei pazienti con CAPS è stato osservato un aumento dei valori medi dell'emoglobina e una diminuzione di quelli dei globuli bianchi, neutrofili e piastrine.

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

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

Negli studi a lungo termine, in aperto, con incremento della dose, sono stati osservati casi di infezioni (gastroenterite, infezioni delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori), vomito e capogiri, con maggiore frequenza nel gruppo di dose 600 mg o 8 mg/kg, rispetto agli altri gruppi di dose.

Anomalie negli esami di laboratorio, in pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF
Neutrofili
Sebbene riduzioni della conta dei neutrofili, (Grado ≥ 2), si siano verificate nel 6,5% dei pazienti (comune) e riduzioni di Grado 1 si siano verificate nel 9,5% dei pazienti, le riduzioni sono generalmente transitorie e l'infezione associata a neutropenia non è stata classificata come una reazione avversa.

Piastrine
Nonostante riduzioni della conta piastrinica (≥ Grado 2), si siano verificate nello 0,6% dei pazienti, il sanguinamento non è stato classificato come una reazione avversa. Una riduzione lieve e transitoria delle piastrine, di Grado 1, si è verificata nel 15,9% dei pazienti senza alcun evento avverso di sanguinamento associato.

Anomalie negli esami di laboratorio, in pazienti con SJIA
Ematologia
Nel programma complessivo per la SJIA, una diminuzione transitoria della conta dei globuli bianchi (WBC) ≤ 0,8 x LLN è stata osservata in 33 pazienti (16,5%).

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

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

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

Anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con artrite gottosa
Ematologia
Una diminuzione della conta dei globuli bianchi (WBC) ≤ 0,8x limite inferiore alla norma (LLN), è stata osservata nel 6,7% dei pazienti trattati con canakinumab, rispetto al 1,4% di quelli trattati con triamcinolone acetonide. Negli studi di confronto, diminuzioni della conta assoluta dei neutrofili (ANC) a meno di 1 x 10^9/l, sono state osservate nel 2% dei pazienti. Sono stati osservati anche casi isolati di conta ANC < 0,5 x 10^9/l (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso degli studi clinici controllati verso farmaco attivo, condotti in pazienti con artrite gottosa, sono state osservate lievi (< LLN e > 75 x 10^9/l) e transitorie diminuzioni della conta piastrinica,con una maggiore incidenza (12,7%) nel gruppo trattato con canakinumab rispetto al farmaco di comparazione (7,7%).

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

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

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

Dati a lungo termine da uno studio osservazionale

Un totale di 243 pazienti con CAPS (85 pazienti pediatrici di età da ≥ 2 a ≤ 17 anni e 158 pazienti adulti di età ≥ 18 anni), sono stati trattati con canakinumab, secondo la normale pratica clinica, nell'ambito di un registro a lungo termine (media di 3,8 anni di esposizione a canakinumab). Il profilo di sicurezza di canakinumab osservato a seguito del trattamento a lungo termine in questo contesto è risultato coerente con quello osservato negli studi interventistici nei pazienti con CAPS.

Popolazione pediatrica

Negli studi interventistici vi sono stati 80 pazienti pediatrici, con CAPS (2-17 anni di età), che hanno ricevuto canakinumab. Complessivamente, non ci sono state differenze clinicamente significative del profilo di sicurezza e tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione generale con CAPS (costituita da pazienti adulti e pediatrici, N=211), comprese la frequenza complessiva e la gravità di episodi infettivi. Le infezioni delle vie respiratorie superiori sono state gli eventi di infezione riportati più frequentemente.

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

Vi sono stati 102 pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF (dai 2 ai 17 anni di età) che hanno ricevuto canakinumab in uno studio della durata di 16 settimane. Complessivamente, non vi sono state differenze clinicamente significative nel profilo di sicurezza e tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione complessiva.

Anziani

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Malattia di Still (SJIA e AOSD)
La malattia di Still dell'adulto e l'artrite idiopatica giovanile sistemica sono gravi malattie autoinfiammatorie, sostenute dall'immunità innata mediante citochine proinfiammatorie, tra le quali IL-1beta è la citochina chiave.

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

CAPS
L'efficacia e la sicurezza di canakinumab sono state dimostrate in un totale di 211 pazienti adulti e pediatrici, con diversi gradi di gravità della malattia e diversi fenotipi di CAPS (compresi FCAS/FCU, MWS, e NOMID/CINCA). Nello studio *pivotal*, sono stati inclusi solo pazienti con la mutazione NLRP3 confermata.

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

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

- Parte I: E' stata osservata una risposta clinica completa e dei marcatori biologici a canakinumab (definita come valutazione medica globale della malattia autoinfiammatoria e della malattia cutanea ≤ minimo e dai valori di PCR o ASA < 10 mg/litro), nel 97% dei pazienti e si manifestava entro 7 giorni dall'inizio del trattamento. Sono stati osservati significativi miglioramenti nella valutazione clinica del medico dell'attività autoinfiammatoria della malattia: valutazione globale dell'attività autoinfiammatoria della malattia, valutazione della malattia cutanea (eruzione cutanea orticarioide), artralgia, mialgia, cefalea/emicrania, congiuntivite, stanchezza/malessere, valutazione di altri sintomi correlati e valutazione dei sintomi da parte del paziente.

- Parte II: In questa parte (periodo di sospensione) dello studio *pivotal*, l'obiettivo primario *(primary endopint)* è stato definito come la proporzione di pazienti con una recidiva della malattia/riacutizzazione: nessuno (0%) dei pazienti randomizzati trattati concanakinumab ha manifestato riacutizzazioni, rispetto all'81% dei pazienti randomizzati trattati con placebo.

- Parte III: I pazienti trattati con placebo nella Parte II, che avevano manifestato riacutizzazioni, hanno recuperato e mantenuto la risposta clinica e sierologia dopo l'inserimento nella fase di estensione in aperto con canakinumab.

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

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

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

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

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

Un registro osservazionale della durata di 6 anni è stato istituito per fornire dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine di canakinumab, nel trattamento di pazienti pediatrici e adulti con CAPS, nella normale pratica clinica. Lo studio ha incluso 243 pazienti con CAPS (compresi 85 pazienti di età inferiore a 18 anni). Nello studio, l'attività di malattia è stata valutata come assente o lieve/moderata in più del 90% dei pazienti, in tutte le valutazioni successive a quella basale, e i marcatori sierologici mediani dell'infiammazione (PCR e ASA) erano normali (< 10 mg/litro) in tutte le valutazioni successive a quella basale. Anche se circa il 22% dei pazienti trattati con canakinumab ha richiesto l'aggiustamento della dose, solo una piccola percentuale di pazienti (1,2%) ha interrotto il trattamento con canakinumab per mancanza dell' effetto terapeutico.

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

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

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

L'efficacia e la sicurezza di canakinumab per il trattamento delle TRAPS, HIDS/MKD e FMF, sono state dimostrate in un unico studio *pivotal*, di fase III, di 4 parti (N2301), comprendente tre distinte coorti.

- Parte I: In ciascuna coorte di malattia, i pazienti a partire dai 2 anni di età entravano in un periodo di screening della durata di 12 settimane, durante il quale erano valutati per l'insorgenza di riacutizzazione della malattia.
- Parte II: All'insorgenza della riacutizzazione, i pazienti erano randomizzati per un periodo di trattamento in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 16 settimane, durante il quale erano trattati con canakinumab 150 mg (2 mg/kg per i pazienti con peso corporeo ≤ 40 kg), per via sottocutanea (s.c.) o con placebo ogni 4 settimane. Ai pazienti di età > 28 giorni, ma < 2 anni, era permesso di entrare nello studio direttamente nel braccio in aperto della Parte II, come pazienti non randomizzati (quindi sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia).
- Parte III: I pazienti che completavano il trattamento di 16 settimane e che erano classificati come rispondenti al trattamento, venivano nuovamente randomizzati per uno studio, della durata di 24 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, durante il quale erano trattati con canakinumab 150 mg (2 mg/kg per i pazienti con peso corporeo ≤ 40 kg) s.c. o placebo, ogni 8 settimane.
- Parte IV: Tutti i pazienti trattati con canakinumab nella Parte III, erano elegibili a entrare nel periodo di estensione del trattamento, in aperto, della durata di 72 settimane.

Sono stati arruolati complessivamente 185 pazienti, a partire dai 28 giorni di età, ed un totale di 181 pazienti a partire da 2 anni di età, sono stati randomizzati nella parte II dello studio.

L'obiettivo primario *(primary endpoint)* di efficacia del periodo di trattamento randomizzato (Parte II) era, nell'ambito di ciascuna coorte, la proporzione dei rispondenti che aveva avuto la risoluzione dell'indice di riacutizzazione della malattia al 15° giorno e che non aveva manifestato una nuova riacutizzazione durante il restante periodo di trattamento della durata di 16 settimane (definito come risposta completa). La risoluzione dell'indice di riacutizzazione della malattia era definita da un punteggio < 2 ("malattia minima o nessuna malattia") relativo alla valutazione globale del medico (Physician's Global Assessment –PGA-) dell'attività della malattia e da livelli di PCR nell'intervallo di normalità (≤ 10 mg/l) o riduzione ≥ 70%, rispetto al basale. Una nuova riacutizzazione era definita come un punteggio ≥ 2 alla PGA ("malattia lieve, moderata o severa") e livelli di PCR ≥ 30 mg/l. Gli obiettivi secondari, tutti basati sui risultati alla 16° settimana (fine della Parte II), includevano la proporzione di pazienti che aveva raggiunto un punteggio < 2 alla PGA, la proporzione di pazienti con remissione sierologica (definita come PCR ≤ 10 mg/l) e la proporzione di pazienti con livelli di ASA normalizzati (definiti come ASA ≤ 10 mg/l).

Nell'obiettivo primario *(primary endpoint)* di efficacia, canakinumab è risultato superiore al placebo in tutte le tre coorti di malattia. Canakinumab ha dimostrato efficacia superiore rispetto al placebo anche negli obiettivi secondari di PGA< 2 e PCR≤ 10 mg/l, in tutte le tre coorti. Una proporzione maggiore di pazienti aveva avuto ASA normalizzata (≤ 10 mg/l) alla 16° settimana con il trattamento con canakinumab, rispetto al placebo in tutte le tre coorti, con una differenza statisticamente significativa osservata nei pazienti con TRAPS (vedere Tabella 3 con i risultati dello studio di seguito).

Tabella 3 Tabella riassuntiva dell'efficacia nel periodo di trattamento controllato verso placebo (Parte II) dello studio randomizzato, *pivotal* di Fase III

Periodo di trattamento controllato verso placebo (Parte II) dello studio randomizzato, *pivotal* di Fase III			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	*p-value*
Obiettivo primario *(primary endpoint)* (riacutizzazione della malattia) – Proporzione di pazienti che avevano avuto un indice di risoluzione della riacutizzazione della malattia al 15° giorno e che non aveva manifestato una nuova riacutizzazione durante il restante periodo di trattamento della durata di 16 settimane			
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*
Obiettivi secondari (marcatori della malattia e dell'infiammazione)			
Valutazione globale del medico < 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**
Proteina C reattiva ≤ 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**
Amiloide sierica A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=numero di rispondenti; N=numero di pazienti valutabili * indica la significatività statistica (a una coda) al livello 0,025 basata sul test esatto di Fisher ** Indica la significatività statistica (a una coda) al livello 0,025 basata sul modello di regressione logistica con gruppo di trattamento e, rispettivamente, PGA, PCR o ASA, al basale, come variabili esplicative per ciascuna coorte.			

Aumento della dose
Nella Parte II dello studio, i pazienti trattati con canakinumab che avevano avuto una persistente attività di malattia, sono stati trattati con una dose addizionale da 150 mg (o 2 mg/kg per i pazienti ≤ 40 kg), entro il primo mese. La dose addizionale poteva essere fornita già a partire dal 7 giorno dopo la prima dose del trattamento. Tutti i pazienti che avevano ricevuto un aumento della dose sono rimasti con la dose incrementata di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti ≤ 40 kg), ogni 4 settimane.

In un'analisi esplorativa dell'obiettivo primario *(primary endpoint)*, è stato osservato che nei pazienti con una risposta non adeguata dopo la prima dose, un aumento della dose a 300 mg (o 4 mg/kg), ogni 4 settimane, entro il primo mese migliorava ulteriormente il controllo della riacutizzazione, riduceva l'attività della malattia e normalizzava i livelli di PCR e ASA.

Pazienti pediatrici:
Due pazienti con HIDS/MKD di età > 28 giorni ma< 2 anni, non randomizzati, sono stati inclusi nello studio e sono stati trattati con canakinumab. Un paziente ha avuto la risoluzione dell'indice di riacutizzazione entro il 15° giorno, dopo aver ricevuto una dose singola di canakinumab di 2 mg/kg, ma ha interrotto il trattamento dopo questa prima dose per eventi avversi gravi (pancitopenia ed insufficienza epatica). Questo paziente si era presentato all'inizio dello studio con una storia di porpora trombocitopenica immune e una disfunzione epatica in fase attiva. Il secondo paziente aveva ricevuto una dose iniziale di canakinumab di 2 mg/kg, una dose addizionale di 2 mg/kg alla 3° settimana e dalla 5° settimana una dose di 4 mg/kg somministrata ogni 4 settimane, fino alla fine della Parte II dello studio. La risoluzione della riacutizzazione della malattia è stata raggiunta entro la 5° settimana e il paziente non ha manifestato nessuna nuova riacutizzazione fino al termine della Parte II dello studio (16° settimana).

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

SJIA

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

Studio G2305

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

Tabella 4 Risposta ACR pediatrica e stato della malattia al 15° e 29° giorno

	15° Giorno		29° Giorno	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Malattia inattiva	33%	0%	30%	0%
La differenza di trattamento per tutti gli indici ACR è stata significativa ($p \leq 0,0001$)				

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

Studio G2301

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

Riduzione della dose di corticosteroidi:

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

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

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

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

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

Studio G2301E1
L'efficacia osservata negli studi G2305 e G2301 è stata confermata nello studio di estensione a lungo termine, in aperto G2301E1. Dei 270 pazienti con SJIA arruolati nello studio, 147 pazienti erano già stati trattati con canakinumab negli studi G2305 e G2301 (Coorte I) e 123 pazienti erano naïve a canakinumab (Coorte II). I pazienti nella Coorte I avevano una durata media di trattamento di 3,2 anni (fino a 5,2 anni) e i pazienti nella Coorte II una durata media di 1,8 anni (fino a 2,8 anni). Nello studio di estensione, tutti i pazienti hanno ricevuto canakinumab 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg) ogni 4 settimane. In entrambe le coorti, i pazienti responders che erano ben controllati (definita a posteriori come raggiungimento di uno score ACR pediatrico adattato ≥ 90) e senza uso concomitante di corticosteroide hanno potuto ridurre la dose di canakinumab a 2 mg/kg ogni 4 settimane (62/270; 23%).

Studio G2306
G2306 era uno studio in aperto per valutare il mantenimento della risposta al trattamento con la riduzione della dose di canakinumab (2 mg/kg ogni 4 settimane) o con il prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 8 settimane), nei pazienti con SJIA che erano in trattamento con canakinumab, 4 mg/kg ogni 4 settimane. Settantacinque pazienti di età tra 2 e 22 anni, che avevano mantenuto lo stato di malattia inattiva per almeno 6 mesi consecutivi (remissione clinica) con canakinumab, in monoterapia, inclusi i pazienti che sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva con l'interruzione del corticosteroide concomitante e/o dell'uso di metotrexato per almeno 4 settimane, sono stati randomizzati a ricevere canakinumab 2 mg/kg ogni 4 settimane(N=38) o canakinumab 4 mg/kg ogni 8 settimane (N=37). Dopo 24 settimane, il 71% (27/38) dei pazienti che aveva ricevuto la dose ridotta (2 mg/kg ogni 4 settimane) e l'84% (31/37) dei pazienti trattati prolungando l'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 8 settimane), sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. Dei pazienti in remissione clinica che avevano continuato con un'ulteriore riduzione della dose (1 mg/kg ogni 4 settimane) o con un prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 12 settimane),

rispettivamente, il 93% (26/28) e il 91% (30/33) dei pazienti, sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. Ai pazienti che avevano mantenuto lo stato di malattia inattiva per ulteriori 6 mesi con questo schema di dosaggio più basso, è stato permesso di interrompere il trattamento con canakinumab. Complessivamente, il 33% (25/75) dei pazienti randomizzati nel braccio di riduzione della dose o di prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose, è stato in grado di interrompere il trattamento con canakinumab e di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. La percentuale di reazioni avverse in entrambi i bracci di trattamento è stata simile alla percentuale osservata nei pazienti trattati con canakinumab 4 mg/kg, ogni 4 settimane.

AOSD
L'efficacia di canakinumab, somministrato al dosaggio di 4 mg/kg (fino a un massimo di 300 mg) ogni 4 settimane nell'ambito di uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo su 36 pazienti con AOSD (da 22 a 70 anni di età) era risultata paragonabile a quella osservata in pazienti con SJIA. Nello studio GDE01T, una percentuale più elevata di pazienti (12/18, 66,7%) nel gruppo canakinumab in confronto al gruppo placebo (7/17, 41,2%) ha dimostrato un miglioramento rispetto al basale nel valore di DAS (Disease Activity Score) 28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) (punteggio di attività di malattia 28 – velocità di sedimentazione eritrocitaria) > di 1,2 alla settimana 12, che non ha raggiunto la significatività statistica (odds ratio 2,86, differenza di trattamento [%] 25,49 [IC 95%: 9,43, 55,80]). Dalla settimana 4, 7 pazienti su 18 (38,9%) trattati con canakinumab avevano già raggiunto la remissione in base al DAS28-ESR rispetto a 2 pazienti su 17 (11,8%) trattati con placebo. Questi dati sono coerenti con i risultati di un'analisi aggregata di efficacia di 418 pazienti con SJIA che ha dimostrato che l'efficacia di canakinumab in un sottogruppo di pazienti con SJIA di età compresa tra 16 e < 20 anni (n=34) era coerente con l'efficacia osservata in pazienti con età inferiore a 16 anni (n=384).

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

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

Per la popolazione complessiva in studio l'intensità del dolore è stata inferiore, in maniera statisticamente significativa, per canakinumab 150 mg, rispetto a triamcinolone acetonide, a 72 ore. Canakinumab ha ridotto anche il rischio di sviluppare attacchi successivi (vedere Tabella 5).

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

I risultati di efficacia in un sottogruppo molto ristretto limitato a correnti utilizzatori di terapia uricosurica (N=62), sono presentati nella Tabella 5. Il trattamento con canakinumab ha indotto una riduzione del dolore e ridotto il rischio di sviluppare successivi attacchi in pazienti utilizzatori di terapia uricosurica e non in grado di utilizzare nè FANS, nè colchicina, anche se la differenza osservata del trattamento rispetto a triamcinolone acetonide è stata meno pronunciata rispetto a quella osservata nella popolazione complessiva in studio.

Tabella 5 Efficacia per la popolazione complessiva in studio e in un sottogruppo di pazienti in trattamento con terapia uricosurica e non in grado di utilizzare né FANS, nè colchicina

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

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

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

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

Immunogenicità

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

Non sono stati identificati anticorpi contro canakinumab nei pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, trattati con dosi di 150 mg e 300 mg nel corso del trattamento di 16 settimane.

Popolazione pediatrica

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha completato quattro Piani di Indagine Pediatrica per canakinumab (rispettivamente, nelle CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD e TRAPS). Le informazioni sul prodotto sono state aggiornate per includere i risultati di studi con canakinumab nella popolazione pediatrica.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

CAPS

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

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

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

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

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

La biodisponibilità nei pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente (CL/F) nella popolazione con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, per peso corporeo di 55 kg (0,14 l/d), è risultata paragonabile a quella nella popolazione con CAPS per peso corporeo di 70 kg (0,17 l/d). Il volume apparente di distribuzione (V/F) è stato di 4,96 l per peso corporeo di 55 kg.

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 150 mg ogni 4 settimane, si stima che la concentrazione minima di canakinumab alla 16° settimana (C_{min}) sia di 15,4 ± 6,6 µg/ml. L'AUC_{tau} stimata allo stato stazionario *(steady state)* è stata di 636,7 ± 260,2 µg*d/ml.

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

La biodisponibilità nei pazienti con SJIA non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è risultata paragonabile tra la popolazione con SJIA e CAPS (0,004 l/d per kg). Il volume apparente di distribuzione per kg (V/F per kg) è stato di 0,14 l/kg. Gli scarsi dati di farmacocinetica (PK) nei pazienti con AOSD suggeriscono una PK di canakinumab simile a quella dei pazienti con SJIA e di altre popolazioni di pazienti.

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

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

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

Popolazione con artrite gottosa

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Nelle TRAPS, HIDS/MKD e FMF, i parametri di esposizione (concentrazioni minime) sono risultati paragonabili tra i gruppi di età da 2 a < 20 anni, dopo somministrazione sottocutanea di canakinumab 2 mg/kg ogni 4 settimane.

Le proprietà farmacocinetiche sono simili nei pazienti pediatrici con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e SJIA.

Anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di reattività crociata, tossicità a dosi ripetute, immunotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenicità con canakinumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile è fornito in un flaconcino monouso per uso personale.

Istruzioni per la ricostituzione

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

Picchiettare il lato del flaconcino per rimuovere il liquido residuo dal tappo. La soluzione deve essere senza particelle visibili e da limpida a opalescente. La soluzione deve essere incolore o può avere una lieve colorazione giallo brunastra. La soluzione non deve essere utilizzata nel caso manifesti una colorazione chiaramente marrone. Se non è utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere tenuta a 2°C - 8°C e utilizzata entro le24 ore.

Istruzioni per la somministrazione

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

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/09/564/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2009
Data del rinnovo più recente: 06 Giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab*.

Ogni ml di soluzione contiene 150 mg di canakinumab.

* anticorpo monoclonale umano prodotto in cellule di mieloma murino Sp2/0 mediante tecnologia del DNA ricombinante

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo bruno.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi della febbre periodica

Ilaris è indicato per il trattamento delle seguenti sindromi della febbre periodica autoinfiammatoria in adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età:

Sindromi Periodiche Associate a Criopirina
Ilaris è indicato per il trattamento delle sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS) comprese:

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

Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS)
Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TNF) (TRAPS).

Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD)
Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome da iperimmunoglobulina D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD).

Febbre Familiare Mediterranea (FMF)
Ilaris è indicato per il trattamento della febbre familiare mediterranea (FMF). Ilaris deve essere somministrato in combinazione con colchicina, se appropriato.

Ilaris è anche indicato per il trattamento di:

Malattia di Still

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

Artrite gottosa

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

CAPS: Adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età
Per i pazienti con CAPS, la dose iniziale raccomandata di canakinumab è:
Adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 4 anni:
- 150 mg, per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg, per pazienti con peso corporeo ≥ 15 kg e ≤ 40 kg
- 4 mg/kg, per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e < 15 kg

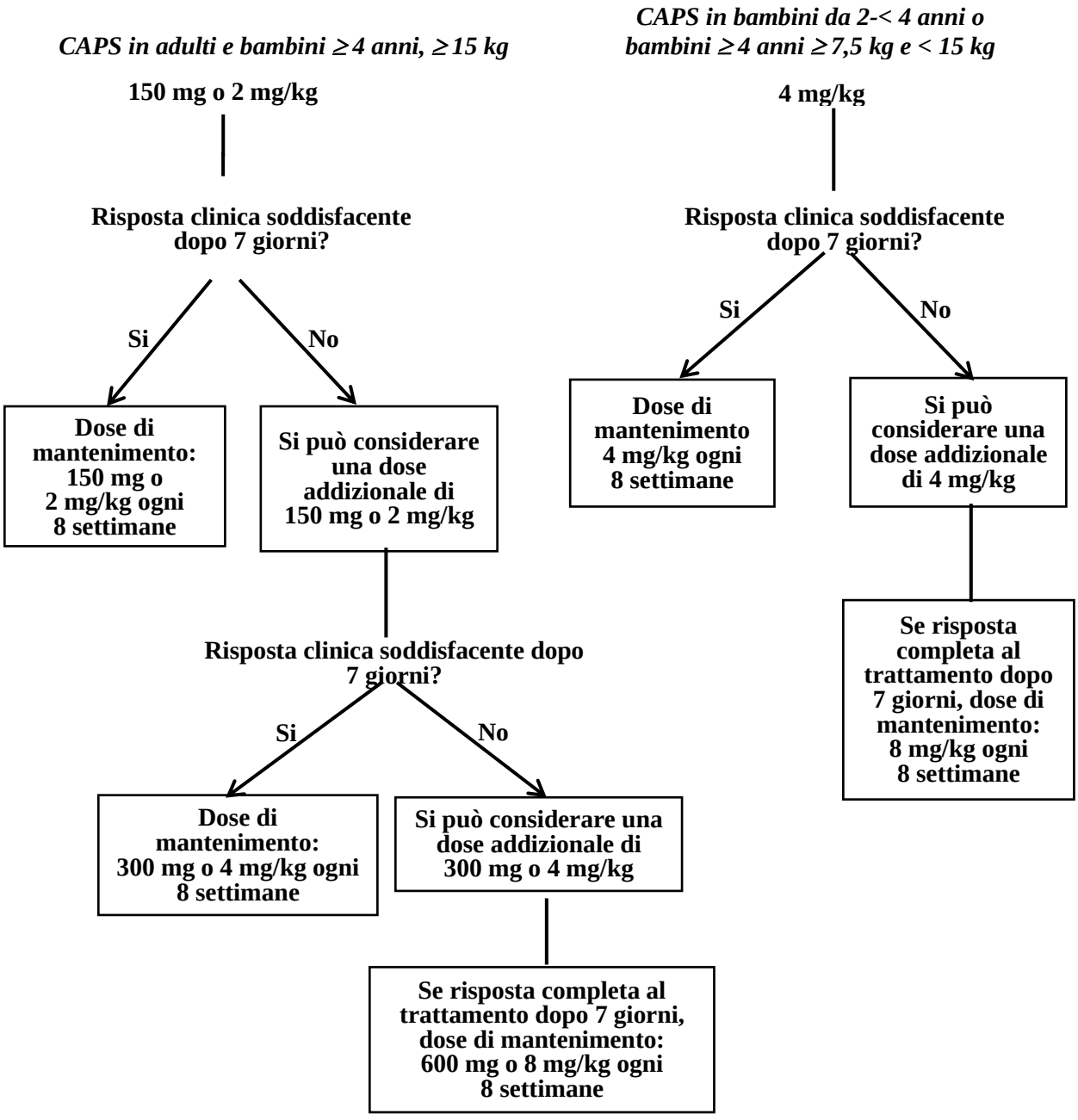
Bambini da 2 a < 4 anni di età:
- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg

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

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

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

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



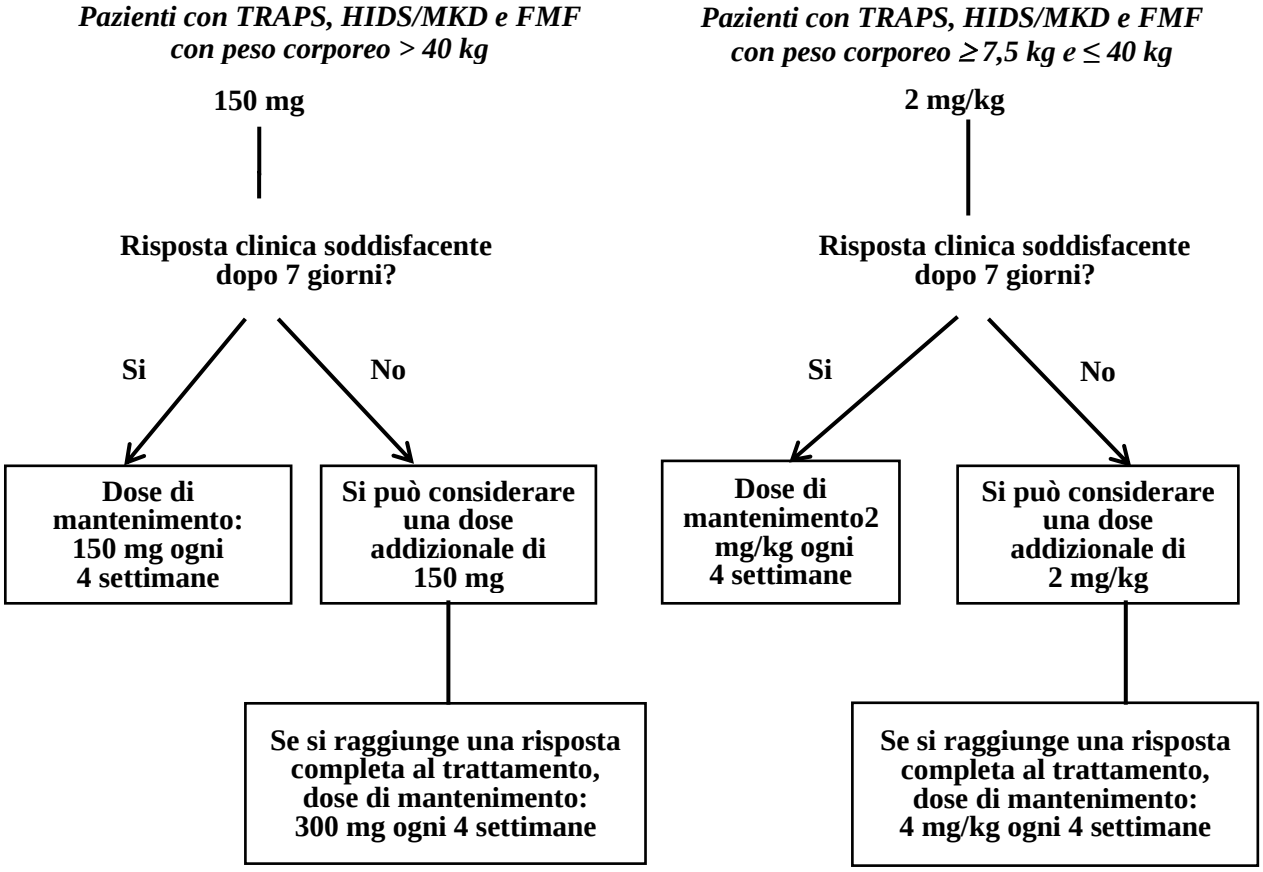
TRAPS, HIDS/MKD e FMF: Adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età
In pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, la dose iniziale raccomandata di canakinumab è:

- 150 mg per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e ≤ 40 kg

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

Se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve mantenere il regime di dosaggio aumentato di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti con peso ≤ 40 kg), ogni 4 settimane.

In pazienti senza miglioramento clinico, la continuazione del trattamento con canakinumab deve essere riconsiderata dal medico.



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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

SJIA
La sicurezza e l'efficacia di canakinumab nei pazienti con SJIA, di età inferiore ai 2 anni, non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Artrite gottosa
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di canakinumab nella popolazione pediatrica per l'indicazione artrite gottosa.

Anziani
Non è richiesto aggiustamento di dose.

Compromissione epatica
Canakinumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non può essere proposta nessuna raccomandazione della dose.

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

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.
Siti adeguati per l'iniezione sono i seguenti: parte superiore della coscia, addome, parte superiore del braccio o glutei. Si raccomanda di scegliere una sede di iniezione diversa ogni volta che si fa l'iniezione, per evitare indolenzimento. Devono essere evitate la cute con lesioni e le aree che sono contuse o che presentano eruzione cutanea. Deve essere evitata l'iniezione nel tessuto cicatriziale in quanto può comportare una insufficiente esposizione a canakinumab.

Ogni flaconcino di canakinumab è monouso per singolo paziente, per singola dose.

Dopo un adeguato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione, i pazienti o i loro assistenti possono iniettare canakinumab, una volta che il medico ne ha stabilito l'appropriatezza e qualora necessario il follow-up (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabiltà dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

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

Trattamento delle CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e della malattia di Still (SJIA e AOSD)
Canakinumab non deve essere iniziato o continuato nei pazienti durante un'infezione in fase attiva che necessita di intervento del medico.

Trattamento dell'artrite gottosa
Canakinumab non deve essere somministrato durante un'infezione in fase attiva.
Non è raccomandato l'uso concomitante di canakinumab e di inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), in quanto può aumentare il rischio di infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento con canakinumab, sono stati osservati casi isolati di infezioni insolite o opportunistiche (incluse aspergillosi, infezioni micobatteriche atipiche, herpes zoster). Non può essere esclusa la relazione causale di canakinumab con questi eventi.

Screening della tubercolosi

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

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

Neutropenia e leucopenia

Neutropenia (conta assoluta dei neutrofili [ANC] < 1,5 x 10^9/l) e leucopenia sono state osservate con medicinali inibitori dell'IL-1, canakinumab compreso. Il trattamento con canakinumab non deve essere iniziato nei pazienti con neutropenia o leucopenia. Si raccomanda di eseguire la conta leucocitaria (conta dei globuli bianchi, WBC), inclusa la conta dei neutrofili, prima di iniziare il trattamento e ancora dopo 1-2 mesi. Per terapie croniche oppure ripetute, si raccomanda, inoltre, di eseguire la conta leucocitaria periodicamente durante il trattamento. Se un paziente diventa neutropenico o leucopenico, la conta leucocitaria deve essere tenuta sotto attenta osservazione e deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

Tumori

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

Reazioni di ipersensibilità

Con la terapia con canakinumab, sono state osservate reazioni di ipersensibilità. La maggioranza di questi eventi è stata di entità lieve. Durante lo sviluppo clinico di canakinumab in oltre 2.600 pazienti non sono state riportate reazioni anafilattoidi o anafilattiche attribuibili al trattamento con canakinumab. Tuttavia non può essere escluso il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità che non è infrequente per le proteine iniettabili (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità epatica

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

Vaccinazioni

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

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

Mutazione del gene NLRP3 nei pazienti con CAPS

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

Sindrome da attivazione macrofagica in pazienti con malattia di Still (SJIA e AOSD)

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

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Raramente è stata riferita la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in pazienti trattati con Ilaris, prevalentemente in soggetti con artrite idiopatica giovanile sistemica (*Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis* - SJIA). Per i pazienti con DRESS può essere necessario il ricovero ospedaliero, trattandosi di una condizione potenzialmente letale. Se si presentano i segni e sintomi della DRESS e non può essere stabilita un'eziologia alternativa, riprendere la somministrazione di Ilaris è controindicato e deve essere presa in considerazione un'altra terapia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione nei maschi e nelle femmine

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco riportate più frequentemente sono state infezioni, in prevalenza delle vie aeree superiori. Con il trattamento a più lungo termine non è stato osservato alcun impatto sul tipo o sulla frequenza delle reazioni avverse al farmaco.

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

In pazienti trattati con canakinumab sono state osservate infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi, secondo MedDRA	**Indicazioni:** **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artrite gottosa**
Infezioni e infestazioni	
Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie (comprese polmonite, bronchite, influenza, infezione virale, sinusite, rinite, faringite, tonsillite, nasofaringite, infezione delle vie aeree superiori) Infezione auricolare Cellulite Gastroenterite Infezione delle vie urinarie
Comune	Candidiasi vulvovaginale
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro/vertigine
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale superiore [1]
Non comune	Malattia da reflusso gastroesofageo [2]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Reazione in sede di iniezione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia [1]
Comune	Dolore muscoloscheletrico [1] Dolore dorsale [2]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Stanchezza/astenia [2]
Esami diagnostici	
Molto comune	Clearance renale della creatinina ridotta [1,3] Proteinuria [1,4] Leucopenia [1,5]
Comune	Neutropenia [5]
Non comune	Conta delle piastrine diminuita [5]
[1] In SJIA [2] Nell'artrite gottosa [3] In base alla stima della clearance della creatinina, la maggior parte era transitoria [4] Per lo più da tracce transitorie fino a positività +1 di proteine urinarie, rilevate mediante uso di strisce reattive [5] Vedere ulteriori informazioni di seguito	

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

Analisi aggregata SJIA e AOSD

Un totale di 445 pazienti con SJIA da 2 a < 20 anni di età ha ricevuto canakinumab in studi clinici, inclusi 321 pazienti da 2 a < 12 anni di età, 88 pazienti da 12 a < 16 anni di età e 36 pazienti da 16 a < 20 anni di età. Un'analisi aggregata di sicurezza di tutti i pazienti con SJIA ha mostrato chenel sottogruppo di pazienti con SJIA, giovani adulti da 16 a< 20 anni di età, il profilo di sicurezza di canakinumab è risultato coerente con quanto osservato in pazienti con SJIA di età inferiore ai 16 anni. In uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo (GDE01T) in 36 pazienti adulti (età compresa tra 22 e 70 anni), il profilo di sicurezza di canakinumab nei pazienti con AOSD è risultato simile a quanto osservato nei pazienti con SJIA.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dati a lungo termine e anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con CAPS
Durante gli studi clinici con canakinumab, nei pazienti con CAPS è stato osservato un aumento dei valori medi dell'emoglobina e una diminuzione di quelli dei globuli bianchi, neutrofili e piastrine.

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

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

Negli studi a lungo termine, in aperto, con incremento della dose, sono stati osservati casi di infezioni (gastroenterite, infezioni delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori), vomito e capogiri, con maggiore frequenza nel gruppo di dose 600 mg o 8 mg/kg, rispetto agli altri gruppi di dose.

Anomalie negli esami di laboratorio, in pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF
Neutrofili
Sebbene riduzioni della conta dei neutrofili, (Grado ≥ 2), si siano verificate nel 6,5% dei pazienti (comune) e riduzioni di Grado 1 si siano verificate nel 9,5% dei pazienti, le riduzioni sono generalmente transitorie e l'infezione associata a neutropenia non è stata classificata come una reazione avversa.

Piastrine
Nonostante riduzioni della conta piastrinica (≥ Grado 2), si siano verificate nello 0,6% dei pazienti, il sanguinamento non è stato classificato come una reazione avversa. Una riduzione lieve e transitoria delle piastrine, di Grado 1, si è verificata nel 15,9% dei pazienti senza alcun evento avverso di sanguinamento associato.

Anomalie negli esami di laboratorio, in pazienti con SJIA
Ematologia
Nel programma complessivo per la SJIA, una diminuzione transitoria della conta dei globuli bianchi (WBC) ≤ 0,8 x LLN è stata osservata in 33 pazienti (16,5%).

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

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

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

Anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con artrite gottosa
Ematologia
Una diminuzione della conta dei globuli bianchi (WBC) ≤ 0,8x limite inferiore alla norma (LLN), è stata osservata nel 6,7% dei pazienti trattati con canakinumab rispetto al 1,4% di quelli trattati con triamcinolone acetonide. Negli studi di confronto, diminuzioni della conta assoluta dei neutrofili (ANC) a meno di 1 x 10^9/l, sono state osservate nel 2% dei pazienti. Sono stati osservati anche casi isolati di conta ANC < 0,5 x 10^9/l (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso degli studi clinici controllati verso farmaco attivo, condotti in pazienti con artrite gottosa, sono state osservate lievi (< LLN e > 75 x 10^9/l) e transitorie diminuzioni della conta piastrinica, con una maggiore incidenza (12,7%) nel gruppo trattato con canakinumab rispetto al farmaco di comparazione (7,7%).

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

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

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

Dati a lungo termine da uno studio osservazionale

Un totale di 243 pazienti con CAPS (85 pazienti pediatrici di età da ≥ 2 a ≤ 17 anni e 158 pazienti adulti di età ≥ 18 anni), sono stati trattati con canakinumab, secondo la normale pratica clinica, nell'ambito di un registro a lungo termine (media di 3,8 anni di esposizione a canakinumab). Il profilo di sicurezza di canakinumab osservato a seguito del trattamento a lungo termine in questo contesto è risultato coerente con quello osservato negli studi interventistici nei pazienti con CAPS.

Popolazione pediatrica

Negli studi interventistici vi sono stati 80 pazienti pediatrici, con CAPS (2-17 anni di età), che hanno ricevuto canakinumab. Complessivamente, non ci sono state differenze clinicamente significative del profilo di sicurezza e tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione generale con CAPS (costituita da pazienti adulti e pediatrici, N=211), comprese la frequenza complessiva e la gravità di episodi infettivi. Le infezioni delle vie respiratorie superiori sono state gli eventi di infezione riportati più frequentemente.

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

Vi sono stati 102 pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF (dai 2 ai 17 anni di età) che hanno ricevuto canakinumab in uno studio della durata di 16 settimane. Complessivamente, non vi sono state differenze clinicamente significative nel profilo di sicurezza e tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione complessiva.

Anziani

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Malattia di Still (SJIA e AOSD)
La malattia di Still dell'adulto e l'artrite idiopatica giovanile sistemica sono gravi malattie autoinfiammatorie, sostenute dall'immunità innata mediante citochine proinfiammatorie, tra le quali IL-1beta è la citochina chiave.

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

CAPS
L'efficacia e la sicurezza di canakinumab sono state dimostrate in un totale di 211 pazienti adulti e pediatrici con diversi gradi di gravità della malattia e diversi fenotipi di CAPS (compresi FCAS/FCU, MWS, e NOMID/CINCA). Nello studio *pivotal*, sono stati inclusi solo pazienti con la mutazione NLRP3 confermata.

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

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

- Parte I: E' stata osservata una risposta clinica completa e dei marcatori biologici a canakinumab (definita come valutazione medica globale della malattia autoinfiammatoria e della malattia cutanea ≤ minimo e dai valori di PCR o ASA < 10 mg/litro), nel 97% dei pazienti e si manifestava entro 7 giorni dall'inizio del trattamento. Sono stati osservati significativi miglioramenti nella valutazione clinica del medico dell'attività autoinfiammatoria della malattia: valutazione globale dell'attività autoinfiammatoria della malattia, valutazione della malattia cutanea (eruzione cutanea orticarioide), artralgia, mialgia, cefalea/emicrania, congiuntivite, stanchezza/malessere, valutazione di altri sintomi correlati e valutazione dei sintomi da parte del paziente.

- Parte II: In questa parte (periodo di sospensione) dello studio *pivotal*, l'obiettivo primario *(primary endpoint)* è stato definito come la proporzione di pazienti con una recidiva della malattia/riacutizzazione: nessuno (0%) dei pazienti randomizzati trattati con canakinumab ha manifestato riacutizzazioni, rispetto all'81% dei pazienti randomizzati trattati con placebo.

- Parte III: I pazienti trattati con placebo nella Parte II che avevano manifestato riacutizzazioni hanno recuperato e mantenuto la risposta clinica e sierologia dopo l'inserimento nella fase di estensione in aperto con canakinumab.

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

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

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

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

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

Un registro osservazionale della durata di 6 anni è stato istituito per fornire dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine di canakinumab nel trattamento di pazienti pediatrici e adulti con CAPS, nella normale pratica clinica. Lo studio ha incluso 243 pazienti con CAPS (compresi 85 pazienti di età inferiore a 18 anni). Nello studio, l'attività di malattia è stata valutata come assente o lieve/moderata in più del 90% dei pazienti, in tutte le valutazioni successive a quella basale, e i marcatori sierologici mediani dell'infiammazione (PCR e ASA) erano normali (< 10 mg/litro) in tutte le valutazioni successive a quella basale. Anche se circa il 22% dei pazienti trattati con canakinumab ha richiesto l'aggiustamento della dose, solo una piccola percentuale di pazienti (1,2%) ha interrotto il trattamento con canakinumab per mancanza dell'effetto terapeutico.

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

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

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

L'efficacia e la sicurezza di canakinumab per il trattamento delle TRAPS, HIDS/MKD e FMF, sono state dimostrate in un unico studio *pivotal*, di fase III, di 4 parti (N2301), comprendente tre distinte coorti.

- Parte I: In ciascuna coorte di malattia, i pazienti a partire dai 2 anni di età entravano in un periodo di screening della durata di 12 settimane, durante il quale erano valutati per l'insorgenza di riacutizzazione della malattia.
- Parte II: All'insorgenza della riacutizzazione, i pazienti erano randomizzati per un periodo di trattamento in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 16 settimane, durante il quale erano trattati con canakinumab 150 mg (2 mg/kg per i pazienti con peso corporeo ≤ 40 kg), per via sottocutanea (s.c.) o con placebo ogni 4 settimane. Ai pazienti di età > 28 giorni, ma < 2 anni, era permesso di entrare nello studio direttamente nel braccio in aperto della Parte II, come pazienti non randomizzati (quindi sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia).
- Parte III: I pazienti che completavano il trattamento di 16 settimane e che erano classificati come rispondenti al trattamento, venivano nuovamente randomizzati per uno studio, della durata di 24 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, durante il quale erano trattati con canakinumab 150 mg (2 mg/kg per i pazienti con peso corporeo ≤ 40 kg) s.c. o placebo, ogni 8 settimane.
- Parte IV: Tutti i pazienti trattati con canakinumab nella Parte III, erano elegibili a entrare nel periodo di estensione del trattamento, in aperto, della durata di 72 settimane.

Sono stati arruolati complessivamente 185 pazienti, a partire dai 28 giorni di età, ed un totale di 181 pazienti a partire da 2 anni di età sono stati randomizzati nella parte II dello studio.

L'obiettivo primario *(primary endpoint)* di efficacia del periodo di trattamento randomizzato (Parte II) era, nell'ambito di ciascuna coorte, la proporzione dei rispondenti che aveva avuto la risoluzione dell'indice di riacutizzazione della malattia al 15° giorno e che non aveva manifestato una nuova riacutizzazione durante il restante periodo di trattamento della durata di 16 settimane (definito come risposta completa). La risoluzione dell'indice di riacutizzazione della malattia era definita da un punteggio < 2 ("malattia minima o nessuna malattia") relativo alla valutazione globale del medico (Physician's Global Assessment –PGA-) dell'attività della malattia e da livelli di PCR nell'intervallo di normalità (≤ 10 mg/l) o riduzione ≥ 70%, rispetto al basale. Una nuova riacutizzazione era definita come un punteggio ≥ 2 alla PGA ("malattia lieve, moderata o severa") e livelli di PCR ≥ 30 mg/l. Gli obiettivi secondari, tutti basati sui risultati alla 16° settimana (fine della Parte II), includevano la proporzione di pazienti che aveva raggiunto un punteggio < 2 alla PGA, la proporzione di pazienti con remissione sierologica (definita come PCR ≤ 10 mg/l) e la proporzione di pazienti con livelli di ASA normalizzati (definiti come ASA ≤ 10 mg/l).

Nell'obiettivo primario *(primary endpoint)* di efficacia, canakinumab è risultato superiore al placebo in tutte le tre coorti di malattia. Canakinumab ha dimostrato efficacia superiore rispetto al placebo anche negli obiettivi secondari di PGA< 2 e PCR≤ 10 mg/l, in tutte le tre coorti. Una proporzione maggiore di pazienti aveva avuto ASA normalizzata (≤ 10 mg/l) alla 16° settimana con il trattamento con canakinumab, rispetto al placebo in tutte le tre coorti, con una differenza statisticamente significativa osservata nei pazienti con TRAPS (vedere Tabella 3 con i risultati dello studio di seguito).

Tabella 3 Tabella riassuntiva dell'efficacia nel periodo di trattamento controllato verso placebo (Parte II) dello studio randomizzato, *pivotal* di Fase III

Periodo di trattamento controllato verso placebo (Parte II) dello studio randomizzato, *pivotal* di Fase III			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-value
Obiettivo primario *(primary endpoint)* (riacutizzazione della malattia) – Proporzione di pazienti che avevano avuto un indice di risoluzione della riacutizzazione della malattia al 15° giorno e che non aveva manifestato una nuova riacutizzazione durante il restante periodo di trattamento della durata di 16 settimane			
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*
Obiettivi secondari (marcatori della malattia e dell'infiammazione)			
Valutazione globale del medico < 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**
Proteina C reattiva ≤ 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**
Amiloide sierica A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=numero di rispondenti; N=numero di pazienti valutabili * indica la significatività statistica (a una coda) al livello 0,025 basata sul test esatto di Fisher ** Indica la significatività statistica (a una coda) al livello 0,025 basata sul modello di regressione logistica con gruppo di trattamento e, rispettivamente, PGA, PCR o ASA, al basale, come variabili esplicative per ciascuna coorte.			

Aumento della dose
Nella Parte II dello studio, i pazienti trattati con canakinumab che avevano avuto una persistente attività di malattia, sono stati trattati con una dose addizionale da 150 mg (o 2 mg/kg per i pazienti ≤ 40 kg), entro il primo mese. La dose addizionale poteva essere fornita già a partire dal 7 giorno dopo la prima dose del trattamento. Tutti i pazienti che avevano ricevuto un aumento della dose sono rimasti con la dose incrementata di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti ≤ 40 kg), ogni 4 settimane.

In un'analisi esplorativa dell'obiettivo primario *(primary endpoint)*, è stato osservato che nei pazienti con una risposta non adeguata dopo la prima dose, un aumento della dose a 300 mg (o 4 mg/kg), ogni 4 settimane, entro il primo mese migliorava ulteriormente il controllo della riacutizzazione, riduceva l'attività della malattia e normalizzava i livelli di PCR e ASA.

Pazienti pediatrici:
Due pazienti con HIDS/MKD di età > 28 giorni ma< 2 anni, non randomizzati, sono stati inclusi nello studio e sono stati trattati con canakinumab. Un paziente ha avuto la risoluzione dell'indice di riacutizzazione entro il 15° giorno, dopo aver ricevuto una dose singola di canakinumab di 2 mg/kg, ma ha interrotto il trattamento dopo questa prima dose per eventi avversi gravi (pancitopenia ed insufficienza epatica). Questo paziente si era presentato all'inizio dello studio con una storia di porpora trombocitopenica immune e una disfunzione epatica in fase attiva. Il secondo paziente aveva ricevuto una dose iniziale di canakinumab di 2 mg/kg, una dose addizionale di 2 mg/kg alla 3° settimana e dalla 5° settimana una dose di 4 mg/kg somministrata ogni 4 settimane, fino alla fine della Parte II dello studio. La risoluzione della riacutizzazione della malattia è stata raggiunta entro la 5° settimana e il paziente non ha manifestato nessuna nuova riacutizzazione fino al termine della Parte II dello studio (16° settimana).

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

SJIA

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

Studio G2305

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

Tabella 4 Risposta ACR pediatrica e stato della malattia al 15° e 29° giorno

	15° Giorno		29° Giorno	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Malattia inattiva	33%	0%	30%	0%
La differenza di trattamento per tutti gli indici ACR è stata significativa ($p \leq 0,0001$)				

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

Studio G2301

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

Riduzione della dose di corticosteroidi:

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

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

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

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

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

Studio G2301E1
L'efficacia osservata negli studi G2305 e G2301 è stata confermatas nello studio di estensione a lungo termine, in aperto G2301E1. Dei 270 pazienti con SJIA arruolati nello studio, 147 pazienti erano già stati trattati con canakinumab negli studi G2305 e G2301 (Coorte I) e 123 pazienti erano naïve a canakinumab (Coorte II). I pazienti nella Coorte I avevano una durata media di trattamento di 3,2 anni (fino a 5,2 anni) e i pazienti nella Coorte II una durata media di 1,8 anni (fino a 2,8 anni). Nello studio di estensione, tutti i pazienti hanno ricevuto canakinumab 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg) ogni 4 settimane. In entrambe le coorti, i pazienti responders che erano ben controllati (definita a posteriori come raggiungimento di uno score ACR pediatrico adattato ≥ 90) e senza uso concomitante di corticosteroide hanno potuto ridurre la dose di canakinumab a 2 mg/kg ogni 4 settimane (62/270; 23%).

Studio G2306
G2306 era uno studio in aperto per valutare il mantenimento della risposta al trattamento con la riduzione della dose di canakinumab (2 mg/kg ogni 4 settimane) o con il prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 8 settimane), nei pazienti con SJIA che erano in trattamento con canakinumab, 4 mg/kg ogni 4 settimane. Settantacinque pazienti di età tra 2 e 22 anni, che avevano mantenuto lo stato di malattia inattiva per almeno 6 mesi consecutivi (remissione clinica) con canakinumab, in monoterapia, inclusi i pazienti che sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva con l'interruzione del corticosteroide concomitante e/o dell'uso di metotrexato per almeno 4 settimane, sono stati randomizzati a ricevere canakinumab 2 mg/kg ogni 4 settimane(N=38) o canakinumab 4 mg/kg ogni 8 settimane (N=37). Dopo 24 settimane, il 71% (27/38) dei pazienti che aveva ricevuto la dose ridotta (2 mg/kg ogni 4 settimane) e l'84% (31/37) dei pazienti trattati prolungando l'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 8 settimane), sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. Dei pazienti in remissione clinica che avevano continuato con un'ulteriore riduzione della dose (1 mg/kg ogni 4 settimane) o con un prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 12 settimane),

rispettivamente, il 93% (26/28) e il 91% (30/33) dei pazienti, sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. Ai pazienti che avevano mantenuto lo stato di malattia inattiva per ulteriori 6 mesi con questo schema di dosaggio più basso, è stato permesso di interrompere il trattamento con canakinumab. Complessivamente, il 33% (25/75) dei pazienti randomizzati nel braccio di riduzione della dose o di prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose, è stato in grado di interrompere il trattamento con canakinumab e di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. La percentuale di reazioni avverse in entrambi i bracci di trattamento è stata simile alla percentuale osservata nei pazienti trattati con canakinumab 4 mg/kg, ogni 4 settimane.

AOSD
L'efficacia di canakinumab, somministrato al dosaggio di 4 mg/kg (fino a un massimo di 300 mg) ogni 4 settimane nell'ambito di uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo su 36 pazienti con AOSD (da 22 a 70 anni di età) era risultata paragonabile a quella osservata in pazienti con SJIA. Nello studio GDE01T, una percentuale più elevata di pazienti (12/18, 66,7%) nel gruppo canakinumab in confronto al gruppo placebo (7/17, 41,2%) ha dimostrato un miglioramento rispetto al basale nel valore di DAS (Disease Activity Score) 28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) (punteggio di attività di malattia 28 – velocità di sedimentazione eritrocitaria) > di 1,2 alla settimana 12, che non ha raggiunto la significatività statistica (odds ratio 2,86, differenza di trattamento [%] 25,49 [IC 95%: 9,43, 55,80]). Dalla settimana 4, 7 pazienti su 18 (38,9%) trattati con canakinumab avevano già raggiunto la remissione in base al DAS28-ESR rispetto a 2 pazienti su 17 (11,8%) trattati con placebo. Questi dati sono coerenti con i risultati di un'analisi aggregata di efficacia di 418 pazienti con SJIA che ha dimostrato che l'efficacia di canakinumab in un sottogruppo di pazienti con SJIA di età compresa tra 16 e < 20 anni (n=34) era coerente con l'efficacia osservata in pazienti con età inferiore a 16 anni (n=384).

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

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

Per la popolazione complessiva in studio l'intensità del dolore è stata inferiore, in maniera statisticamente significativa, per canakinumab 150 mg, rispetto a triamcinolone acetonide, a 72 ore. Canakinumab ha ridotto anche il rischio di sviluppare attacchi successivi (vedere Tabella 5).

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

I risultati di efficacia in un sottogruppo molto ristretto limitato a correnti utilizzatori di terapia uricosurica (N=62), sono presentati nella Tabella 5. Il trattamento con canakinumab ha indotto una riduzione del dolore e ridotto il rischio di sviluppare successivi attacchi in pazienti utilizzatori di terapia uricosurica e non in grado di utilizzare nè FANS, nè colchicina, anche se la differenza osservata del trattamento rispetto a triamcinolone acetonide è stata meno pronunciata rispetto a quella osservata nella popolazione complessiva in studio.

Tabella 5 Efficacia per la popolazione complessiva in studio e in un sottogruppo di pazienti in trattamento con terapia uricosurica e non in grado di utilizzare nè FANS, nè colchicina

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

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

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

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

Immunogenicità

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

Non sono stati identificati anticorpi contro canakinumab nei pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, trattati con dosi di 150 mg e 300 mg nel corso del trattamento di 16 settimane.

Popolazione pediatrica

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha completato quattro Piani di Indagine Pediatrica per canakinumab (rispettivamente, nelle CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD e TRAPS). Le informazioni sul prodotto sono state aggiornate per includere i risultati di studi con canakinumab nella popolazione pediatrica.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

CAPS

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

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

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

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

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

La biodisponibilità nei pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente (CL/F) nella popolazione con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, per peso corporeo di 55 kg (0,14 l/d), è risultata paragonabile a quella nella popolazione con CAPS per peso corporeo di 70 kg (0,17 l/d). Il volume apparente di distribuzione (V/F) è stato di 4,96 l per peso corporeo di 55 kg.

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 150 mg ogni 4 settimane, si stima che la concentrazione minima di canakinumab alla 16° settimana (C_{min}) sia di 15,4 ± 6,6 µg/ml. L'AUC_{tau} stimata allo stato stazionario *(steady state)* è stata di 636,7 ± 260,2 µg*d/ml.

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

La biodisponibilità nei pazienti con SJIA non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è risultata paragonabile tra la popolazione con SJIA e CAPS (0,004 l/d per kg). Il volume apparente di distribuzione per kg (V/F per kg) è stato di 0,14 l/kg. Gli scarsi dati di farmacocinetica (PK) nei pazienti con AOSD suggeriscono una PK di canakinumab simile a quella dei pazienti con SJIA e di altre popolazioni di pazienti.

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

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

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

Popolazione con artrite gottosa

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Nelle TRAPS, HIDS/MKD e FMF, i parametri di esposizione (concentrazioni minime) sono risultati paragonabili tra i gruppi di età da 2 a < 20 anni, dopo somministrazione sottocutanea di canakinumab 2 mg/kg ogni 4 settimane.

Le proprietà farmacocinetiche sono simili nei pazienti pediatrici con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e SJIA.

Anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di reattività crociata, tossicità a dosi ripetute, immunotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenicità con canakinumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione iniettabile in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (gomma clorobutilica laminata) e ghiera a strappo (alluminio).

Confezioni contenenti 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ilaris 150 mg/ml soluzione iniettabile è fornito in un flaconcino monouso per uso personale.

Istruzioni per la somministrazione

Lasciare che il flaconcino si riscaldi a temperatura ambiente prima dell'iniezione. La soluzione deve essere praticamente priva di particelle visibili e da trasparente a opalescente. La soluzione deve essere incolore o può avere una lieve colorazione giallo-bruno. Usando un ago da 18 G o 21 G x 2 inch (o simili come disponibili sul mercato) e una siringa da 1 ml, prelevare con attenzione il volume richiesto in funzione della dose da somministrare. Una volta prelevato il volume richiesto, richiudere e rimuovere l'ago utilizzato per il prelievo dalla siringa e inserire un ago da 27 G x 0,5 inch (o simili come disponibili sul mercato) per iniettare immediatamente la soluzione per via sottocutanea.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/09/564/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2009
Data del rinnovo più recente: 06 Giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Polvere per soluzione iniettabile
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Soluzione iniettabile
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, prima del lancio, tutti i medici potenziali prescrittori/utilizzatori di Ilaris siano forniti di un pacchetto informativo contenente quanto segue:
- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Carta Promemoria per il paziente

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
canakinumab

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

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Da un punto di vista ottimale la soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente ma può essere ancora utilizzata entro 24 ore se conservata in frigorifero.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/09/564/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
canakinumab

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

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile

Confezione multipla: 4 (4x1) flaconcini.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Da un punto di vista ottimale la soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente ma può essere ancora utilizzata entro 24 ore se conservata in frigorifero.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/09/564/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
canakinumab

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

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile

1 flaconcino. Componente di una confezione multipla. Non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Da un punto di vista ottimale la soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente ma può essere ancora utilizzata entro 24 ore se conservata in frigorifero.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/09/564/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ilaris 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
canakinumab
SC dopo ricostituzione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg/ml soluzione iniettabile
canakinumab

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

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab in 1 ml di soluzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: mannitolo, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare immediatamente dopo la prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/09/564/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ilaris 150 mg/ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Ilaris 150 mg/ml preparazione iniettabile
canakinumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile
canakinumab

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Ilaris e a cosa serve

Che cos'è Ilaris
Ilaris contiene il principio attivo canakinumab, un anticorpo monoclonale che appartiene a un gruppo di medicinali noti come inibitori delle interleuchine. Esso blocca l'attività nell'organismo di una sostanza chiamata interleuchina-1 beta (IL-1 beta), che è presente a livelli maggiori nelle malattie infiammatorie.

A cosa serve Ilaris
Ilaris è utilizzato per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:
- Sindromi della febbre periodica:
  - Sindromi periodiche associate alla Criopirina (CAPS),
  - Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS),
  - Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD),
  - Febbre familiare mediterranea (FMF).
- Malattia di Still incluse la malattia di Still dell'adulto (AOSD) e l'artrite idiopatica giovanile sistemica (SJIA)
- Artrite gottosa

Maggiori informazioni su ciascuna di queste malattie sono fornite di seguito.

Sindromi della febbre periodica

Ilaris è utilizzato in adulti e bambini dai 2 anni di età per il trattamento di:

- Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina (CAPS) – questo è un gruppo di malattie autoinfiammatorie che comprende:
  - Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
  - Malattia infiammatoria multisistemica ad insorgenza neonatale (NOMID), anche chiamata sindrome cronica infantile neurologica, cutanea e articolare (CINCA),
  - Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi che vanno oltre l'eruzione cutanea orticarioide indotta da freddo
- Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS)
- Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS), nota anche come deficit di mevalonato chinasi (MKD)
- Febbre familiare mediterranea (FMF): Ilaris è usato per il trattamento della FMF. Ilaris può essere usato insieme con la colchicina, se appropriato.

In pazienti con sindromi della febbre periodica (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF), l'organismo produce troppa IL-1 beta. Ciò può causare febbre, mal di testa, stanchezza, eruzione cutanea o dolore ad articolazioni e ai muscoli. Bloccando l'attività di IL-1 beta, Ilaris può migliorare questi sintomi.

Malattia di Still

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

La malattia di Still, incluse SJIA e AOSD, è una malattia infiammatoria che può causare dolore, tumefazione e infiammazione di una o più articolazioni, così come eruzione cutanea e febbre. Una proteina proinfiammatoria chiamata IL-1 beta ha un ruolo importante nell'infiammazione della malattia di Still. Ilaris blocca l'attività di IL-1 beta, ciò può migliorare i segni e i sintomi della malattia di Still.

Artrite gottosa

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

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

2. Cosa deve sapere prima di usare Ilaris

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

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Ilaris se una di queste condizioni la riguarda:
- se ha in corso un'infezione o se ha avuto infezioni ricorrenti o una condizione quale un accertato basso livello di globuli bianchi, che può aumentare il rischio di contrarre infezioni.
- se ha o ha avuto la tubercolosi o un contatto diretto con una persona con infezione tubercolare in fase attiva. Il medico può verificare con uno specifico test se lei ha la tubercolosi.
- se ha segni di un disturbo al fegato come pelle e occhi gialli, nausea, perdita di appetito, urine di colore scuro e feci di colore chiaro.
- se necessita di sottoporsi a qualsiasi vaccinazione. Le si consiglia di evitare di essere vaccinato con un tipo di vaccino chiamato anche vaccino vivo mentre è in trattamento con Ilaris (vedere anche "Altri medicinali e Ilaris").

Contatti immediatamente il medico
- se ha sviluppato in passato eruzione cutanea diffusa o desquamazione della pelle diffusa dopo aver assunto Ilaris.
  Questa reazione cutanea grave, denominata DRESS (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici), è stata in rari casi riferita in concomitanza con una terapia a base di Ilaris, prevalentemente in soggetti con artrite idiopatica giovanile sistemica (SJIA). Consulti immediatamente il medico se nota un'eruzione cutanea atipica e diffusa, che può essere associata a febbre elevata e linfonodi ingrossati.

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

Bambini e adolescenti
- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e SJIA**: Ilaris può essere utilizzato in bambini dai 2 anni di età.
- **Artrite gottosa**: Ilaris non è raccomandato per bambini o adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Ilaris
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
- Vaccini vivi: le si consiglia di evitare di essere vaccinato con un tipo di vaccino noto come vaccino vivo mentre è in trattamento con Ilaris. Il medico può voler controllare la storia delle sue vaccinazioni e somministrare qualsiasi vaccino mancante, prima di iniziare il trattamento con Ilaris. Se necessita di una vaccinazione con un vaccino vivo dopo l'inizio del trattamento con Ilaris, ne parli con il medico. Un vaccino vivo deve essere normalmente somministrato 3 mesi dopo l'ultima iniezione di Ilaris e 3 mesi prima della successiva iniezione.
- Medicinali chiamati inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), come etanercept, adalimumab o infliximab. Questi sono usati principalmente nelle malattie reumatiche e autoimmuni. Essi non devono essere usati con Ilaris in quanto possono aumentare il rischio di infezioni.

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

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

3. Come usare Ilaris

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

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

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

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

Se soffre di CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o malattia di Still (AOSD o SJIA), può iniettarsi Ilaris da solo dopo una formazione adeguata o una persona che la assiste può iniettarlo per lei.

Quanto Ilaris usare
<u>Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS)</u>
La dose iniziale raccomandata di Ilaris è:
- *Adulti, adolescenti e bambini di 4 anni di età o più*
  - 150 mg per pazienti con peso superiore a 40 kg
  - 2 mg/kg per pazienti con peso tra 15 kg e 40 kg
  - 4 mg/kg per pazienti con peso tra 7,5 kg e inferiore a 15 kg
- *Bambini di 2 o 3 anni di età*
  - 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo di 7,5 kg o più

Ilaris viene iniettato in dose singola ogni 8 settimane.

- Se non ha avuto una risposta soddisfacente al trattamento dopo 7 giorni, il medico potrà somministrarle un'altra dose di 150 mg o 2 mg/kg.
- Se risponde in modo soddisfacente alla seconda dose, il trattamento sarà continuato con 300 mg o 4 mg/kg ogni 8 settimane.
- Se non risponde in modo soddisfacente alla seconda dose, le potrà essere somministrata una terza dose di Ilaris di 300 mg o 4 mg/kg.
- Se risponde in modo soddisfacente alla terza dose, il trattamento sarà continuato con 600 mg o 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Per i bambini trattati con una dose iniziale di 4 mg/kg che non hanno avuto una risposta soddisfacente dopo 7 giorni, il medico potrà somministrare una seconda dose di 4 mg/kg. Se il bambino risponde in modo soddisfacente a questa dose, il trattamento potrà continuare con una dose di 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS), sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD) e Febbre Familiare Mediterranea (FMF)
La dose iniziale raccomandata di Ilaris è:
- *Adulti e bambini a partire dai 2 anni di età*
  - 150 mg per pazienti con peso maggiore di 40 kg
  - 2 mg/kg per pazienti con peso tra 7,5 kg e meno di 40 kg

Ilaris viene iniettato in dose singola ogni 4 settimane.

- Se non ha risposto in modo soddisfacente al trattamento dopo 7 giorni, il medico potrà somministrarle un'altra dose di 150 mg o 2 mg/kg.
- Se risponde in modo soddisfacente a questa dose, il trattamento sarà continuato con 300 mg o 4 mg/kg ogni 4 settimane.

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

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

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

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

Autoiniezione di Ilaris o come iniettare Ilaris a un paziente
Se è un paziente con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o malattia di Still (AOSD o SJIA) o chi assiste un paziente con una di queste condizioni, può iniettare Ilaris da solo dopo un appropriato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione.

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

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

Per quanto tempo usare Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o malattia di Still (AOSD o SJIA)**: Lei deve continuare l'uso di Ilaris per il tempo che le è stato indicato dal medico.
- **Artrite gottosa**: Se ha un attacco di artrite gottosa, le sarà somministrata una dose singola di Ilaris. Se manifestasse un nuovo attacco, il medico potrà considerare di somministrale una nuova dose, ma non prima di 12 settimane dalla precedente dose.

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

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

Se interrompe il trattamento con Ilaris
L'interruzione del trattamento con ilaris può causare un peggioramento della sua condizione. Non interrompa il trattamento con Ilaris a meno che non sia stato il medico a chiederglielo.

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

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Se nota uno qualsiasi dei suddetti effetti indesiderati, informi immediatamente il medico:
- Febbre che dura più di 3 giorni o qualsiasi altro sintomo che può indicare un'infezione grave. Questi comprendono tremori, brividi, malessere, perdita di appetito, dolori diffusi, di solito collegati con un'improvvisa insorgenza della malattia, mal di gola o ulcerazioni della bocca, tosse, muco, dolore al torace, difficoltà a respirare, dolore alle orecchie, mal di testa prolungato o arrossamento localizzato, calore o tumefazione della pelle o infiammazione del tessuto connettivo (cellulite). Questi sintomi possono essere causati da un'infezione grave, un'infezione anomala (infezione opportunistica) o essere correlati a bassi livelli di globuli bianchi (nota come leucopenia o neutropenia). Se ritenuto necessario, il medico può sottoporla a regolari analisi del sangue.
- Reazioni allergiche con eruzione cutanea e prurito e possibilmente anche orticaria, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiro, percezione insolita del battito del cuore (palpitazioni) o pressione arteriosa bassa.

Altri effetti indesiderati di Ilaris includono:
Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):
- Infezioni di qualsiasi tipo. Queste possono includere:
  - Infezioni respiratorie come infezione al torace, influenza, mal di gola, naso che cola, naso chiuso, starnuti, sensazione di pressione o dolore alle guance o alla fronte con o senza febbre (polmonite, bronchite, influenza, sinusite, rinite, faringite, tonsillite, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori).
  - Altre infezioni come infezione dell'orecchio, infezione della pelle (cellulite), dolore allo stomaco e sensazione di star male (gastroenterite) e urinare con dolore e frequentemente con o senza febbre (infezione del tratto urinario).
- Dolore all'addome superiore.
- Dolore articolare (artralgia).
- Abbassamento del livello dei globuli bianchi (leucopenia).
- Risultati anormali del controllo della funzione renale (diminuzione della clearance renale della creatinina, proteinuria).
- Reazione in sede di iniezione (come arrossamento, tumefazione, calore e prurito).

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):
- Candida – infezione vaginale da lieviti (candidiasi vulvovaginale)
- Sensazione di capogiro, sensazione di giramento (capogiro o vertigine).
- Dolore alla schiena o ai muscoli.
- Sensazione di debolezza o di molta stanchezza (affaticamento, astenia).
- Abbassamento dei livelli dei globuli bianchi che aiutano a prevenire l'infezione (neutropenia).
- Livelli anormali di trigliceridi nel sangue (disturbo del metabolismo lipidico).
- Risultati anormali degli esami di funzionalità del fegato (transaminasi aumentate) o alti livelli di bilirubina nel sangue con o senza pelle e occhi gialli (iperbilirubinemia).

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):
- Bruciore di stomaco (malattia del reflusso gastroesofageo).
- Abbassamento dei livelli di cellule del sangue che aiutano a prevenire il sanguinamento (piastrine).

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

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

5. Come conservare Ilaris

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Dopo la miscelazione (ricostituzione), il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, la soluzione deve essere conservata in frigorifero (2°C - 8°C) e usata entro 24 ore.
- Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida o opalescente o contiene particelle.
- Tutto il medicinale non utilizzato deve essere eliminato dopo l'iniezione della dose.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

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

Descrizione dell'aspetto di Ilaris e contenuto della confezione
- Ilaris è fornito in forma di polvere per soluzione iniettabile (150 mg in un flaconcino di vetro da 6 ml).
- La polvere è di colore bianco.
- Ilaris è disponibile in confezioni contenenti un flaconcino o confezioni multiple comprendenti quattro confezioni intermedie, contenenti ciascuna un flaconcino. Non tutte le confezioni potrebbero essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

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

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Istruzioni per l'uso di Ilaris polvere per soluzione iniettabile

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

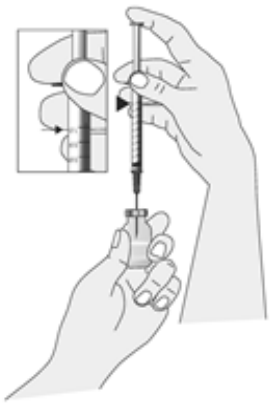
Leggere queste istruzioni tutte le volte prima di iniziare.

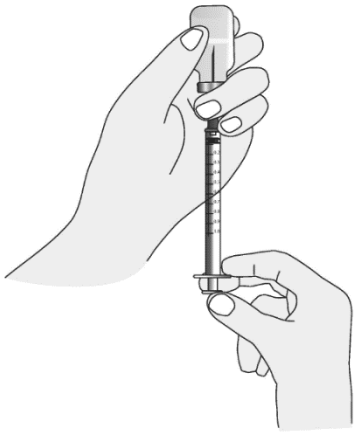
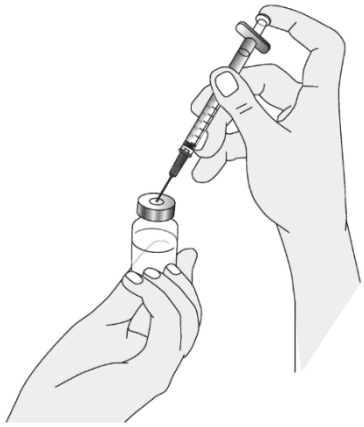
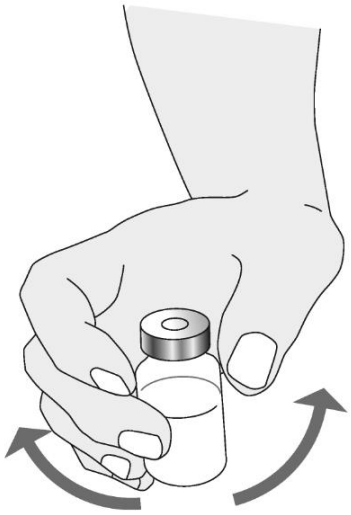
Preparativi fondamentali
- Individuare un posto pulito dove preparare e somministrare l'iniezione.
- Lavarsi le mani con acqua e sapone.
- Controllare la data di scadenza sul flaconcino e sulle siringhe. Non usare dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza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

Preparazione di quanto necessario
Incluso nella confezione
- un flaconcino di Ilaris polvere per soluzione iniettabile (tenere in frigorifero)

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

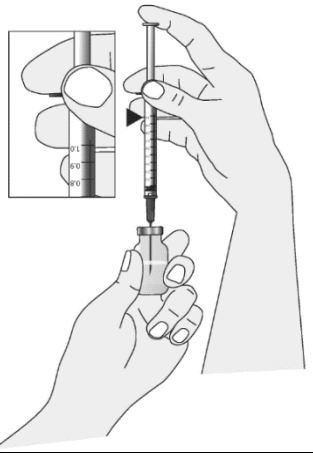
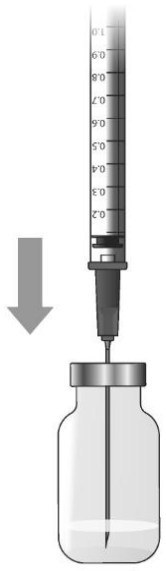
Miscelazione di Ilaris

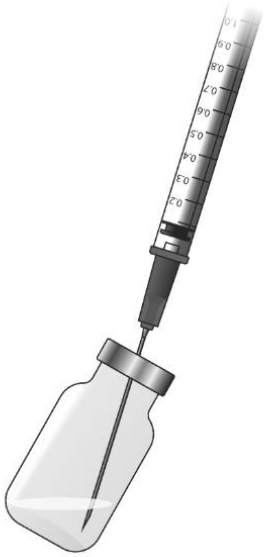
	1. Rimuovere le capsule dai flaconcini di Ilaris e dell'acqua. Non toccare il tappo dei flaconcini. Pulire i tappi con il tampone imbevuto di alcool. 2. Aprire gli involucri con la siringa e con l'ago per il trasferimento (ago da 50 mm) e inserire l'ago sulla siringa. 3. Rimuovere con attenzione il copriago dall'ago per il trasferimento e metterlo da parte. Posizionare il pistone completamente al di sotto della tacca da 1,0 ml, riempiendo la siringa con l'aria. Inserire l'ago nel flaconcino con l'acqua attraverso il centro del tappo di gomma. 4. Premere delicatamente il pistone finchè l'aria sia nel flaconcino.

	5. Capovolgere il flaconcino e la siringa e portare all'altezza degli occhi. 6. Assicurarsi che la punta dell'ago di trasferimento sia coperta dall'acqua e abbassare lentamente il pistone della siringa fino a superare di poco la tacca da 1,0 ml. Se nota delle bolle nella siringa, rimuovere le bolle come è stato istruito a farlo dal personale sanitario o dal farmacista. 7. Assicurarsi che la siringa contenga 1,0 ml di acqua, quindi togliere l'ago dal flaconcino. (Nel flaconcino ci sarà dell'acqua residua.)
	8. Inserire l'ago per il trasferimento attraverso il centro del tappo di gomma del flaconcino di polvere di Ilaris, facendo attenzione di non toccare né l'ago né il tappo. Iniettare lentamente l'acqua nel flaconcino contenente la polvere di Ilaris. 9. Rimuovere con attenzione l'ago per il trasferimento dal flaconcino e ricoprire l'ago come è stato istruito a farlo dal personale sanitario o dal farmacista.
	10. Senza toccare il tappo di gomma, far girare (non agitare) il flaconcino lentamente con un angolo di circa 45 gradi per circa 1 minuto. Lasciare riposare per 5 minuti.

	11. Ora, girare il flaconcino delicatamente dall'alto verso il basso e viceversa ancora per dieci volte, facendo ancora attenzione di non toccare la gomma del tappo. 12. Lasciare riposare per circa 15 minuti a temperatura ambiente per ottenere una soluzione da limpida a opalescente. Non agitare. Non usare se nella soluzione sono presenti particelle. 13. Accertarsi che tutta la soluzione sia nella parte inferiore del flaconcino. Se rimangono delle gocce sul tappo, picchiettare il lato del flaconcino per rimuoverle. La soluzione deve essere da limpida a opalescente e priva di particelle visibili. La soluzione deve essere incolore o potrebbe avere una lieve colorazione giallo-brunastro. - Se non usata immediatamente dopo la miscelazione, la soluzione deve essere conservata in frigorifero (da 2°C a 8°C) e usata entro 24 ore.

Preparazione dell'iniezione

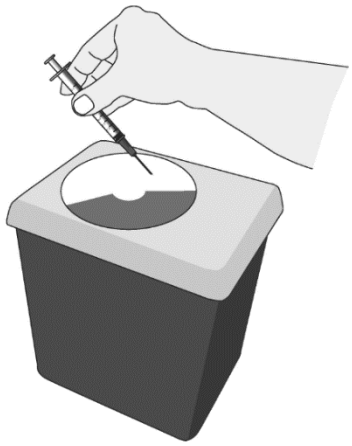
	14. Pulire il tappo di gomma del flaconcino contenente la soluzione di Ilaris con un nuovo tampone imbevuto di alcool. 15. Rimuovere ancora il copriago dall'ago per il trasferimento. Posizionare il pistone della siringa completamente al di sotto della tacca da 1,0 ml, riempendo la siringa con l'aria. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino di soluzione di Ilaris attraverso il centro del tappo di gomma. L'ago non deve essere nel liquido a questo punto. Premere delicatamente il pistone finchè tutta l'aria sia iniettata nel flaconcino. Non iniettare l'aria nel liquido.
	16. **Non capovolgere** il flaconcino e la siringa, il flaconcino deve rimanere in posizione verticale. Inserire l'ago completamente dentro il flaconcino fino a raggiungere il margine inferiore.

	17. Picchiettare il flaconcino per garantire che il quantità di soluzione richiesta possa essere prelevata nella siringa. 18. NOTA: Il quantitativo richiesto dipende dalla dose da somministrare. Sarà istruito dal personale sanitario per il quantitativo corretto per lei. 19. Tirare delicatamente il pistone della siringa fino alla tacca corretta (quantità da somministrare), riempiendo la siringa con la soluzione di Ilaris. Se nota delle bolle nella siringa, rimuovere le bolle come è stato istruito a farlo dal personale sanitario. Assicurarsi che nella siringa ci sia la quantità corretta di soluzione. 20. Rimuovere la siringa e l'ago dal flaconcino. (Ci potrebbe essere una soluzione residua nel flaconcino.) Ricoprire l'ago per il trasferimento con il copriago come è stato istruito a farlo dal personale sanitario o dal farmacista. Rimuovere l'ago per il trasferimento dalla siringa. Mettere l'ago per il trasferimento nel contenitore per il materiale speciale. 21. Aprire l'involucro contenente l'ago per l'iniezione e inserire l'ago sulla siringa. Mettere la siringa da parte.

Fare l'iniezione

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

Dopo l’iniezione

	26. Non sfregare il sito di iniezione. Se si verificasse un sanguinamento, applicare sull’area un tampone di cotone pulito, asciutto e premere delicatamente per 1 o 2 minuti o fino ad interruzione del sanguinamento. Applicare quindi un cerotto.
	27. Eliminare in modo sicuro gli aghi e la siringa nel contenitore per materiali speciali o come si è stati istruiti dal personale sanitario o dal farmacista. Le siringhe o gli aghi non devono mai essere riutilizzati. 28. Eliminare correttamente i flaconcini con l’acqua residua e la soluzione di Ilaris (se presente) come si è stati istruiti dal personale sanitario o dal farmacista. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Tenere i contenitori per materiali speciali fuori dalla portata dei bambini. Eliminarli come si è stati istruiti dal personale sanitario o dal farmacista.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ilaris 150 mg/ml soluzione iniettabile
canakinumab

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Ilaris e a cosa serve

Che cos'è Ilaris
Ilaris contiene il principio attivo canakinumab, un anticorpo monoclonale che appartiene a un gruppo di medicinali noti come inibitori delle interleuchine. Esso blocca l'attività nell'organismo di una sostanza chiamata interleuchina-1 beta (IL-1 beta), che è presente a livelli maggiori nelle malattie infiammatorie.

A cosa serve Ilaris
Ilaris è utilizzato per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:
- Sindromi della febbre periodica:
  - Sindromi periodiche associate alla Criopirina (CAPS),
  - Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS),
  - Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD),
  - Febbre familiare mediterranea (FMF).
- Malattia di Still incluse la malattia di Still dell'adulto (AOSD) e l'artrite idiopatica giovanile sistemica (SJIA)
- Artrite gottosa

Maggiori informazioni su ciascuna di queste malattie sono fornite di seguito.

Sindromi della febbre periodica

Ilaris è utilizzato in adulti e bambini dai 2 anni di età per il trattamento di:

- Sindromi Periodiche Associate alla Criopirina (CAPS) – questo è un gruppo di malattie autoinfiammatorie che comprende:
  - Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
  - Malattia infiammatoria multisistemica ad insorgenza neonatale (NOMID), anche chiamata sindrome cronica infantile neurologica, cutanea e articolare (CINCA),
  - Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi che vanno oltre l'eruzione cutanea orticarioide indotta da freddo
- Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS)
- Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS), nota anche come deficit di mevalonato chinasi (MKD)
- Febbre familiare mediterranea (FMF): Ilaris è usato per il trattamento della FMF. Ilaris può essere usato insieme con la colchicina, se appropriato.

In pazienti con sindromi della febbre periodica (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF), l'organismo produce troppa IL-1 beta. Ciò può causare febbre, mal di testa, stanchezza, eruzione cutanea o dolore ad articolazioni e ai muscoli. Bloccando l'attività di IL-1 beta, Ilaris può migliorare questi sintomi.

Malattia di Still

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

La malattia di Still, incluse SJIA e AOSD, è una malattia infiammatoria che può causare dolore, tumefazione e infiammazione di una o più articolazioni, così come eruzione cutanea e febbre. Una proteina proinfiammatoria chiamata IL-1 beta ha un ruolo importante nell'infiammazione della malattia di Still. Ilaris blocca l'attività di IL-1 beta, ciò può migliorare i segni e i sintomi della malattia di Still.

Artrite gottosa

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

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

2. Cosa deve sapere prima di usare Ilaris

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

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Ilaris se una di queste condizioni la riguarda:
- se ha in corso un'infezione o se ha avuto infezioni ricorrenti o una condizione quale un accertato basso livello di globuli bianchi, che può aumentare il rischio di contrarre infezioni.
- se ha o ha avuto la tubercolosi o un contatto diretto con una persona con infezione tubercolare in fase attiva. Il medico può verificare con uno specifico test se lei ha la tubercolosi.
- se ha segni di un disturbo al fegato come pelle e occhi gialli, nausea, perdita di appetito, urine di colore scuro e feci di colore chiaro.
- se necessita di sottoporsi a qualsiasi vaccinazione. Le si consiglia di evitare di essere vaccinato con un tipo di vaccino chiamato anche vaccino vivo mentre è in trattamento con Ilaris (vedere anche "Altri medicinali e Ilaris").

Contatti immediatamente il medico
- se ha sviluppato in passato eruzione cutanea diffusa o desquamazione della pelle diffusa dopo aver assunto Ilaris.
  Questa reazione cutanea grave, denominata DRESS (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici), è stata in rari casi riferita in concomitanza con una terapia a base di Ilaris, prevalentemente in soggetti con artrite idiopatica giovanile sistemica (SJIA). Consulti immediatamente il medico se nota un'eruzione cutanea atipica e diffusa, che può essere associata a febbre elevata e linfonodi ingrossati.

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

Bambini e adolescenti
- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e SJIA**: Ilaris può essere utilizzato in bambini dai 2 anni di età.
- **Artrite gottosa**: Ilaris non è raccomandato per bambini o adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Ilaris
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
- Vaccini vivi: le si consiglia di evitare di essere vaccinato con un tipo di vaccino noto come vaccino vivo mentre è in trattamento con Ilaris. Il medico può voler controllare la storia delle sue vaccinazioni e somministrare qualsiasi vaccino mancante, prima di iniziare il trattamento con Ilaris. Se necessita di una vaccinazione con un vaccino vivo dopo l'inizio del trattamento con Ilaris, ne parli con il medico. Un vaccino vivo deve essere normalmente somministrato 3 mesi dopo l'ultima iniezione di Ilaris e 3 mesi prima della successiva iniezione.
- Medicinali chiamati inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), come etanercept, adalimumab o infliximab. Questi sono usati principalmente nelle malattie reumatiche e autoimmuni. Essi non devono essere usati con Ilaris in quanto possono aumentare il rischio di infezioni.

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

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

3. Come usare Ilaris

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

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

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

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

Se soffre di CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o malattia di Still (AOSD o SJIA), può iniettarsi Ilaris da solo dopo una formazione adeguata o una persona che la assiste può iniettarlo per lei.

Quanto Ilaris usare
<u>Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS)</u>
La dose iniziale raccomandata di Ilaris è:
- *Adulti, adolescenti e bambini di 4 anni di età o più*
  - 150 mg per pazienti con peso corporeo superiore a 40 kg
  - 2 mg/kg per pazienti con peso tra 15 kg e 40 kg
  - 4 mg/kg per pazienti con peso tra 7,5 kg e inferiore a 15 kg
- *Bambini di 2 o 3 anni di età*
  - 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo di 7,5 kg o più

Ilaris viene iniettato in dose singola ogni 8 settimane.

- Se non ha avuto una risposta soddisfacente al trattamento dopo 7 giorni, il medico potrà somministrarle un'altra dose di 150 mg o 2 mg/kg.
- Se risponde in modo soddisfacente alla seconda dose, il trattamento sarà continuato con 300 mg o 4 mg/kg ogni 8 settimane.
- Se non rispondein modo soddisfacente alla seconda dose, le potrà essere somministrata una terza dose di Ilaris di 300 mg o 4 mg/kg.
- Se risponde in modo soddisfacente alla terza dose, il trattamento sarà continuato con 600 mg o 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Per i bambini trattati con una dose iniziale di 4 mg/kg che non hanno avuto una risposta soddisfacente dopo 7 giorni, il medico potrà somministrare una seconda dose di 4 mg/kg. Se il bambino risponde in modo soddisfacente a questa dose, il trattamento potrà continuare con una dose di 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS), sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD) e Febbre Familiare Mediterranea (FMF)
La dose iniziale raccomandata di Ilaris è:
- *Adulti e bambini a partire dai 2 anni di età*
  - 150 mg per pazienti con peso maggiore di 40 kg
  - 2 mg/kg per pazienti con peso tra 7,5 kg e meno di 40 kg

Ilaris viene iniettato in dose singola ogni 4 settimane.

- Se non ha risposto in modo soddisfacente al trattamento dopo 7 giorni, il medico potrà somministrarle un'altra dose di 150 mg o 2 mg/kg.
- Se risponde in modo soddisfacente a questa dose, il trattamento sarà continuato con 300 mg o 4 mg/kg ogni 4 settimane.

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

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

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

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

Autoiniezione di Ilaris o come iniettare Ilaris a un paziente
Se è un paziente con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o malattia di Still (AOSD o SJIA) o chi assiste un paziente con una di queste condizioni, può iniettare Ilaris da solo dopo un appropriato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione.

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

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

Per quanto tempo usare Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o malattia di Still (AOSD o SJIA):** Lei deve continuare l'uso di Ilaris per il tempo che le è stato indicato dal medico.
- **Artrite gottosa:** Se ha un attacco di artrite gottosa, le sarà somministrata una dose singola di Ilaris. Se manifestasse un nuovo attacco, il medico potrà considerare di somministrale una nuova dose, ma non prima di 12 settimane dalla precedente dose.

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

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

Se interrompe il trattamento con Ilaris
L'interruzione del trattamento con Ilaris può causare un peggioramento della sua condizione. Non interrompa il trattamento con Ilaris a meno che non sia stato il medico a chiederglielo.

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

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Se nota uno qualsiasi dei suddetti effetti indesiderati, informi immediatamente il medico:
- Febbre che dura più di 3 giorni o qualsiasi altro sintomo che può indicare un'infezione grave. Questi comprendono tremori, brividi, malessere, perdita di appetito, dolori diffusi, di solito collegati con un'improvvisa insorgenza della malattia, mal di gola o ulcerazioni della bocca, tosse, muco, dolore al torace, difficoltà a respirare, dolore alle orecchie, mal di testa prolungato o arrossamento localizzato, calore o tumefazione della pelle o infiammazione del tessuto connettivo (cellulite). Questi sintomi possono essere causati da un'infezione grave, un'infezione anomala (infezione opportunistica) o essere correlati a bassi livelli di globuli bianchi (nota come leucopenia o neutropenia). Se ritenuto necessario, il medico può sottoporla a regolari analisi del sangue.
- Reazioni allergiche con eruzione cutanea e prurito e possibilmente anche orticaria, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiro, percezione insolita del battito del cuore (palpitazioni) o pressione arteriosa bassa.

Altri effetti indesiderati di Ilaris includono:
Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):
- Infezioni di qualsiasi tipo. Queste possono includere:
  - Infezioni respiratorie come infezione al torace, influenza, mal di gola, naso che cola, naso chiuso, starnuti, sensazione di pressione o dolore alle guance o alla fronte con o senza febbre (polmonite, bronchite, influenza, sinusite, rinite, faringite, tonsillite, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori).
  - Altre infezioni come infezione dell'orecchio, infezione della pelle (cellulite), dolore allo stomaco e sensazione di star male (gastroenterite) e urinare con dolore e frequentemente con o senza febbre (infezione del tratto urinario).
- Dolore all'addome superiore.
- Dolore articolare (artralgia).
- Abbassamento del livello dei globuli bianchi (leucopenia).
- Risultati anormali del controllo della funzione renale (diminuzione della clearance renale della creatinina, proteinuria).
- Reazione in sede di iniezione (come arrossamento, tumefazione, calore e prurito).

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):
- Candida – infezione vaginale da lieviti (candidiasi vulvovaginale)
- Sensazione di capogiro, sensazione di giramento (capogiro o vertigine).
- Dolore alla schiena o ai muscoli.
- Sensazione di debolezza o di molta stanchezza (affaticamento, astenia).
- Abbassamento dei livelli dei globuli bianchi che aiutano a prevenire l'infezione (neutropenia).
- Livelli anormali di trigliceridi nel sangue (disturbo del metabolismo lipidico).
- Risultati anormali degli esami di funzionalità del fegato (transaminasi aumentate) o alti livelli di bilirubina nel sangue con o senza pelle e occhi gialli (iperbilirubinemia).

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):
- Bruciore di stomaco (malattia del reflusso gastroesofageo).
- Abbassamento dei livelli di cellule del sangue che aiutano a prevenire il sanguinamento (piastrine).

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

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

5. Come conservare Ilaris

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Conservare il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.
- La soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo la prima foratura del tappo del flaconcino per la preparazione dell'iniezione.
- Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida o opalescente o contiene particelle.
- Tutto il medicinale non utilizzato deve essere eliminato dopo l'iniezione della dose.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ilaris
- Il principio attivo è canakinumab. Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab in 1 ml di soluzione.
- Gli altri componenti sono mannitolo, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Ilaris e contenuto della confezione
- Ilaris è fornito in forma di soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro da 2 ml.
- La soluzione è un liquido da trasparente a opalescente. E' da incolore a leggermente giallo bruno. Non usare se il liquido contiene particelle facilmente visibili, se è torbido o se è distintamente di colore marrone.
- Ilaris è disponibile in confezioni contenenti un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Istruzioni per l'uso di Ilaris soluzione iniettabile

Leggere queste istruzioni tutte le volte prima dell'iniezione.
- E' importante che non tenti di iniettarsi da solo il medicinale fino a quando non è stato istruito dall'operatore sanitario.
- Vedere anche il paragrafo 3, "Autoiniezione di Ilaris o iniezione di Ilaris a un paziente".

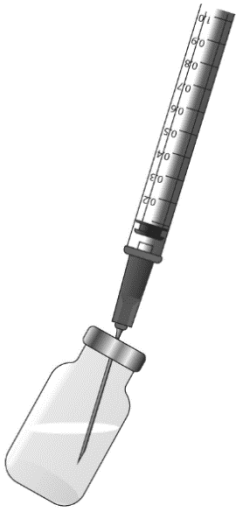
Preparativi fondamentali
- Individuare un posto pulito dove preparare e autosomministrarsi l'iniezione.
- Lavarsi le mani con acqua e sapone, quindi asciugarle con asciugamano pulito.
- Dopo aver tolto il flaconcino dal frigorifero, controllare la data di scadenza sul flaconcino. Non usare dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Lasciare riposare il flaconcino chiuso per 10 minuti per portare il contenuto a temperatura ambiente. Non cercare di riscaldare il flaconcino. Lasciare che si riscaldi da solo.
- Usare sempre aghi e siringhe nuove e non aperte. Non toccare gli aghi o la parte superiore del flaconcino.

Preparazione di quanto necessario
Incluso nella confezione
- un flaconcino di Ilaris soluzione iniettabile (tenere in frigorifero)

Non incluso nella confezione
- una siringa da 1,0 ml
- un ago (per esempio da 18 G o 21 G x 2 inch o simili, come disponibili sul mercato) per prelevare la soluzione dal flaconcino ("ago per il prelievo")
- un ago da 27 G x 0,5 inch (o simili, come disponibili sul mercato) per l'iniezione ("ago per l'iniezione")
- tamponi imbevuti di alcool
- tamponi di cotone asciutti, puliti
- un cerotto
- un apposito contenitore per eliminare gli aghi utilizzati, la siringa e il flaconcino (contenitore per materiale speciale)

Preparazione dell'iniezione

	1. Rimuovere la capsula di protezione dal flaconcino di Ilaris. Non toccare il tappo di gomma del flaconcino. Pulire il tappo di gomma del flaconcino con un tampone imbevuto di alcool. Aprire gli involucri con la siringa e con l'ago per il per il prelievo. – Inserire l'ago per il prelievo sulla siringa. – Rimuovere il copriago dall'ago per il prelievo. – Premere l'ago per il prelievo nel flaconcino della soluzione di Ilaris attraverso il centro del tappo di gomma. .

	2. Picchiettare il flaconcino per garantire che il quantità di soluzione richiesta possa essere prelevata nella siringa. NOTA: Il quantitativo richiesto dipende dalla dose da somministrare. Sarà istruito dal personale sanitario per il quantitativo corretto per lei. 3. Tirare delicatamente il pistone della siringa fino alla tacca corretta (quantitativo da prelevare come da istruzioni dell'operatore sanitario), riempiendo la siringa con la soluzione di Ilaris. Se nota delle bolle nella siringa, rimuovere le bolle come è stato istruito a farlo dal personale sanitario. Assicurarsi che nella siringa ci sia la quantità corretta di soluzione. 4. Rimuovere la siringa e l'ago per il prelievo dal flaconcino. (Potrebbe esserci soluzione residua nel flaconcino.) Ricoprire l'ago per il prelievo con il copriago come è stato istruito a farlo dal personale sanitario o dal farmacista. Rimuovere l'ago per il prelievo dalla siringa e metterlo nel contenitore per il materiale speciale. 5. Aprire l'involucro contenente l'ago per l'iniezione e inserire l'ago sulla siringa. Fare l'iniezione immediatamente.

Fare l'iniezione

	6. Scegliere una sede di iniezione sulla parte superiore della coscia, sull'addome, sulla parte superiore del braccio e sui glutei. Non usare un'area che presenta eruzione cutanea o lesioni, che è contusa o non liscia. Non iniettare in un tessuto cicatriziale in quanto può significare che non assume tutto il medicinale. Evitare di iniettare in vena. 7. Pulire la sede di iniezione con un nuovo tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare la parte. Togliere il copriago dall'ago per l'iniezione. 8. Pizzicare delicatamente la pelle nella sede di iniezione. Tenere la siringa con un angolo di 90 gradi e in un unico e rapido movimento inserire l'ago completamente nella pelle.
	9. Mantenere l'ago completamente nella pelle mentre si spinge lentamente il pistone della siringa finchè il serbatoio è vuoto. Rilasciare la pelle pizzicata e estrarre l'ago subito. Eliminare l'ago e la siringa nel contenitore per il materiale speciale senza ricoprire o togliere l'ago.

Dopo l’iniezione

	10. Non sfregare il sito di iniezione. Se si verificasse un sanguinamento, applicare sull’area un tampone di cotone pulito, asciutto e premere delicatamente per 1 o 2 minuti o fino ad interruzione del sanguinamento. Applicare quindi un cerotto.
	11. Eliminare in modo sicuro gli aghi e la siringa nel contenitore per materiali speciali o come si è stati istruiti dal personale sanitario o dal farmacista. Le siringhe o gli aghi non devono mai essere riutilizzati. 12. Eliminare correttamente i flaconcini con la soluzione di Ilaris (se presente) come si è stati istruiti dal personale sanitario o dal farmacista. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Non riutilizzare mai la soluzione residua. Tenere i contenitori per materiali speciali fuori dalla portata dei bambini. Eliminarli come si è stati istruiti dal personale sanitario o dal farmacista.