

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ilaris® 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Canakinumab*.

Nach der Rekonstitution enthält ein ml Lösung 150 mg Canakinumab.

* mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomazellen Sp2/0 produzierter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß.

Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome

Ilaris wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von 7,5 kg oder mehr für die Behandlung von Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) angewendet, darunter:

- Muckle-Wells Syndrom (MWS),
- Multisystemische entzündliche Erkrankung mit Beginn im Neugeborenenalter (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID)/Chronisches infantiles neuro-dermo-artikuläres Syndrom (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome; CINCA),
- Schwere Formen des familiären autoinflammatorischen Kältesyndroms (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS)/Familiäre Kälteurtikaria (Familial Cold Urticaria; FCU) mit Anzeichen und Symptomen, die über einen kälteinduzierten urtikariellen Hautausschlag hinausgehen.

Systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA)

Ilaris wird für die Behandlung der aktiven systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, die auf bisherige Therapien mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und systemischen Kortikosteroiden nur unzureichend angesprochen haben. Ilaris kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

Gichtarthritis

Ilaris wird zur symptomatischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit häufigen Gichtanfällen (mindestens 3 Anfälle in den vorangegangenen 12 Monaten) angewendet, bei denen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Colchizin kontraindiziert sind, nicht verträglich sind oder keine ausreichende Wirkung zeigen und für die wiederholte Behandlungszyklen mit Kortikosteroiden nicht infrage kommen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei CAPS und SJIA sollte die Behandlung von einem spezialisierten, in der Diagnose und Behandlung der relevanten Indikation erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Bei Gichtarthritis sollte der Arzt in der Anwendung von Biologika erfahren sein, und Ilaris sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Nach einer sorgfältigen Einweisung in die korrekte Injektionstechnik können die Patienten oder ihre Betreuungspersonen Ilaris selbst verabreichen, sofern der Arzt dies für angebracht hält und gegebenenfalls eine medizinische Nachsorge erfolgt (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

CAPS: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis von Ilaris bei CAPS-Patienten beträgt:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 4 Jahre:

- 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg
- 2 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg und ≤ 40 kg
- 4 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 7,5 kg und < 15 kg

Kinder von 2 bis < 4 Jahre:

- 4 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 7,5 kg

Diese Dosis wird alle acht Wochen als Einzeldosis in Form einer subkutanen Injektion verabreicht.

Bei Patienten mit einer Anfangsdosis von 150 mg oder 2 mg/kg: Wenn 7 Tage nach Behandlungsbeginn noch kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen (vollständiger Rückgang des Hautausschlags und anderer allgemeiner Entzündungssymptome) erzielt wurde, kann eine zweite Gabe von 150 mg bzw. 2 mg/kg Ilaris in Erwägung gezogen werden. Wurde anschließend ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung erreicht, sollte das intensivierte Dosierungsregime von 300 mg oder 4 mg/kg alle 8 Wochen beibehalten werden. Wenn ein zufriedenstellender Behandlungserfolg nicht innerhalb von 7 Tagen nach dieser erhöhten Dosis erzielt wurde, kann eine dritte Gabe von Ilaris 300 mg oder 4 mg/kg erwogen werden. Wenn anschließend ein vollständiges Ansprechen auf diese Behandlung erreicht wird, sollte auf Basis der individuellen klinischen Einschätzung in Betracht gezogen werden, ob das intensivierte Dosierungsregime von 600 mg oder 8 mg/kg alle 8 Wochen aufrechterhalten wird.

Wenn bei Patienten mit einer Anfangsdosis von 4 mg/kg kein zufriedenstellender Behandlungserfolg innerhalb von 7 Tagen nach

Behandlungsbeginn erzielt wird, kann eine zweite Gabe von Ilaris 4 mg/kg erwogen werden. Wenn anschließend ein vollständiges Ansprechen auf diese Behandlung erreicht wird, sollte auf Basis der individuellen klinischen Einschätzung in Betracht gezogen werden, ob das intensivierte Dosierungsregime von 8 mg/kg alle 8 Wochen aufrechterhalten wird.

Die klinische Erfahrung mit Dosierungsintervallen von weniger als 4 Wochen oder mit Dosen von über 600 mg oder 8 mg/kg ist begrenzt.

Siehe Schema auf Seite 2

SJIA

Die empfohlene Dosis von Ilaris für SJIA-Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 7,5 kg ist 4 mg/kg (bis zum Maximum von 300 mg), verabreicht alle vier Wochen via subkutane Injektion. Bei Patienten ohne eine klinische Besserung sollte eine Fortsetzung der Behandlung mit Ilaris vom behandelnden Arzt überprüft werden.

Gichtarthritis

Zur Behandlung der Hyperurikämie ist eine entsprechende harnsäuresenkende Therapie (urate lowering therapy; ULT) einzuleiten oder zu optimieren. Ilaris sollte als Bedarfstherapie zur Behandlung von Gichtanfällen eingesetzt werden.

Bei Erwachsenen mit Gichtarthritis beträgt die empfohlene Dosis von Ilaris 150 mg und wird während eines Anfalls als Einzeldosis subkutan verabreicht. Zur Erzielung der bestmöglichen Wirkung sollte Ilaris so rasch wie möglich nach Beginn eines Gichtanfalls verabreicht werden.

Patienten, die nicht auf die initiale Behandlung ansprechen, sollten nicht erneut mit Ilaris behandelt werden. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen und eine wiederholte Behandlung benötigen, sollte der zeitliche Abstand bis zur erneuten Verabreichung von Ilaris mindestens 12 Wochen betragen (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche
CAPS

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ilaris bei CAPS-Patienten unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind unter Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, woraus sich jedoch keine Dosisempfehlung ableiten lässt.

SJIA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ilaris bei SJIA-Patienten unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.

Gichtarthritis

Es gibt im Anwendungsgebiet Gichtarthritis keinen relevanten Nutzen von Ilaris bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

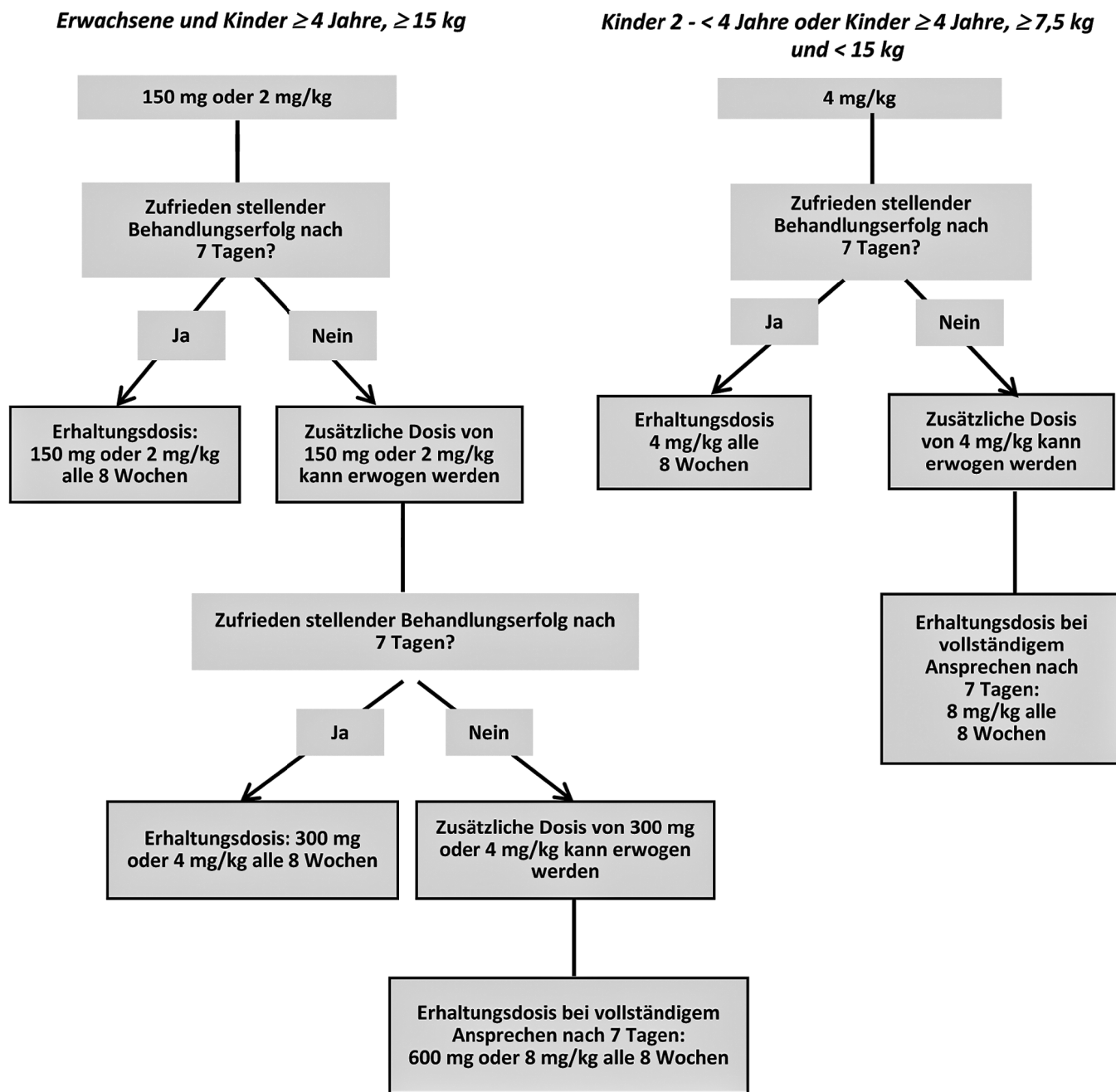
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Ilaris wurde bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.



lich. Allerdings ist die klinische Erfahrung in dieser Patientengruppe begrenzt.

Art der Anwendung

Ilaris wird durch eine subkutane Injektion verabreicht. Hinweise zur Anwendung und Handhabung der rekonstituierten Lösung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Ilaris ist mit einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Infektionen verbunden.

Daher sollten die Patienten während und nach der Behandlung mit Ilaris sorgfältig hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Infektionen überwacht werden. Ärzte sollten Ilaris bei Patienten mit Infektionen, wiederkehrenden Infektionen in der Anamnese oder Grunderkrankungen, die für Infektionen prädisponieren, vorsichtig anwenden.

Behandlung von CAPS und SJIA

Während einer aktiven behandlungsbedürftigen Infektion sollte die Behandlung mit Ilaris nicht eingeleitet oder fortgeführt werden.

Behandlung der Gichtarthritis

Ilaris sollte nicht während einer aktiven Infektion verabreicht werden.

Ilaris sollte nicht gleichzeitig mit Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)-Inhibitoren angewendet werden, da sich dadurch das Risiko für

schwerwiegende Infektionen erhöhen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Es wurde während der Behandlung mit Ilaris über vereinzelte Fälle von ungewöhnlichen oder opportunistischen Infektionen (einschließlich Aspergillose, atypische mykobakterielle Infektionen, Herpes zoster) berichtet. Ein kausaler Zusammenhang dieser Ereignisse mit Ilaris kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei rund 12 % der CAPS-Patienten, die sich in klinischen Studien einem PPD (purified protein derivative)-Hauttest unterzogen haben, ergab sich während der Verlaufskontrollen unter Behandlung mit Ilaris ein positives Testergebnis ohne klinische Hinweise auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion.

Es ist nicht bekannt, ob die Verwendung von Interleukin-1(IL-1)-Inhibitoren, wie Ilaris, das

Risiko der Reaktivierung von Tuberkulose erhöht. Vor Beginn der Therapie müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch latente Tuberkulose-Infektionen untersucht werden. Insbesondere bei erwachsenen Patienten sollte diese Untersuchung eine detaillierte Anamnese beinhalten. Angemessene Screening-Tests (z. B. Tuberkulin-Hauttest, Interferon-Gamma-Release-Test oder Röntgen der Brust) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose während und nach der Behandlung mit Ilaris überwacht werden. Alle Patienten sollten angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome von Tuberkulose (z. B. anhaltender Husten, Gewichtsverlust, subfebrile Temperatur) während der Ilaris-Therapie auftreten. Falls es zu einer Umwandlung des PPD-Testergebnisses von negativ zu positiv kommt, sollten andere Verfahren für einen Test auf Tuberkulose in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Hochrisikopatienten.

Neutropenie und Leukopenie

Neutropenie (absolute Anzahl von neutrophilen Granulozyten [ANC] $< 1,5 \times 10^9/l$) und Leukopenie wurden bei Gabe von Arzneimitteln beobachtet, die IL-1 inhibieren, einschließlich Ilaris. Die Behandlung mit Ilaris sollte bei Patienten mit Neutropenie oder Leukopenie nicht begonnen werden. Es wird empfohlen, die Anzahl an Leukozyten einschließlich neutrophiler Granulozyten vor Behandlungsbeginn und erneut nach 1 bis 2 Monaten zu untersuchen. Im Rahmen von Langzeit- oder wiederholten Therapien wird ebenfalls dazu geraten, während der Behandlung die Anzahl an Leukozyten in periodischen Abständen zu untersuchen. Wenn ein Patient neutropenisch oder leukopenisch wird, sollte die Leukozytenzahl engmaschig überwacht werden, und ein Behandlungsabbruch sollte erwogen werden.

Maligne Erkrankungen

Maligne Erkrankungen wurden bei Patienten gemeldet, die mit Ilaris behandelt wurden. Das Risiko der Entwicklung von malignen Erkrankungen in Zusammenhang mit einer Anti-Interleukin-(IL-)1-Therapie ist unbekannt.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen unter Ilaris-Therapie wurden berichtet. Die Mehrheit dieser Fälle war leicht in ihrer Ausprägung. Während der klinischen Entwicklung von Ilaris bei mehr als 2.300 Patienten wurde über keine anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Reaktionen berichtet. Das Risiko von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, die im Fall injizierbarer Proteine nicht ungewöhnlich sind, lässt sich jedoch nicht ausschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktion

In klinischen Studien wurden Fälle von vorübergehenden und asymptomatischen Erhöhungen der Serumtransaminasen oder des Bilirubins berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Impfungen

Es gibt keine Daten zum Risiko einer sekundären Übertragung einer Infektion mit (abgeschwächten) Lebendimpfstoffen bei Pa-

tienten, die Ilaris erhielten. Daher sollten während der Behandlung mit Ilaris keine Lebendimpfstoffe angewendet werden, sofern der Nutzen die Risiken nicht klar überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Vor Beginn einer Ilaris-Therapie wird empfohlen, dass Erwachsene, Kinder und Jugendliche alle Impfungen, einschließlich Pneumokokken-Impfung und Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff, erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Mutation des NLRP3-Gens bei CAPS-Patienten

Die klinische Erfahrung bei CAPS-Patienten ohne bestätigte Mutation des NLRP3-Gens ist begrenzt.

Makrophagenaktivierungssyndrom bei SJIA-Patienten

Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist ein bekanntes, lebensbedrohliches Krankheitsbild, das bei Patienten mit rheumatischen Leiden, insbesondere SJIA, entstehen kann. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so früh wie möglich begonnen werden. Ärzte sollten gegenüber Infektions-Symptomen oder der Verschlechterung von SJIA aufmerksam sein, da diese bekannte Auslöser für MAS sind. Aufgrund der Erfahrung aus klinischen Studien scheint Ilaris die Inzidenz von MAS bei SJIA-Patienten nicht zu erhöhen, eine definitive Schlussfolgerung ist jedoch nicht möglich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit Ilaris und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Während der Anwendung eines anderen IL-1-Blockers in Kombination mit TNF-Inhibitoren wurde über ein erhöhtes Auftreten schwerwiegender Infektionen berichtet. Eine Gabe von Ilaris zusammen mit TNF-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da das Risiko schwerwiegender Infektionen ansteigen könnte.

Die Expression von hepatischen CYP450-Enzymen kann durch chronische Entzündung stimulierende Zytokine, z. B. Interleukin-1 beta (IL-1 beta), supprimiert werden. Folglich kann die CYP450-Expression gesteigert werden, wenn eine Therapie mit einem potenten Zytokin-Hemmer wie Canakinumab eingeleitet wird. Dies ist klinisch relevant bei CYP450-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite, bei denen die Dosierung individuell angepasst wird. Zur Einleitung der Canakinumab-Therapie bei Patienten, die mit einem solchen Arzneimittel behandelt werden, sollte eine therapeutische Überwachung der Wirksamkeit oder der Konzentration des Wirkstoffs durchgeführt werden, und die individuelle Dosis des Arzneimittels sollte nach Notwendigkeit angepasst werden.

Zur Wirkung eines Lebendimpfstoffs bzw. zur sekundären Übertragung einer Infektion durch Lebendimpfstoffe bei Patienten unter Behandlung mit Ilaris liegen keine Daten vor. Daher sollten während der Behandlung mit Ilaris keine Lebendimpfstoffe verabreicht

werden, sofern der Nutzen die Risiken nicht klar überwiegt. Falls eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nach dem Beginn der Behandlung mit Ilaris indiziert ist, wird empfohlen, mindestens 3 Monate nach der letzten und vor der nächsten Ilaris-Injektion abzuwarten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Ergebnisse einer Studie an gesunden erwachsenen Probanden haben gezeigt, dass eine Einzeldosis Ilaris 300 mg nach einer Influenzaimpfung oder einer Impfung mit glykosyliertem Protein eines Meningokokken-Impfstoffs die Induktion und Persistenz der Antikörperreaktion nicht beeinflusst.

Die Ergebnisse einer 56-wöchigen offenen Studie an CAPS-Patienten im Alter von 4 Jahren oder jünger haben gezeigt, dass alle Patienten, die eine Impfung mit einem für die Standardtherapie bei Kindern eingesetzten Nicht-Lebendimpfstoff erhielten, schützende Antikörperspiegel entwickelten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen sollten während der Behandlung mit Ilaris und für bis zu 3 Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmethoden einsetzen.

Schwangerschaft

Die Datenlage zur Anwendung von Canakinumab bei Schwangeren ist begrenzt. Tierexperimentelle Studien lassen im Hinblick auf Reproduktionstoxizität nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen schließen (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Fetus/die Mutter ist nicht bekannt. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden möchten, sollten daher nur nach einer gründlichen Nutzen-Risiko-Abwägung mit Ilaris behandelt werden.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Canakinumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, während der Behandlung mit Ilaris zu stillen, sollte daher erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass ein muriner Anti-Murin-II-1-beta-Antikörper keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung von gesäugten Mäusejungtieren besaß und dass der Antikörper auf diese übertragen wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es wurden keine formalen Studien zur potenziellen Wirkung von Canakinumab auf die menschliche Fruchtbarkeit durchgeführt. Canakinumab zeigte bei Krallenaffen (*C. jacchus*) keine Wirkung auf Parameter der männlichen Fruchtbarkeit. Ein muriner Anti-Murin-II-1-beta-Antikörper besaß keine unerwünschten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit männlicher oder weiblicher Mäuse (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ilaris hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Eine Behandlung mit Ilaris kann Schwindel/Vertigo oder Asthenie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die unter der Behandlung mit Ilaris an solchen Symptomen leiden, sollten abwarten, bis sich diese Beschwerden vollständig legen, bevor sie motorisierte Verkehrsmittel fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In interventionellen Studien an Patienten mit CAPS, SJIA, Gichtarthritis oder anderen IL-1 beta vermittelten Erkrankungen bzw. gesunden Freiwilligen wurden über 2.300 Personen einschließlich ca. 250 Kindern (im Alter von 2 bis 17 Jahren) mit Ilaris behandelt. Es wurden schwerwiegende Infektionen beobachtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Infektionen hauptsächlich der oberen Atemwege. Die Mehrzahl der Ereignisse war von milder bis moderater Ausprägung. Bei längerfristiger Behandlung wurde kein Einfluss auf die Art oder Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Hypersensitivitätsreaktionen wurden bei Patienten berichtet, die mit Ilaris behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Opportunistische Infektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit Ilaris behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

CAPS

Insgesamt wurden 211 erwachsene und pädiatrische CAPS-Patienten (darunter Patienten mit FCAS/FCU, MWS und NOMID/CINCA) in klinischen Studien mit Ilaris behandelt. Die Sicherheit von Ilaris im Vergleich zu Placebo wurde in einer pivotalen Phase-III-Studie beurteilt, die aus einer 8-wöchigen offenen Phase (Teil I), einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Absetzphase (Teil II) und einer 16-wöchigen offenen Phase mit Ilaris (Teil III) bestand. Alle Patienten erhielten 150 mg Ilaris subkutan bzw. 2 mg/kg, falls das Körpergewicht bei ≥ 15 kg und ≤ 40 kg lag.

SJIA

Insgesamt haben 201 SJIA-Patienten von 2 bis < 20 Jahren Ilaris in klinischen Studien erhalten. Die Sicherheit von Ilaris im Vergleich zu Placebo wurde in zwei pivotalen Phase-III-Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Gichtarthritis

In randomisierten, doppelblinden und aktiv kontrollierten klinischen Studien mit einer Studiendauer von bis zu 24 Wochen wurden über 700 Patienten mit Gichtarthritis mit Ilaris in einer Dosierung von 10 mg bis 300 mg behandelt. Mehr als 250 Patienten wurden in Phase-II- und -III-Studien mit der empfohlenen Dosis von 150 mg behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Tabellierte Auflistung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden gemäß des MedDRA-Organklassen-

systems aufgeführt. Innerhalb jedes Organklassensystems sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemäß Häufigkeitskategorie beginnend mit den Häufigsten aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien werden nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Langzeitdaten und abnorme Laborwerte bei CAPS-Patienten

Während der klinischen Studien mit Ilaris bei CAPS-Patienten waren die mittleren Werte für Hämoglobin erhöht und für Leukozyten, neutrophile Granulozyten sowie Thrombozyten erniedrigt.

Erhöhungen der Transaminasen wurden bei CAPS-Patienten selten beobachtet.

Bei CAPS-Patienten wurden unter Ilaris asymptomatische, leichte Erhöhungen des Serumbilirubins ohne gleichzeitige Erhöhung der Transaminasen beobachtet.

Tabelle 1 Tabellierte Auflistung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei CAPS, SJIA und Gichtarthritis

MedDRA-Organklassensystem	CAPS	SJIA	Gichtarthritis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Sehr häufig	Nasopharyngitis	Pneumonie Gastroenteritis Harnwegsinfektion Virusinfektion Sinusitis Rhinitis Pharyngitis Tonsillitis Nasopharyngitis Infektion der oberen Atemwege	Pneumonie Bronchitis Gastroenteritis Harnwegsinfektion Influenza Cellulitis Sinusitis Mittelohrentzündung Pharyngitis Nasopharyngitis Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Harnwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege Virusinfektion		
Erkrankungen des Nervensystems			
Häufig	Schwindel/Vertigo		Schwindel/Vertigo
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Sehr häufig		Oberbauchbeschwerden	
Gelegentlich			Gastroösophageale Refluxkrankheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle	Reaktion an der Injektionsstelle	
Häufig			Reaktion an der Injektionsstelle
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Sehr häufig		Gelenkschmerzen	
Häufig		Schmerzen der Skelettmuskulatur	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Häufig			Erschöpfung/Asthenie
Untersuchungen			
Sehr häufig		Verminderte renale Kreatininclearance* Proteinurie# Leukopenie	
Häufig		Neutropenie	
* basierend auf einer Schätzung der Kreatininclearance, die meisten Fälle waren vorübergehend			
# In den meisten Fällen wurde mit Teststreifen ein positives Ergebnis (Spuren von Protein im Urin bis 1+) gezeigt, welches vorübergehend war.			

In den offenen Langzeitstudien mit Dosissteigerung wurden Ereignisse von Infektionen (Gastroenteritis, Atemwegsinfektion und Infektion der oberen Atemwege), Erbrechen und Schwindel bei Patientengruppen mit der Dosis von 600 mg oder 8 mg/kg häufiger berichtet als bei Patientengruppen mit anderen Dosierungen.

Abnorme Laborwerte bei SJIA-Patienten Hämatologie

Insgesamt wurde im SJIA-Programm bei 33 Patienten (16,5 %) eine vorübergehend verringerte Leukozytenzahl von $\leq 0,8 \times$ unterer Normwert (UNW) berichtet.

Insgesamt wurden im SJIA-Programm bei 12 Patienten (6,0 %) über vorübergehende Abnahmen der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) auf weniger als $1 \times 10^9/l$ berichtet.

Insgesamt wurden im SJIA-Programm vorübergehende Abnahmen der Werte von Blutplättchen ($< UNW$) bei 19 Patienten (9,5 %) beobachtet.

ALT/AST

Insgesamt wurde im SJIA-Programm bei 19 Patienten (9,5 %) über hohe ALT und/oder AST $> 3 \times$ oberer Normwert (ONW) berichtet.

Abnorme Laborwerte bei Patienten mit Gichtarthritis Hämatologie

Eine Verminderung der Leukozytenzahl auf $\leq 0,8 \times$ unterer Normalwert (UNW) wurde bei 6,7 % der mit Ilaris behandelten Patienten im Vergleich zu 1,4 % der mit Triamcinolonacetonid behandelten Patienten gemeldet. Eine Verminderung der absoluten Anzahl von neutrophilen Granulozyten (ANC) auf weniger als $1 \times 10^9/l$ wurde in den Vergleichsstudien bei 2 % der Patienten berichtet. Einzelfälle mit ANC-Werten von $< 0,5 \times 10^9/l$ wurden ebenfalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Leichte ($< UNW$ und $> 75 \times 10^9/l$) und vorübergehende Verminderungen der Thrombozytenzahl wurden in den aktiv kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit Gichtarthritis unter Ilaris häufiger (12,7 %) beobachtet als unter dem Vergleichspräparat (7,7 %).

Harnsäure

In Vergleichsstudien bei Patienten mit Gichtarthritis wurden nach Behandlung mit Ilaris Anstiege des Harnsäurespiegels (0,7 mg/dl nach 12 Wochen und 0,5 mg/dl nach 24 Wochen) beobachtet. In einer anderen Studie wurden bei Patienten, die eine ULT begannen, keine Anstiege der Harnsäure beobachtet. In klinischen Studien bei Nicht-Gichtarthritis-Populationen wurde kein Harnsäureanstieg beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

ALT/AST

Anstiege der Mittel- bzw. Medianwerte der Alanin-Aminotransferase (ALT) von 3,0 U/l bzw. 2,0 U/l oder der Aspartat-Aminotransferase (AST) von 2,7 U/l bzw. 2,0 U/l gegenüber dem Ausgangswert bei Studienbeginn wurden am Ende der Studie in den mit Ilaris behandelten Gruppen gegenüber der/den mit Triamcinolonacetonid behandelten Gruppe/n beobachtet; die Häufigkeit klinisch relevanter Veränderungen ($\geq 3 \times$ oberer Normalwert; ONW) war jedoch bei Pa-

tienten unter Triamcinolonacetonid (2,5 % sowohl bei der AST als auch bei der ALT) im Vergleich zu Patienten unter Ilaris größer (1,6 % bei der ALT und 0,8 % bei der AST).

Triglyzeride

In den aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit Gichtarthritis stiegen die Triglyzeride in der Gruppe der mit Ilaris behandelten Patienten im Mittel um 33,5 mg/dl an, während unter Triamcinolonacetonid eine mäßige Abnahme um $-3,1$ mg/dl auftrat. Die Häufigkeit von Triglyzeriderhöhungen von $> 5 \times$ oberer Normwert (ONW) betrug 2,4 % unter Ilaris und 0,7 % unter Triamcinolonacetonid. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

In den klinischen Studien wurden 80 pädiatrische CAPS-Patienten (2–17 Jahre) eingeschlossen. Insgesamt gab es keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit von Ilaris bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zur gesamten CAPS-Population (bestehend aus erwachsenen und pädiatrischen Patienten, $N = 211$), einschließlich der allgemeinen Häufigkeit und Intensität von infektiösen Episoden. Infektionen der oberen Atemwege waren die am häufigsten berichteten infektiösen Ereignisse.

Zusätzlich wurden 6 pädiatrische Patienten im Alter von unter 2 Jahren in einer kleinen offenen klinischen Studie untersucht. Das Sicherheitsprofil von Ilaris erschien vergleichbar mit dem von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.

Ältere Patienten

Hinsichtlich des Sicherheitsprofils bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren wurde kein wesentlicher Unterschied beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die berichtete Erfahrung bezüglich Überdosierung ist eingeschränkt. In frühen klinischen Studien wurden Patienten und gesunde Probanden mit intravenösen oder subkutanen Dosierungen bis zu 10 mg/kg ohne Hinweise auf akute Toxizität behandelt.

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von unerwünschten Reaktionen zu überwachen und unmittelbar eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC08

Wirkmechanismus

Canakinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Anti-Human-Interleukin-1-beta-(IL-1-beta-)Antikörper des IgG1/ κ -Isotypen. Canakinumab bindet mit hoher Affinität spezifisch an humanes IL-1 beta und neutralisiert die biologische Aktivität von humanem IL-1 beta, indem es dessen Interaktion mit IL-1-Rezeptoren unterbindet, wodurch die durch IL-1 beta induzierte Genaktivierung und Bildung von Entzündungsmediatoren verhindert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

CAPS

In klinischen Studien sprachen CAPS-Patienten mit unkontrollierter Überproduktion von IL-1 beta rasch auf eine Therapie mit Canakinumab an, d.h. Laborparameter, wie z. B. hohe Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) und von Serum-Amyloid A (SAA), hohe Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen sowie die Leukozytose, normalisierten sich schnell.

SJIA

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis ist eine schwerwiegende autoinflammatorische Erkrankung, die durch die angeborene Immunität mittels proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-1 beta, vermittelt wird.

Gemeinsame Merkmale der SJIA beinhalten Fieber, Hautausschlag, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Polyserositis und Arthritis. Die Behandlung mit Canakinumab resultierte in einer schnellen und anhaltenden Verbesserung sowohl der artikulären als auch der systemischen Merkmale der SJIA mit einer signifikanten Reduktion der Anzahl entzündeter Gelenke, sofortigem Verschwinden des Fiebers und Reduktion der Akutphaseproteine bei der Mehrzahl der Patienten (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit).

Gichtarthritis

Ein Gichtanfall wird durch Uratkristalle (Mononatriumurat-Monohydrat) in den Gelenken und dem umgebenden Gewebe verursacht. Diese verursachen residente Makrophagen dazu, IL-1 beta über den „NALP3 Inflammasom“ Komplex herzustellen. Die Aktivierung von Makrophagen und die gleichzeitige Über-Produktion von IL-1 beta bewirken eine akute schmerzhaft Entzündungsreaktion. Andere Aktivatoren des angeborenen Immunsystems, wie beispielsweise endogene Agonisten Toll-ähnlicher Rezeptoren, können zur transkriptionellen Aktivierung des IL-1-beta-Gens beitragen und einen Gichtanfall auslösen. Nach Behandlung mit Canakinumab kommt es rasch zum Absinken der Entzündungsmarker CRP oder SAA und zum Abklingen der Anzeichen einer akuten Entzündung (z.B. Schmerz, Schwellung, Rötung) im betroffenen Gelenk.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit CAPS

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ilaris wurden bei Patienten mit verschiedenen Schweregraden der Erkrankung und unterschiedlichen CAPS-Phänotypen (einschließlich FCAS/FCU, MWS und NOMID/CINCA) belegt. Es wurden nur Patienten mit bestätigter NLRP3-Mutation in die pivotale Studie eingeschlossen.

In der Studie der Phase I/II zeigte Ilaris einen raschen Wirkungseintritt, wobei es innerhalb von einem Tag nach der Anwendung zu einem vollständigen Abklingen bzw. zu einer klinisch signifikanten Besserung der Symptome kam. Laborparameter, wie hohes CRP und SAA, hohe Neutrophilen- und Thrombozyten Spiegel, normalisierten sich schnell innerhalb von wenigen Tagen nach der Injektion von Ilaris.

Bei der Pivotalstudie handelte es sich um eine 48-wöchige multizentrische Studie in drei Teilen, d. h. einer 8-wöchigen offenen Phase (Teil I), einer 24-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase (Teil II) sowie einer anschließenden 16-wöchigen offenen Phase (Teil III). Das Ziel der Studie bestand in einer Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ilaris (150 mg bzw. 2 mg/kg alle 8 Wochen) bei Patienten mit CAPS.

- Teil I: Ein vollständiges klinisches und Biomarker-Ansprechen auf Ilaris (definiert als Kombination aus globaler ärztlicher Beurteilung der autoinflammatorischen Erkrankung und der Hauterkrankung \leq minimal und CRP- oder SAA-Werten < 10 mg/Liter) wurde bei 97 % der Patienten beobachtet und stellte sich innerhalb von 7 Tagen nach Einleiten der Behandlung ein. Signifikante Besserungen wurden bei der ärztlichen klinischen Beurteilung der autoinflammatorischen Krankheitsaktivität verzeichnet: globale Beurteilung der autoinflammatorischen Krankheitsaktivität, Beurteilung der Hauterkrankung (urtikarieller Hautausschlag), Arthralgie, Myalgie, Kopfschmerzen/Migräne, Konjunktivitis, Abgeschlagenheit/Malaise, Beurteilung von anderen zugehörigen Symptomen sowie Beurteilung der Symptome durch die Patienten.
- Teil II: In der Absetzphase der Pivotalstudie bestand der primäre Endpunkt definitionsgemäß im Anteil von Patienten mit einem Rückfall/Schub: Kein einziger (0 %) der per Randomisierung einer Behandlung mit Ilaris zugeteilten Patienten erlitt einen Schub, verglichen mit 81 % der Patienten unter Placebo.
- Teil III: Bei Patienten, die in Teil II einer Behandlung mit Placebo zugeteilt worden waren und einen Schub erlitten hatten, konnte nach Eintritt in die offene Fortsetzungsphase mit Ilaris ein klinisches und serologisches Ansprechen erreicht und aufrecht erhalten werden.

Siehe Tabelle 2

Es wurden zwei offene, unkontrollierte Phase-III-Langzeitstudien durchgeführt. Eine war eine Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Canakinumab bei CAPS-Patienten. Die gesamte Behand-

Tabelle 2 Tabellarische Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten aus der Phase-III-Studie, pivotale, placebokontrollierte Absetzphase (Teil II)

Phase-III-Studie, pivotale, placebokontrollierte Absetzphase (Teil II)			
	Ilaris N = 15 n (%)	Placebo N = 16 n (%)	P-Wert
Primärer Endpunkt (Schub) Anteil von Patienten mit Schub in Teil II	0 (0 %)	13 (81 %)	$< 0,001$
Entzündungsmarker* C-reaktives Protein, mg/l Serum-Amyloid A, mg/l	1,10 (0,40) 2,27 (–0,20)	19,93 (10,50) 71,09 (14,35)	$< 0,001$ 0,002

* mittlere (mediane) Veränderung gegenüber Beginn von Teil II

lungsdauer reichte von 6 Monaten bis 2 Jahren. Die andere war eine offene Studie mit Canakinumab zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit bei japanischen CAPS-Patienten über 24 Wochen mit einer Erweiterungsphase von bis zu 48 Wochen. Das primäre Ziel war, den Anteil der Patienten ohne Rückfall in Woche 24 zu ermitteln, einschließlich derjenigen Patienten mit einer erhöhten Dosis.

In der gepoolten Analyse zur Wirksamkeit der beiden Studien erreichten 65,6 % der Canakinumab-naïven Patienten ein vollständiges Ansprechen bei 150 mg oder 2 mg/kg. Über alle Dosisgruppen hinweg erreichten 85,2 % aller Patienten ein vollständiges Ansprechen. Von den mit 600 mg oder 8 mg/kg (oder sogar höher) behandelten Patienten erreichten 43,8 % ein vollständiges Ansprechen. Weniger Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren erreichten ein vollständiges Ansprechen (57,1 %) als ältere pädiatrische und erwachsene Patienten. Von denjenigen Patienten mit einem vollständigen Ansprechen hatten 89,3 % der Patienten ein dauerhaftes Ansprechen ohne Rückfall.

Erfahrungen bei einzelnen Patienten, die eine vollständige Remission nach Dosissteigerung auf 600 mg (8 mg/kg) alle 8 Wochen erreicht hatten, legen nahe, dass eine höhere Dosis vorteilhaft sein kann bei Patienten, die kein vollständiges Ansprechen erreichen oder kein vollständiges Ansprechen mit der empfohlenen Dosierung (150 mg oder 2 mg/kg für Patienten ≥ 15 kg und ≤ 40 kg) beibehalten. Eine erhöhte Dosis wurde häufiger bei Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren und bei Patienten mit NOMID/CINCA Symptomen verabreicht, verglichen mit FCAS oder MWS.

Kinder und Jugendliche

An den CAPS-Studien mit Ilaris nahmen insgesamt 80 pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren teil (etwa die Hälfte wurde auf mg/kg-Basis behandelt). Insgesamt gab es keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des Wirksamkeits-, Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Ilaris bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zur gesamten CAPS-Population. Die Mehrheit der pädiatrischen Patienten erreichten Verbesserungen der klinischen Symptome und objektiven Entzündungsmarker (z. B. SAA und CRP).

Eine 56-wöchige offene Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ilaris bei pädiatrischen CAPS-Patienten ≤ 4 Jahren zu

untersuchen. Siebzehn Patienten (darunter 6 Patienten im Alter von unter 2 Jahren) wurden untersucht und eine gewichtsbasierte Anfangsdosis von 2–8 mg/kg verwendet. Zusätzlich wurde in dieser Studie der Effekt von Canakinumab auf die Bildung von Antikörpern auf Standardimpfstoffe für Kinder untersucht. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten im Alter von unter 2 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von 2 Jahren und älter. Alle Patienten, die eine Impfung mit einem für die Standardtherapie bei Kindern eingesetzten Nicht-Lebendimpfstoff erhielten (N = 7), entwickelten schützende Antikörperspiegel.

SJIA

Die Wirksamkeit von Ilaris in der Behandlung der aktiven SJIA wurde in zwei pivotalen Studien (G2305 und G2301) untersucht. Die eingeschlossenen Patienten waren im Alter von 2 bis < 20 Jahren (mittleres Alter von 8,5 Jahren und mittlere Krankheitsdauer von 3,5 Jahren vor Behandlungsbeginn) und hatten eine aktive Erkrankung (definiert als ≥ 2 Gelenke mit aktiver Arthritis, Fieber und erhöhte CRP-Werte).

Studie G2305

Die Studie G2305 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 4-wöchige Studie, in der die Kurzzeit-Wirksamkeit von Ilaris bei 84 randomisierten Patienten, die eine Einzeldosis von 4 mg/kg (bis zu 300 mg) Ilaris oder Placebo erhielten, untersucht wurde. Das primäre Ziel war die Erfassung des Anteils von Patienten, die an Tag 15 mindestens eine 30%ige Verbesserung gemäß des Ansprechkriteriums des pädiatrischen American College of Rheumatology (ACR), das um die Abwesenheit von Fieber angepasst wurde, erreichten. Die Behandlung mit Ilaris verbesserte alle pädiatrischen ACR-Ansprechwerte im Vergleich zu Placebo an den Tagen 15 und 29 (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7

Die Ergebnisse für die Endpunkte des adaptierten pädiatrischen ACR, das systemische und arthritische Messgrößen beinhaltete, waren konsistent mit den gesamten ACR-Ansprechergebnissen. An Tag 15 war die mediane Veränderung der Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis und begrenztem Bewegungsumfang gegenüber Studienbeginn –67 % bzw. –73 % mit Ilaris (N = 43) im Vergleich zu der medianen Veränderung von 0 % bzw. 0 % mit Placebo (N = 41). Die mittlere Veränderung in der Beurteilung des Schmerzes durch den Patienten (0–100 mm

Tabelle 3 Pädiatrische ACR Ansprechwerte und Krankheitsstatus an den Tagen 15 und 29

	Tag 15		Tag 29	
	Ilaris N = 43	Placebo N = 41	Ilaris N = 43	Placebo N = 41
ACR30	84 %	10 %	81 %	10 %
ACR50	67 %	5 %	79 %	5 %
ACR70	61 %	2 %	67 %	2 %
ACR90	42 %	0 %	47 %	2 %
ACR100	33 %	0 %	33 %	2 %
Inaktive Krankheit	33 %	0 %	30 %	0 %
Der Behandlungsunterschied bei allen ACR-Punkten war signifikant ($p \leq 0,0001$)				

Tabelle 4 Wirksamkeit in der Gesamtstudienpopulation und in einer Untergruppe von Patienten, die derzeit mit ULT behandelt werden und weder NSAR noch Colchizin verwenden können.

Wirksamkeitsendpunkt	Gesamtpopulation der Studie; N = 454	Keine Anwendung von NSAR und Colchizin möglich; ULT wurde verwendet N = 62
Behandlung von Gichtanfällen, gemessen mittels Schmerzintensität (VAS) nach 72 h		
Least Squares Mean geschätzter Unterschied gegenüber Triamcinolonacetonid KI p-Wert, einseitig	-10,7 (-15,4; -6,0) $p < 0,0001^*$	-3,8 (-16,7; 9,1) $p = 0,2798$
Risikoreduktion von nachfolgenden Gichtanfällen, gemessen mittels Zeit zum ersten neuen Anfall (24 Wochen)		
Hazard Ratio gegenüber Triamcinolonacetonid KI p-Wert, einseitig	0,44 (0,32; 0,60) $p < 0,0001^*$	0,71 (0,29; 1,77) $p = 0,2337$

* bezeichnet signifikanten p-Wert $\leq 0,025$

visuelle Analogskala) an Tag 15 betrug 50,0 mm mit Ilaris (N = 43) im Vergleich zu +4,5 mm mit Placebo (N = 25). Die mittlere Veränderung in der Beurteilung des Schmerzes bei Ilaris-behandelten Patienten war am Tag 29 konsistent.

Studie G2301

Die Studie G2301 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Entzugsstudie zu der Prävention von Attacken durch Ilaris. Die Studie bestand aus zwei Teilen mit zwei unabhängigen primären Endpunkten (erfolgreiche Steroidreduktion und Zeit bis zur Attacke). An Teil I (unverblindet) nahmen 177 Patienten teil und erhielten 4 mg/kg (bis zu 300 mg) Ilaris, welches alle 4 Wochen für bis zu 32 Wochen verabreicht wurde. Patienten im Teil II (doppelblind) erhielten entweder Ilaris 4 mg/kg oder Placebo alle 4 Wochen bis zum Auftreten von 37 Attacken.

Kortikosteroid-Dosisreduktion

Von insgesamt 128 Patienten, die in Teil I eintraten und Kortikosteroide nahmen, versuchten 92 die Kortikosteroid-Dosis zu reduzieren. Siebenundfünfzig (62 %) der 92 Patienten, die versuchten zu reduzieren, waren in der Lage ihre Kortikosteroid-Dosis erfolgreich zu reduzieren und 42 (46 %) setzten Kortikosteroide ab.

Zeit bis zur Attacke

Patienten, die in Teil II Ilaris nahmen, hatten ein um 64 % reduziertes Risiko einer Attacke im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Hazard

Ratio von 0,36; 95 % KI: 0,17 bis 0,75; $p = 0,0032$). Dreiundsechzig der 100 Patienten, die in Teil II eintraten, ob Placebo oder Canakinumab zugeordnet, hatten keine Attacke während der Beobachtungszeit (bis zu einem Maximum von 80 Wochen).

Gesundheitsbezogene und Lebensqualität-Ergebnisse in den Studien G2305 und G2301

Die Behandlung mit Ilaris resultierte in klinisch relevanten Verbesserungen der physikalischen Funktion und Lebensqualität der Patienten. In der Studie G2305 zeigte sich der Childhood Health Assessment Questionnaire eine mittlere Verbesserung von 0,69 bei Ilaris vs. Placebo (Least Square Means; $p = 0,0012$), was dem 3,6-Fachen des klinisch wichtigen Mindestunterschiedes von 0,19 entspricht. Die mittlere Verbesserung von Studienbeginn zum Ende von Teil I der Studie G2301 betrug 0,88 (79 %). In der Studie G2305 wurden statistisch signifikante Verbesserungen für Ilaris gegenüber Placebo in den Child Health Questionnaire-PF50-Auswertungen festgestellt (physikalisch $p = 0,0012$; psychosoziales Wohlbefinden $p = 0,0017$).

Gepoolte Wirksamkeitsanalyse

Die Daten der Ilaris-Behandlung der ersten 12 Wochen in den Studien G2305, G2301 und in der Extensionsstudie wurden zusammengefasst, um die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit zu beurteilen. Diese Daten zeigten eine ähnliche Verbesserung von Stu-

dienbeginn bis Woche 12 in dem angepassten pädiatrischen ACR-Ansprechen und seinen Endpunkten wie die placebokontrollierte Studie (G2305). In Woche 12 betrug das angepasste pädiatrische ACR30-, 50-, 70-, 90- und 100-Ansprechen: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % und 30 %; 28 % der Patienten wiesen eine inaktive Erkrankung auf (N = 178).

Die in den Studien G2305 und G2301 beobachtete Wirksamkeit wurde in der laufenden, unverblindeten Langzeit-Extensionsstudie aufrechterhalten (verfügbare Daten von einer im Median 49-wöchigen Nachbeobachtung). In dieser Studie reduzierten 25 Patienten, die ein starkes ACR-Ansprechen für mindestens 5 Monate aufwiesen, ihre Ilaris-Dosis auf 2 mg/kg alle 4 Wochen und hielten ein pädiatrisches ACR100-Ansprechen während der gesamten Zeit der reduzierten Dosisgabe (Median 32 Wochen, 8–124 Wochen) aufrecht.

Aus klinischen Studien gibt es, wenn auch limitiert, Hinweise, dass Patienten, die auf Tocilizumab oder Anakinra nicht ansprechen, auf Canakinumab ansprechen können.

Gichtarthritis

Die Wirksamkeit von Ilaris zur Behandlung akuter Gichtanfälle wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit häufigen Gichtanfällen (≥ 3 Anfälle in den vorangegangenen 12 Monaten), die keine NSAR oder Colchizin anwenden können (aufgrund von Gegenanzeigen, Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit), nachgewiesen. Die Studiendauer betrug 12 Wochen, gefolgt von einer 12-wöchigen doppelblinden Verlängerungsphase. Zu Studienbeginn und danach bei Auftreten eines neuen Anfalls erhielten insgesamt 225 Patienten 150 mg Ilaris subkutan und 229 Patienten erhielten 40 mg Triamcinolonacetonid (TA) intramuskulär. Die mittlere Anzahl der Gichtanfälle in den letzten 12 Monaten betrug 6,5. Über 85 % der Patienten hatten eine Komorbidität, einschließlich Bluthochdruck (60 %), Diabetes (15 %), ischämischer Herzkrankheit (12 %) und chronischer Nierenerkrankung mit Stadium ≥ 3 (25 %). Für etwa ein Drittel der eingeschlossenen Patienten (76 in der Ilaris Gruppe [33,8 %] und 84 in der Triamcinolonacetonid Gruppe [36,7 %]) wurde dokumentiert, dass sie weder NSAR noch Colchizin verwenden können (Unverträglichkeit, Kontraindikation oder mangelndes Ansprechen). Die gleichzeitige Behandlung mit ULTs wurde von 42 % der Patienten beim Studieneinschluss angegeben.

Die ko-primären Endpunkte waren: (i) Schmerzintensität der Gichtarthritis (visuelle Analogskala, VAS) 72 Stunden nach Verabreichung und (ii) Zeit bis zum ersten neuen Gichtanfall.

In der Gesamtstudienpopulation war die Schmerzintensität unter Ilaris 150 mg gegenüber Triamcinolonacetonid nach 72 Stunden signifikant niedriger. Ilaris reduzierte auch das Risiko von weiteren Anfällen (siehe Tabelle 4).

Die Ergebnisse der Wirksamkeit in einer Untergruppe von Patienten, die weder NSAR noch Colchizin anwenden konnten und die

Ilaris® 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Novartis Pharma

ULT bekamen, auf ULT nicht angesprochen oder eine Kontraindikation hatten (N = 101), deckten sich mit jenen der Gesamtpopulation der Studie mit einem statistisch signifikanten Unterschied verglichen mit Triamcinolonacetonid bei der Schmerzintensität nach 72 Stunden (–10,2 mm, $p = 0,0208$) und bei der Reduktion des Risikos für weitere Anfälle (Hazard Ratio 0,39, $p = 0,0047$ nach 24 Wochen).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in einer stringenteren Untergruppe, beschränkt auf aktuelle Anwender von ULT (N = 62), sind in Tabelle 4 auf Seite 7 dargestellt. Die Behandlung mit Ilaris bewirkte eine Reduktion der Schmerzen und verringerte das Risiko von weiteren Anfällen bei Patienten, die ULT bekamen und weder NSAR noch Colchizin verwenden konnten, obwohl der beobachtete Behandlungsunterschied im Vergleich zu Triamcinolonacetonid weniger ausgeprägt war als bei der Gesamtstudienpopulation.

Die Ergebnisse zur Sicherheit zeigten eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen für Canakinumab im Vergleich zu Triamcinolonacetonid, mit 66 % vs. 53 % der Patienten, die über jedwedes unerwünschte Ereignis berichteten, und 20 % vs. 10 % der Patienten, die über eine Infektion als unerwünschte Ereignis in einem Zeitraum von 24 Wochen berichteten.

Ältere Patienten

Insgesamt waren die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ilaris bei älteren Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und bei Patienten im Alter von < 65 Jahren vergleichbar.

Patienten unter harnsäuresenkender Therapie (ULT)

In klinischen Studien erwies sich die Verabreichung von Ilaris bei Patienten unter ULT als sicher. In der Gesamtstudienpopulation zeigten die Patienten unter ULT einen weniger ausgeprägten Behandlungsunterschied im Vergleich zu Patienten ohne ULT, sowohl bei der Schmerzlinderung als auch bei der Risikoreduktion für spätere Gichtanfälle.

Immunogenizität

Antikörper gegen Ilaris wurden bei etwa 1,5 %, 3 % und 2 % der Patienten beobachtet, die wegen CAPS, SJIA und Gichtarthritis mit Ilaris behandelt wurden. Neutralisierende Antikörper wurden nicht festgestellt. Eine offensichtliche Korrelation zwischen der Entstehung von Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde nicht beobachtet.

Dieses Arzneimittel wurde für CAPS unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ilaris eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) und juveniler idiopathischer Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ilaris eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Gichtarthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

CAPS

Resorption

Bei erwachsenen CAPS-Patienten stellten sich ungefähr 7 Tage nach einer einmaligen subkutanen Gabe von 150 mg Spitzenkonzentrationen von Canakinumab im Serum (C_{max}) ein. Die mittlere terminale Halbwertszeit belief sich auf 26 Tage. Mittelwerte für die C_{max} und AUC_{inf} nach subkutaner Verabreichung einer Einzeldosis von 150 mg bei einem typischen erwachsenen CAPS-Patienten (70 kg) betrugen 15,9 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$. Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Canakinumab wurde auf 66 % geschätzt. Die Expositionsparameter (wie z. B. AUC und C_{max}) stiegen innerhalb eines Dosisbereichs von 0,30 bis 10,0 mg/kg bei der Verabreichung als intravenöse Infusion bzw. von 150 bis 600 mg als subkutane Injektion proportional zur Dosis an. Die Werte der prognostizierten Steady-State-Exposition ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,4w}$) nach subkutaner Gabe von 150 mg (beziehungsweise 2 mg/kg) alle 8 Wochen waren etwas höher in der Gewichtsklasse 40–70 kg (6,6 $\mu\text{g/ml}$, 24,3 $\mu\text{g/ml}$, 767 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) im Vergleich zu den Gewichtsklassen < 40 kg (4,0 $\mu\text{g/ml}$, 19,9 $\mu\text{g/ml}$, 566 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) und > 70 kg (4,6 $\mu\text{g/ml}$, 17,8 $\mu\text{g/ml}$, 545 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Das zu erwartende Akkumulationsverhältnis belief sich nach 6-monatiger subkutaner Gabe von 150 mg Canakinumab alle 8 Wochen auf das 1,3-Fache.

Verteilung

Canakinumab bindet an Serum-IL-1-beta. Das Verteilungsvolumen (V_{ss}) von Canakinumab variierte abhängig vom Körpergewicht. Bei einem CAPS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg wurde es auf 6,2 Liter geschätzt.

Elimination

Die apparente Clearance (CL/F) von Canakinumab nimmt mit dem Körpergewicht zu. Sie wurde auf 0,17 l/Tag bei CAPS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg und 0,11 l/Tag bei einem SJIA-Patienten mit einem Körpergewicht von 33 kg geschätzt. Nach Korrektur für das Körpergewicht waren keine klinisch signifikanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Canakinumab zwischen CAPS- und SJIA-Patienten zu beobachten.

Nach wiederholter Anwendung deutete nichts auf eine beschleunigte Clearance oder zeitabhängige Veränderung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Canakinumab hin. Nach Korrektur für das Körpergewicht waren keine geschlechts- oder al-

tersspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede zu beobachten.

SJIA

Die Bioverfügbarkeit bei SJIA-Patienten wurde nicht separat festgestellt. Die apparente Clearance pro kg Körpergewicht (CL/F pro kg) in der SJIA- und CAPS-Population war vergleichbar (0,004 l/Tag pro kg). Das apparente Verteilungsvolumen pro kg (V/F pro kg) betrug 0,14 l/kg.

Nach wiederholter Gabe von 4 mg/kg alle 4 Wochen belief sich das Akkumulationsverhältnis bei SJIA-Patienten auf das 1,6-Fache. Der Steady State wurde nach 110 Tagen erreicht. Der insgesamt vorausberechnete Mittelwert (\pm SD) für $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ und $AUC_{ss,4w}$ war $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ beziehungsweise $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Die AUC_{ss} in jeder Altersgruppe betrug 692, 615, 707 und 742 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ bei 2–3-, 4–5-, 6–11- bzw. 12–19-Jährigen. Nach Gewicht stratifiziert wurde im Vergleich zu der höheren Gewichtsklasse (> 40 kg) für die niedrigere Gewichtsklasse (≤ 40 kg) eine geringere (30–40 %) mittlere Exposition für $C_{min,ss}$ (11,4 vs. 19 $\mu\text{g/ml}$) und AUC_{ss} (594 vs. 880 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) beobachtet.

Patienten mit Gichtarthritis

Die Bioverfügbarkeit bei Patienten mit Gichtarthritis wurde nicht separat untersucht. Die apparente Clearance pro kg Körpergewicht (CL/F pro kg) war zwischen der Gichtarthritis- und CAPS-Population vergleichbar (0,004 l/d/kg). Die mittlere Exposition nach einer subkutanen Einzelgabe von 150 mg (C_{max} : 10,8 $\mu\text{g/ml}$ und AUC_{inf} : 495 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$) war bei einem typischen Gichtarthritis-Patienten (93 kg) niedriger als bei einem typischen 70 kg schweren CAPS-Patienten (15,9 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 708 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$). Dies entspricht dem mit dem Körpergewicht korrelierenden beobachteten Anstieg der CL/F.

Das zu erwartende Akkumulationsverhältnis nach subkutaner Gabe von 150 mg Canakinumab alle 12 Wochen belief sich auf das 1,1-Fache.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 4 Jahren oder älter wurden 2 bis 7 Tage (T_{max}) nach einmaliger subkutaner Gabe von 150 mg bzw. 2 mg/kg Canakinumab Spitzenkonzentrationen von Canakinumab verzeichnet. Die terminale Halbwertszeit bewegte sich in einem Bereich von 22,9 bis 25,7 Tagen, d. h. die pharmakokinetischen Eigenschaften waren ähnlich wie bei Erwachsenen. Basierend auf der Analyse der Populations-Pharmakokinetik-Modellierung war die Pharmakokinetik von Canakinumab bei Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren ähnlich der bei Patienten von 4 Jahren und älter. Es wurde angenommen, dass die subkutane Resorptionsrate mit dem Alter abnimmt, sie war offenbar bei den jüngsten Patienten am größten. Dementsprechend war T_{max} (3,6 Tage) bei jüngeren SJIA-Patienten (2–3 Jahre) kürzer im Vergleich zu älteren SJIA-Patienten (12–19 Jahre; T_{max} 6 Tage). Die Bioverfügbarkeit (AUC_{ss}) war nicht beeinflusst.

Eine zusätzliche pharmakokinetische Analyse ergab, dass die Pharmakokinetik von Canakinumab bei 6 pädiatrischen CAPS-Patienten im Alter von unter 2 Jahren vergleichbar mit der Pharmakokinetik von Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren war. Basierend auf der Analyse der Populations-Pharmakokinetik-Modellierung war die erwartete Exposition nach einer Dosis von 2 mg/kg vergleichbar mit derjenigen der pädiatrischen Altersgruppe bei CAPS. Jedoch war die Exposition bei pädiatrischen Patienten mit einem sehr geringen Körpergewicht (z. B. 10 kg) ca. 40 % geringer als bei erwachsenen Patienten (150 mg Dosis). Dies deckt sich mit den Beobachtungen einer höheren Exposition in den höheren Gewichtsklassen bei CAPS-Patienten.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind in den pädiatrischen CAPS- und SJIA-Populationen ähnlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wurde gegenüber erwachsenen Patienten im Alter von < 65 Jahren keine Veränderung der pharmakokinetischen Parameter auf Basis der Clearance oder des Verteilungsvolumens beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien mit Canakinumab oder einem murinen Anti-Murin-IL-1-beta-Antikörper zur Kreuzreaktivität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Immuntoxizität, Reproduktionstoxizität und juvenilen Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Da Canakinumab bei Krallenaffen (*C. jacchus*) und beim Menschen mit ähnlicher Affinität an IL-1 beta bindet, wurde die Sicherheit von Canakinumab bei Krallenaffen untersucht. Nach zweimal wöchentlicher Anwendung bei Krallenaffen über einen Zeitraum von bis zu 26 Wochen sowie innerhalb einer Studie zur embryofetalen Entwicklungstoxizität an trächtigen Krallenaffen wurden keine Nebenwirkungen von Canakinumab festgestellt. Plasmakonzentrationen, die von den Tieren gut vertragen wurden, waren mindestens 42-fach (C_{max}) und 78-fach (C_{avg}) höher als die Plasmakonzentrationen bei pädiatrischen CAPS-Patienten (Körpergewicht 10 kg), die mit klinischen Dosen von Canakinumab bis zu 8 mg/kg subkutan alle 8 Wochen behandelt wurden. Plasmakonzentrationen, die von den Tieren gut vertragen wurden, waren mindestens 62-fach (C_{max}) und 104-fach (C_{avg}) höher als die Plasmakonzentration bei pädiatrischen SJIA-Patienten, die mit bis zu 4 mg/kg subkutan alle 4 Wochen behandelt wurden. Darüber hinaus wurden in diesen Studien keine Antikörper gegen Canakinumab nachgewiesen. Canakinumab zeigte keine Kreuzreaktivität mit normalem humanem Gewebe.

Mit Canakinumab wurden keine formalen Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Krallenaffen erwies sich Canakinumab bei Applikation während der Organogenese weder als maternaltoxisch noch als embryotoxisch oder teratogen.

In einem vollständigen Set von Studien zur Reproduktionstoxizität und juvenilen Toxizität an Mäusen wurden keine Nebenwirkungen eines murinen Anti-Murin-IL-1-beta-Antikörpers festgestellt. Anti-Murin-IL-1-beta induzierte keine unerwünschten Ereignisse auf das fetale oder neonatale Wachstum, wenn es während der späten Trächtigkeit, der Geburt und der Säugezeit appliziert wurde (siehe Abschnitt 4.6). Die in diesen Studien verwendete hohe Dosis lag über der maximal wirksamen Dosis im Sinne von IL-1-beta-Suppression und Aktivität.

Eine immuntoxikologische Studie an Mäusen mit einem murinen Anti-Murin-IL-1-beta-Antikörper ergab, dass eine Neutralisierung von IL-1 beta bei Mäusen keine Wirkung auf Parameter des Immunsystems besaß und keine Beeinträchtigung der Immunfunktion herbeiführte.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Sucrose

Histidin

Histidinhydrochlorid-Monohydrat

Polysorbat 80

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach der Rekonstitution sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerzeit nach Zubereitung und die Bedingungen vor der Applikation verantwortlich; normalerweise sollen 24 h bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in einer 6-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (beschichtetes Chlorbutylgummi) und Flip-off-Verschluss (Aluminium/Kunststoffscheibe).

Lösungsmittel: 5 ml Wasser für Injektionszwecke in einer 6-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Fluorpolymer-beschichtetes Chlorbutylgummi) und Flip-off-Verschluss (Aluminium/Kunststoffscheibe).

1 Ilaris-Injektions-Kit enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer

Injektionslösung, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, 1 1-ml-Injektionsspritze, 1 Sicherheitskanüle, 2 Durchstechflaschenadapter und 4 Reinigungstupfer.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ilaris 150 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung wird in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch für die individuelle Anwendung geliefert. Verwenden Sie ausschließlich den Inhalt des Ilaris-Injektions-Kits. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial oder die Spritze ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweise für die Rekonstitution

Befestigen Sie den Durchstechflaschenadapter unter aseptischen Bedingungen an der Ilaris- und der Lösungsmitteldurchstechflasche. Injizieren Sie 1,0 ml Luft in die Lösungsmitteldurchstechflasche. Entnehmen Sie dann 1,0 ml Wasser für Injektionszwecke aus der Lösungsmitteldurchstechflasche mit der in dem Kit bereitgestellten Spritze. Rekonstituieren Sie den Inhalt der Ilaris-Durchstechflasche bei Raumtemperatur (typischerweise 15 °C bis 25 °C) durch langsames Injizieren von 1,0 ml Wasser für Injektionszwecke, entnommen aus der Lösungsmitteldurchstechflasche. Die Durchstechflasche in einem Winkel von etwa 45° über einen Zeitraum von rund 1 Minute langsam schwenken und danach 5 Minuten lang stehen lassen. Anschließend die Durchstechflasche sanft zehnmal auf den Kopf und wieder zurück drehen. Die Durchstechflasche etwa 15 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen. Nicht schütteln. Nicht verwenden, wenn die Lösung Partikel enthält.

An die Seite der Durchstechflasche klopfen, um eventuell verbleibende Flüssigkeit vom Stopfen zu entfernen. Die Lösung sollte keine sichtbaren Partikel aufweisen und nicht trübe erscheinen. Die Lösung sollte farblos sein oder eine leicht bräunlich-gelbe Färbung aufweisen. Wenn die Lösung merklich braun verfärbt ist, sollte sie nicht verwendet werden. Wenn die Lösung nach der Rekonstitution nicht sofort verwendet wird, sollte sie bei 2 °C bis 8 °C gelagert und innerhalb von 24 Stunden angewendet werden.

Hinweise für die Verabreichung

Je nach anzuwendender Dosis (0,2 ml bis 1,0 ml) das erforderliche Volumen vorsichtig entnehmen und mit der Sicherheitskanüle aus dem Kit subkutan injizieren.

Die folgenden Injektionsstellen sind geeignet: Oberschenkel, Bauch, Oberarm oder Gesäß. Verwenden Sie bei jeder Injektion jeweils eine andere Injektionsstelle, um Schmerzen zu vermeiden. Geschädigte Haut oder Areale, die verletzt sind oder Ausschlag aufweisen, sollten vermieden werden. Eine Injektion in Narbengewebe ist zu vermeiden, da es zu einer unzureichenden Exposition gegenüber Ilaris kommen könnte.

Entsorgung

Das verbleibende Volumen sollte unmittelbar nach der Injektion verworfen werden.

Patienten oder ihr Pflegepersonal sollen auf ein angemessenes Verfahren zur Entsorgung der Durchstechflaschen, Spritzen und Kanülen entsprechend der lokalen Anforderungen hingewiesen werden.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/09/564/003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

23. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

26. Oktober 2014

10. Stand der Information

November 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

13. Weitere Informationen

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert werden.



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt