

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paris 150 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg canakinumab\*.

Μετά την ανασύσταση κάθε ml διαλύματος περιέχει 150 mg canakinumab.

\* ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα Sp2/0 μυελώματος ποντικού μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκή.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Σύνδρομο περιοδικού πυρετού

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων συνδρόμων περιοδικού πυρετού σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.

#### Σχετιζόμενα με την κρουπυρίνη περιοδικά σύνδρομα

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία σχετιζόμενων με την κρουπυρίνη περιοδικών συνδρόμων (CAPS) συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- Σύνδρομο Muckle-Wells (MWS),
- Πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος νεογνικής έναρξης (NOMID) / χρόνια παιδικό νευρολογικό, δερματικό, αρθρικό σύνδρομο (CINCA),
- Σοβαρές μορφές του οικογενούς αυτοφλεγμονώδους συνδρόμου εκ ψύχους (FCAS) / της οικογενούς κνίδωσης εκ ψύχους (FCU), που εμφανίζονται με σημεία και συμπτώματα πέραν του προκαλούμενου εκ του ψύχους κνιδωτικού δερματικού εξανθήματος.

#### Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS)

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία του περιοδικού συνδρόμου σχετιζόμενου με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS).

#### Σύνδρομο υπερανοσοσφαιριναιμίας D (HIDS)/ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (MKD)

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία του συνδρόμου υπερανοσοσφαιριναιμίας D (HIDS)/της ανεπάρκειας της μεβαλονικής κινάσης (MKD).

#### Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF)

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία του Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού (FMF). Το Paris θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με κολχικίνη, εφόσον χρειάζεται.

Το Paris ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία των:

### Νόσος του Still

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού νόσου του Still η οποία περιλαμβάνει την νόσο του Still των ενηλίκων (adult onset Still's disease - AOSD) και την συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Το Paris μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

### Ουρική αρθρίτιδα

Το Paris ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας (τουλάχιστον 3 κρίσεις τους τελευταίους 12 μήνες) στους οποίους τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και η κολχικίνη αντενδείκνυται, δεν γίνονται ανεκτά, ή δεν παρέχουν επαρκή ανταπόκριση και για τους οποίους δεν είναι κατάλληλες οι επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 5.1).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Για τα CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF και την νόσο του Still, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να εποπτεύεται από εξειδικευμένο ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της σχετικής ένδειξης.

Για την ουρική αρθρίτιδα, ο ιατρός θα πρέπει να έχει εμπειρία στη χρήση βιολογικών παραγόντων και το Paris θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

### Δοσολογία

#### CAPS: Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του canakinumab σε ασθενείς με CAPS είναι:

*Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας  $\geq 4$  ετών:*

- 150 mg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $> 40$  kg
- 2 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $\geq 15$  kg και  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $\geq 7,5$  kg και  $< 15$  kg

*Παιδιά ηλικίας 2 έως  $< 4$  ετών:*

- 4 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $\geq 7,5$  kg

Αυτή η δόση χορηγείται ανά οχτώ εβδομάδες ως εφάπαξ δόση με υποδόρια ένεση.

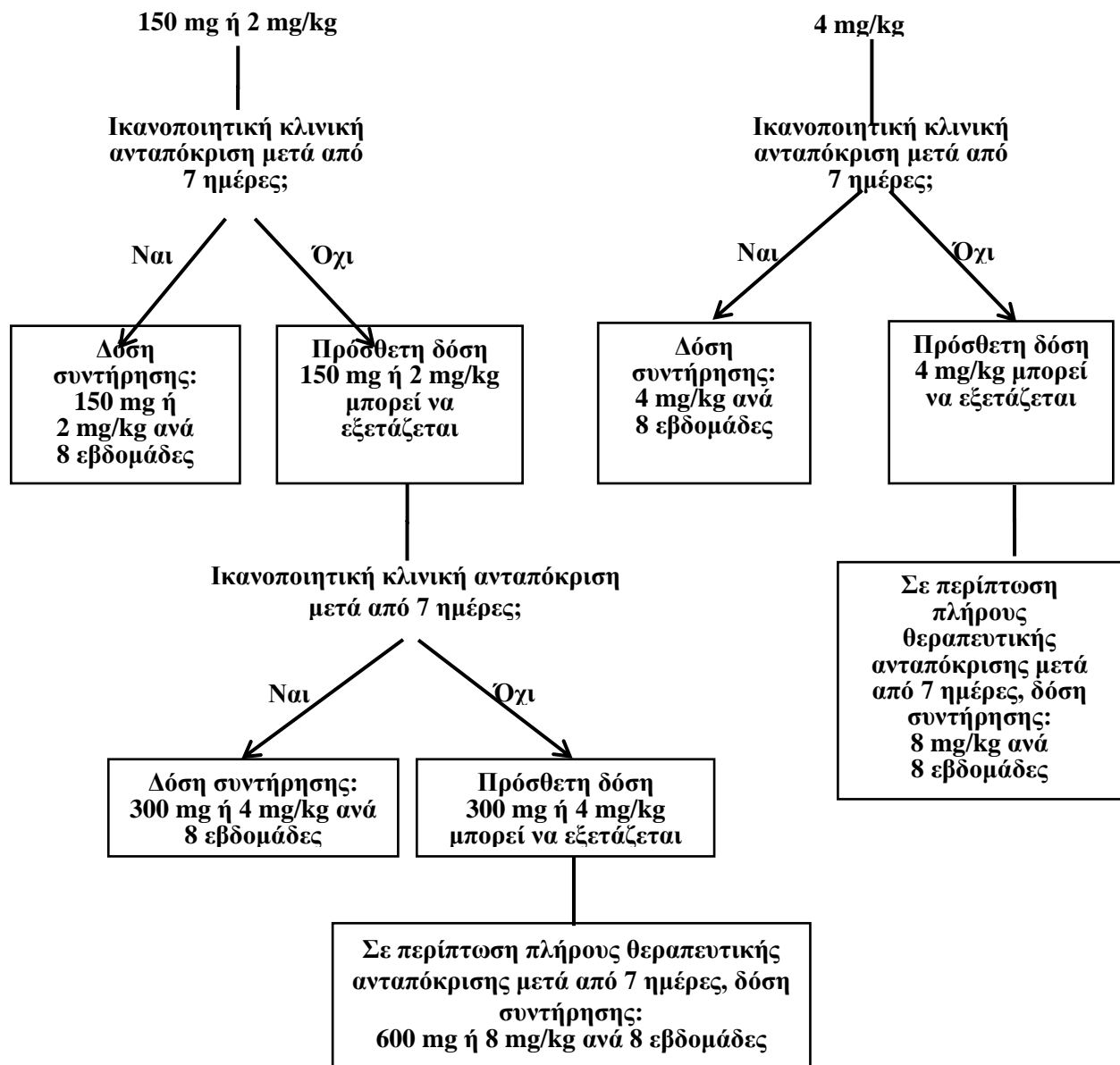
Για ασθενείς με δόση έναρξης 150 mg ή 2 mg/kg, εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση (υποχώρηση του εξανθήματος και άλλων γενικευμένων συμπτωμάτων φλεγμονής) 7 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μιας δεύτερης δόσης canakinumab 150 mg ή 2 mg/kg. Εάν ακολούθως επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική ανταπόκριση, το ενισχυμένο δοσολογικό σχήμα των 300 mg ή 4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες θα πρέπει να διατηρείται. Εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση 7 ημέρες μετά από αυτή την αυξημένη δοσολογία, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας τρίτης δόσης canakinumab 300 mg ή 4 mg/kg. Εάν στη συνέχεια επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική ανταπόκριση, η διατήρηση του ενισχυμένου δοσολογικού σχήματος των 600 mg ή 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες θα πρέπει να εξετάζεται με βάση την εξατομικευμένη κλινική εκτίμηση.

Για ασθενείς με δόση έναρξης 4 mg/kg, εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση 7 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας δεύτερης δόσης canakinumab 4 mg/kg. Εάν στη συνέχεια επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική ανταπόκριση, η διατήρηση του ενισχυμένου δοσολογικού σχήματος των 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες θα πρέπει να εξετάζεται με βάση την εξατομικευμένη κλινική εκτίμηση.

Η κλινική εμπειρία από τη χορήγηση δόσεων σε διαστήματα μικρότερα των 4 εβδομάδων ή από δόσεις άνω των 600 mg ή 8 mg/kg είναι περιορισμένη.

**CAPS σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας  $\geq 4$  ετών  $\geq 15$  kg**

**CAPS σε παιδιά ηλικίας 2- < 4 ετών ή παιδιά ηλικίας  $\geq 4$  ετών  $\geq 7,5$  kg και  $< 15$  kg**



TRAPS, HIDS/MKD και FMF: Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω

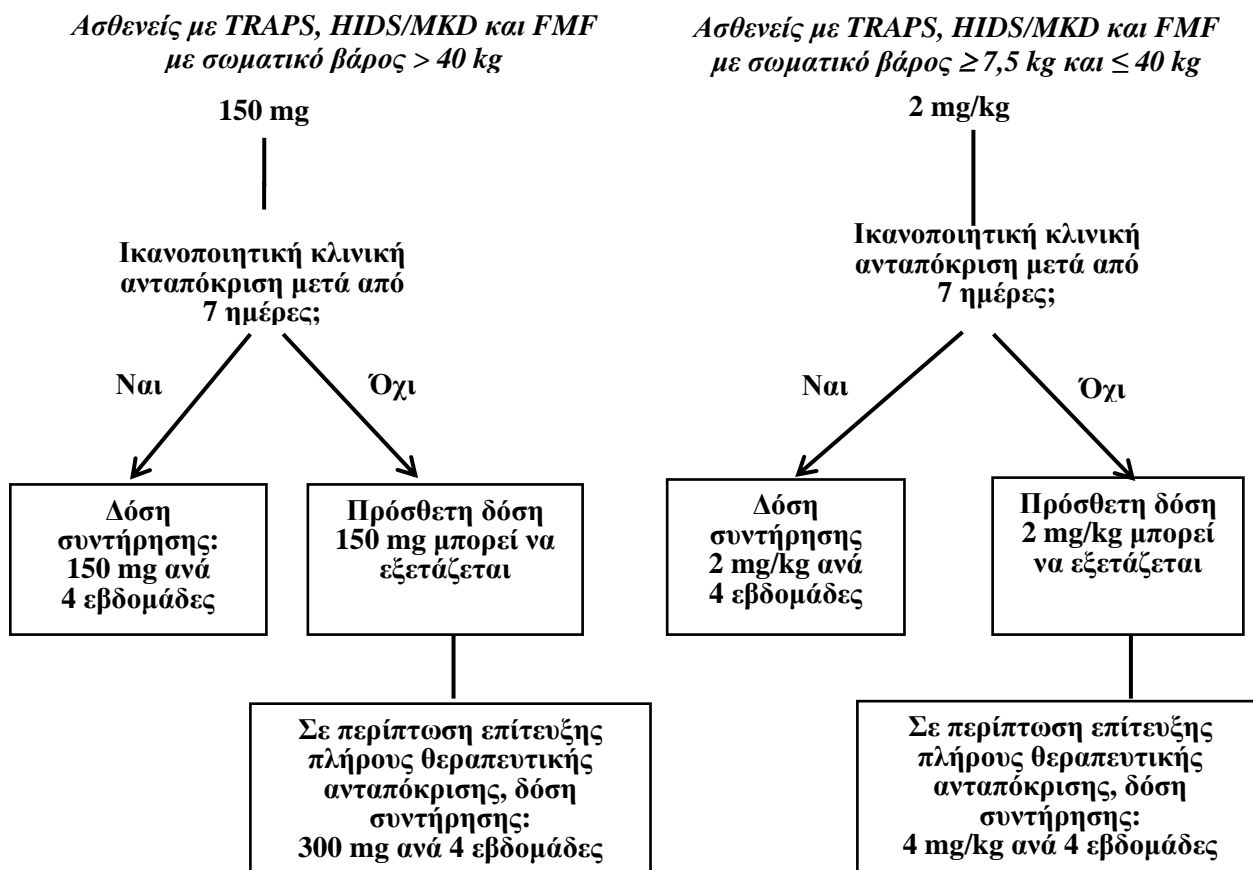
Η συνιστώμενη δόση έναρξης του canakinumab σε ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF είναι:

- 150 mg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $> 40$  kg
- 2 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $\geq 7,5$  kg και  $\leq 40$  kg

Αυτή χορηγείται κάθε τέσσερις εβδομάδες με υποδόρια ένεση.

Εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση 7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μιας δεύτερης δόσης canakinumab 150 mg ή 2 mg/kg. Εάν στη συνέχεια επιτευχθεί πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, το ενισχυμένο δοσολογικό σχήμα των 300 mg (ή 4 mg/kg για ασθενείς βάρους  $\leq 40$  kg) ανά 4 εβδομάδες θα πρέπει να διατηρηθεί.

Η συνέχιση της θεραπείας με canakinumab σε ασθενείς χωρίς κλινική βελτίωση θα πρέπει επανεκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.



#### Νόσος του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)

Η συνιστώμενη δόση του canakinumab σε ασθενείς με νόσο του Still (AOSD και ΣΝΙΑ) και σωματικό βάρος  $\geq 7,5$  kg είναι 4 mg/kg (έως 300 mg κατά μέγιστο) χορηγούμενη ανά τέσσερις εβδομάδες με υποδόρια ένεση. Η συνέχιση της θεραπείας με canakinumab σε ασθενείς χωρίς κλινική βελτίωση θα πρέπει να επανεκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.

#### Ουρική αρθρίτιδα

Πρέπει να αρχίζει ή να βελτιστοποιείται η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας με κατάλληλη θεραπεία μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος (ULT). Το canakinumab πρέπει να χορηγείται ως κατ' επίκληση αγωγή για τη θεραπεία των κρίσεων της ουρικής αρθρίτιδας.

Η συνιστώμενη δόση του canakinumab για ενήλικες ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είναι 150 mg χορηγούμενη υποδοριώς ως εφάπαξ δόση κατά τη διάρκεια της κρίσης. Για μεγιστοποίηση του αποτελέσματος, το canakinumab πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την έναρξη μιας κρίσης ουρικής αρθρίτιδας.

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία δεν πρέπει να επαναλαμβάνουν τη θεραπεία με canakinumab. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται και χρειάζονται επανάληψη της θεραπείας, θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων πριν από τη χορήγηση μιας νέας δόσης canakinumab (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Paris σε ασθενείς με CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη

δοσολογία.

#### ΣΝΙΑ

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Paris σε ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Ουρική αρθρίτιδα

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Paris στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της ουρικής αρθρίτιδας.

#### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Paris δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία σε τέτοιους ασθενείς είναι περιορισμένη.

#### Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Τα ακόλουθα είναι κατάλληλα σημεία ένεσης: άνω τμήμα του μηρού, κοιλιακή χώρα, άνω τμήμα του βραχίονα ή γλουτοί. Συνιστάται η επιλογή διαφορετικού σημείου ένεσης κάθε φορά που ενίεται το προϊόν για να αποφεύγεται ο πόνος. Θα πρέπει να αποφεύγονται περιοχές με λύση της συνεχείας του δέρματος, με μώλωπες ή καλυμμένες με εξάνθημα. Η ένεση σε ουλώδη ιστό θα πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό πιθανόν να οδηγήσει σε ανεπαρκή έκθεση στο canakinumab.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για εφάπαξ χορήγηση σε έναν ασθενή, για μία δόση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στη σωστή τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση του Paris, εφόσον ο ιατρός αποφανθεί ότι ενδείκνυται, και με ιατρική επανεξέταση όποτε χρειάζεται (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται ευκρινώς.

### Λοιμώξεις

Το canakinumab σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά την διάρκεια και μετά τη θεραπεία με canakinumab. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν χορηγούν το Parig σε ασθενείς με λοιμώξεις, ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή υποκείμενες παθήσεις που μπορεί να δημιουργούν προδιάθεση για λοιμώξεις.

### *Θεραπεία των CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF και της νόσου του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)*

Η χορήγηση του canakinumab δεν πρέπει να ξεκινάει ή να συνεχίζεται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη που απαιτεί ιατρική παρέμβαση.

### *Θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας*

Το canakinumab δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια ενεργού λοίμωξης.

Η ταυτόχρονη χρήση του canakinumab με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) δεν συνιστάται, διότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ασυνήθιστων ή ευκαιριακών λοιμώξεων (συμπεριλαμβάνονται η ασπεργίλλωση, οι άτυπες μυκοβακτηριακές λοιμώξεις, ο έρπης ζωστήρας) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με canakinumab. Η αιτιολογική συσχέτιση του canakinumab με αυτά τα συμβάντα δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

### Έλεγχος για φυματίωση

Περίπου στο 12% των ασθενών με CAPS που υποβλήθηκαν σε δερματικό έλεγχο PPD (καθαρό πρωτεϊνικό παράγωγο) σε κλινικές δοκιμές, ο έλεγχος παρακολούθησης απέδωσε θετικό αποτέλεσμα του ελέγχου κατά τη λήψη canakinumab χωρίς κλινικές αποδείξεις για την ύπαρξη λανθάνουσας ή ενεργής λοίμωξης από φυματίωση.

Είναι άγνωστο αν η χρήση των αναστολέων ιντερλευκίνης-1 (IL-1), όπως το canakinumab, αυξάνουν τον κίνδυνο αναζωπύρωσης της φυματίωσης. Πριν την έναρξη της θεραπείας όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται και για ενεργή και για λανθάνουσα λοίμωξη από φυματίωση. Ειδικότερα σε ενήλικες ασθενείς, αυτή η εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό. Κατάλληλες δοκιμασίες διαλογής (π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης, δοκιμασία απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ ή ακτινογραφία θώρακος) πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς (μπορεί να ισχύουν τοπικές συστάσεις). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με canakinumab. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να απευθυνθούν σε γιατρό σε περίπτωση που εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα υποδηλωτικά φυματίωσης (π.χ. επίμονο βήχα, απώλεια βάρους, δεκατική πυρετική κίνηση) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με canakinumab. Σε περίπτωση μετατροπής ενός αρνητικού ελέγχου PPD σε θετικό, κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών μέσων διαλογής για λοίμωξη από φυματίωση.

### Ουδετεροπενία και λευκοπενία

Ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων [ANC] < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l) και λευκοπενία έχουν παρατηρηθεί με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την IL-1, συμπεριλαμβανομένου και του canakinumab. Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με canakinumab σε ασθενείς με ουδετεροπενία ή λευκοπενία. Συνιστάται ο αριθμός των λευκοκυττάρων (WBC), συμπεριλαμβανομένου και του αριθμού των ουδετεροφίλων, να εκτιμάται πριν την έναρξη της θεραπείας και ξανά μετά από 1 έως 2 μήνες. Για την μακροχρόνια ή τις επαναλαμβανόμενες θεραπείες, συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδικός έλεγχος του αριθμού των λευκοκυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν ένας ασθενής γίνει ουδετεροπενικός ή λευκοπενικός, ο αριθμός WBC θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας.

## Κακοήθειες

Περιπτώσεις κακοήθειας σε ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab έχουν αναφερθεί. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών με τη λήψη θεραπείας αντι-ιντερλευκίνης (IL)-1 δεν είναι γνωστός.

## Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με το canakinumab. Στην πλειοψηφία τους αυτά τα περιστατικά ήταν ήπια σε σοβαρότητα. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Paris σε περισσότερους από 2.600 ασθενείς, δεν αναφέρθηκαν αναφυλακτοειδείς ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Ωστόσο, ο κίνδυνος σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ο οποίος δεν είναι ασυνήθιστος για τις ενέσιμες πρωτεΐνες, δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.3).

## Ηπατική λειτουργία

Παροδικές και ασυμπτωματικές περιπτώσεις αύξησης των τρανσαμινασών ορού ή της χολερυθρίνης έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8).

## Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον κίνδυνο δευτερογενούς μετάδοσης λοίμωξης από εμβόλια ζώντων ιών σε ασθενείς που λαμβάνουν canakinumab. Επομένως, εμβόλια ζώντων ιών δεν θα πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με το canakinumab εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.5).

Πριν την έναρξη της θεραπείας με canakinumab, συνιστάται οι ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς να λαμβάνουν όλους τους απαιτούμενους εμβολιασμούς, μεταξύ των οποίων το εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου και το αδρανικοποιημένο εμβόλιο της γρίπης (βλ. παράγραφο 4.5).

## Μετάλλαξη του γονιδίου NLRP3 σε ασθενείς με CAPS

Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με CAPS χωρίς επιβεβαιωμένη μετάλλαξη του γονιδίου NLRP3 είναι περιορισμένη.

## Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων σε ασθενείς με νόσο του Still

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) είναι μια γνωστή, απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, ιδιαίτερα με νόσο του Still. Εάν εμφανισθεί MAS, ή εάν εικάζεται, η αξιολόγηση και η θεραπεία πρέπει να αρχίσουν το ταχύτερο δυνατόν. Οι ιατροί πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί σε περίπτωση συμπτωμάτων λοίμωξης ή επιδείνωσης της νόσου του Still, δεδομένου ότι αυτά αποτελούν γνωστούς παράγοντες πυροδότησης του MAS. Βάσει της εμπειρίας των κλινικών μελετών, το canakinumab δεν φαίνεται να αυξάνει την επίπτωση του MAS στους ασθενείς με ΣΝΙΑ, αλλά δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του canakinumab και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχει μελετηθεί σε επίσημες μελέτες.

Η αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων έχει συσχετιστεί με τη χορήγηση ενός άλλου αποκλειστή της IL-1 σε συνδυασμό με αναστολείς του TNF. Η χορήγηση του canakinumab μαζί με αναστολείς του TNF δεν συνιστάται, διότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 ενδέχεται να καταστέλλεται από τις κυτοκίνες που διεγείρουν μια χρόνια φλεγμονή, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1 βήτα (IL-1β). Έτσι, η έκφραση των CYP450 μπορεί να αναστραφεί, όταν χορηγηθεί ισχυρή ανασταλτική θεραπεία με κυτοκίνες, όπως



είναι η canakinumab. Αυτό είναι κλινικά σχετικό για υποστρώματα του CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη για τα οποία η δόση προσαρμόζεται εξατομικευμένα. Κατά την έναρξη της θεραπείας με canakinumab σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτού του τύπου τα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική δράση ή η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας και η εξατομικευμένη δόση του φαρμακευτικού προϊόντος να προσαρμόζεται κατάλληλα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα είτε ως προς τις επιδράσεις των εμβολίων ζώντων ιών ή σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοιμώξεων μέσω εμβολίων ζώντων ιών σε ασθενείς που λαμβάνουν canakinumab. Επομένως, εμβόλια ζώντων ιών δεν θα πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με το canakinumab εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων. Οι εμβολιασμοί με εμβόλια ζώντων ιών ενδείκνυνται μετά την έναρξη της θεραπείας με canakinumab, η σύσταση είναι αναμονή για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ένεση με canakinumab και πριν την επόμενη (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε υγιείς ενήλικες κατέδειξαν ότι μια εφάπαξ δόση του Paris 300 mg δεν επηρέασε την ανάπτυξη και διατήρηση των αντισωματικών απαντήσεων μετά από εμβολιασμούς με εμβόλια γρίπης ή μηνιγγιτιδόκοκκου με βάση γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη.

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης 56 εβδομάδων, ανοιχτού σχεδιασμού, σε ασθενείς με CAPS ηλικίας 4 ετών και μικρότερους κατέδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν στους καθιερωμένους εμβολιασμούς της παιδικής ηλικίας με μη-ζώντα εμβόλια ανέπτυξαν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με canakinumab και για διάστημα έως 3 μηνών μετά την τελευταία δόση.

##### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του canakinumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το έμβryo/τη μητέρα είναι άγνωστος. Οι έγκυες γυναίκες ή οι γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει, επομένως, να λαμβάνουν τη θεραπεία μόνο έπειτα από ενδελεχή αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών.

Μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν ότι το canakinumab διαπερνά τον πλακούντα και ανιχνεύεται στο έμβryo. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο, αλλά δεδομένου ότι το canakinumab είναι μια ανοσοσφαιρίνη G ισότοπου (IgG1), αναμένεται διαπλακούντια μεταφορά στον άνθρωπο. Η κλινική επίπτωση της μεταφοράς αυτής είναι άγνωστη. Ωστόσο, η χορήγηση ζώντων εμβολίων σε νεογνά που έχουν εκτεθεί στο canakinumab εντός της μήτρας δεν συνιστάται για 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση canakinumab της μητέρας πριν από τη γέννηση του παιδιού. Οι γυναίκες που ελάμβαναν canakinumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ενημερώνουν τον παιδίατρο πριν χορηγηθούν οποιαδήποτε εμβόλια στο νεογνό τους.

##### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το canakinumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως, η απόφαση σχετικά με τη γαλουχία κατά τη λήψη θεραπείας με canakinumab θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο έπειτα από ενδελεχή αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι ένα προερχόμενο από ποντικό αντίσωμα κατά της IL-1β ποντικού δεν επέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες ως προς την ανάπτυξη κατά τη γαλουχία νεογνών ποντικών και ότι το αντίσωμα μεταφέρθηκε σε αυτά (βλ. παράγραφο 5.3).

### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σχετικά με τη δυνητική επίδραση του canakinumab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Το canakinumab δεν επηρέασε τις παραμέτρους ανδρικής γονιμότητας σε καλλιτριχίδες (πιθήκους) *C. jacchus*. Ένα προερχόμενο από ποντικό αντίσωμα κατά της IL-1β ποντικού δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρσενικούς ή θηλυκούς ποντικούς κατά τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Paris έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η θεραπεία με Paris μπορεί να προκαλέσει ζάλη/ίλιγγο ή εξασθένηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοια συμπτώματα κατά τη διάρκεια θεραπείας με Paris θα πρέπει να περιμένουν να υποχωρήσουν εντελώς πριν οδηγήσουν ή χειρισθούν μηχανήματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις κυρίως της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας στον τύπο ή στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται σύμφωνα με τη MedDRA κατηγορία οργανικού συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά κατηγορία συχνότητας με πρώτη την πιο συχνή. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο κανόνα: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1 Κατάλογος ανεπιθυμητών ενεργειών**

<b>MedDRA Κατηγορία Οργανικού Συστήματος</b>	<b>Όλες οι ενδείξεις: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, ΣΝΙΑ, ουρική αρθρίτιδα</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού (μεταξύ των οποίων πνευμονία, βρογχίτιδα, γρίπη, ιογενής λοίμωξη, παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα, φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού) Λοίμωξη του ωτός Κυτταρίτιδα Γαστρεντερίτιδα Ουρολοίμωξη
Συχνές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Ζάλη/ίλιγγος
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας <sup>1</sup>
Όχι συχνές	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση <sup>2</sup>
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Αρθραλγία <sup>1</sup>
Συχνές	Μυοσκελετικός πόνος <sup>1</sup> Οσφυαλγία <sup>2</sup>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	Κόπωση/Εξασθένιση <sup>2</sup>
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης <sup>1,3</sup> Πρωτεϊνουρία <sup>1,4</sup> Λευκοπενία <sup>1,5</sup>
Συχνές	Ουδετεροπενία <sup>5</sup>
Όχι συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων <sup>5</sup>
<sup>1</sup> Σε ΣΝΙΑ	
<sup>2</sup> Σε ουρική αρθρίτιδα	
<sup>3</sup> Με βάση την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης, οι περισσότερες ήταν παροδικές	
<sup>4</sup> Οι περισσότερες εμφανίστηκαν με παροδικό ίχνος έως 1+ θετική πρωτεΐνη ούρων με ταινία εμβάπτισης	
<sup>5</sup> Βλέπε περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω	

Στον υποπληθυσμό των νέων ενηλίκων ασθενών με ΣΝΙΑ ηλικίας 16 έως 20 ετών (n=31), το προφίλ ασφάλειας του canakinumab ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας κάτω των 16 ετών. Το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με AOSD αναμένεται να είναι παρόμοιο με αυτό των ασθενών με ΣΝΙΑ βάσει των βιβλιογραφικών αναφορών.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Μακροχρόνια δεδομένα και μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με CAPS

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με canakinumab σε ασθενείς με CAPS αυξήθηκαν οι μέσες τιμές της αιμοσφαιρίνης και μειώθηκαν οι τιμές των λευκοκυττάρων, των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων.

Αύξηση των τρανσαμινασών έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με CAPS.

Ασυμπτωματικές και ήπιες αυξήσεις της χολερυθρίνης ορού έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με CAPS που λαμβάνουν canakinumab χωρίς συνυπάρχουσα αύξηση των τρανσαμινασών.

Στις μακροχρόνιες μελέτες ανοιχτού σχεδιασμού, κλιμακούμενης δοσολογίας αναφέρθηκαν περιστατικά λοιμώξεων (γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού), έμετος και ζάλη πιο συχνά στην ομάδα της δόσης των 600 mg ή 8 mg/kg απ'ότι στις άλλες δοσολογικές ομάδες.

#### Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF

##### Ουδετερόφιλα

Παρότι έχουν παρατηρηθεί μειώσεις  $\geq$  Βαθμού 2 στον αριθμό των ουδετεροφίλων σε ποσοστό 6,5% των ασθενών (συχνές) και μειώσεις Βαθμού 1 παρατηρήθηκαν στο 9,5% των ασθενών, οι μειώσεις είναι γενικά παροδικές και δεν έχει διαπιστωθεί λοίμωξη σχετιζόμενη με ουδετεροπενία ως ανεπιθύμητη ενέργεια.

##### Αιμοπετάλια

Παρότι παρατηρήθηκαν μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων ( $\geq$  Βαθμού 2) στο 0,6% των ασθενών, δεν έχει διαπιστωθεί αιμορραγία ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Ήπια και παροδική μείωση των αιμοπεταλίων Βαθμού 1 παρατηρήθηκε σε 15,9% των ασθενών χωρίς καμία σχετιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγίας.

#### Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με ΣΝΙΑ

##### Αιματολογικά

Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, αναφέρθηκε παροδική μείωση του αριθμού λευκοκυττάρων (WBC)  $\leq 0,8 \times$  LLN σε 33 ασθενείς (16,5%).

Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, αναφέρθηκε παροδική μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων (ANC) έως κάτω από  $1 \times 10^9/l$  σε 12 ασθενείς (6,0%).

Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, παρατηρήθηκε παροδική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ( $< LLN$ ) σε 19 ασθενείς (9,5%).

##### ALT/AST

Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, υψηλές τιμές ALT και/ή AST  $> 3 \times$  το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) αναφέρθηκαν σε 19 ασθενείς (9,5%).

#### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

##### Αιματολογικές

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (WBC)  $\leq 0,8 \times$  κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) αναφέρθηκε στο 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με canakinumab σε σύγκριση με 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ακετονίδιο της τριαμισινολόνης. Μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων (ANC) έως κάτω από  $1 \times 10^9/l$  αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών στις συγκριτικές μελέτες.

Παρατηρήθηκαν επίσης μεμονωμένες περιπτώσεις αριθμών ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  (βλ. παράγραφο 4.4).

Ήπιες ( $< LLN$  και  $> 75 \times 10^9/l$ ) και παροδικές μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (12,7%) στο canakinumab σε σύγκριση με το συγκριτικό φάρμακο (7,7%) στις ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα.

##### Ουρικό οξύ

Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος (0,7 mg/dl την 12<sup>η</sup> εβδομάδα και 0,5 mg/dl την 24<sup>η</sup> εβδομάδα) παρατηρήθηκαν μετά από θεραπεία με canakinumab σε συγκριτικές μελέτες σε ουρική αρθρίτιδα. Σε μια άλλη μελέτη, ασθενείς που άρχισαν θεραπεία με ULT δεν εμφάνισαν αυξήσεις του ουρικού οξέος. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις του ουρικού οξέος σε κλινικές μελέτες σε πληθυσμούς άλλους εκτός ουρικής αρθρίτιδας (βλ. παράγραφο 5.1).

### ALT/AST

Αυξήσεις στις μέσες και διάμεσες τιμές της αλανινικής τρανσαμινάσης (ALT) κατά 3,0 U/l και 2,0 U/l, αντίστοιχα, και της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST) κατά 2,7 U/l και 2,0 U/l, αντίστοιχα, από την έναρξη της μελέτης μέχρι το τέλος της, παρατηρήθηκαν στις ομάδες θεραπείας με canakinumab έναντι της(των) ομάδας(ων) θεραπείας με ακετονίδιο της τριαμσινολόνης, αλλά η επίπτωση των κλινικά σημαντικών μεταβολών ( $\geq 3$  x ανώτατο φυσιολογικό όριο) ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ακετονίδιο της τριαμσινολόνης (2,5% για AST και ALT) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαμβαναν θεραπεία με canakinumab (1,6% για την ALT και 0,8% για την AST).

### Τριγλυκερίδια

Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες στην ουρική αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε μέση αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά 33,5 mg/dl σε ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab σε σύγκριση με μια μικρή μείωση -3.1 mg/dl στην ομάδα του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης. Τα ποσοστά ασθενών με αυξήσεις τριγλυκεριδίων  $> 5$  x ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ήταν 2,4% στο canakinumab και 0,7% στο ακετονίδιο της τριαμσινολόνης. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

### Μακροχρόνια δεδομένα από μελέτη παρατήρησης

Συνολικά 243 ασθενείς με CAPS (85 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας  $\geq 2$  έως  $\leq 17$  ετών και 158 ενήλικες ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών) έλαβαν θεραπεία με canakinumab ακολουθώντας τη συνήθη κλινική πρακτική σε μια μακροχρόνια μελέτη μητρώου καταγραφής (μέση έκθεση στο canakinumab 3,8 έτη). Το προφίλ ασφάλειας του canakinumab που παρατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία σε αυτές τις συνθήκες ήταν συνεπές με αυτό που έχει παρατηρηθεί στις παρεμβατικές μελέτες σε ασθενείς με CAPS.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ογδόντα (80) παιδιατρικοί ασθενείς με CAPS (ηλικίας 2-17 ετών) έλαβαν canakinumab στις παρεμβατικές μελέτες. Συνολικά, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας του canakinumab στους παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με τον συνολικό πληθυσμό ασθενών με CAPS (αποτελούμενο από ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, N=211), συμπεριλαμβανομένης και της συνολικής συχνότητας και σοβαρότητας λοιμωδών επεισοδίων. Οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού ήταν οι πιο συχνά αναφερθείσες λοιμώξεις.

Επιπλέον, 6 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών αξιολογήθηκαν σε μια μικρή κλινική μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού. Το προφίλ ασφάλειας του canakinumab ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

102 ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF (ηλικίας 2-17 ετών) έλαβαν canakinumab σε μια μελέτη 16 εβδομάδων. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας του canakinumab στους παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με τον συνολικό πληθυσμό.

### Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει καμία σημαντική διαφορά στο προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος

αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η καταγεγραμμένη εμπειρία υπερδοσολογίας είναι περιορισμένη. Στις πρώιμες κλινικές μελέτες, ασθενείς και υγιείς εθελοντές έλαβαν υψηλές δόσεις έως 10 mg/kg, χορηγούμενες ενδοφλεβίως ή υποδορίως, χωρίς ένδειξη οξείας τοξικότητας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται για τον ασθενή να παρακολουθείται για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, και να συσταθεί κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία άμεσα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC08

#### Μηχανισμός δράσης

Το canakinumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της ανθρώπινης ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) του ισotyπου IgG1/κ. Το canakinumab δεσμεύεται με μεγάλη συγγένεια ειδικά στην ανθρώπινη IL-1β και εξουδετερώνει τη βιολογική δραστηριότητα της ανθρώπινης IL-1β, αποκλείοντας την αλληλεπίδρασή της με τους υποδοχείς IL-1 και αποτρέποντας έτσι την οφειλόμενη στην IL-1β γονιδιακή ενεργοποίηση και την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF που εμφανίζουν μη ελεγχόμενη υπερπαραγωγή της IL-1β εμφάνισαν ταχεία και διαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με canakinumab, π.χ. εργαστηριακές παράμετροι όπως υψηλές τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και του αμυλοειδούς Α ορού (SAA), η λευκοκυττάρωση και οι υψηλές τιμές ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων επανήλθαν ταχέως στις φυσιολογικές τους τιμές.

##### Νόσος του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)

Η νόσος του Still των ενηλίκων και η συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα είναι σοβαρές αυτοφλεγμονώδεις νόσοι, επαγόμενες από μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας μέσω προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, με την IL-1β να είναι μία από τις κυτταροκίνες που παίζουν καθοριστικό ρόλο.

Οι κοινές εκδηλώσεις της AOSD και της ΣΝΙΑ περιλαμβάνουν πυρετό, εξάνθημα, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, πολυρογονίτιδα και αρθρίτιδα. Η θεραπεία με canakinumab είχε σαν αποτέλεσμα ταχεία και παρατεταμένη βελτίωση τόσο των αρθρικών όσο και των συστηματικών συμπτωμάτων της ΣΝΙΑ με σημαντική μείωση του αριθμού των φλεγμινουσών αρθρώσεων, ταχεία υποχώρηση του πυρετού και μείωση των δεικτών οξείας φάσεως στην πλειονότητα των ασθενών (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια).

##### Ουρική αρθρίτιδα

Μια κρίση ουρικής αρθρίτιδας προκαλείται από κρυστάλλους ουρικού οξέος (μονοϋδρικό ουρικό μονοέναντιο) στην άρθρωση και τον περιβάλλοντα ιστό, οι οποίοι ενεργοποιούν τα σταθμεύοντα μακροφάγα να παράγουν IL-1β μέσω του συμπλέγματος «NALP3 φλεγμονοσώματος». Η ενεργοποίηση των μακροφάγων και η ταυτόχρονη υπερβολική παραγωγή IL-1β έχουν σαν αποτέλεσμα μια οξεία επώδυνη φλεγμονώδη απάντηση. Άλλοι παράγοντες ενεργοποίησης του συστήματος της φυσικής ανοσίας, όπως οι ενδογενείς αγωνιστές των toll-like υποδοχέων, πιθανόν να

συμβάλλουν στη μεταγραφική ενεργοποίηση του γονιδίου της IL-1β, εκκινώντας την κρίση της ουρικής αρθρίτιδας. Μετά από θεραπεία με canakinumab, υποχωρούν ταχέως οι δείκτες της φλεγμονής CRP ή SAA και τα σημεία οξείας φλεγμονής (π.χ. άλγος, οίδημα, ερυθρότητα) στην πάσχουσα άρθρωση.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### CAPS

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του canakinumab έχουν αποδειχθεί σε συνολικά 211 ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ποικίλους βαθμούς σοβαρότητας της νόσου και με διαφορετικούς φαινότυπους CAPS (συμπεριλαμβανομένων των FCAS/FCU, MWS και NOMID/CINCA). Μόνο ασθενείς με επιβεβαιωμένη μετάλλαξη NLRP3 περιελήφθησαν στην κύρια μελέτη.

Στη μελέτη Φάσης I/II, η θεραπεία με canakinumab εμφάνισε ταχεία έναρξη της δράσης, με εξαφάνιση ή κλινικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων εντός μίας ημέρας έπειτα από τη χορήγηση της δόσης. Οι εργαστηριακές παράμετροι, όπως η υψηλή CRP και το υψηλό SAA, οι αυξημένες τιμές ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων επανήλθαν ταχέως σε φυσιολογικά επίπεδα εντός ημερών από τη χορήγηση του ενέσιμου canakinumab.

Η βασική μελέτη αποτελείται από μια διάρκεια 48 εβδομάδων πολυκεντρική μελέτη τριών μερών, δηλαδή μια διάρκεια 8 εβδομάδων ανοιχτή περίοδο (Μέρος I), μια διάρκεια 24 εβδομάδων τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης (Μέρος II), ακολουθούμενη από μια διάρκεια 16 εβδομάδων ανοιχτή περίοδο (Μέρος III). Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ανοχής του canakinumab (150 mg ή 2 mg/kg ανά 8 εβδομάδες) σε ασθενείς με CAPS.

- Μέρος I: Παρατηρήθηκε μια πλήρης κλινική ανταπόκριση και ανταπόκριση βιολογικών δεικτών στο canakinumab (οριζόμενη ως σύνθεση της συνολικής εκτίμησης του ιατρού για την αυτοφλεγμονώδη και δερματική νόσο  $\leq$  της ελάχιστης εκτίμησης και των τιμών της CRP ή του SAA  $< 10$  mg/l) στο 97% των ασθενών, η οποία εμφανίστηκε εντός 7 ημερών από την έναρξη της αγωγής. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε στην κλινική εκτίμηση του ιατρού ως προς τη δραστηριότητα της αυτοφλεγμονώδους νόσου: γενική εκτίμηση της δραστηριότητας της αυτοφλεγμονώδους νόσου, εκτίμηση της δερματικής νόσου (κνιδωτικό δερματικό εξάνθημα), αρθραλγία, μυαλγία, κεφαλαλγία/ημικρανία, επιπεφυκίτιδα, κόπωση/αδιαθεσία, εκτίμηση άλλων σχετιζόμενων συμπτωμάτων και εκτίμηση των συμπτωμάτων από τον ασθενή.
- Μέρος II: Στην περίοδο απόσυρσης της βασικής μελέτης, το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως το ποσοστό ασθενών με υποτροπή/έξαρση της νόσου: κανένας (0%) από τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί για τη λήψη canakinumab δεν παρουσίασε έξαρση, σε σύγκριση με το 81% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί για τη λήψη εικονικού φαρμάκου.
- Μέρος III: Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στο Μέρος II και εμφάνισαν έξαρση ανέκτησαν και διατήρησαν την κλινική και ορολογική ανταπόκριση έπειτα από την εισαγωγή τους στην ανοιχτή παράταση της λήψης canakinumab.

**Πίνακας 2 Πίνακας σύνοψης της αποτελεσματικότητας στη Φάσης III δοκιμή, κατά τη βασική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης (Μέρος II)**

<b>Φάσης III δοκιμή, κατά την καίρια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης (Μέρος II)</b>			
	Canakinumab N=15 n(%)	Εικονικό φάρμακο N=16 n(%)	Τιμή p
<b>Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο (έξαρση)</b>			
Ποσοστό ασθενών με έξαρση της νόσου στο Μέρος II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
<b>Φλεγμονώδεις δείκτες*</b>			
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Αμυλοειδές Α ορού, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* μέση (διάμεση) μεταβολή από την έναρξη του Μέρους II			

Διεξήχθησαν δύο μελέτες ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενες, μακροχρόνιες, φάσης III. Η μία ήταν μελέτη ασφάλειας, ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας του canakinumab σε ασθενείς με CAPS. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν από 6 μήνες έως 2 χρόνια. Η άλλη ήταν μια ανοιχτή μελέτη με canakinumab για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς του σε Ιάπωνες ασθενείς με CAPS, επί 24 εβδομάδες, με φάση επέκτασης έως 48 εβδομάδες. Ο πρωτεύων στόχος ήταν να υπολογισθεί το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών την εβδομάδα 24, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών εκείνων στους οποίους είχε αυξηθεί η δόση.

Στην συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας των δύο αυτών μελετών, σε ποσοστό 65,6% των ασθενών που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με canakinumab επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση στα 150 mg ή 2 mg/kg, ενώ στο 85,2% των ασθενών επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση σε οποιαδήποτε δόση. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 600 mg ή 8 mg/kg (ή ακόμη υψηλότερη), 43,8% επέτυχαν πλήρη ανταπόκριση. Λιγότεροι ασθενείς ηλικίας 2 έως < 4 ετών επέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (57,1%) σε σχέση με τους μεγαλύτερους παιδιατρικούς και τους ενήλικες ασθενείς. Από τους ασθενείς που είχαν επιτύχει πλήρη ανταπόκριση, ποσοστό 89,3% διατήρησε την ανταπόκριση χωρίς υποτροπή.

Η εμπειρία από μεμονωμένους ασθενείς στους οποίους επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση μετά από αύξηση της δόσης σε 600 mg (8 mg/kg) ανά 8 εβδομάδες, υποδεικνύει ότι η υψηλότερη δόση μπορεί να είναι επωφελής για ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται πλήρης ανταπόκριση ή δεν διατηρείται η πλήρης ανταπόκριση με τις συνιστώμενες δόσεις (150 mg ή 2 mg/kg για ασθενείς  $\geq 15$  kg και  $\leq 40$  kg). Αυξημένη δοσολογία χορηγήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας 2 έως < 4 ετών και σε ασθενείς με συμπτώματα NOMID/CINCA απ' ό,τι σε ασθενείς με FCAS ή MWS.

Διενεργήθηκε μια μελέτη παρατήρησης 6 ετών, με βάση ένα μητρώο καταγραφής, με σκοπό τη συλλογή δεδομένων για τη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας με canakinumab σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με CAPS που ακολουθούν τη συνήθη κλινική πρακτική. Η μελέτη περιέλαβε 243 ασθενείς με CAPS (μεταξύ των οποίων 85 ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών). Η ενεργότητα της νόσου βαθμολογήθηκε ως μηδενική ή ήπια/μέτρια σε πάνω από 90% των ασθενών σε όλες τις χρονικές στιγμές μετά την έναρξη της μελέτης και οι διάμεσες τιμές των ορολογικών δεικτών της φλεγμονής (CRP και SAA) ήταν φυσιολογικές (< 10 mg/λίτρο) σε όλες τις χρονικές στιγμές μετά την έναρξη της μελέτης. Παρότι περίπου 22% των ασθενών που λάμβαναν canakinumab χρειάστηκαν προσαρμογή της δοσολογίας, μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών (1,2%) διέκοψε το canakinumab λόγω έλλειψης θεραπευτικού αποτελέσματος.



### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Στις παρεμβατικές μελέτες σε ασθενείς με CAPS για τη χορήγηση canakinumab εισήχθησαν συνολικά 80 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών (περίπου οι μισοί από αυτούς λάμβαναν θεραπεία με δοσολογία υπολογιζόμενη ως mg/kg). Συνολικά, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανοχής του canakinumab στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με το σύνολο των ασθενών με CAPS. Στην πλειονότητα των παιδιατρικών ασθενών επετεύχθη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και των αντικειμενικών δεικτών της φλεγμονής (π.χ. SAA και CRP).

Μία μελέτη 56 εβδομάδων, ανοιχτού σχεδιασμού, διεξήχθη με σκοπό να εκτιμηθούν η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του canakinumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με CAPS ηλικίας  $\leq 4$  ετών. Αξιολογήθηκαν δεκαεπτά ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών κάτω των 2 ετών) στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις έναρξης με βάση το σωματικό βάρος 2-8 mg/kg. Η μελέτη αξιολόγησε επίσης την επίδραση του canakinumab στην ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των καθιερωμένων εμβολίων της παιδικής ηλικίας. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μη-ζώντες, καθιερωμένους εμβολιασμούς της παιδικής ηλικίας (N=7) ανέπτυξαν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων.

### TRAPS, HIDS/MKD και FMF

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του canakinumab στη θεραπεία των TRAPS, HIDS/MKD και FMF καταδείχθηκαν σε μια βασική, 4μερή μελέτη φάσεως III (N2301) που αποτελείται από τρεις ξεχωριστές κοορτές νοσημάτων.

- Μέρος I: Οι ασθενείς σε κάθε κοορτή νόσηματος ηλικίας 2 ετών και άνω εισήλθαν σε μια περίοδο διαλογής 12 εβδομάδων κατά την οποία αξιολογούνταν ως προς την έναρξη της έξαρσης της νόσου.
- Μέρος II: Οι ασθενείς κατά την έναρξη της έξαρσης τυχαιοποιούνταν σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας 16 εβδομάδων κατά την οποία ελάμβαναν είτε 150 mg canakinumab (2 mg/kg για ασθενείς σωματικού βάρους  $\leq 40$  kg) υποδορίως (s.c.) είτε εικονικό φάρμακο ανά 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς ηλικίας  $> 28$  ημερών αλλά  $< 2$  ετών επιτρεπόταν να εισέλθουν στη μελέτη απευθείας σε ένα ανοικτό σκέλος του Μέρους II ως μη τυχαιοποιημένοι ασθενείς (και αποκλείονταν από την πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας).
- Μέρος III: Οι ασθενείς που ολοκλήρωναν θεραπεία 16 εβδομάδων και αξιολογούνταν ως ανταποκριθέντες τυχαιοποιούνταν εκ νέου σε μια διπλά-τυφλή περίοδο απόσυρσης 24 εβδομάδων κατά την οποία ελάμβαναν canakinumab 150 mg (2 mg/kg για τους ασθενείς  $\leq 40$  kg) s.c. ή εικονικό φάρμακο ανά 8 εβδομάδες.
- Μέρος IV: Όλοι οι ασθενείς του Μέρους III που έλαβαν θεραπεία με canakinumab ήταν επιλέξιμοι για να εισαχθούν σε μια περίοδο επέκτασης της θεραπείας, ανοιχτού σχεδιασμού, διάρκειας 72 εβδομάδων.

Στο μέρος II της μελέτης εντάχθηκαν συνολικά 185 ασθενείς ηλικίας 28 ημερών και άνω και τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 181 ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της τυχαιοποιημένης περιόδου θεραπείας (Μέρος II) ήταν το ποσοστό των ανταποκριθέντων εντός εκάστης κοορτής οι οποίοι εμφάνιζαν υποχώρηση του δείκτη έξαρσης της νόσου την ημέρα 15 και δεν είχαν νέα έξαρση κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης περιόδου θεραπείας των 16 εβδομάδων (οριζόμενο ως πλήρης ανταπόκριση). Η υποχώρηση του δείκτη έξαρσης της νόσου οριζόταν ως επίτευξη Σφαιρικής Αξιολόγησης του Ιατρού (PGA) του δείκτη Ενεργότητας της Νόσου  $< 2$  (“ελάχιστη ή καμία νόσος”) και CRP εντός του φυσιολογικού εύρους ( $\leq 10$  mg/l) ή μείωση  $\geq 70\%$  από την έναρξη της μελέτης. Η νέα έξαρση οριζόταν ως βαθμολογία PGA  $\geq 2$  (“ήπια, μέτρια ή σοβαρή νόσος”) και CRP  $\geq 30$  mg/l. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όλα βάσει των αποτελεσμάτων της εβδομάδας 16 (τέλος του Μέρους II), περιελάμβαναν το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν βαθμολογία PGA  $< 2$ , το ποσοστό των ασθενών με ορολογική ύφεση (οριζόμενη ως CRP  $\leq 10$  mg/l), και το ποσοστό των ασθενών με εξομάλυνση των επιπέδων του SAA (οριζόμενη ως SAA  $\leq 10$  mg/l).

Ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το canakinumab υπερέχει του εικονικού φαρμάκου και στις τρεις κοορτές νοσημάτων. Το canakinumab επίσης αποδείχθηκε ότι υπερέχει σε αποτελεσματικότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία PGA < 2 και CRP ≤ 10 mg/l και στις τρεις κοορτές. Υψηλότερα ποσοστά ασθενών εμφάνισαν εξομάλυνση του SAA (≤ 10 mg/l) την εβδομάδα 16 υπό θεραπεία με canakinumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και στις τρεις κοορτές, με στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς με TRAPS (βλ. Πίνακα 3 με τα αποτελέσματα της μελέτης παρακάτω).

**Πίνακας 3 Πίνακας περίληψης της αποτελεσματικότητας στην βασική μελέτη Φάσης III, τυχαιοποιημένη, περίοδος θεραπείας ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (Μέρος II)**

<b>Μελέτη φάσης III, βασική, τυχαιοποιημένη περίοδος θεραπείας ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (Μέρος II)</b>			
	Canakinumab n/N (%)	Εικονικό φάρμακο n/N (%)	p-τιμή
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο (έξαρση της νόσου) – Ποσοστό των ασθενών που είχαν υποχώρηση του δείκτη έξαρσης της νόσου την ημέρα 15 και δεν εμφάνισαν νέα έξαρση κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης περιόδου θεραπείας των 16 εβδομάδων</b>			
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*
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (δείκτες νόσου και φλεγμονής)</b>			
Σφαιρική Αξιολόγηση Ιατρού < 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**
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ≤ 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**
Αμυλοειδές Α του ορού ≤ 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=αριθμός των ανταποκριθέντων, N=αριθμός των αξιολογήσιμων ασθενών			
* υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα (μονομερή) στο επίπεδο 0,025 με βάση το Fisher exact test			
** Υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα (μονομερή) στο επίπεδο 0,025 με βάση το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης στα PGA, CRP ή SAA της ομάδας θεραπείας και της έναρξης της μελέτης αντίστοιχα, ως επεξηγηματικές μεταβλητές για κάθε κοορτή			

#### *Αύξηση της δοσολογίας*

Στο Μέρος II της μελέτης, οι ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab που εμφάνιζαν επίμονη ενεργότητα της νόσου έλαβαν μια επιπλέον δόση 150 mg (ή 2 mg/kg για ασθενείς ≤ 40 kg) εντός του πρώτου μήνα. Αυτή η επιπλέον δόση μπορούσε να χορηγηθεί ακόμη και 7 ημέρες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς στους οποίους αυξήθηκε η δόση παρέμειναν σε αυξημένη δοσολογία 300 mg (ή 4 mg/kg για ασθενείς ≤ 40 kg) ανά 4 εβδομάδες.

Σε μια διερευνητική ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου, παρατηρήθηκε ότι στους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση μετά την πρώτη δόση, η αύξηση της δοσολογίας εντός του πρώτου μήνα σε 300 mg (ή 4 mg/kg) ανά 4 εβδομάδες βελτίωσε περαιτέρω τον έλεγχο της έξαρσης, μείωσε την ενεργότητα της νόσου και εξομάλυνε τα επίπεδα της CRP και του SAA.

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Δύο μη τυχαιοποιημένοι ασθενείς με HIDS/MKD ηλικίας > 28 ημερών αλλά < 2 ετών περιελήφθησαν στη μελέτη και έλαβαν canakinumab. Ένας ασθενής εμφάνισε υποχώρηση του δείκτη έξαρσης έως την ημέρα 15 μετά από λήψη μιας εφάπαξ δόσεως canakinumab 2 mg/kg, αλλά διέκοψε τη θεραπεία μετά την πρώτη δόση λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (πανκυτταροπενία και ηπατική ανεπάρκεια). Αυτός ο ασθενής παρουσιάστηκε κατά την έναρξη της μελέτης με ιστορικό αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας και ένα ενεργό νόσημα με μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Ο δεύτερος ασθενής έλαβε μια δόση έναρξης canakinumab 2 mg/kg και μια πρόσθετη δόση 2 mg/kg την εβδομάδα 3 και η δοσολογία αυξήθηκε την εβδομάδα 5 στα 4 mg/kg χορηγούμενα ανά 4 εβδομάδες μέχρι το τέλος του Μέρους II της μελέτης. Υποχώρηση της έξαρσης της νόσου επετεύχθη έως την εβδομάδα 5 και ο ασθενής δεν εμφάνισε καμία νέα έξαρση στο τέλος του Μέρους II της μελέτης (εβδομάδα 16).

### Νόσος του Still

#### ΣΝΙΑ

Η αποτελεσματικότητα του canakinumab στη θεραπεία της ενεργού ΣΝΙΑ αξιολογήθηκε σε δύο πιλοτικές μελέτες (G2305 και G2301). Οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν ηλικίας 2 έως < 20 ετών (μέση ηλικία 8,5 έτη και μέση διάρκεια νόσου 3,5 έτη κατά την έναρξη της μελέτης) και είχαν ενεργό νόσο οριζόμενη ως  $\geq 2$  αρθρώσεις με ενεργό αρθρίτιδα, πυρετό και αυξημένη CRP.

#### Μελέτη G2305

Η μελέτη G2305 ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 4 εβδομάδων και διερευνούσε την βραχυχρόνια αποτελεσματικότητα του canakinumab σε 84 ασθενείς τυχαιοποιημένους να λάβουν μία εφάπαξ δόση canakinumab 4 mg/kg (έως 300 mg) ή εικονικό φάρμακο. Ο πρωτεύων στόχος ήταν την ημέρα 15 το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον 30% βελτίωση στα παιδιατρικά κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) προσαρμοσμένα ώστε να περιλαμβάνουν και την απουσία πυρετού. Η θεραπεία με canakinumab βελτίωσε όλες τις βαθμολογίες ανταπόκρισης του παιδιατρικού ACR συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο τις ημέρες 15 και 29 (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4 Ανταπόκριση στα Παιδιατρικά ACR και κατάσταση της νόσου τις ημέρες 15 και 29**

	Ημέρα 15		Ημέρα 29	
	Canakinumab N=43	Εικονικό φάρμακο N=41	Canakinumab N=43	Εικονικό φάρμακο 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%
Μη ενεργός νόσος	33%	0%	30%	0%
Η διαφορά ανάμεσα στις θεραπείες ήταν σημαντική σε όλες τις βαθμολογίες ACR ( $p \leq 0,0001$ )				

Τα αποτελέσματα στις παραμέτρους του προσαρμοσμένου παιδιατρικού ACR, που περιελάμβαναν συστηματικές και αρθρικές παραμέτρους, συμφωνούσαν με τα αποτελέσματα της συνολικής ανταπόκρισης ACR. Την ημέρα 15, η διάμεση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης του αριθμού των αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα και περιορισμένο εύρος κίνησης ήταν -67% και -73% για το canakinumab (N=43), αντίστοιχα, συγκριτικά με διάμεση μεταβολή 0% και 0% για το εικονικό φάρμακο (N=41). Η μέση μεταβολή της βαθμολογίας του πόνου των ασθενών (οπτική αναλογική κλίμακα 0-100 mm) την ημέρα 15 ήταν -50,0 mm για το canakinumab (N=43), συγκριτικά με +4,5 mm για το εικονικό φάρμακο (N=25). Η μέση μεταβολή στη βαθμολογία του πόνου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με canakinumab διατηρήθηκε σταθερή την ημέρα 29.

### *Μελέτη G2301*

Η μελέτη G2301 ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με απόσυρση του φαρμάκου, για την πρόληψη των υποτροπών με το canakinumab. Η μελέτη αποτελείται από δύο μέρη με δύο ανεξάρτητα κύρια καταληκτικά σημεία (επιτυχής σταδιακή μείωση των στεροειδών και χρόνος έως την υποτροπή). Στο Μέρος I (ανοιχτή μελέτη) 177 ασθενείς εντάχθηκαν και έλαβαν canakinumab 4 mg/kg (έως 300 mg) χορηγούμενο ανά 4 εβδομάδες επί έως 32 εβδομάδες. Οι ασθενείς στο Μέρος II (διπλά τυφλή) έλαβαν είτε canakinumab 4 mg/kg είτε εικονικό φάρμακο ανά 4 εβδομάδες έως ότου σημειώθηκαν 37 υποτροπές.

#### *Σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών:*

Από τους συνολικά 128 ασθενείς που εισήλθαν στο Μέρος I λαμβάνοντας κορτικοστεροειδή, 92 επιχείρησαν την σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Πενήντα επτά (62%) από τους 92 ασθενείς που επιχείρησαν την σταδιακή μείωση, μπόρεσαν να μειώσουν επιτυχώς την δόση των κορτικοστεροειδών και 42 (46%) διέκοψαν τα κορτικοστεροειδή.

#### *Χρόνος έως την υποτροπή:*

Στους ασθενείς που ελάμβαναν canakinumab στο Μέρος II ο κίνδυνος υποτροπής ήταν μειωμένος κατά 64% συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 0,36, 95% CI: 0,17 έως 0,75,  $p=0,0032$ ). Εξήντα τρεις από τους 100 ασθενείς που εισήλθαν στο Μέρος II, είτε εντάχθηκαν στο εικονικό φάρμακο είτε στο canakinumab, δεν εμφάνισαν υποτροπή στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (έως 80 εβδομάδες κατά μέγιστο).

#### *Αποτελέσματα των μελετών G2305 και G2301 σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής*

Η θεραπεία με canakinumab οδήγησε σε κλινικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Στη μελέτη G2305, η μέση βελτίωση των Ελαχίστων Τετραγώνων του Παιδιατρικού Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας ήταν 0,69 για το canakinumab έναντι του εικονικού φαρμάκου, που αντιπροσωπεύει 3,6 φορές την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά των 0,19 ( $p=0,0002$ ). Η διάμεση βελτίωση από την έναρξη της μελέτης έως το τέλος του Μέρους I της μελέτης G2301 ήταν 0,88 (79%). Αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες του Ερωτηματολογίου Υγείας του Παιδιού PF50 για το canakinumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη G2305 (σωματική  $p=0,0012$ , ψυχολογική ευεξία  $p=0,0017$ ).

#### *Συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας*

Τα δεδομένα των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας με canakinumab από τις μελέτες G2305, G2301 και την μελέτη επέκτασης συγκεντρώθηκαν για την αξιολόγηση της διατήρησης της αποτελεσματικότητας. Αυτά τα δεδομένα έδειξαν παρόμοια βελτίωση από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 στην προσαρμοσμένη παιδιατρική ανταπόκριση ACR και τις παραμέτρους της σε σχέση με την παρατηρούμενη στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (G2305). Την εβδομάδα 12, η προσαρμοσμένη παιδιατρική ανταπόκριση ACR30, 50, 70, 90 και 100 ήταν: 70%, 69%, 61%, 49% και 30%, αντίστοιχα και 28% των ασθενών είχαν μη ενεργό νόσο ( $N=178$ ).

Μολονότι περιορισμένες, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις από τις κλινικές μελέτες που υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στο tocilizumab ή στο anakinra μπορεί να ανταποκριθούν στο canakinumab.

Η αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες G2305 και G2301 διατηρήθηκε στην συνεχιζόμενη ανοιχτή, μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (διαθέσιμα δεδομένα από τις διάμεσες τιμές παρακολούθησης 49 μηνών). Σ' αυτή τη μελέτη, 25 ασθενείς με υψηλή ανταπόκριση ACR για τουλάχιστον 5 μήνες μείωσαν τη δόση του canakinumab σε 2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες και διατήρησαν παιδιατρική ανταπόκριση ACR100 καθ' όλο το χρόνο χορήγησης μειωμένης δόσης (διάμεσος χρόνος 32 εβδομάδες, 8-124 εβδομάδες).

### Μελέτη G2306

Η μελέτη G2306 ήταν μια μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού για την αξιολόγηση της διατήρησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία μετά από μείωση της δόσης του canakinumab (2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες) ή μετά από επιμήκυνση των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων (4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες) σε ασθενείς με ΣΝΙΑ, οι οποίοι ελάμβαναν canakinumab 4 mg/kg ανά 4 εβδομάδες. Εβδομήντα πέντε ασθενείς ηλικίας 2 έως 22 ετών, οι οποίοι παρέμεναν με ανενεργό νόσο επί τουλάχιστον 6 συναπτούς μήνες (κλινική ύφεση) με μονοθεραπεία με canakinumab, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών στους οποίους ήταν εφικτή η διατήρηση ανενεργού νόσου μετά από διακοπή του συγχωρηγούμενου κορτικοστεροειδούς ή/και μεθοτρεξάτης επί τουλάχιστον 4 εβδομάδες, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν canakinumab 2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες (N=38) ή canakinumab 4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες (N=37). Μετά από 24 εβδομάδες, 71% (27/38) των ασθενών που ελάμβαναν μειωμένη δόση (2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες) και 84% (31/37) των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με επιμηκυσμένα διαστήματα μεταξύ των δόσεων (4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες) ήταν δυνατόν να διατηρήσουν ανενεργό νόσο επί 6 μήνες. Από τους ασθενείς με κλινική ύφεση που συνέχισαν με περαιτέρω μείωση της δόσης (1 mg/kg ανά 4 εβδομάδες) ή επιμήκυνση των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων (4mg/kg ανά 12 εβδομάδες), 93% (26/28) και 91% (30/33) των ασθενών, αντίστοιχα, ήταν δυνατόν να διατηρήσουν ανενεργό νόσο επί 6 μήνες. Στους ασθενείς που διατήρησαν ανενεργό νόσο επί 6 επιπλέον μήνες σε αυτή την ελάχιστη δοσολογία επιτράπηκε η διακοπή του canakinumab. Συνολικά, 33% (25/75) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες μείωσης της δόσεως ή επιμήκυνσης των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων ήταν δυνατόν να διακόψουν τη θεραπεία με canakinumab και να διατηρήσουν ανενεργό νόσο επί 6 μήνες. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοια με τα ποσοστά που παρατηρούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με canakinumab 4 mg/kg ανά 4 εβδομάδες.

### ΣΝΙΑ σε νέους ενήλικες και AOSD

Συνολικά 324 ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας 2 έως < 20 ετών έχουν λάβει Paris σε παρεμβατικές κλινικές μελέτες, στους οποίους περιλαμβάνονταν 293 ασθενείς ηλικίας 2 έως < 16 ετών, 21 ασθενείς ηλικίας 16 έως < 18 ετών και 10 ασθενείς ηλικίας 18 έως < 20 ετών. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του canakinumab σε νέους ενήλικες ασθενών με ΣΝΙΑ ηλικίας 16 έως 20 ετών ήταν συνεπείς με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 16 ετών. Το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με AOSD αναμένεται να είναι παρόμοιο με αυτό των ασθενών με ΣΝΙΑ βάσει των βιβλιογραφικών αναφορών.

### Ουρική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του canakinumab στη θεραπεία των οξείων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας κατεδείχθη σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας ( $\geq 3$  κρίσεις τους τελευταίους 12 μήνες) οι οποίοι δεν μπορούσαν να λάβουν ΜΣΑΦ ή κολχικίνη (λόγω αντένδειξης, δυσανεξίας ή έλλειψης αποτελεσματικότητας). Οι μελέτες ήταν 12 εβδομάδων ακολουθούμενες από διπλά-τυφλή επέκταση 12 εβδομάδων. Συνολικά 225 ασθενείς έλαβαν υποδόρια θεραπεία με canakinumab 150 mg και 229 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδομυϊκά χορηγούμενο ακετονίδιο της τριαμσινολόνης (TA) 40 mg κατά την έναρξη της μελέτης και ακολούθως σε κάθε νέα κρίση. Ο μέσος αριθμός κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας τους προηγούμενους 12 μήνες ήταν 6,5. Πάνω από 85% των ασθενών παρουσίαζαν συννοσηρότητες, που περιελάμβαναν υπέρταση (60%), διαβήτη (15%), ισχαιμική καρδιοπάθεια (12%) και χρόνια νεφροπάθεια σταδίου  $\geq 3$  (25%). Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που συμμετείχαν (76 [33,8%] στην ομάδα του canakinumab και 84 [36,7%] στην ομάδα του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης) είχαν τεκμηριωμένη αδυναμία λήψης (δυσανεξία, αντένδειξη ή έλλειψη ανταπόκρισης) και των δύο: ΜΣΑΦ και κολχικίνης. Ταυτόχρονη θεραπεία με ULTs αναφέρθηκε από το 42% των ασθενών στην έναρξη της μελέτης.

Τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία ήταν: (i) η ένταση του πόνου της ουρικής αρθρίτιδας (οπτική αναλογική κλίμακα, VAS) 72 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης και (ii) ο χρόνος έως τη νέα κρίση ουρικής αρθρίτιδας.

Για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, η ένταση του πόνου ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στο canakinumab 150 mg σε σύγκριση με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης στις 72 ώρες. Το canakinumab μείωσε επίσης τον κίνδυνο επακόλουθων κρίσεων (βλ. Πίνακα 5).

Η αποτελεσματικότητα σε μια υποομάδα ασθενών που δεν μπορούσαν να λάβουν ούτε ΜΣΑΦ ούτε κολχικίνη και οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με ULT, δεν ανταποκρίθηκαν στην ULT ή είχαν αντένδειξη στην ULT (N=101) συμβάδιζε με αυτήν του συνολικού πληθυσμού της μελέτης με στατιστικώς σημαντική διαφορά συγκριτικά με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης στην ένταση του πόνου στις 72 ώρες (-10,2 mm, p=0,0208) και στη μείωση του κινδύνου επακόλουθων κρίσεων (Αναλογία κινδύνου 0,39, p=0,0047 την 24<sup>η</sup> εβδομάδα).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε μια πιο αυστηρή υποομάδα που περιελάμβανε μόνο ασθενείς που ελάμβαναν ταυτοχρόνως θεραπεία με ULT (N=62) παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Η θεραπεία με canakinumab οδήγησε σε μείωση του πόνου και μείωση του κινδύνου επακόλουθων κρίσεων σε ασθενείς που ελάμβαναν ULT και δεν μπορούσαν να λάβουν ούτε ΜΣΑΦ ούτε κολχικίνη, αν και η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ θεραπειών, συγκριτικά με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης, ήταν μικρότερη απ' ό,τι στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

**Πίνακας 5 Αποτελεσματικότητα στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης και σε μια υποομάδα ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν ταυτοχρόνως ULT και δεν μπορούσαν να λάβουν ούτε ΜΣΑΦ ούτε κολχικίνη**

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Συνολικός πληθυσμός της μελέτης, N=454	Μη δυνάμενοι να λάβουν ούτε ΜΣΑΦ ούτε κολχικίνη, με ULT N=62
<b>Θεραπεία των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας αξιολογούμενη από την ένταση του πόνου (VAS) στις 72 ώρες</b>		
Μέση εκτιμώμενη διαφορά έναντι του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης ελαχίστων τετραγώνων	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
Τιμή p, μονής κατεύθυνσης	p < 0,0001*	p=0,2798
<b>Μείωση του κινδύνου επακόλουθων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας όπως υπολογίζεται από τον χρόνο έως την πρώτη νέα έξαρση (24 εβδομάδες)</b>		
Αναλογία κινδύνου έναντι του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-τιμή, μονής κατεύθυνσης	p < 0,0001*	p=0,2337
* Υποδηλώνει σημαντική τιμή p ≤ 0,025		

Τα αποτελέσματα ασφάλειας έδειξαν αυξημένη επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών για το canakinumab συγκριτικά με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης, με 66% έναντι 53% των ασθενών να αναφέρουν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια και 20% έναντι 10% των ασθενών να αναφέρουν μια λοίμωξη ως ανεπιθύμητη ενέργεια στη διάρκεια των 24 εβδομάδων.

#### Ηλικιωμένοι

Συνολικά, το προφίλ αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανεκτικότητας του canakinumab σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

#### Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος (ULT)

Σε κλινικές μελέτες, το canakinumab συγχορηγήθηκε με ασφάλεια με ULT. Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, οι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ULT εμφάνισαν μικρότερη διαφορά μεταξύ των θεραπειών στη μείωση του πόνου και στη μείωση του κινδύνου επακόλουθων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπεία με ULT.

## Ανοσογονικότητα

Αντισώματα κατά του Paris παρατηρήθηκαν περίπου στο 1,5%, 3% και 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Paris για CAPS, ΣΝΙΑ και ουρική αρθρίτιδα, αντίστοιχα. Δεν ανιχνεύθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν παρατηρήθηκαν αντισώματα κατά του Paris στους ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF που έλαβαν θεραπεία με δόσεις 150 mg και 300 mg επί 16 εβδομάδες.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας έχει ολοκληρώσει τέσσερα Σχέδια Παιδιατρικής Έρευνας για το Paris (για τα CAPS, ΣΝΙΑ, FMF – HIDS/MKD και TRAPS αντίστοιχα). Οι παρούσες πληροφορίες του προϊόντος έχουν επικαιροποιηθεί ώστε να συμπεριλάβουν τα αποτελέσματα των μελετών με Paris στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Paris σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ουρική αρθρίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### CAPS

#### Απορρόφηση

Η μέγιστη συγκέντρωση canakinumab στον ορό ( $C_{max}$ ) εμφανίστηκε περίπου 7 ημέρες έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης των 150 mg υποδορίως σε ενήλικους ασθενείς με CAPS. Η μέση τελική ημιζωή ήταν 26 ημέρες. Οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  και της  $AUC_{inf}$  μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 150 mg σε έναν τυπικό ενήλικα ασθενή με CAPS (70 kg) ήταν 15,9 μg/ml και 708 μg\*d/ml. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του υποδόρια χορηγούμενου canakinumab εκτιμάτο ότι ήταν 66%. Οι παράμετροι έκθεσης (όπως η  $AUC$  και η  $C_{max}$ ) αυξήθηκαν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο για το εύρος της δοσολογίας από 0,30 έως 10,0 mg/kg που χορηγείτο με ενδοφλέβια έγχυση ή από 150 έως 600 mg με υποδόρια ένεση. Οι τιμές της προβλεπόμενης έκθεσης σταθεροποιημένης κατάστασης ( $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{ss,8w}$ ) μετά από υποδόρια χορήγηση 150 mg (ή 2 mg/kg, αντίστοιχα) ανά 8 εβδομάδες ήταν λίγο υψηλότερες στην κατηγορία βάρους 40-70 kg (6,6 μg/ml, 24,3 μg/ml, 767 μg\*d/ml) συγκριτικά με τις κατηγορίες βάρους < 40 kg (4,0 μg/ml, 19,9 μg/ml, 566 μg\*d/ml) και > 70 kg (4,6 μg/ml, 17,8 μg/ml, 545 μg\*d/ml). Ο αναμενόμενος λόγος συσσώρευσης ήταν 1,3 μετά από 6 μήνες υποδόριας χορήγησης 150 mg canakinumab ανά 8 εβδομάδες.

#### Κατανομή

Το canakinumab δεσμεύεται στην IL-1β του ορού. Ο όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) του canakinumab ποικίλει ανάλογα με το σωματικό βάρος. Υπολογίσθηκε σε 6,2 λίτρα για έναν ασθενή με CAPS σωματικού βάρους 70 kg.

#### Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του canakinumab αυξάνεται με το σωματικό βάρος. Υπολογίσθηκε σε 0,17 l/ημέρα για ασθενή με CAPS σωματικού βάρους 70 kg και σε 0,11 l/ημέρα για ασθενή με ΣΝΙΑ σωματικού βάρους 33 kg. Λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στο σωματικό βάρος, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του canakinumab μεταξύ ασθενών με CAPS και ΣΝΙΑ.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις αυξημένης κάθαρσης ή εξαρτώμενης από το χρόνο μεταβολής των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του canakinumab έπειτα από τη χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με το φύλο ή την ηλικία φαρμακοκινητικές διαφορές έπειτα από τη

διόρθωση της δόσης ως προς το σωματικό βάρος.

### TRAPS, HIDS/MKD και FMF

Η βιοδιαθεσιμότητα στους ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF δεν έχει καθοριστεί ανεξάρτητα. Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) στον πληθυσμό των TRAPS, HIDS/MKD και FMF σωματικού βάρους 55 kg (0,14 l/d) ήταν συγκρίσιμη με του πληθυσμού των CAPS σωματικού βάρους 70 kg (0,17 l/d). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) ήταν 4,96 l σε σωματικό βάρος 55 kg.

Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση 150 mg ανά 4 εβδομάδες, η ελάχιστη συγκέντρωση του canakinumab την εβδομάδα 16 ( $C_{min}$ ) υπολογίστηκε ότι ήταν  $15,4 \pm 6,6$  μg/ml. Η εκτιμώμενη  $AUC_{tau}$  σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν  $636,7 \pm 260,2$  μg\*d/ml.

### Νόσος του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)

Η βιοδιαθεσιμότητα σε ασθενείς με ΣΝΙΑ δεν έχει υπολογισθεί ανεξάρτητα. Η φαινόμενη κάθαρση ανά kg σωματικού βάρους (CL/F ανά kg) ήταν συγκρίσιμη στους πληθυσμούς της ΣΝΙΑ και των CAPS (0,004 l/ημέρα ανά kg). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής ανά kg (V/F ανά kg) ήταν 0,14 l/kg.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 4 mg/kg ανά 4 εβδομάδες ο λόγος συσσώρευσης του canakinumab ήταν 1,6 σε ασθενείς με ΣΝΙΑ. Επετεύχθη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από 110 ημέρες. Συνολικά οι προβλεπόμενες μέσες τιμές ( $\pm$ SD) των  $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$  και  $AUC_{ss4w}$  ήταν  $14,7 \pm 8,8$  μg/ml,  $36,5 \pm 14,9$  μg/ml και  $696,1 \pm 326,5$  μg\*d/ml, αντίστοιχα.

Η  $AUC_{ss}$  σε κάθε ηλικιακή ομάδα ήταν 692, 615, 707 και 742 μg\*d/ml για ηλικίες 2-3, 4-5, 6-11, και 12-19 ετών, αντίστοιχα. Κατά την διαστρωμάτωση ανάλογα με το σωματικό βάρος, παρατηρήθηκε χαμηλότερη (30-40%) διάμεση έκθεση για  $C_{min,ss}$  (11,4 έναντι 19 μg/ml) και  $AUC_{ss}$  (594 έναντι 880 μg\*d/ml) για την κατηγορία του μικρότερου σωματικού βάρους ( $\leq 40$  kg) έναντι της κατηγορίας του μεγαλύτερου σωματικού βάρους ( $> 40$  kg).

Με βάση την ανάλυση των πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών μοντέλων, η φαρμακοκινητική του canakinumab σε νέους ενήλικες ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας 16 έως 20 ετών ήταν παρόμοια με εκείνη των ασθενών ηλικίας κάτω των 16 ετών. Οι προβλεπόμενες εκθέσεις σταθερής κατάστασης στο canakinumab σε επίπεδο δόσης 4 mg/kg (300 mg κατά μέγιστο) σε ασθενείς ηλικίας άνω των 20 ετών ήταν συγκρίσιμες με εκείνες των ασθενών με ΣΝΙΑ ηλικίας κάτω των 20 ετών.

### Πληθυσμός ουρικής αρθρίτιδας

Η βιοδιαθεσιμότητα σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα δεν έχει υπολογισθεί ανεξάρτητα. Η φαινόμενη κάθαρση ανά kg σωματικού βάρους (CL/F ανά kg) ήταν συγκρίσιμη στους πληθυσμούς της ουρικής αρθρίτιδας και των CAPS (0,004 l/ημέρα/kg). Η μέση έκθεση ενός τυπικού ασθενή με ουρική αρθρίτιδα (93 kg) μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 150 mg ( $C_{max}$ : 10,8 μg/ml και  $AUC_{inf}$ : 495 μg\*d/ml) ήταν χαμηλότερη απ' ό,τι ενός τυπικού ασθενή με CAPS 70 kg (15,9 μg/ml και 708 μg\*d/ml). Αυτό συνάδει με την παρατηρούμενη αύξηση της CL/F με το σωματικό βάρος.

Ο αναμενόμενος λόγος συσσώρευσης ήταν 1,1 μετά από υποδόρια χορήγηση 150 mg canakinumab ανά 12 εβδομάδες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μέγιστες συγκεντρώσεις του canakinumab εμφανίστηκαν μεταξύ 2 έως 7 ημερών ( $T_{max}$ ) έπειτα από την υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης canakinumab των 150 mg ή 2 mg/kg σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω. Η τελική ημιζωή κυμαίνεται από 22,9 έως 25,7 ημέρες, παρόμοια με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο ανάλυσης πληθυσμού, η φαρμακοκινητική του canakinumab στα παιδιά ηλικίας 2 έως < 4 ετών ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 4 ετών και



άνω. Ο ρυθμός υποδόριας απορρόφησης υπολογίστηκε ότι μειωνόταν με την ηλικία και εμφανιζόταν ταχύτερος στους νεότερους ασθενείς. Αντίστοιχα, ο  $T_{max}$  ήταν μικρότερος (3,6 ημέρες) στους νεότερους ασθενείς με ΣΝΙΑ (2-3 ετών) συγκριτικά με τους μεγαλύτερους ασθενείς με ΣΝΙΑ (12-19 ετών,  $T_{max}$  6 ημέρες). Η βιοδιαθεσιμότητα ( $AUC_{ss}$ ) δεν επηρεάστηκε.

Μία πρόσθετη φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι η φαρμακοκινητική του canakinumab σε 6 παιδιατρικούς ασθενείς με CAPS ηλικίας κάτω των 2 ετών ήταν παρόμοια με την φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2-4 ετών. Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών μοντέλων, η αναμενόμενη έκθεση μετά από μια δόση 2 mg/kg ήταν συγκρίσιμη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες παιδιών με CAPS, αλλά ήταν περίπου 40% χαμηλότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς με πολύ χαμηλό σωματικό βάρος (π.χ. 10 kg) σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς (δόση 150 mg). Αυτό συμβαδίζει με την παρατηρηθείσα υψηλότερη έκθεση των ομάδων ασθενών με CAPS με μεγαλύτερο σωματικό βάρος.

Στα TRAPS, HIDS/MKD και FMF, οι παράμετροι έκθεσης (συγκεντρώσεις κοιλιάδας) ήταν συγκρίσιμες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες από 2 έως < 20 ετών μετά από υποδόρια χορήγηση canakinumab 2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες είναι παρόμοιες στους παιδιατρικούς πληθυσμούς των CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF και ΣΝΙΑ.

### Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους με βάση την κάθαρση ή τον όγκο κατανομής μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και ενηλίκων ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες διασταυρούμενης αντίδρασης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, ανοσοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες καρκινογένεσης με το canakinumab.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σακχαρόζη  
Ιστιδίνη  
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική  
Πολυσορβικό 80

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Έπειτα από την ανασύσταση, από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος χρήσης και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό επικαλυμμένο με χλωροβουτύλιο) και αφαιρούμενο πώμα (αλουμίνιο).

Συσκευασίες με 1 φιαλίδιο ή πολυσυσκευασίες με 4 (4x1) φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Paris 150 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα διατίθεται σε φιαλίδιο μίας χρήσεως για ατομική χρήση.

#### Οδηγίες για την ανασύσταση

Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική πραγματοποιήστε την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου canakinumab σε θερμοκρασία δωματίου (κατά κανόνα από 15°C έως 25°C), εγχέοντας βραδέως 1 ml ενέσιμου ύδατος με μια σύριγγα του 1 ml και με μια βελόνα 18 G x 2 ιντσών (50 mm). Περιστρέψτε αργά το φιαλίδιο υπό γωνία περίπου 45° για περίπου 1 λεπτό και αφήστε το να σταθεί για περίπου 5 λεπτά. Έπειτα αναποδογυρίστε απαλά το φιαλίδιο και επαναφέρετέ το σε ορθή στάση δέκα φορές. Εάν είναι εφικτό, αποφύγετε την επαφή των δακτύλων σας με το ελαστικό πώμα εισχώρησης. Αφήστε το να σταθεί για περίπου 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου ώστε το διάλυμα να έχει μια διαυγή έως γαλακτώδη όψη. Μην ανακινείτε. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια μέσα σε αυτό.

Χτυπήστε ελαφρά την πλαϊνή πλευρά του φιαλιδίου, ώστε να απομακρυνθούν τυχόν υπολείμματα του υγρού από το πώμα εισχώρησης. Δεν θα πρέπει να υπάρχουν ορατά σωματίδια στο διάλυμα και η όψη του θα πρέπει να είναι διαυγής έως γαλακτώδης. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι άχρωμο ή μπορεί να έχει ελαφρά καφεκίτρινη χρώση. Αν το διάλυμα έχει ένα ευδιάκριτο καφέ αποχρωματισμό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα πρέπει να φυλάσσεται στους 2°C έως 8°C και να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

#### Οδηγίες για τη χορήγηση

Αφαιρέστε προσεκτικά τον απαιτούμενο όγκο ανάλογα με τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί (0,1 ml έως 1 ml) και χορηγήστε με υποδόρια ένεση χρησιμοποιώντας μια βελόνα 27 G x 0,5 ιντσών (13 mm).

### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/564/001-002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Οκτωβρίου 2009  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Ιουνίου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Paris 150 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg canakinumab\*.

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 150 mg canakinumab.

\* ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα Sp2/0 μυελώματος ποντικού μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Το διάλυμα είναι διαυγές έως οπαλίζον και άχρωμο έως ελαφρώς καστανοκίτρινο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Σύνδρομο περιοδικού πυρετού

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων συνδρόμων περιοδικού πυρετού σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.

#### Σχετιζόμενα με την κρουπυρίνη περιοδικά σύνδρομα

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία σχετιζόμενων με την κρουπυρίνη περιοδικών συνδρόμων (CAPS) συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- Σύνδρομο Muckle-Wells (MWS),
- Πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος νεογνικής έναρξης (NOMID) / χρόνια παιδικό νευρολογικό, δερματικό, αρθρικό σύνδρομο (CINCA),
- Σοβαρές μορφές του οικογενούς αυτοφλεγμονώδους συνδρόμου εκ ψύχους (FCAS) / της οικογενούς κνίδωσης εκ ψύχους (FCU), που εμφανίζονται με σημεία και συμπτώματα πέραν του προκαλούμενου εκ του ψύχους κνιδωτικού δερματικού εξανθήματος.

#### Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS)

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία του περιοδικού συνδρόμου σχετιζόμενου με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS).

#### Σύνδρομο υπερανοσοσφαιριναιμίας D (HIDS)/ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (MKD)

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία του συνδρόμου υπερανοσοσφαιριναιμίας D (HIDS)/της ανεπάρκειας της μεβαλονικής κινάσης (MKD).

#### Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF)

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία του Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού (FMF). Το Paris θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με κολχικίνη, εφόσον χρειάζεται.

Το Paris ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία των:

### Νόσος του Still

Το Paris ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού νόσου του Still η οποία περιλαμβάνει την νόσο του Still των ενηλίκων (adult onset Still's disease - AOSD) και την συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Το Paris μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

### Ουρική αρθρίτιδα

Το Paris ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας (τουλάχιστον 3 κρίσεις τους τελευταίους 12 μήνες) στους οποίους τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και η κολχικίνη αντενδείκνυνται, δεν γίνονται ανεκτά, ή δεν παρέχουν επαρκή ανταπόκριση και για τους οποίους δεν είναι κατάλληλες οι επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 5.1).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Για τα CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF και την νόσο του Still, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να εποπτεύεται από εξειδικευμένο ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της σχετικής ένδειξης.

Για την ουρική αρθρίτιδα, ο ιατρός θα πρέπει να έχει εμπειρία στη χρήση βιολογικών παραγόντων και το Paris θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

### Δοσολογία

#### CAPS: Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του canakinumab σε ασθενείς με CAPS είναι:

*Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας  $\geq 4$  ετών:*

- 150 mg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $> 40$  kg
- 2 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $\geq 15$  kg και  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $\geq 7,5$  kg και  $< 15$  kg

*Παιδιά ηλικίας 2 έως  $< 4$  ετών:*

- 4 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $\geq 7,5$  kg

Αυτή η δόση χορηγείται ανά οχτώ εβδομάδες ως εφάπαξ δόση με υποδόρια ένεση.

Για ασθενείς με δόση έναρξης 150 mg ή 2 mg/kg, εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση (υποχώρηση του εξανθήματος και άλλων γενικευμένων συμπτωμάτων φλεγμονής) 7 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μιας δεύτερης δόσης canakinumab 150 mg ή 2 mg/kg. Εάν ακολούθως επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική ανταπόκριση, το ενισχυμένο δοσολογικό σχήμα των 300 mg ή 4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες θα πρέπει να διατηρείται. Εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση 7 ημέρες μετά από αυτή την αυξημένη δοσολογία, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας τρίτης δόσης canakinumab 300 mg ή 4 mg/kg. Εάν στη συνέχεια επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική ανταπόκριση, η διατήρηση του ενισχυμένου δοσολογικού σχήματος των 600 mg ή 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες θα πρέπει να εξετάζεται με βάση την εξατομικευμένη κλινική εκτίμηση.

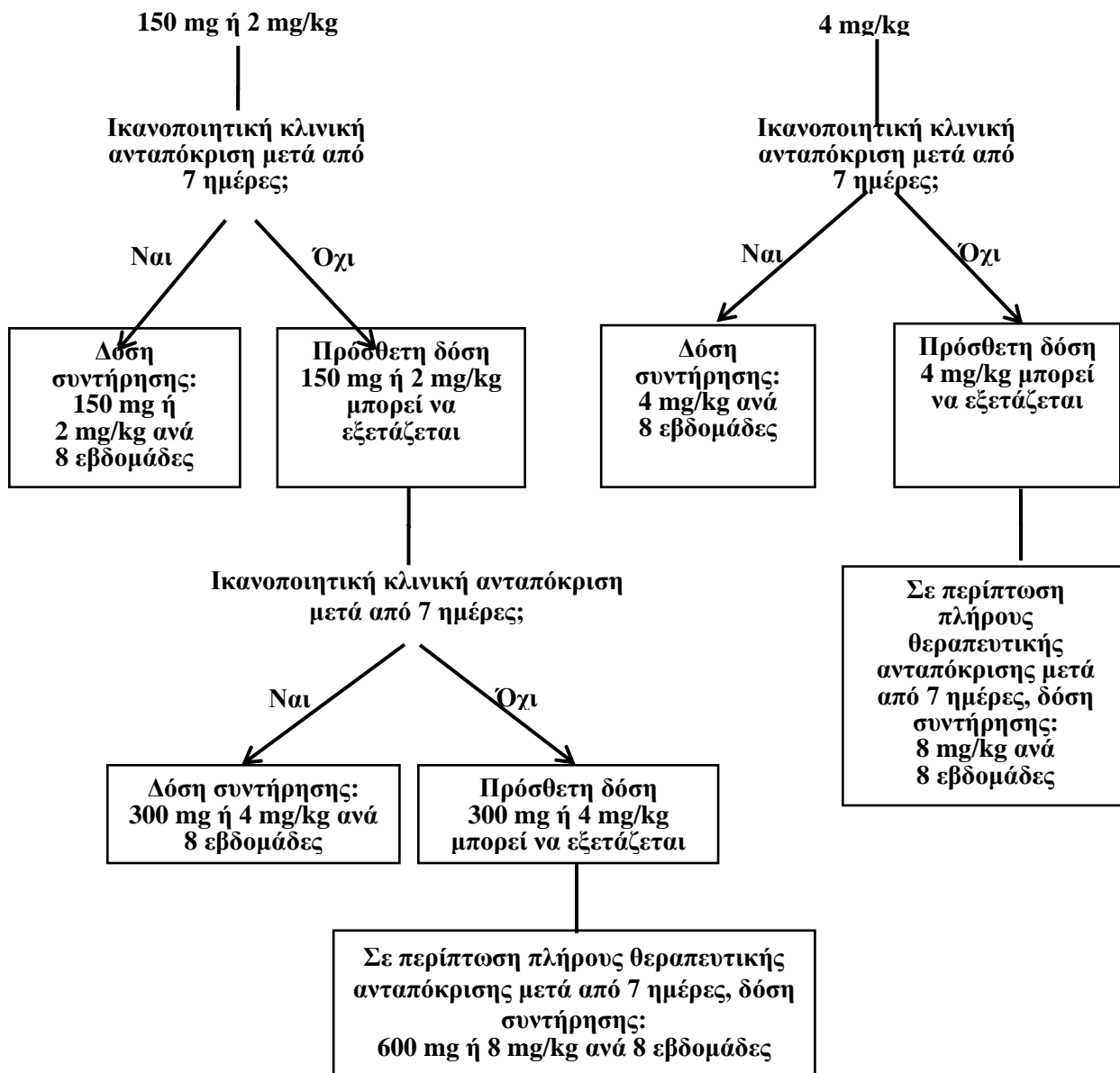
Για ασθενείς με δόση έναρξης 4 mg/kg, εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση 7 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας δεύτερης δόσης canakinumab 4 mg/kg. Εάν στη συνέχεια επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική ανταπόκριση, η διατήρηση του ενισχυμένου δοσολογικού σχήματος των 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες θα πρέπει να εξετάζεται με

βάση την εξατομικευμένη κλινική εκτίμηση.

Η κλινική εμπειρία από τη χορήγηση δόσεων σε διαστήματα μικρότερα των 4 εβδομάδων ή από δόσεις άνω των 600 mg ή 8 mg/kg είναι περιορισμένη.

**CAPS σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας  $\geq 4$  ετών  $\geq 15$  kg**

**CAPS σε παιδιά ηλικίας 2- < 4 ετών ή παιδιά ηλικίας  $\geq 4$  ετών  $\geq 7,5$  kg και  $< 15$  kg**



TRAPS, HIDS/MKD και FMF: Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω

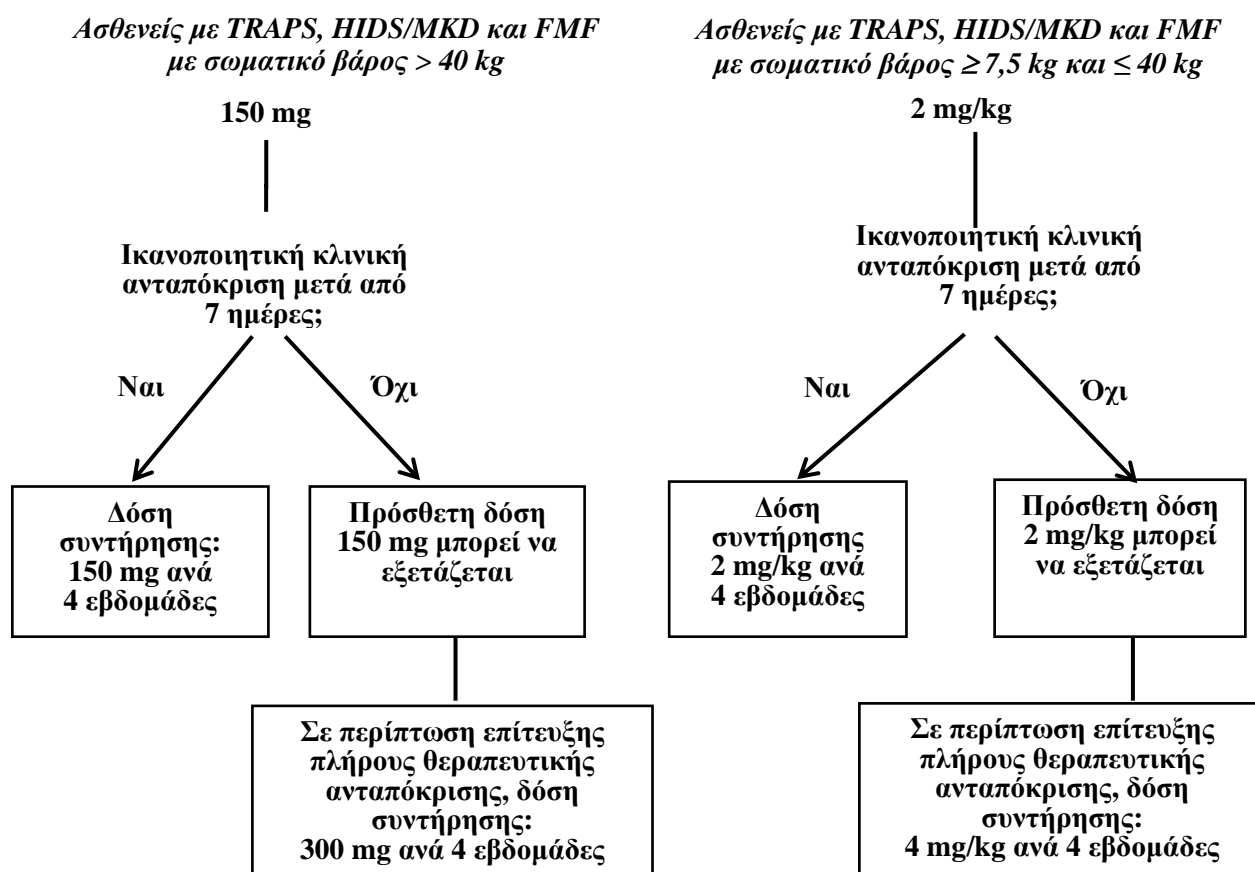
Η συνιστώμενη δόση έναρξης του canakinumab σε ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF είναι:

- 150 mg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $> 40$  kg
- 2 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος  $\geq 7,5$  kg και  $\leq 40$  kg

Αυτή χορηγείται κάθε τέσσερις εβδομάδες με υποδόρια ένεση.

Εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση 7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μιας δεύτερης δόσης canakinumab 150 mg ή 2 mg/kg. Εάν στη συνέχεια επιτευχθεί πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία, το ενισχυμένο δοσολογικό σχήμα των 300 mg (ή 4 mg/kg για ασθενείς βάρους  $\leq 40$  kg) ανά 4 εβδομάδες θα πρέπει να διατηρηθεί.

Η συνέχιση της θεραπείας με canakinumab σε ασθενείς χωρίς κλινική βελτίωση θα πρέπει επανεκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.



#### Νόσος του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)

Η συνιστώμενη δόση του canakinumab σε ασθενείς με νόσο του Still (AOSD και ΣΝΙΑ) και σωματικό βάρος  $\geq 7,5$  kg είναι 4 mg/kg (έως 300 mg κατά μέγιστο) χορηγούμενη ανά τέσσερις εβδομάδες με υποδόρια ένεση. Η συνέχιση της θεραπείας με canakinumab σε ασθενείς χωρίς κλινική βελτίωση θα πρέπει να επανεκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.

#### Ουρική αρθρίτιδα

Πρέπει να αρχίζει ή να βελτιστοποιείται η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας με κατάλληλη θεραπεία μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος (ULT). Το canakinumab πρέπει να χορηγείται ως κατ'επίκληση αγωγή για τη θεραπεία των κρίσεων της ουρικής αρθρίτιδας.

Η συνιστώμενη δόση του canakinumab για ενήλικες ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είναι 150 mg χορηγούμενη υποδορίως ως εφάπαξ δόση κατά τη διάρκεια της κρίσης. Για μεγιστοποίηση του αποτελέσματος, το canakinumab πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την έναρξη μιας κρίσης ουρικής αρθρίτιδας.

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία δεν πρέπει να επαναλαμβάνουν τη θεραπεία με canakinumab. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται και χρειάζονται επανάληψη της θεραπείας, θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων πριν από τη χορήγηση μιας νέας δόσης canakinumab (βλ. παράγραφο 5.2).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Paris σε ασθενείς με CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

### ΣΝΙΑ

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Paris σε ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Ουρική αρθρίτιδα

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Paris στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της ουρικής αρθρίτιδας.

### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Paris δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία σε τέτοιους ασθενείς είναι περιορισμένη.

## Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Τα ακόλουθα είναι κατάλληλα σημεία ένεσης: άνω τμήμα του μηρού, κοιλιακή χώρα, άνω τμήμα του βραχίονα ή γλουτοί. Συνιστάται η επιλογή διαφορετικού σημείου ένεσης κάθε φορά που ενίεται το προϊόν για να αποφεύγεται ο πόνος. Θα πρέπει να αποφεύγονται περιοχές με λύση της συνεχείας του δέρματος, με μώλωπες ή καλυμμένες με εξάνθημα. Η ένεση σε ουλώδη ιστό θα πρέπει να αποφεύγεται διότι αυτό πιθανόν να οδηγήσει σε ανεπαρκή έκθεση στο canakinumab.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για εφάπαξ χορήγηση σε έναν ασθενή, για μία δόση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στη σωστή τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση του Paris, εφόσον ο ιατρός αποφανθεί ότι ενδείκνυται, και με ιατρική επανεξέταση όποτε χρειάζεται (βλ. παράγραφο 6.6).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται ευκρινώς.



## Λοιμώξεις

Το canakinumab σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά την διάρκεια και μετά τη θεραπεία με canakinumab. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν χορηγούν το canakinumab σε ασθενείς με λοιμώξεις, ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή υποκείμενες παθήσεις που μπορεί να δημιουργούν προδιάθεση για λοιμώξεις.

### *Θεραπεία των CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF και της νόσου του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)*

Η χορήγηση του canakinumab δεν πρέπει να ξεκινάει ή να συνεχίζεται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη που απαιτεί ιατρική παρέμβαση.

### *Θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας*

Το canakinumab δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια ενεργού λοίμωξης.

Η ταυτόχρονη χρήση του canakinumab με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) δεν συνιστάται, διότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ασυνήθιστων ή ευκαιριακών λοιμώξεων (συμπεριλαμβάνονται η ασπεργίλλωση, οι άτυπες μυκοβακτηριακές λοιμώξεις, ο έρπης ζωστήρας) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με canakinumab. Η αιτιολογική συσχέτιση του canakinumab με αυτά τα συμβάντα δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

## Έλεγχος για φυματίωση

Περίπου στο 12% των ασθενών με CAPS που υποβλήθηκαν σε δερματικό έλεγχο PPD (καθαρό πρωτεϊνικό παράγωγο) σε κλινικές δοκιμές, ο έλεγχος παρακολούθησης απέδωσε θετικό αποτέλεσμα του ελέγχου κατά τη λήψη canakinumab χωρίς κλινικές αποδείξεις για την ύπαρξη λανθάνουσας ή ενεργής λοίμωξης από φυματίωση.

Είναι άγνωστο αν η χρήση των αναστολέων ιντερλευκίνης-1 (IL-1), όπως το canakinumab, αυξάνουν τον κίνδυνο αναζωπύρωσης της φυματίωσης. Πριν την έναρξη της θεραπείας όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται και για ενεργή και για λανθάνουσα λοίμωξη από φυματίωση. Ειδικότερα σε ενήλικες ασθενείς, αυτή η εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό. Κατάλληλες δοκιμασίες διαλογής (π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης, δοκιμασία απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ ή ακτινογραφία θώρακος) πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς (μπορεί να ισχύουν τοπικές συστάσεις). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με canakinumab. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να απευθυνθούν σε γιατρό σε περίπτωση που εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα υποδηλωτικά φυματίωσης (π.χ. επίμονο βήχα, απώλεια βάρους, δεκαδική πυρετική κίνηση) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με canakinumab. Σε περίπτωση μετατροπής ενός αρνητικού ελέγχου PPD σε θετικό, κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών μέσων διαλογής για λοίμωξη από φυματίωση.

## Ουδετεροπενία και λευκοπενία

Ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων [ANC] < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l) και λευκοπενία έχουν παρατηρηθεί με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την IL-1, συμπεριλαμβανομένου και του canakinumab. Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με canakinumab σε ασθενείς με ουδετεροπενία ή λευκοπενία. Συνιστάται ο αριθμός των λευκοκυττάρων (WBC), συμπεριλαμβανομένου και του αριθμού των ουδετεροφίλων, να εκτιμάται πριν την έναρξη της θεραπείας και ξανά μετά από 1 έως 2 μήνες. Για την μακροχρόνια ή τις επαναλαμβανόμενες θεραπείες, συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδικός έλεγχος του αριθμού των λευκοκυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν ένας ασθενής γίνει ουδετεροπενικός ή λευκοπενικός, ο αριθμός WBC θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας.

## Κακοήθειες

Περιπτώσεις κακοήθειας σε ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab έχουν αναφερθεί. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών με τη λήψη θεραπείας αντι-ιντερλευκίνης (IL)-1 δεν είναι γνωστός.

## Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με το canakinumab. Στην πλειοψηφία τους αυτά τα περιστατικά ήταν ήπια σε σοβαρότητα. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Paris σε περισσότερους από 2.600 ασθενείς, δεν αναφέρθηκαν αναφυλακτοειδείς ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Ωστόσο, ο κίνδυνος σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ο οποίος δεν είναι ασυνήθιστος για τις ενέσιμες πρωτεΐνες, δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.3).

## Ηπατική λειτουργία

Παροδικές και ασυμπτωματικές περιπτώσεις αύξησης των τρανσαμινασών ορού ή της χολερυθρίνης έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8).

## Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον κίνδυνο δευτερογενούς μετάδοσης λοίμωξης από εμβόλια ζώντων ιών σε ασθενείς που λαμβάνουν canakinumab. Επομένως, εμβόλια ζώντων ιών δεν θα πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με το canakinumab εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.5).

Πριν την έναρξη της θεραπείας με canakinumab, συνιστάται οι ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς να λαμβάνουν όλους τους απαιτούμενους εμβολιασμούς, μεταξύ των οποίων το εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου και το αδρανικοποιημένο εμβόλιο της γρίπης (βλ. παράγραφο 4.5).

## Μετάλλαξη του γονιδίου NLRP3 σε ασθενείς με CAPS

Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με CAPS χωρίς επιβεβαιωμένη μετάλλαξη του γονιδίου NLRP3 είναι περιορισμένη.

## Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων σε ασθενείς με νόσο του Still

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) είναι μια γνωστή, απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, ιδιαίτερα με νόσο του Still. Εάν εμφανισθεί MAS, ή εάν εικάζεται, η αξιολόγηση και η θεραπεία πρέπει να αρχίσουν το ταχύτερο δυνατόν. Οι ιατροί πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί σε περίπτωση συμπτωμάτων λοίμωξης ή επιδείνωσης της νόσου του Still, δεδομένου ότι αυτά αποτελούν γνωστούς παράγοντες πυροδότησης του MAS. Βάσει της εμπειρίας των κλινικών μελετών, το canakinumab δεν φαίνεται να αυξάνει την επίπτωση του MAS στους ασθενείς με ΣΝΙΑ, αλλά δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του canakinumab και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχει μελετηθεί σε επίσημες μελέτες.

Η αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων έχει συσχετιστεί με τη χορήγηση ενός άλλου αποκλειστή της IL-1 σε συνδυασμό με αναστολείς του TNF. Η χορήγηση του canakinumab μαζί με αναστολείς του TNF δεν συνιστάται, διότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 ενδέχεται να καταστέλλεται από τις κυτοκίνες που διεγείρουν μια χρόνια φλεγμονή, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1 βήτα (IL-1β). Έτσι, η έκφραση των CYP450 μπορεί να αναστραφεί, όταν χορηγηθεί ισχυρή ανασταλτική θεραπεία με κυτοκίνες, όπως είναι η canakinumab. Αυτό είναι κλινικά σχετικό για υποστρώματα του CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη για τα οποία η δόση προσαρμόζεται εξατομικευμένα. Κατά την έναρξη της θεραπείας με canakinumab σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτού του τύπου τα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική δράση ή η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας και η εξατομικευμένη δόση του φαρμακευτικού προϊόντος να προσαρμόζεται κατάλληλα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα είτε ως προς τις επιδράσεις των εμβολίων ζώντων ιών ή σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοιμώξεων μέσω εμβολίων ζώντων ιών σε ασθενείς που λαμβάνουν canakinumab. Επομένως, εμβόλια ζώντων ιών δεν θα πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με το canakinumab εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων. Οι εμβολιασμοί με εμβόλια ζώντων ιών ενδείκνυνται μετά την έναρξη της θεραπείας με canakinumab, η σύσταση είναι αναμονή για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ένεση με canakinumab και πριν την επόμενη (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε υγιείς ενήλικες κατέδειξαν ότι μια εφάπαξ δόση του Paris 300 mg δεν επηρέασε την ανάπτυξη και διατήρηση των αντισωματικών απαντήσεων μετά από εμβολιασμούς με εμβόλια γρίπης ή μηνιγγιτιδόκοκκου με βάση γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη.

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης 56 εβδομάδων, ανοιχτού σχεδιασμού, σε ασθενείς με CAPS ηλικίας 4 ετών και μικρότερους κατέδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν στους καθιερωμένους εμβολιασμούς της παιδικής ηλικίας με μη-ζώντα εμβόλια ανέπτυξαν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με canakinumab και για διάστημα έως 3 μηνών μετά την τελευταία δόση.

##### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του canakinumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το έμβρυο/τη μητέρα είναι άγνωστος. Οι έγκυες γυναίκες ή οι γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει, επομένως, να λαμβάνουν τη θεραπεία μόνο έπειτα από ενδελεχή αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών.

Μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν ότι το canakinumab διαπερνά τον πλακούντα και ανιχνεύεται στο έμβρυο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο, αλλά δεδομένου ότι το canakinumab είναι μια ανοσοσφαιρίνη G ισότοπου (IgG1), αναμένεται διαπλακούντια μεταφορά στον άνθρωπο. Η κλινική επίπτωση της μεταφοράς αυτής είναι άγνωστη. Ωστόσο, η χορήγηση ζώντων εμβολίων σε νεογνά που έχουν εκτεθεί στο canakinumab εντός της μήτρας δεν συνιστάται για 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση canakinumab της μητέρας πριν από τη γέννηση του παιδιού. Οι γυναίκες που ελάμβαναν canakinumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ενημερώνουν τον παιδίατρο πριν χορηγηθούν οποιαδήποτε εμβόλια στο νεογνό τους.

##### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το canakinumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως, η απόφαση σχετικά με τη γαλουχία κατά τη λήψη θεραπείας με canakinumab θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο έπειτα από ενδελεχή αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι ένα προερχόμενο από ποντικό αντίσωμα κατά της IL-1β ποντικού δεν επέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες ως προς την ανάπτυξη κατά τη γαλουχία νεογνών ποντικών και ότι το αντίσωμα μεταφέρθηκε σε αυτά (βλ. παράγραφο 5.3).

### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σχετικά με τη δυνητική επίδραση του canakinumab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Το canakinumab δεν επηρέασε τις παραμέτρους ανδρικής γονιμότητας σε καλλιτριχίδες (πιθήκους) *C. jacchus*. Ένα προερχόμενο από ποντικό αντίσωμα κατά της IL-1β ποντικού δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρσενικούς ή θηλυκούς ποντικούς κατά τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Paris έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η θεραπεία με Paris μπορεί να προκαλέσει ζάλη/ίλιγγο ή εξασθένηση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοια συμπτώματα κατά τη διάρκεια θεραπείας με Paris θα πρέπει να περιμένουν να υποχωρήσουν εντελώς πριν οδηγήσουν ή χειρισθούν μηχανήματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις κυρίως της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας στον τύπο ή στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται σύμφωνα με τη MedDRA κατηγορία οργανικού συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά κατηγορία συχνότητας με πρώτη την πιο συχνή. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο κανόνα: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1 Κατάλογος ανεπιθυμητών ενεργειών**

<b>MedDRA Κατηγορία Οργανικού Συστήματος</b>	<b>Όλες οι ενδείξεις: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, ΣΝΙΑ, ουρική αρθρίτιδα</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού (μεταξύ των οποίων πνευμονία, βρογχίτιδα, γρίπη, ιογενής λοίμωξη, παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα, φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού) Λοίμωξη του ωτός Κυτταρίτιδα Γαστρεντερίτιδα Ουρολοίμωξη
Συχνές	Αιδοιοκολπική καντιντίαση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Ζάλη/ίλιγγος
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας <sup>1</sup>
Όχι συχνές	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση <sup>2</sup>
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Αρθραλγία <sup>1</sup>
Συχνές	Μυοσκελετικός πόνος <sup>1</sup> Οσφυαλγία <sup>2</sup>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	Κόπωση/Εξασθένιση <sup>2</sup>
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης <sup>1,3</sup> Πρωτεϊνουρία <sup>1,4</sup> Λευκοπενία <sup>1,5</sup>
Συχνές	Ουδετεροπενία <sup>5</sup>
Όχι συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων <sup>5</sup>
<sup>1</sup> Σε ΣΝΙΑ	
<sup>2</sup> Σε ουρική αρθρίτιδα	
<sup>3</sup> Με βάση την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης, οι περισσότερες ήταν παροδικές	
<sup>4</sup> Οι περισσότερες εμφανίστηκαν με παροδικό ίχνος έως 1+ θετική πρωτεΐνη ούρων με ταινία εμβάπτισης	
<sup>5</sup> Βλέπε περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω	

Στον υποπληθυσμό των νέων ενηλίκων ασθενών με ΣΝΙΑ ηλικίας 16 έως 20 ετών (n=31), το προφίλ ασφάλειας του canakinumab ήταν συνεπές με αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας κάτω των 16 ετών. Το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με AOSD αναμένεται να είναι παρόμοιο με αυτό των ασθενών με ΣΝΙΑ βάσει των βιβλιογραφικών αναφορών.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Μακροχρόνια δεδομένα και μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με CAPS

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με canakinumab σε ασθενείς με CAPS αυξήθηκαν οι μέσες τιμές της αιμοσφαιρίνης και μειώθηκαν οι τιμές των λευκοκυττάρων, των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων.

Αύξηση των τρανσαμινασών έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με CAPS.

Ασυμπτωματικές και ήπιες αυξήσεις της χολερυθρίνης ορού έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με CAPS που λαμβάνουν canakinumab χωρίς συνυπάρχουσα αύξηση των τρανσαμινασών.

Στις μακροχρόνιες μελέτες ανοιχτού σχεδιασμού, κλιμακούμενης δοσολογίας αναφέρθηκαν περιστατικά λοιμώξεων (γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού), έμετος και ζάλη πιο συχνά στην ομάδα της δόσης των 600 mg ή 8 mg/kg απ'ότι στις άλλες δοσολογικές ομάδες.

#### Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF

##### Ουδετερόφιλα

Παρότι έχουν παρατηρηθεί μειώσεις  $\geq$  Βαθμού 2 στον αριθμό των ουδετεροφίλων σε ποσοστό 6,5% των ασθενών (συχνές) και μειώσεις Βαθμού 1 παρατηρήθηκαν στο 9,5% των ασθενών, οι μειώσεις είναι γενικά παροδικές και δεν έχει διαπιστωθεί λοίμωξη σχετιζόμενη με ουδετεροπενία ως ανεπιθύμητη ενέργεια.

##### Αιμοπετάλια

Παρότι παρατηρήθηκαν μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων ( $\geq$  Βαθμού 2) στο 0,6% των ασθενών, δεν έχει διαπιστωθεί αιμορραγία ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Ήπια και παροδική μείωση των αιμοπεταλίων Βαθμού 1 παρατηρήθηκε σε 15,9% των ασθενών χωρίς καμία σχετιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγίας.

#### Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με ΣΝΙΑ

##### Αιματολογικά

Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, αναφέρθηκε παροδική μείωση του αριθμού λευκοκυττάρων (WBC)  $\leq 0,8 \times \text{LLN}$  σε 33 ασθενείς (16,5%).

Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, αναφέρθηκε παροδική μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων (ANC) έως κάτω από  $1 \times 10^9/\text{l}$  σε 12 ασθενείς (6,0%).

Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, παρατηρήθηκε παροδική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ( $< \text{LLN}$ ) σε 19 ασθενείς (9,5%).

##### ALT/AST

Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, υψηλές τιμές ALT και/ή AST  $> 3 \times$  το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) αναφέρθηκαν σε 19 ασθενείς (9,5%).

#### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

##### Αιματολογικές

Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (WBC)  $\leq 0,8 \times$  κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) αναφέρθηκε στο 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με canakinumab σε σύγκριση με 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ακετονίδιο της τριαμισινολόνης. Μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων (ANC) έως κάτω από  $1 \times 10^9/\text{l}$  αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών στις συγκριτικές μελέτες.

Παρατηρήθηκαν επίσης μεμονωμένες περιπτώσεις αριθμών ANC  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$  (βλ. παράγραφο 4.4).

Ήπιες ( $< \text{LLN}$  και  $> 75 \times 10^9/\text{l}$ ) και παροδικές μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (12,7%) στο canakinumab σε σύγκριση με το συγκριτικό φάρμακο (7,7%) στις ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα.

##### Ουρικό οξύ

Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος (0,7 mg/dl την 12<sup>η</sup> εβδομάδα και 0,5 mg/dl την 24<sup>η</sup> εβδομάδα) παρατηρήθηκαν μετά από θεραπεία με canakinumab σε συγκριτικές μελέτες σε ουρική αρθρίτιδα. Σε μια άλλη μελέτη, ασθενείς που άρχισαν θεραπεία με ULT δεν εμφάνισαν αυξήσεις του ουρικού οξέος. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις του ουρικού οξέος σε κλινικές μελέτες σε πληθυσμούς άλλους εκτός ουρικής αρθρίτιδας (βλ. παράγραφο 5.1).

### ALT/AST

Αυξήσεις στις μέσες και διάμεσες τιμές της αλανινικής τρανσαμινάσης (ALT) κατά 3,0 U/l και 2,0 U/l, αντίστοιχα, και της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST) κατά 2,7 U/l και 2,0 U/l, αντίστοιχα, από την έναρξη της μελέτης μέχρι το τέλος της, παρατηρήθηκαν στις ομάδες θεραπείας με canakinumab έναντι της(των) ομάδας(ων) θεραπείας με ακετονίδιο της τριαμσινολόνης, αλλά η επίπτωση των κλινικά σημαντικών μεταβολών ( $\geq 3$  x ανώτατο φυσιολογικό όριο) ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ακετονίδιο της τριαμσινολόνης (2,5% για AST και ALT) συγκριτικά με τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με canakinumab (1,6% για την ALT και 0,8% για την AST).

### Τριγλυκερίδια

Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες στην ουρική αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε μέση αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά 33,5 mg/dl σε ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab σε σύγκριση με μια μικρή μείωση -3.1 mg/dl στην ομάδα του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης. Τα ποσοστά ασθενών με αυξήσεις τριγλυκεριδίων  $> 5$  x ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ήταν 2,4% στο canakinumab και 0,7% στο ακετονίδιο της τριαμσινολόνης. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

### Μακροχρόνια δεδομένα από μελέτη παρατήρησης

Συνολικά 243 ασθενείς με CAPS (85 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας  $\geq 2$  έως  $\leq 17$  ετών και 158 ενήλικες ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών) έλαβαν θεραπεία με canakinumab ακολουθώντας τη συνήθη κλινική πρακτική σε μια μακροχρόνια μελέτη μητρώου καταγραφής (μέση έκθεση στο canakinumab 3,8 έτη). Το προφίλ ασφάλειας του canakinumab που παρατηρήθηκε κατά τη μακροχρόνια θεραπεία σε αυτές τις συνθήκες ήταν συνεπές με αυτό που έχει παρατηρηθεί στις παρεμβατικές μελέτες σε ασθενείς με CAPS.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ογδόντα (80) παιδιατρικοί ασθενείς με CAPS (ηλικίας 2-17 ετών) έλαβαν canakinumab στις παρεμβατικές μελέτες. Συνολικά, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας του canakinumab στους παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με τον συνολικό πληθυσμό ασθενών με CAPS (αποτελούμενο από ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, N=211), συμπεριλαμβανομένης και της συνολικής συχνότητας και σοβαρότητας λοιμωδών επεισοδίων. Οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού ήταν οι πιο συχνά αναφερθείσες λοιμώξεις.

Επιπλέον, 6 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών αξιολογήθηκαν σε μια μικρή κλινική μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού. Το προφίλ ασφάλειας του canakinumab ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

102 ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF (ηλικίας 2-17 ετών) έλαβαν canakinumab σε μια μελέτη 16 εβδομάδων. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας του canakinumab στους παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με τον συνολικό πληθυσμό.

### Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχει καμία σημαντική διαφορά στο προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος

αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η καταγεγραμμένη εμπειρία υπερδοσολογίας είναι περιορισμένη. Στις πρώιμες κλινικές μελέτες, ασθενείς και υγιείς εθελοντές έλαβαν υψηλές δόσεις έως 10 mg/kg, χορηγούμενες ενδοφλεβίως ή υποδορίως, χωρίς ένδειξη οξείας τοξικότητας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται για τον ασθενή να παρακολουθείται για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, και να συσταθεί κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία άμεσα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC08

#### Μηχανισμός δράσης

Το canakinumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της ανθρώπινης ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) του ισotyπου IgG1/κ. Το canakinumab δεσμεύεται με μεγάλη συγγένεια ειδικά στην ανθρώπινη IL-1β και εξουδετερώνει τη βιολογική δραστηριότητα της ανθρώπινης IL-1β, αποκλείοντας την αλληλεπίδρασή της με τους υποδοχείς IL-1 και αποτρέποντας έτσι την οφειλόμενη στην IL-1β γονιδιακή ενεργοποίηση και την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF που εμφανίζουν μη ελεγχόμενη υπερπαραγωγή της IL-1β εμφάνισαν ταχεία και διαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με canakinumab, π.χ. εργαστηριακές παράμετροι όπως υψηλές τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και του αμυλοειδούς A ορού (SAA), η λευκοκυττάρωση και οι υψηλές τιμές ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων επανήλθαν ταχέως στις φυσιολογικές τους τιμές.

##### Νόσος του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)

Η νόσος του Still των ενηλίκων και η συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα είναι σοβαρές αυτοφλεγμονώδεις νόσοι, επαγόμενες από μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας μέσω προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, με την IL-1β να είναι μία από τις κυτταροκίνες που παίζουν καθοριστικό ρόλο.

Οι κοινές εκδηλώσεις της AOSD και της ΣΝΙΑ περιλαμβάνουν πυρετό, εξάνθημα, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, πολυρογονίτιδα και αρθρίτιδα. Η θεραπεία με canakinumab είχε σαν αποτέλεσμα ταχεία και παρατεταμένη βελτίωση τόσο των αρθρικών όσο και των συστηματικών συμπτωμάτων της ΣΝΙΑ με σημαντική μείωση του αριθμού των φλεγμινουσών αρθρώσεων, ταχεία υποχώρηση του πυρετού και μείωση των δεικτών οξείας φάσεως στην πλειονότητα των ασθενών (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια).

##### Ουρική αρθρίτιδα

Μια κρίση ουρικής αρθρίτιδας προκαλείται από κρυστάλλους ουρικού οξέος (μονοϋδρικό ουρικό μονοέναντιο) στην άρθρωση και τον περιβάλλοντα ιστό, οι οποίοι ενεργοποιούν τα σταθμεύοντα μακροφάγα να παράγουν IL-1β μέσω του συμπλέγματος «NALP3 φλεγμονοσώματος». Η ενεργοποίηση των μακροφάγων και η ταυτόχρονη υπερβολική παραγωγή IL-1β έχουν σαν αποτέλεσμα μια οξεία επώδυνη φλεγμονώδη απάντηση. Άλλοι παράγοντες ενεργοποίησης του συστήματος της φυσικής ανοσίας, όπως οι ενδογενείς αγωνιστές των toll-like υποδοχέων, πιθανόν να



συμβάλλουν στη μεταγραφική ενεργοποίηση του γονιδίου της IL-1β, εκκινώντας την κρίση της ουρικής αρθρίτιδας. Μετά από θεραπεία με canakinumab, υποχωρούν ταχέως οι δείκτες της φλεγμονής CRP ή SAA και τα σημεία οξείας φλεγμονής (π.χ. άλγος, οίδημα, ερυθρότητα) στην πάσχουσα άρθρωση.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### CAPS

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του canakinumab έχουν αποδειχθεί σε συνολικά 211 ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ποικίλους βαθμούς σοβαρότητας της νόσου και με διαφορετικούς φαινότυπους CAPS (συμπεριλαμβανομένων των FCAS/FCU, MWS και NOMID/CINCA). Μόνο ασθενείς με επιβεβαιωμένη μετάλλαξη NLRP3 περιελήφθησαν στην κύρια μελέτη.

Στη μελέτη Φάσης I/II, η θεραπεία με canakinumab εμφάνισε ταχεία έναρξη της δράσης, με εξαφάνιση ή κλινικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων εντός μίας ημέρας έπειτα από τη χορήγηση της δόσης. Οι εργαστηριακές παράμετροι, όπως η υψηλή CRP και το υψηλό SAA, οι αυξημένες τιμές ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων επανήλθαν ταχέως σε φυσιολογικά επίπεδα εντός ημερών από τη χορήγηση του ενέσιμου canakinumab.

Η βασική μελέτη αποτελείται από μια διάρκεια 48 εβδομάδων πολυκεντρική μελέτη τριών μερών, δηλαδή μια διάρκεια 8 εβδομάδων ανοιχτή περίοδο (Μέρος I), μια διάρκεια 24 εβδομάδων τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης (Μέρος II), ακολουθούμενη από μια διάρκεια 16 εβδομάδων ανοιχτή περίοδο (Μέρος III). Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ανοχής του canakinumab (150 mg ή 2 mg/kg ανά 8 εβδομάδες) σε ασθενείς με CAPS.

- Μέρος I: Παρατηρήθηκε μια πλήρης κλινική ανταπόκριση και ανταπόκριση βιολογικών δεικτών στο canakinumab (οριζόμενη ως σύνθεση της συνολικής εκτίμησης του ιατρού για την αυτοφλεγμονώδη και δερματική νόσο  $\leq$  της ελάχιστης εκτίμησης και των τιμών της CRP ή του SAA < 10 mg/l) στο 97% των ασθενών, η οποία εμφανίστηκε εντός 7 ημερών από την έναρξη της αγωγής. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε στην κλινική εκτίμηση του ιατρού ως προς τη δραστηριότητα της αυτοφλεγμονώδους νόσου: γενική εκτίμηση της δραστηριότητας της αυτοφλεγμονώδους νόσου, εκτίμηση της δερματικής νόσου (κνιδωτικό δερματικό εξάνθημα), αρθραλγία, μυαλγία, κεφαλαλγία/ημικρανία, επιπεφυκίτιδα, κόπωση/αδιαθεσία, εκτίμηση άλλων σχετιζόμενων συμπτωμάτων και εκτίμηση των συμπτωμάτων από τον ασθενή.
- Μέρος II: Στην περίοδο απόσυρσης της βασικής μελέτης, το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως το ποσοστό ασθενών με υποτροπή/έξαρση της νόσου: κανένας (0%) από τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί για τη λήψη canakinumab δεν παρουσίασε έξαρση, σε σύγκριση με το 81% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί για τη λήψη εικονικού φαρμάκου.
- Μέρος III: Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στο Μέρος II και εμφάνισαν έξαρση ανέκτησαν και διατήρησαν την κλινική και ορολογική ανταπόκριση έπειτα από την εισαγωγή τους στην ανοιχτή παράταση της λήψης canakinumab.

**Πίνακας 2 Πίνακας σύνοψης της αποτελεσματικότητας στη Φάσης III δοκιμή, κατά τη βασική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης (Μέρος II)**

<b>Φάσης III δοκιμή, κατά την καίρια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης (Μέρος II)</b>			
	Canakinumab N=15 n(%)	Εικονικό φάρμακο N=16 n(%)	Τιμή p
<b>Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο (έξαρση)</b>			
Ποσοστό ασθενών με έξαρση της νόσου στο Μέρος II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
<b>Φλεγμονώδεις δείκτες*</b>			
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Αμυλοειδές Α ορού, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* μέση (διάμεση) μεταβολή από την έναρξη του Μέρους II			

Διεξήχθησαν δύο μελέτες ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενες, μακροχρόνιες, φάσης III. Η μία ήταν μελέτη ασφάλειας, ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας του canakinumab σε ασθενείς με CAPS. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν από 6 μήνες έως 2 χρόνια. Η άλλη ήταν μια ανοιχτή μελέτη με canakinumab για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς του σε Ιάπωνες ασθενείς με CAPS, επί 24 εβδομάδες, με φάση επέκτασης έως 48 εβδομάδες. Ο πρωτεύων στόχος ήταν να υπολογισθεί το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπών την εβδομάδα 24, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών εκείνων στους οποίους είχε αυξηθεί η δόση.

Στην συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας των δύο αυτών μελετών, σε ποσοστό 65,6% των ασθενών που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με canakinumab επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση στα 150 mg ή 2 mg/kg, ενώ στο 85,2% των ασθενών επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση σε οποιαδήποτε δόση. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 600 mg ή 8 mg/kg (ή ακόμη υψηλότερη), 43,8% επέτυχαν πλήρη ανταπόκριση. Λιγότεροι ασθενείς ηλικίας 2 έως < 4 ετών επέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (57,1%) σε σχέση με τους μεγαλύτερους παιδιατρικούς και τους ενήλικες ασθενείς. Από τους ασθενείς που είχαν επιτύχει πλήρη ανταπόκριση, ποσοστό 89,3% διατήρησε την ανταπόκριση χωρίς υποτροπή.

Η εμπειρία από μεμονωμένους ασθενείς στους οποίους επετεύχθη πλήρης ανταπόκριση μετά από αύξηση της δόσης σε 600 mg (8 mg/kg) ανά 8 εβδομάδες, υποδεικνύει ότι η υψηλότερη δόση μπορεί να είναι επωφελής για ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται πλήρης ανταπόκριση ή δεν διατηρείται η πλήρης ανταπόκριση με τις συνιστώμενες δόσεις (150 mg ή 2 mg/kg για ασθενείς  $\geq 15$  kg και  $\leq 40$  kg). Αυξημένη δοσολογία χορηγήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας 2 έως < 4 ετών και σε ασθενείς με συμπτώματα NOMID/CINCA απ' ό,τι σε ασθενείς με FCAS ή MWS.

Διενεργήθηκε μια μελέτη παρατήρησης 6 ετών, με βάση ένα μητρώο καταγραφής, με σκοπό τη συλλογή δεδομένων για τη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας με canakinumab σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με CAPS που ακολουθούν τη συνήθη κλινική πρακτική. Η μελέτη περιέλαβε 243 ασθενείς με CAPS (μεταξύ των οποίων 85 ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών). Η ενεργότητα της νόσου βαθμολογήθηκε ως μηδενική ή ήπια/μέτρια σε πάνω από 90% των ασθενών σε όλες τις χρονικές στιγμές μετά την έναρξη της μελέτης και οι διάμεσες τιμές των ορολογικών δεικτών της φλεγμονής (CRP και SAA) ήταν φυσιολογικές (< 10 mg/λίτρο) σε όλες τις χρονικές στιγμές μετά την έναρξη της μελέτης. Παρότι περίπου 22% των ασθενών που λάμβαναν canakinumab χρειάστηκαν προσαρμογή της δοσολογίας, μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών (1,2%) διέκοψε το canakinumab λόγω έλλειψης θεραπευτικού αποτελέσματος.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Στις παρεμβατικές μελέτες σε ασθενείς με CAPS για τη χορήγηση canakinumab εισήχθησαν συνολικά 80 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών (περίπου οι μισοί από αυτούς λάμβαναν θεραπεία με δοσολογία υπολογιζόμενη ως mg/kg). Συνολικά, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανοχής του canakinumab στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με το σύνολο των ασθενών με CAPS. Στην πλειονότητα των παιδιατρικών ασθενών επετεύχθη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και των αντικειμενικών δεικτών της φλεγμονής (π.χ. SAA και CRP).

Μία μελέτη 56 εβδομάδων, ανοιχτού σχεδιασμού, διεξήχθη με σκοπό να εκτιμηθούν η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του canakinumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με CAPS ηλικίας  $\leq 4$  ετών. Αξιολογήθηκαν δεκαεπτά ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών κάτω των 2 ετών) στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις έναρξης με βάση το σωματικό βάρος 2-8 mg/kg. Η μελέτη αξιολόγησε επίσης την επίδραση του canakinumab στην ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των καθιερωμένων εμβολίων της παιδικής ηλικίας. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν μη-ζώντες, καθιερωμένους εμβολιασμούς της παιδικής ηλικίας (N=7) ανέπτυξαν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων.

### TRAPS, HIDS/MKD και FMF

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του canakinumab στη θεραπεία των TRAPS, HIDS/MKD και FMF καταδείχθηκαν σε μια βασική, 4μερή μελέτη φάσεως III (N2301) που αποτελείται από τρεις ξεχωριστές κοορτές νοσημάτων.

- Μέρος I: Οι ασθενείς σε κάθε κοορτή νόσηματος ηλικίας 2 ετών και άνω εισήλθαν σε μια περίοδο διαλογής 12 εβδομάδων κατά την οποία αξιολογούνταν ως προς την έναρξη της έξαρσης της νόσου.
- Μέρος II: Οι ασθενείς κατά την έναρξη της έξαρσης τυχαιοποιούνταν σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο θεραπείας 16 εβδομάδων κατά την οποία ελάμβαναν είτε 150 mg canakinumab (2 mg/kg για ασθενείς σωματικού βάρους  $\leq 40$  kg) υποδορίως (s.c.) είτε εικονικό φάρμακο ανά 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς ηλικίας  $> 28$  ημερών αλλά  $< 2$  ετών επιτρεπόταν να εισέλθουν στη μελέτη απευθείας σε ένα ανοικτό σκέλος του Μέρους II ως μη τυχαιοποιημένοι ασθενείς (και αποκλείονταν από την πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας).
- Μέρος III: Οι ασθενείς που ολοκλήρωναν θεραπεία 16 εβδομάδων και αξιολογούνταν ως ανταποκριθέντες τυχαιοποιούνταν εκ νέου σε μια διπλά-τυφλή περίοδο απόσυρσης 24 εβδομάδων κατά την οποία ελάμβαναν canakinumab 150 mg (2 mg/kg για τους ασθενείς  $\leq 40$  kg) s.c. ή εικονικό φάρμακο ανά 8 εβδομάδες.
- Μέρος IV: Όλοι οι ασθενείς του Μέρους III που έλαβαν θεραπεία με canakinumab ήταν επιλέξιμοι για να εισαχθούν σε μια περίοδο επέκτασης της θεραπείας, ανοιχτού σχεδιασμού, διάρκειας 72 εβδομάδων.

Στο μέρος II της μελέτης εντάχθηκαν συνολικά 185 ασθενείς ηλικίας 28 ημερών και άνω και τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 181 ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της τυχαιοποιημένης περιόδου θεραπείας (Μέρος II) ήταν το ποσοστό των ανταποκριθέντων εντός εκάστης κοορτής οι οποίοι εμφάνιζαν υποχώρηση του δείκτη έξαρσης της νόσου την ημέρα 15 και δεν είχαν νέα έξαρση κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης περιόδου θεραπείας των 16 εβδομάδων (οριζόμενο ως πλήρης ανταπόκριση). Η υποχώρηση του δείκτη έξαρσης της νόσου οριζόταν ως επίτευξη Σφαιρικής Αξιολόγησης του Ιατρού (PGA) του δείκτη Ενεργότητας της Νόσου  $< 2$  (“ελάχιστη ή καμία νόσος”) και CRP εντός του φυσιολογικού εύρους ( $\leq 10$  mg/l) ή μείωση  $\geq 70\%$  από την έναρξη της μελέτης. Η νέα έξαρση οριζόταν ως βαθμολογία PGA  $\geq 2$  (“ήπια, μέτρια ή σοβαρή νόσος”) και CRP  $\geq 30$  mg/l. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όλα βάσει των αποτελεσμάτων της εβδομάδας 16 (τέλος του Μέρους II), περιελάμβαναν το ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν βαθμολογία PGA  $< 2$ , το ποσοστό των ασθενών με ορολογική ύφεση (οριζόμενη ως CRP  $\leq 10$  mg/l), και το ποσοστό των ασθενών με εξομάλυνση των επιπέδων του SAA (οριζόμενη ως SAA  $\leq 10$  mg/l).

Ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το canakinumab υπερέχει του εικονικού φαρμάκου και στις τρεις κοορτές νοσημάτων. Το canakinumab επίσης αποδείχθηκε ότι υπερέχει σε αποτελεσματικότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία PGA < 2 και CRP ≤ 10 mg/l και στις τρεις κοορτές. Υψηλότερα ποσοστά ασθενών εμφάνισαν εξομάλυνση του SAA (≤ 10 mg/l) την εβδομάδα 16 υπό θεραπεία με canakinumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και στις τρεις κοορτές, με στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς με TRAPS (βλ. Πίνακα 3 με τα αποτελέσματα της μελέτης παρακάτω).

**Πίνακας 3 Πίνακας περίληψης της αποτελεσματικότητας στην βασική μελέτη Φάσης III, τυχαιοποιημένη, περίοδος θεραπείας ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (Μέρος II)**

<b>Μελέτη φάσης III, βασική, τυχαιοποιημένη περίοδος θεραπείας ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (Μέρος II)</b>			
	Canakinumab n/N (%)	Εικονικό φάρμακο n/N (%)	p-τιμή
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο (έξαρση της νόσου) – Ποσοστό των ασθενών που είχαν υποχώρηση του δείκτη έξαρσης της νόσου την ημέρα 15 και δεν εμφάνισαν νέα έξαρση κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης περιόδου θεραπείας των 16 εβδομάδων</b>			
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*
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (δείκτες νόσου και φλεγμονής)</b>			
Σφαιρική Αξιολόγηση Ιατρού < 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**
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ≤ 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**
Αμυλοειδές Α του ορού ≤ 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=αριθμός των ανταποκριθέντων, N=αριθμός των αξιολογήσιμων ασθενών			
* υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα (μονομερή) στο επίπεδο 0,025 με βάση το Fisher exact test			
** Υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα (μονομερή) στο επίπεδο 0,025 με βάση το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης στα PGA, CRP ή SAA της ομάδας θεραπείας και της έναρξης της μελέτης αντίστοιχα, ως επεξηγηματικές μεταβλητές για κάθε κοορτή			

#### *Αύξηση της δοσολογίας*

Στο Μέρος II της μελέτης, οι ασθενείς υπό θεραπεία με canakinumab που εμφάνιζαν επίμονη ενεργότητα της νόσου έλαβαν μια επιπλέον δόση 150 mg (ή 2 mg/kg για ασθενείς ≤ 40 kg) εντός του πρώτου μήνα. Αυτή η επιπλέον δόση μπορούσε να χορηγηθεί ακόμη και 7 ημέρες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς στους οποίους αυξήθηκε η δόση παρέμειναν σε αυξημένη δοσολογία 300 mg (ή 4 mg/kg για ασθενείς ≤ 40 kg) ανά 4 εβδομάδες.

Σε μια διερευνητική ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου, παρατηρήθηκε ότι στους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση μετά την πρώτη δόση, η αύξηση της δοσολογίας εντός του πρώτου μήνα σε 300 mg (ή 4 mg/kg) ανά 4 εβδομάδες βελτίωσε περαιτέρω τον έλεγχο της έξαρσης, μείωσε την ενεργότητα της νόσου και εξομάλυνε τα επίπεδα της CRP και του SAA.

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Δύο μη τυχαιοποιημένοι ασθενείς με HIDS/MKD ηλικίας > 28 ημερών αλλά < 2 ετών περιελήφθησαν στη μελέτη και έλαβαν canakinumab. Ένας ασθενής εμφάνισε υποχώρηση του δείκτη έξαρσης έως την ημέρα 15 μετά από λήψη μιας εφάπαξ δόσεως canakinumab 2 mg/kg, αλλά διέκοψε τη θεραπεία μετά την πρώτη δόση λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (πανκυτταροπενία και ηπατική ανεπάρκεια). Αυτός ο ασθενής παρουσιάστηκε κατά την έναρξη της μελέτης με ιστορικό αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας και ένα ενεργό νόσημα με μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Ο δεύτερος ασθενής έλαβε μια δόση έναρξης canakinumab 2 mg/kg και μια πρόσθετη δόση 2 mg/kg την εβδομάδα 3 και η δοσολογία αυξήθηκε την εβδομάδα 5 στα 4 mg/kg χορηγούμενα ανά 4 εβδομάδες μέχρι το τέλος του Μέρους II της μελέτης. Υποχώρηση της έξαρσης της νόσου επετεύχθη έως την εβδομάδα 5 και ο ασθενής δεν εμφάνισε καμία νέα έξαρση στο τέλος του Μέρους II της μελέτης (εβδομάδα 16).

### Νόσος του Still

#### ΣΝΙΑ

Η αποτελεσματικότητα του canakinumab στη θεραπεία της ενεργού ΣΝΙΑ αξιολογήθηκε σε δύο πιλοτικές μελέτες (G2305 και G2301). Οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν ηλικίας 2 έως < 20 ετών (μέση ηλικία 8,5 έτη και μέση διάρκεια νόσου 3,5 έτη κατά την έναρξη της μελέτης) και είχαν ενεργό νόσο οριζόμενη ως  $\geq 2$  αρθρώσεις με ενεργό αρθρίτιδα, πυρετό και αυξημένη CRP.

#### Μελέτη G2305

Η μελέτη G2305 ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 4 εβδομάδων και διερευνούσε την βραχυχρόνια αποτελεσματικότητα του canakinumab σε 84 ασθενείς τυχαιοποιημένους να λάβουν μία εφάπαξ δόση canakinumab 4 mg/kg (έως 300 mg) ή εικονικό φάρμακο. Ο πρωτεύων στόχος ήταν την ημέρα 15 το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον 30% βελτίωση στα παιδιατρικά κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) προσαρμοσμένα ώστε να περιλαμβάνουν και την απουσία πυρετού. Η θεραπεία με canakinumab βελτίωσε όλες τις βαθμολογίες ανταπόκρισης του παιδιατρικού ACR συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο τις ημέρες 15 και 29 (Πίνακας 4).

### **Πίνακας 4 Ανταπόκριση στα Παιδιατρικά ACR και κατάσταση της νόσου τις ημέρες 15 και 29**

	Ημέρα 15		Ημέρα 29	
	Canakinumab N=43	Εικονικό φάρμακο N=41	Canakinumab N=43	Εικονικό φάρμακο 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%
Μη ενεργός νόσος	33%	0%	30%	0%

Η διαφορά ανάμεσα στις θεραπείες ήταν σημαντική σε όλες τις βαθμολογίες ACR ( $p \leq 0,0001$ )

Τα αποτελέσματα στις παραμέτρους του προσαρμοσμένου παιδιατρικού ACR, που περιελάμβαναν συστηματικές και αρθρικές παραμέτρους, συμφωνούσαν με τα αποτελέσματα της συνολικής ανταπόκρισης ACR. Την ημέρα 15, η διάμεση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης του αριθμού των αρθρώσεων με ενεργό αρθρίτιδα και περιορισμένο εύρος κίνησης ήταν -67% και -73% για το canakinumab (N=43), αντίστοιχα, συγκριτικά με διάμεση μεταβολή 0% και 0% για το εικονικό φάρμακο (N=41). Η μέση μεταβολή της βαθμολογίας του πόνου των ασθενών (οπτική αναλογική κλίμακα 0-100 mm) την ημέρα 15 ήταν -50,0 mm για το canakinumab (N=43), συγκριτικά με +4,5 mm για το εικονικό φάρμακο (N=25). Η μέση μεταβολή στη βαθμολογία του πόνου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με canakinumab διατηρήθηκε σταθερή την ημέρα 29.

### *Μελέτη G2301*

Η μελέτη G2301 ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με απόσυρση του φαρμάκου, για την πρόληψη των υποτροπών με το canakinumab. Η μελέτη αποτελείται από δύο μέρη με δύο ανεξάρτητα κύρια καταληκτικά σημεία (επιτυχής σταδιακή μείωση των στεροειδών και χρόνος έως την υποτροπή). Στο Μέρος I (ανοιχτή μελέτη) 177 ασθενείς εντάχθηκαν και έλαβαν canakinumab 4 mg/kg (έως 300 mg) χορηγούμενο ανά 4 εβδομάδες επί έως 32 εβδομάδες. Οι ασθενείς στο Μέρος II (διπλά τυφλή) έλαβαν είτε canakinumab 4 mg/kg είτε εικονικό φάρμακο ανά 4 εβδομάδες έως ότου σημειώθηκαν 37 υποτροπές.

#### *Σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών:*

Από τους συνολικά 128 ασθενείς που εισήλθαν στο Μέρος I λαμβάνοντας κορτικοστεροειδή, 92 επιχείρησαν την σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Πενήντα επτά (62%) από τους 92 ασθενείς που επιχείρησαν την σταδιακή μείωση, μπόρεσαν να μειώσουν επιτυχώς την δόση των κορτικοστεροειδών και 42 (46%) διέκοψαν τα κορτικοστεροειδή.

#### *Χρόνος έως την υποτροπή:*

Στους ασθενείς που ελάμβαναν canakinumab στο Μέρος II ο κίνδυνος υποτροπής ήταν μειωμένος κατά 64% συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 0,36, 95% CI: 0,17 έως 0,75,  $p=0,0032$ ). Εξήντα τρεις από τους 100 ασθενείς που εισήλθαν στο Μέρος II, είτε εντάχθηκαν στο εικονικό φάρμακο είτε στο canakinumab, δεν εμφάνισαν υποτροπή στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (έως 80 εβδομάδες κατά μέγιστο).

#### *Αποτελέσματα των μελετών G2305 και G2301 σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής*

Η θεραπεία με canakinumab οδήγησε σε κλινικά σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Στη μελέτη G2305, η μέση βελτίωση των Ελαχίστων Τετραγώνων του Παιδιατρικού Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας ήταν 0,69 για το canakinumab έναντι του εικονικού φαρμάκου, που αντιπροσωπεύει 3,6 φορές την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά των 0,19 ( $p=0,0002$ ). Η διάμεση βελτίωση από την έναρξη της μελέτης έως το τέλος του Μέρους I της μελέτης G2301 ήταν 0,88 (79%). Αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες του Ερωτηματολογίου Υγείας του Παιδιού PF50 για το canakinumab έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη G2305 (σωματική  $p=0,0012$ , ψυχολογική ευεξία  $p=0,0017$ ).

#### *Συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας*

Τα δεδομένα των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας με canakinumab από τις μελέτες G2305, G2301 και την μελέτη επέκτασης συγκεντρώθηκαν για την αξιολόγηση της διατήρησης της αποτελεσματικότητας. Αυτά τα δεδομένα έδειξαν παρόμοια βελτίωση από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 12 στην προσαρμοσμένη παιδιατρική ανταπόκριση ACR και τις παραμέτρους της σε σχέση με την παρατηρούμενη στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (G2305). Την εβδομάδα 12, η προσαρμοσμένη παιδιατρική ανταπόκριση ACR30, 50, 70, 90 και 100 ήταν: 70%, 69%, 61%, 49% και 30%, αντίστοιχα και 28% των ασθενών είχαν μη ενεργό νόσο (N=178).

Μολονότι περιορισμένες, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις από τις κλινικές μελέτες που υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στο tocilizumab ή στο anakinra μπορεί να ανταποκριθούν στο canakinumab.

Η αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες G2305 και G2301 διατηρήθηκε στην συνεχιζόμενη ανοιχτή, μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (διαθέσιμα δεδομένα από τις διάμεσες τιμές παρακολούθησης 49 μηνών). Σ' αυτή τη μελέτη, 25 ασθενείς με υψηλή ανταπόκριση ACR για τουλάχιστον 5 μήνες μείωσαν τη δόση του canakinumab σε 2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες και διατήρησαν παιδιατρική ανταπόκριση ACR100 καθ' όλο το χρόνο χορήγησης μειωμένης δόσης (διάμεσος χρόνος 32 εβδομάδες, 8-124 εβδομάδες).

### Μελέτη G2306

Η μελέτη G2306 ήταν μια μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού για την αξιολόγηση της διατήρησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία μετά από μείωση της δόσης του canakinumab (2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες) ή μετά από επιμήκυνση των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων (4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες) σε ασθενείς με ΣΝΙΑ, οι οποίοι ελάμβαναν canakinumab 4 mg/kg ανά 4 εβδομάδες. Εβδομήντα πέντε ασθενείς ηλικίας 2 έως 22 ετών, οι οποίοι παρέμεναν με ανενεργό νόσο επί τουλάχιστον 6 συναπτούς μήνες (κλινική ύφεση) με μονοθεραπεία με canakinumab, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών στους οποίους ήταν εφικτή η διατήρηση ανενεργού νόσου μετά από διακοπή του συγχορηγούμενου κορτικοστεροειδούς ή/και μεθοτρεξάτης επί τουλάχιστον 4 εβδομάδες, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν canakinumab 2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες (N=38) ή canakinumab 4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες (N=37). Μετά από 24 εβδομάδες, 71% (27/38) των ασθενών που ελάμβαναν μειωμένη δόση (2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες) και 84% (31/37) των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με επιμηκυσμένα διαστήματα μεταξύ των δόσεων (4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες) ήταν δυνατόν να διατηρήσουν ανενεργό νόσο επί 6 μήνες. Από τους ασθενείς με κλινική ύφεση που συνέχισαν με περαιτέρω μείωση της δόσης (1 mg/kg ανά 4 εβδομάδες) ή επιμήκυνση των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων (4mg/kg ανά 12 εβδομάδες), 93% (26/28) και 91% (30/33) των ασθενών, αντίστοιχα, ήταν δυνατόν να διατηρήσουν ανενεργό νόσο επί 6 μήνες. Στους ασθενείς που διατήρησαν ανενεργό νόσο επί 6 επιπλέον μήνες σε αυτή την ελάχιστη δοσολογία επιτράπηκε η διακοπή του canakinumab. Συνολικά, 33% (25/75) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες μείωσης της δόσεως ή επιμήκυνσης των διαστημάτων μεταξύ των δόσεων ήταν δυνατόν να διακόψουν τη θεραπεία με canakinumab και να διατηρήσουν ανενεργό νόσο επί 6 μήνες. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών σε αμφοτέρωτες τις ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοια με τα ποσοστά που παρατηρούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με canakinumab 4 mg/kg ανά 4 εβδομάδες.

### ΣΝΙΑ σε νέους ενήλικες και AOSD

Συνολικά 324 ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας 2 έως < 20 ετών έχουν λάβει Paris σε παρεμβατικές κλινικές μελέτες, στους οποίους περιλαμβάνονταν 293 ασθενείς ηλικίας 2 έως < 16 ετών, 21 ασθενείς ηλικίας 16 έως < 18 ετών και 10 ασθενείς ηλικίας 18 έως < 20 ετών. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του canakinumab σε νέους ενήλικες ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας 16 έως 20 ετών ήταν συνεπείς με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 16 ετών. Το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με AOSD αναμένεται να είναι παρόμοιο με αυτό των ασθενών με ΣΝΙΑ βάσει των βιβλιογραφικών αναφορών.

### Ουρική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του canakinumab στη θεραπεία των οξείων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας κατεδείχθη σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας ( $\geq 3$  κρίσεις τους τελευταίους 12 μήνες) οι οποίοι δεν μπορούσαν να λάβουν ΜΣΑΦ ή κολχικίνη (λόγω αντένδειξης, δυσανεξίας ή έλλειψης αποτελεσματικότητας). Οι μελέτες ήταν 12 εβδομάδων ακολουθούμενες από διπλά-τυφλή επέκταση 12 εβδομάδων. Συνολικά 225 ασθενείς έλαβαν υποδόρια θεραπεία με canakinumab 150 mg και 229 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδομυϊκά χορηγούμενο ακετονίδιο της τριαμσινολόνης (ΤΑ) 40 mg κατά την έναρξη της μελέτης και ακολούθως σε κάθε νέα κρίση. Ο μέσος αριθμός κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας τους προηγούμενους 12 μήνες ήταν 6,5. Πάνω από 85% των ασθενών παρουσίαζαν συννοσηρότητες, που περιελάμβαναν υπέρταση (60%), διαβήτη (15%), ισχαιμική καρδιοπάθεια (12%) και χρόνια νεφροπάθεια σταδίου  $\geq 3$  (25%). Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που συμμετείχαν (76 [33,8%] στην ομάδα του canakinumab και 84 [36,7%] στην ομάδα του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης) είχαν τεκμηριωμένη αδυναμία λήψης (δυσανεξία, αντένδειξη ή έλλειψη ανταπόκρισης) και των δύο: ΜΣΑΦ και κολχικίνης. Ταυτόχρονη θεραπεία με ULTs αναφέρθηκε από το 42% των ασθενών στην έναρξη της μελέτης.

Τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία ήταν: (i) η ένταση του πόνου της ουρικής αρθρίτιδας (οπτική αναλογική κλίμακα, VAS) 72 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης και (ii) ο χρόνος έως τη νέα κρίση ουρικής αρθρίτιδας.

Για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, η ένταση του πόνου ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στο canakinumab 150 mg σε σύγκριση με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης στις 72 ώρες. Το canakinumab μείωσε επίσης τον κίνδυνο επακόλουθων κρίσεων (βλ. Πίνακα 5).

Η αποτελεσματικότητα σε μια υποομάδα ασθενών που δεν μπορούσαν να λάβουν ούτε ΜΣΑΦ ούτε κολχικίνη και οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με ULT, δεν ανταποκρίθηκαν στην ULT ή είχαν αντένδειξη στην ULT (N=101) συμβάδιζε με αυτήν του συνολικού πληθυσμού της μελέτης με στατιστικώς σημαντική διαφορά συγκριτικά με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης στην ένταση του πόνου στις 72 ώρες (-10,2 mm, p=0,0208) και στη μείωση του κινδύνου επακόλουθων κρίσεων (Αναλογία κινδύνου 0,39, p=0,0047 την 24<sup>η</sup> εβδομάδα).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε μια πιο αυστηρή υποομάδα που περιελάμβανε μόνο ασθενείς που ελάμβαναν ταυτοχρόνως θεραπεία με ULT (N=62) παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Η θεραπεία με canakinumab οδήγησε σε μείωση του πόνου και μείωση του κινδύνου επακόλουθων κρίσεων σε ασθενείς που ελάμβαναν ULT και δεν μπορούσαν να λάβουν ούτε ΜΣΑΦ ούτε κολχικίνη, αν και η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ θεραπειών, συγκριτικά με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης, ήταν μικρότερη απ' ό,τι στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

**Πίνακας 5 Αποτελεσματικότητα στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης και σε μια υποομάδα ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν ταυτοχρόνως ULT και δεν μπορούσαν να λάβουν ούτε ΜΣΑΦ ούτε κολχικίνη**

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Συνολικός πληθυσμός της μελέτης, N=454	Μη δυνάμενοι να λάβουν ούτε ΜΣΑΦ ούτε κολχικίνη, με ULT N=62
<b>Θεραπεία των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας αξιολογούμενη από την ένταση του πόνου (VAS) στις 72 ώρες</b>		
Μέση εκτιμώμενη διαφορά έναντι του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης ελαχίστων τετραγώνων	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
Τιμή p, μονής κατεύθυνσης	p < 0,0001*	p=0,2798
<b>Μείωση του κινδύνου επακόλουθων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας όπως υπολογίζεται από τον χρόνο έως την πρώτη νέα έξαρση (24 εβδομάδες)</b>		
Αναλογία κινδύνου έναντι του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-τιμή, μονής κατεύθυνσης	p < 0,0001*	p=0,2337
* Υποδηλώνει σημαντική τιμή p ≤ 0,025		

Τα αποτελέσματα ασφάλειας έδειξαν αυξημένη επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών για το canakinumab συγκριτικά με το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης, με 66% έναντι 53% των ασθενών να αναφέρουν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια και 20% έναντι 10% των ασθενών να αναφέρουν μια λοίμωξη ως ανεπιθύμητη ενέργεια στη διάρκεια των 24 εβδομάδων.

#### Ηλικιωμένοι

Συνολικά, το προφίλ αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανεκτικότητας του canakinumab σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

#### Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος (ULT)

Σε κλινικές μελέτες, το canakinumab συγχορηγήθηκε με ασφάλεια με ULT. Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, οι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ULT εμφάνισαν μικρότερη διαφορά μεταξύ των θεραπειών στη μείωση του πόνου και στη μείωση του κινδύνου επακόλουθων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπεία με ULT.



## Ανοσογονικότητα

Αντισώματα κατά του Paris παρατηρήθηκαν περίπου στο 1,5%, 3% και 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Paris για CAPS, ΣΝΙΑ και ουρική αρθρίτιδα, αντίστοιχα. Δεν ανιχνεύθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα. Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν παρατηρήθηκαν αντισώματα κατά του Paris στους ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF που έλαβαν θεραπεία με δόσεις 150 mg και 300 mg επί 16 εβδομάδες.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας έχει ολοκληρώσει τέσσερα Σχέδια Παιδιατρικής Έρευνας για το Paris (για τα CAPS, ΣΝΙΑ, FMF – HIDS/MKD και TRAPS αντίστοιχα). Οι παρούσες πληροφορίες του προϊόντος έχουν επικαιροποιηθεί ώστε να συμπεριλάβουν τα αποτελέσματα των μελετών με Paris στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Paris σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ουρική αρθρίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### CAPS

#### Απορρόφηση

Η μέγιστη συγκέντρωση canakinumab στον ορό ( $C_{max}$ ) εμφανίστηκε περίπου 7 ημέρες έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης των 150 mg υποδορίως σε ενήλικους ασθενείς με CAPS. Η μέση τελική ημιζωή ήταν 26 ημέρες. Οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  και της  $AUC_{inf}$  μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 150 mg σε έναν τυπικό ενήλικα ασθενή με CAPS (70 kg) ήταν 15,9  $\mu\text{g/ml}$  και 708  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ . Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του υποδόρια χορηγούμενου canakinumab εκτιμάτο ότι ήταν 66%. Οι παράμετροι έκθεσης (όπως η  $AUC$  και η  $C_{max}$ ) αυξήθηκαν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο για το εύρος της δοσολογίας από 0,30 έως 10,0 mg/kg που χορηγείτο με ενδοφλέβια έγχυση ή από 150 έως 600 mg με υποδόρια ένεση. Οι τιμές της προβλεπόμενης έκθεσης σταθεροποιημένης κατάστασης ( $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{ss,8w}$ ) μετά από υποδόρια χορήγηση 150 mg (ή 2 mg/kg, αντίστοιχα) ανά 8 εβδομάδες ήταν λίγο υψηλότερες στην κατηγορία βάρους 40-70 kg (6,6  $\mu\text{g/ml}$ , 24,3  $\mu\text{g/ml}$ , 767  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) συγκριτικά με τις κατηγορίες βάρους < 40 kg (4,0  $\mu\text{g/ml}$ , 19,9  $\mu\text{g/ml}$ , 566  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) και > 70 kg (4,6  $\mu\text{g/ml}$ , 17,8  $\mu\text{g/ml}$ , 545  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ). Ο αναμενόμενος λόγος συσσώρευσης ήταν 1,3 μετά από 6 μήνες υποδόριας χορήγησης 150 mg canakinumab ανά 8 εβδομάδες.

#### Κατανομή

Το canakinumab δεσμεύεται στην IL-1 $\beta$  του ορού. Ο όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) του canakinumab ποικίλει ανάλογα με το σωματικό βάρος. Υπολογίσθηκε σε 6,2 λίτρα για έναν ασθενή με CAPS σωματικού βάρους 70 kg.

#### Αποβολή

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του canakinumab αυξάνεται με το σωματικό βάρος. Υπολογίσθηκε σε 0,17 l/ημέρα για ασθενή με CAPS σωματικού βάρους 70 kg και σε 0,11 l/ημέρα για ασθενή με ΣΝΙΑ σωματικού βάρους 33 kg. Λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στο σωματικό βάρος, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του canakinumab μεταξύ ασθενών με CAPS και ΣΝΙΑ.

Δεν υπήρχαν ενδείξεις αυξημένης κάθαρσης ή εξαρτώμενης από το χρόνο μεταβολής των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του canakinumab έπειτα από τη χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με το φύλο ή την ηλικία φαρμακοκινητικές διαφορές έπειτα από τη διόρθωση της δόσης ως προς το σωματικό βάρος.

#### TRAPS, HIDS/MKD και FMF

Η βιοδιαθεσιμότητα στους ασθενείς με TRAPS, HIDS/MKD και FMF δεν έχει καθοριστεί ανεξάρτητα. Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) στον πληθυσμό των TRAPS, HIDS/MKD και FMF σωματικού βάρους 55 kg (0,14 l/d) ήταν συγκρίσιμη με του πληθυσμού των CAPS σωματικού βάρους 70 kg (0,17 l/d). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) ήταν 4,96 l σε σωματικό βάρος 55 kg.

Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση 150 mg ανά 4 εβδομάδες, η ελάχιστη συγκέντρωση του canakinumab την εβδομάδα 16 ( $C_{min}$ ) υπολογίστηκε ότι ήταν  $15,4 \pm 6,6$  μg/ml. Η εκτιμώμενη  $AUC_{tau}$  σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν  $636,7 \pm 260,2$  μg\*d/ml.

#### Νόσος του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)

Η βιοδιαθεσιμότητα σε ασθενείς με ΣΝΙΑ δεν έχει υπολογισθεί ανεξάρτητα. Η φαινόμενη κάθαρση ανά kg σωματικού βάρους (CL/F ανά kg) ήταν συγκρίσιμη στους πληθυσμούς της ΣΝΙΑ και των CAPS (0,004 l/ημέρα ανά kg). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής ανά kg (V/F ανά kg) ήταν 0,14 l/kg.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 4 mg/kg ανά 4 εβδομάδες ο λόγος συσσώρευσης του canakinumab ήταν 1,6 σε ασθενείς με ΣΝΙΑ. Επετεύχθη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από 110 ημέρες. Συνολικά οι προβλεπόμενες μέσες τιμές ( $\pm$ SD) των  $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$  και  $AUC_{ss4w}$  ήταν  $14,7 \pm 8,8$  μg/ml,  $36,5 \pm 14,9$  μg/ml και  $696,1 \pm 326,5$  μg\*d/ml, αντίστοιχα.

Η  $AUC_{ss}$  σε κάθε ηλικιακή ομάδα ήταν 692, 615, 707 και 742 μg\*d/ml για ηλικίες 2-3, 4-5, 6-11, και 12-19 ετών, αντίστοιχα. Κατά την διαστρωμάτωση ανάλογα με το σωματικό βάρος, παρατηρήθηκε χαμηλότερη (30-40%) διάμεση έκθεση για  $C_{min,ss}$  (11,4 έναντι 19 μg/ml) και  $AUC_{ss}$  (594 έναντι 880 μg\*d/ml) για την κατηγορία του μικρότερου σωματικού βάρους ( $\leq 40$  kg) έναντι της κατηγορίας του μεγαλύτερου σωματικού βάρους ( $> 40$  kg).

Με βάση την ανάλυση των πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών μοντέλων, η φαρμακοκινητική του canakinumab σε νέους ενήλικες ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας 16 έως 20 ετών ήταν παρόμοια με εκείνη των ασθενών ηλικίας κάτω των 16 ετών. Οι προβλεπόμενες εκθέσεις σταθερής κατάστασης στο canakinumab σε επίπεδο δόσης 4 mg/kg (300 mg κατά μέγιστο) σε ασθενείς ηλικίας άνω των 20 ετών ήταν συγκρίσιμες με εκείνες των ασθενών με ΣΝΙΑ ηλικίας κάτω των 20 ετών.

#### Πληθυσμός ουρικής αρθρίτιδας

Η βιοδιαθεσιμότητα σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα δεν έχει υπολογισθεί ανεξάρτητα. Η φαινόμενη κάθαρση ανά kg σωματικού βάρους (CL/F ανά kg) ήταν συγκρίσιμη στους πληθυσμούς της ουρικής αρθρίτιδας και των CAPS (0,004 l/ημέρα/kg). Η μέση έκθεση ενός τυπικού ασθενή με ουρική αρθρίτιδα (93 kg) μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 150 mg ( $C_{max}$ : 10,8 μg/ml και  $AUC_{inf}$ : 495 μg\*d/ml) ήταν χαμηλότερη απ' ότι ενός τυπικού ασθενή με CAPS 70 kg (15,9 μg/ml και 708 μg\*d/ml). Αυτό συνάδει με την παρατηρούμενη αύξηση της CL/F με το σωματικό βάρος.

Ο αναμενόμενος λόγος συσσώρευσης ήταν 1,1 μετά από υποδόρια χορήγηση 150 mg canakinumab ανά 12 εβδομάδες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μέγιστες συγκεντρώσεις του canakinumab εμφανίστηκαν μεταξύ 2 έως 7 ημερών ( $T_{max}$ ) έπειτα από την υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης canakinumab των 150 mg ή 2 mg/kg σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω. Η τελική ημιζωή κυμαίνετο από 22,9 έως 25,7 ημέρες, παρόμοια με

τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο ανάλυσης πληθυσμού, η φαρμακοκινητική του canakinumab στα παιδιά ηλικίας 2 έως < 4 ετών ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω. Ο ρυθμός υποδόριας απορρόφησης υπολογίσθηκε ότι μειωνόταν με την ηλικία και εμφανιζόταν ταχύτερος στους νεότερους ασθενείς. Αντίστοιχα, ο  $T_{max}$  ήταν μικρότερος (3,6 ημέρες) στους νεότερους ασθενείς με ΣΝΙΑ (2-3 ετών) συγκριτικά με τους μεγαλύτερους ασθενείς με ΣΝΙΑ (12-19 ετών,  $T_{max}$  6 ημέρες). Η βιοδιαθεσιμότητα ( $AUC_{ss}$ ) δεν επηρεάστηκε.

Μία πρόσθετη φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι η φαρμακοκινητική του canakinumab σε 6 παιδιατρικούς ασθενείς με CAPS ηλικίας κάτω των 2 ετών ήταν παρόμοια με την φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2-4 ετών. Με βάση την ανάλυση πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών μοντέλων, η αναμενόμενη έκθεση μετά από μια δόση 2 mg/kg ήταν συγκρίσιμη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες παιδιών με CAPS, αλλά ήταν περίπου 40% χαμηλότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς με πολύ χαμηλό σωματικό βάρος (π.χ. 10 kg) σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς (δόση 150 mg). Αυτό συμβαδίζει με την παρατηρηθείσα υψηλότερη έκθεση των ομάδων ασθενών με CAPS με μεγαλύτερο σωματικό βάρος.

Στα TRAPS, HIDS/MKD και FMF, οι παράμετροι έκθεσης (συγκεντρώσεις κοιλιάδας) ήταν συγκρίσιμες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες από 2 έως < 20 ετών μετά από υποδόρια χορήγηση canakinumab 2 mg/kg ανά 4 εβδομάδες.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες είναι παρόμοιες στους παιδιατρικούς πληθυσμούς των CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF και ΣΝΙΑ.

### Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους με βάση την κάθαρση ή τον όγκο κατανομής μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών και ενηλίκων ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες διασταυρούμενης αντίδρασης, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, ανοσοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες καρκινογένεσης με το canakinumab.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη  
Ιστιδίνη  
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική  
Πολυσορβικό 80  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου Ι) με πώμα εισχώρησης (λαμιναρισμένο ελαστικό χλωροβουτυλίου) και αφαιρούμενο πώμα (αλουμίνιο).

Συσκευασίες με 1 φιαλίδιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Paris 150 mg/ml ενέσιμο διάλυμα διατίθεται σε φιαλίδιο μίας χρήσεως για ατομική χρήση.

#### Οδηγίες για τη χορήγηση

Αφήστε το φιαλίδιο να πάρει τη θερμοκρασία δωματίου πριν από την ένεση. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι πρακτικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων και διαυγές έως οπαλίζον. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι άχρωμο ή μπορεί να έχει ελαφριά καστανοκίτρινη απόχρωση. Χρησιμοποιώντας μια βελόνα 18 G ή 21 G x 2 ιντσών (ή παρόμοια ανάλογα με τη διαθεσιμότητα στην αγορά) και μια σύριγγα 1 ml αφαιρέστε προσεκτικά τον απαιτούμενο όγκο ανάλογα με τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί. Όταν αναρροφηθεί ο απαιτούμενος όγκος, επανατοποθετήστε το κάλυμμα και αφαιρέστε τη βελόνα αναρρόφησης από τη σύριγγα και προσαρμόστε μια βελόνα 27 G x 0,5 ιντσών (ή παρόμοια ανάλογα με τη διαθεσιμότητα στην αγορά) για να ενέσετε άμεσα το διάλυμα υποδορίως.

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/564/004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Οκτωβρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Ιουνίου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διασφαλίσει ότι, πριν από τη διάθεση στην αγορά, θα παράσχει σε όλους τους γιατρούς οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφούν/χρησιμοποιούν το Paris ένα επιμορφωτικό πακέτο γιατρού το οποίο θα περιέχει τα ακόλουθα:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Paris 150 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
canakinumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg canakinumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει ακόμα: σακχαρόζη, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.  
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει ιδανικά να χρησιμοποιείται αμέσως, αλλά εάν φυλαχθεί σε ψυγείο μπορεί να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/564/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Paris 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ**  
**ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Paris 150 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
canakinumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg canakinumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει ακόμα: σακχαρόζη, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Πολυσυσκευασία: 4 (4x1) φιαλίδια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.  
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ**  
**ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ**  
**ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει ιδανικά να χρησιμοποιείται αμέσως, αλλά εάν φυλαχθεί σε ψυγείο μπορεί να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/564/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Paris 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Paris 150 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
canakinumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg canakinumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει ακόμα: σακχαρόζη, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.  
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει ιδανικά να χρησιμοποιείται αμέσως, αλλά εάν φυλαχθεί σε ψυγείο μπορεί να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/564/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Paris 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Paris 150 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
canakinumab  
SC μετά την ανασύσταση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

150 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΜΟΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Paris 150 mg/ml ενέσιμο διάλυμα  
canakinumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg canakinumab σε 1 ml διαλύματος.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει ακόμα: μαννιτόλη, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.  
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/564/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Paris 150 mg/ml

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Paris 150 mg/ml ενέσιμο  
canakinumab  
SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Paris 150 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα canakinumab

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Paris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Paris
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Paris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Paris
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Paris και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το Paris**

Το Paris περιέχει την δραστική ουσία canakinumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ιντερλευκίνης. Αναστέλλει την δράση μιας ουσίας του οργανισμού, της ιντερλευκίνης-1 βήτα (IL-1 β), η οποία υπάρχει σε αυξημένα επίπεδα στα φλεγμονώδη νοσήματα.

##### **Ποια είναι η χρήση του Paris**

Το Paris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των παρακάτω φλεγμονωδών νοσημάτων:

- Σύνδρομο περιοδικού πυρετού:
  - Σχετιζόμενα με την κρουπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (CAPS),
  - Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS),
  - Σύνδρομο υπερανοσοφαιριναιμίας D (HIDS)/ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (MKD),
  - Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF).
- Νόσος του Still που περιλαμβάνει τη νόσο του Still των ενηλίκων (AOSD) και τη συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ)
- Ουρική αρθρίτιδα

Περισσότερες λεπτομέρειες για καθένα από αυτά τα νοσήματα παρέχονται παρακάτω.

### Σύνδρομο περιοδικού πυρετού

Το Ilaris χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω για τη θεραπεία των εξής:

- Σχετιζόμενα με την κρυοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (CAPS) – αυτή είναι μια ομάδα αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων, τα οποία περιλαμβάνουν:
  - Σύνδρομο Muckle-Wells (MWS),
  - Πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος νεογνικής έναρξης (NOMID), γνωστή και ως χρόνιο παιδικό φλεγμονώδες νευρολογικό, δερματικό, αρθρικό σύνδρομο (CINCA),
  - Σοβαρές μορφές του οικογενούς αυτοφλεγμονώδους συνδρόμου εκ ψύχους (FCAS) / της οικογενούς κνίδωσης εκ ψύχους (FCU), που εμφανίζονται με σημεία και συμπτώματα πέραν του προκαλούμενου εκ του ψύχους κνιδωτικού δερματικού εξανθήματος.
- Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS),
- Σύνδρομο υπερανοσοφαιριναιμίας D (HIDS) γνωστό επίσης ως ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (MKD),
- Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF): το Ilaris χρησιμοποιείται στη θεραπεία του FMF. Το Ilaris μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κολχικίνη, εάν χρειαστεί.

Σε ασθενείς με σύνδρομο περιοδικού πυρετού (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF), το σώμα παράγει υπερβολική ποσότητα ιντερλευκίνης-1βήτα (IL-1β). Αυτό μπορεί να προκαλέσει πυρετό, πονοκέφαλο, κόπωση, δερματικό εξάνθημα, άλγος στις αρθρώσεις και στους μύες. Εμποδίζοντας τη δράση της IL-1 βήτα το Ilaris μπορεί να βελτιώσει αυτά τα συμπτώματα.

### Νόσος του Still

Το Ilaris χρησιμοποιείται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά για τη θεραπεία της ενεργού νόσου του Still, που περιλαμβάνει την νόσο του Still των ενηλίκων (AOSD) και την συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, εάν άλλες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Το Ilaris μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Η νόσος του Still, που περιλαμβάνει την AOSD και την ΣΝΙΑ, είναι μια φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να προκαλέσει πόνο, οίδημα και φλεγμονή μιας ή περισσότερων αρθρώσεων, καθώς επίσης και εξάνθημα και πυρετό. Μια προ-φλεγμονώδης πρωτεΐνη με την ονομασία IL-1 βήτα παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή της νόσου του Still. Το Ilaris αναστέλλει την δραστηριότητα της IL-1 βήτα και με αυτόν τον τρόπο μπορεί να βελτιώσει τα σημεία και συμπτώματα της νόσου του Still.

### Ουρική αρθρίτιδα

Το Ilaris χορηγείται σε ενήλικες για τη θεραπεία των συμπτωμάτων των συχνών κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας σε περίπτωση που άλλες θεραπείες δεν έχουν δράσει επαρκώς.

Η ουρική αρθρίτιδα προκαλείται από τον σχηματισμό κρυστάλλων ουρικού οξέος. Αυτοί οι κρύσταλλοι προκαλούν υπερβολική παραγωγή IL-1β, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επιφέρει ξαφνικό, δυνατό πόνο, ερυθρότητα, θερμότητα και πρήξιμο μιας άρθρωσης (γνωστή ως κρίση ουρικής αρθρίτιδας). Αναστέλλοντας τη δράση της IL-1β, το Ilaris μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των συμπτωμάτων αυτών.



## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Paris

### Μην χρησιμοποιήσετε το Paris

- σε περίπτωση αλλεργίας στο canakinumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε ή υποψιάζεστε ότι έχετε ενεργό και σοβαρή λοίμωξη.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Paris**, εάν κάποιο από τα παρακάτω ισχύει στην περίπτωσή σας:

- εάν εμφανίσετε μια λοίμωξη ή εάν είχατε επανειλημμένες λοιμώξεις ή εάν έχετε κάποια πάθηση που σας καθιστά πιο επιρρεπή στις λοιμώξεις, όπως χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων.
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε άμεση επαφή με άτομο με ενεργό λοίμωξη φυματίωσης. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει αν έχετε φυματίωση κάνοντας μια ειδική εξέταση.
- εάν έχετε σημεία ηπατικής διαταραχής, όπως κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα και ανοιχτόχρωμα κόπρανα.
- εάν πρέπει να κάνετε οποιοδήποτε εμβόλιο. Προτείνεται να αποφύγετε τον εμβολιασμό με έναν τύπο εμβολίου που ονομάζεται εμβόλιο ζώντων ιών, κατά τη λήψη θεραπείας με Paris (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Paris»).

### Νόσος του Still

- Οι ασθενείς με νόσο του Still μπορεί να εμφανίσουν μια πάθηση που ονομάζεται σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS), η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για πιθανούς παράγοντες πυροδότησης του MAS που περιλαμβάνουν λοιμώξεις και επαν-ενεργοποίηση της υποκείμενης νόσου του Still (υποτροπή).

### Παιδιά και έφηβοι

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF και ΣΝΙΑ:** Το Paris μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.
- **Ουρική αρθρίτιδα:** Το Paris δεν συνιστάται για παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών.

### Άλλα φάρμακα και Paris

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Εμβόλια από ζώντες ιούς: Προτείνεται να αποφύγετε τον εμβολιασμό με έναν τύπο εμβολίου που ονομάζεται «εμβόλιο ζώντων ιών» για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Paris. Ο γιατρός σας ενδέχεται να επιθυμεί να ελέγξει το ιστορικό εμβολιασμών σας και να σας χορηγήσει κάποια εμβόλια που δεν σας έχουν χορηγηθεί, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Paris. Εάν πρέπει να εμβολιασθείτε με εμβόλιο ζώντων ιών μετά την έναρξη της θεραπείας με Paris, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Ένα εμβόλιο ζώντων ιών θα πρέπει κανονικά να γίνεται 3 μήνες μετά την τελευταία σας ένεση με Paris και 3 μήνες πριν από την επόμενη.
- Φάρμακα γνωστά ως αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), όπως η ετανερσέπτη, η αδαλιμουμάμπη ή η ινφλιξιμάμπη. Χρησιμοποιούνται κυρίως σε ρευματικές και αυτοάνοσες παθήσεις. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το Paris, διότι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Συνιστάται να αποφύγετε την εγκυμοσύνη και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο όσο χρησιμοποιείτε το Paris και για 3 τουλάχιστον μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Paris. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν προγραμματίζετε να κάνετε παιδί. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη Paris κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Εάν λαμβάνετε canakinumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο ή την νοσηλεύτρια πριν γίνει οποιοσδήποτε εμβολιασμός στο μωρό σας. Το μωρό σας δεν θα πρέπει να κάνει εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς έως τουλάχιστον 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του canakinumab που λάβατε πριν γεννήσετε.
- Δεν είναι γνωστό εάν το Paris περνά στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Paris πριν από το θηλασμό.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η θεραπεία με Paris μπορεί να σας προκαλέσει μια αίσθηση περιστροφής (ζάλη ή ίλιγγο) ή έντονη κούραση (εξασθένιση). Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό εργαλείων ή μηχανημάτων. Αν νοιώθετε ένα αίσθημα περιστροφής ή αν νοιώθετε κούραση, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα έως ότου νοιώσετε πάλι καλά.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Paris**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Ενημερώνετε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας και για οποιοδήποτε σύμπτωμα προτού χρησιμοποιήσετε ή σας χορηγήσουν το Paris (βλ. παράγραφο 2). Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει ή να διακόψει τη θεραπεία σας, αλλά μόνο αν είναι απαραίτητο.

Το Paris προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι ενίεται μέσω μιας κοντής βελόνας στον λιπώδη ιστό κάτω ακριβώς από το δέρμα.

Εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα, η θεραπεία σας θα επιβλέπεται από ειδικό γιατρό. Η ένεση του Paris θα πρέπει να γίνεται μόνο από επαγγελματία υγείας.

Εάν έχετε CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ή νόσο του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ), μπορείτε να κάνετε την ένεση του Paris στον εαυτό σας μετά από κατάλληλη εκπαίδευση ή μπορεί κάποιος φροντιστής να σας κάνει την ένεση.

## **Ποσότητα χρήσης του Paris**

### Σχετιζόμενα με την κρουοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (CAPS)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Paris είναι:

- *Ενήλικες και παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω*
  - 150 mg για ασθενείς που ζυγίζουν πάνω από 40 kg
  - 2 mg/kg για ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 15 kg και 40 kg
  - 4 mg/kg για ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 7,5 kg και 15 kg
- *Παιδιά ηλικίας 2 ή 3 ετών*
  - 4 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος 7,5 kg ή μεγαλύτερο

Το Paris χορηγείται με ένεση ανά 8 εβδομάδες ως εφάπαξ δόση.

- Εάν δεν έχετε ανταποκριθεί αρκετά καλά στη θεραπεία έπειτα από 7 ημέρες, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ακόμη μια δόση 150 mg ή 2 mg/kg.
- Εάν ανταποκριθείτε αρκετά καλά στη δεύτερη δόση, η θεραπεία σας θα συνεχισθεί με 300 mg ή 4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες.
- Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά στη δεύτερη δόση, μπορεί να χορηγηθεί μια τρίτη δόση Paris 300 mg ή 4 mg/kg.
- Εάν ανταποκριθείτε αρκετά καλά στην τρίτη δόση, η θεραπεία σας θα συνεχισθεί με 600 mg ή 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες.

Για παιδιά στα οποία χορηγείται δόση έναρξης 4 mg/kg και δεν έχουν ανταποκριθεί αρκετά καλά μετά από 7 ημέρες, ο γιατρός μπορεί να χορηγήσει μια δεύτερη δόση 4 mg/kg. Εάν το παιδί ανταποκριθεί αρκετά καλά σε αυτή, η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί με δοσολογία 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες.

### Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS), σύνδρομο υπερανοσοφαιριναιμίας D (HIDS)/ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (MKD) και οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF)

Η συνιστώμενη δοσολογία του Paris είναι:

- *Ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερη*
  - 150 mg για ασθενείς που ζυγίζουν πάνω από 40 kg
  - 2 mg/kg για ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 7,5 kg και 40 kg

Το Paris χορηγείται με ένεση ανά 4 εβδομάδες ως μία μόνο δόση.

- Εάν δεν έχετε ανταποκριθεί αρκετά καλά στη θεραπεία μετά από 7 ημέρες, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ακόμη μία δόση των 150 mg ή 2 mg/kg.
- Εάν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή, η θεραπεία σας θα συνεχιστεί με 300 mg ή 4 mg/kg ανά 4 εβδομάδες.

### Νόσος του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)

Η συνιστώμενη δόση του Paris για ασθενείς με νόσο του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ) και σωματικό βάρος 7,5 kg και άνω είναι 4 mg/kg (έως μέγιστη δόση 300 mg). Το Paris χορηγείται με ένεση ανά 4 εβδομάδες ως μία μόνο δόση.

### Ουρική αρθρίτιδα

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας την ανάγκη να αρχίσετε ή να προσαρμόσετε τη θεραπεία ελάττωσης του ουρικού οξέος ώστε να μειωθούν τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας.

Η συνιστώμενη δόση του Paris για ενήλικους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είναι 150 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση στη διάρκεια μιας κρίσης ουρικής αρθρίτιδας.

Εάν χρειάζεσθε πρόσθετη θεραπεία με Paris και με την τελευταία δόση αισθανθήκατε ανακούφιση, θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 12 εβδομάδες πριν από την επόμενη δόση.

### **Κάνοντας την ένεση του Paris στον εαυτό σας ή σε έναν ασθενή**

Εάν είστε ασθενής με CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ή νόσο του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ) ή είστε φροντιστής ενός ασθενούς με μια από αυτές τις παθήσεις, μπορείτε να κάνετε μόνος/η σας τις ενέσεις του Paris έπειτα από κατάλληλη εκπαίδευση στη σωστή τεχνική χορήγησης με ένεση.

- Ο ασθενής ή ο φροντιστής και ο γιατρός θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού ποιος θα κάνει τις ενέσεις του Paris.
- Ο γιατρός ή η νοσηλεύτρια θα σας δείξουν πώς γίνονται οι ενέσεις του Paris.
- Μην επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση μόνοι σας εάν δεν έχετε λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση ή εάν δεν είστε σίγουροι πώς να την κάνετε.
- Το Paris 150 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα διατίθεται σε φιαλίδιο μιας χρήσεως για ατομική χρήση.
- Ποτέ μην ξαναχρησιμοποιήσετε το διάλυμα που περίσσεψε.

Για οδηγίες σχετικά με το πώς να κάνετε τις ενέσεις του Paris, παρακαλείσθε να διαβάσετε την ενότητα «Οδηγίες χρήσης» στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τη νοσηλεύτριά σας.

### **Διάρκεια χρήσης του Paris**

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ή νόσος του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ):** Θα πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Paris για όσο χρονικό διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός.
- **Ουρική αρθρίτιδα:** Εάν έχετε κρίση ουρικής αρθρίτιδας, θα σας χορηγηθεί μια εφάπαξ δόση Paris. Εάν παρουσιάσετε νέα κρίση, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει μια νέα δόση Paris όχι όμως σε διάστημα μικρότερο από 12 εβδομάδες από την προηγούμενη δόση.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Paris από την κανονική**

Εάν κατά λάθος κάνετε ένεση με μεγαλύτερη δόση Paris από τη συνιστώμενη δόση, είναι απίθανο αυτό να είναι σοβαρό, αλλά θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τη νοσηλεύτριά σας το συντομότερο δυνατό.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Paris**

Εάν έχετε CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ή νόσο του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ) και ξεχάσετε να κάνετε μια ένεση Paris, πάρτε την επόμενη δόση μόλις το θυμηθείτε. Έπειτα επικοινωνήστε με το γιατρό ώστε να σας ενημερώσει πότε θα πρέπει να κάνετε την επόμενη ένεση. Μετά θα πρέπει να συνεχίσετε με ενέσεις στα συνιστώμενα χρονικά διαστήματα, όπως πριν.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Paris**

Η διακοπή της θεραπείας σας με Paris μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της πάθησής σας. Μη σταματήσετε να παίρνετε το Paris εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- Πυρετός με διάρκεια άνω των 3 ημερών ή άλλα συμπτώματα που πιθανώς να υποδηλώνουν σοβαρή λοίμωξη. Αυτά περιλαμβάνουν ρίγη, αίσθημα κακουχίας, ανορεξία, πόνους στο σώμα, συνήθως σε συνδυασμό με ξαφνική αδιαθεσία, πονόλαιμο ή έλκη στο στόμα, βήχα, φλέματα, πόνο στο στήθος, δύσπνοια, πόνο στο αυτί, παρατεταμένο πονοκέφαλο ή εντοπισμένο ερύθημα, αίσθημα καύσου ή οίδημα στο δέρμα σας ή φλεγμονή του συνδετικού ιστού (κυτταρίτιδα). Αυτά τα συμπτώματα πιθανώς να προκαλούνται από κάποια σοβαρή λοίμωξη, κάποια ασυνήθη λοίμωξη (ευκαιριακή λοίμωξη) ή να σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα (λευκοπενία ή ουδετεροπενία). Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος τακτικά εάν το κρίνει απαραίτητο.
- Αλλεργικές αντιδράσεις με εξάνθημα και κνησμό και πιθανώς κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, ζάλη, ασυνήθιστη αντίληψη των καρδιακών κτύπων (αίσθημα παλμών) ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του Paris περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Λοιμώξεις οποιουδήποτε τύπου. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:
  - Λοιμώξεις του αναπνευστικού όπως πνευμονική λοίμωξη, γρίπη, πονόλαιμος με καταρροή, βουλωμένη μύτη, φτέρνισμα, αίσθημα πίεσης ή πόνου στα μάγουλα και/ή στο μέτωπο με ή χωρίς πυρετό (πνευμονία, βρογχίτιδα, γρίπη, παραρρινοκολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος).
  - Άλλες λοιμώξεις όπως ωτίτιδα, δερματική λοίμωξη (κυτταρίτιδα), πόνος στο στομάχι και ναυτία (γαστρεντερίτιδα) και επώδυνη και συχνή ούρηση με ή χωρίς πυρετό (ουρολοίμωξη).
- Πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα.
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία).
- Μείωση των επιπέδων των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία).
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας (μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, πρωτεϊνουρία).
- Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (όπως ερύθημα, οίδημα, αίσθημα καύσου και κνησμός).

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Candida – κολπική λοίμωξη από ζυμομύκητες (αιδοιοκολπική καντιντίαση).
- Αίσθημα ζάλης, αίσθηση περιστροφής (ζαλάδα ή ίλιγγος).
- Πόνος στη μέση ή τους μυς.
- Αίσθημα αδυναμίας ή μεγάλης κόπωσης (κόπωση, εξασθένηση).
- Μείωση των επιπέδων των λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία βοηθούν στην πρόληψη των λοιμώξεων (ουδετεροπενία).
- Μη φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα σας (διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων).
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες) ή υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα με ή χωρίς κίτρινη χροιά του δέρματος και των ματιών (υπερχολερυθριναιμία).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Καούρα στο στομάχι (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση).
- Μείωση των επιπέδων των κυττάρων του αίματος που βοηθούν στην πρόληψη των αιμορραγιών (αιμοπετάλια).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή τον γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Paris**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
- Μετά την ανάμειξη (ανασύσταση) το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το διάλυμα θα πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο (2-8°C) και να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.
- Να μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν έχει διαυγή έως γαλακτώδη όψη ή ότι περιέχει σωματίδια.
- Το φάρμακο που τυχόν περίσσεψε πρέπει να απορρίπτεται μετά τη χορήγηση της δόσης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Paris**

- Η δραστική ουσία είναι το canakinumab. Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 150 mg canakinumab. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 150 mg canakinumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι: σακχαρόζη, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80.

### **Εμφάνιση του Paris και περιεχόμενο της συσκευασίας**

- Το Paris παρέχεται ως κόνις για ενέσιμο διάλυμα (150 mg σε γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml).
- Η κόνις είναι λευκή.
- Το Paris διατίθεται σε συσκευασίες του ενός φιαλιδίου ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν τέσσερις ενδιάμεσες συσκευασίες του ενός φιαλιδίου η καθεμία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 26 37 82 111

**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**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## Οδηγίες χρήσης του Paris κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Να σημειωθεί ότι η προετοιμασία της ένεσης διαρκεί περίπου 30 λεπτά.

Επίσης, βλ. παράγραφο 3, «Κάνοντας την ένεση του Paris στον εαυτό σας ή σε έναν ασθενή».

Διαβάστε αυτές τις οδηγίες στο σύνολό τους πριν ξεκινήσετε.

### Ουσιώδης προετοιμασία

- Βρείτε ένα καθαρό μέρος για την προετοιμασία και τη χορήγηση της ένεσης.
- Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
- Ελέγξτε τις ημερομηνίες λήξης στο φιαλίδιο και στις σύριγγες. Μην χρησιμοποιείτε το Paris μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Χρησιμοποιείτε πάντα καινούριες, μη ανοιγμένες βελόνες και σύριγγες. Αποφεύγετε την επαφή με τις βελόνες και το πάνω μέρος των φιαλιδίων.

### Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα

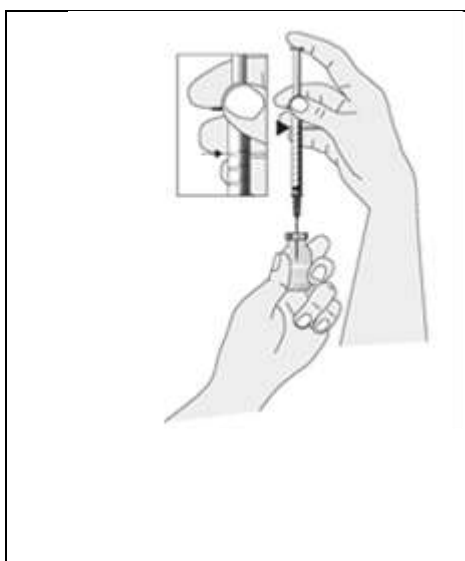
#### Περιέχονται στη συσκευασία

- ένα φιαλίδιο κόνεως Paris για ενέσιμο διάλυμα (φυλάσσεται στο ψυγείο)




#### Δεν περιέχονται στη συσκευασία

- Ένα φιαλίδιο ή φύσιγγα στείρου ενέσιμου ύδατος («ύδωρ») (σε θερμοκρασία δωματίου)
- Μία σύριγγα του 1,0 ml
- Μία βελόνα 18 G x 2ίντσες (50 mm) για την ανασύσταση της κόνεως («βελόνα μεταφοράς»)
- Μία βελόνα 27 G x 0,5ίντσες (13 mm) για την ένεση («βελόνα ένεσης»)
- Μαντηλάκια με οινόπνευμα
- Καθαρά, στεγνά βαμβακερά μαντηλάκια
- Ένας αυτοκόλλητος επίδεσμος
- Ένα κατάλληλο δοχείο απόρριψης για τις χρησιμοποιημένες βελόνες, τις σύριγγες και τα φιαλίδια (δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων)

### Ανάμειξη του Paris



1. Αφαιρέστε τα πώματα από τα φιαλίδια του Paris και του ύδατος. Μην αγγίζετε τα πώματα εισχώρησης των φιαλιδίων. Καθαρίστε τα πώματα εισχώρησης χρησιμοποιώντας ένα βαμβάκι με οινόπνευμα.
2. Ανοίξτε τη συσκευασία στην οποία περιέχεται η σύριγγα και η βελόνα μεταφοράς (η βελόνα των 50 mm) και εφαρμόστε τη βελόνα στη σύριγγα.
3. Αφαιρέστε με προσοχή το κάλυμμα της βελόνας μεταφοράς και αφήστε το στην άκρη. Τραβήξτε το έμβολο έως το σημείο του 1,0 ml, γεμίζοντας τη σύριγγα με αέρα. Εισάγετε τη βελόνα στο εσωτερικό του φιαλιδίου με το ύδωρ μέσω του κέντρου του ελαστικού πώματος εισχώρησης.
4. Σπρώξτε προσεκτικά το έμβολο έως κάτω μέχρι να εισαχθεί ο αέρας στο φιαλίδιο.

	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα και φέρτε τα στο ύψος των ματιών.</li> <li>6. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνας μεταφοράς καλύπτεται από ύδωρ και τραβήξτε αργά το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω, ελαφρώς πάνω από το σημείο του 1,0 ml. Εάν δείτε φυσαλίδες στο εσωτερικό της σύριγγας, αφαιρέστε τις φυσαλίδες σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας ή του φαρμακοποιού σας.</li> <li>7. Βεβαιωθείτε ότι 1,0 ml ύδατος βρίσκεται μέσα στη σύριγγα. Έπειτα, αφαιρέστε τη βελόνα από το φιαλίδιο. (Θα υπάρχει περίσσεια ύδατος εντός του φιαλιδίου.)</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. Εισαγάγετε τη βελόνα μεταφοράς μέσω του κέντρου του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου με την κόνι Paris, προσέχοντας να μην αγγίξετε τη βελόνα ή το πώμα εισχώρησης. Εγχύστε αργά το ύδωρ στο φιαλίδιο της κόνεως Paris.</li> <li>9. Αφαιρέστε προσεκτικά τη βελόνα μεταφοράς από το φιαλίδιο και εφαρμόστε εκ νέου το κάλυμμα της βελόνας, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>10. Χωρίς να αγγίξετε το ελαστικό πώμα εισχώρησης, περιστρέψτε αργά (μην ανακινείτε) το φιαλίδιο υπό γωνία περίπου 45 μοιρών για περίπου 1 λεπτό. Αφήστε το να σταθεί για 5 λεπτά.</li> </ol>





11. Αναποδογυρίστε απαλά το φιαλίδιο και επαναφέρετέ το σε ορθή θέση δέκα φορές, προσέχοντας ξανά να μην αγγίξετε το ελαστικό πώμα εισχώρησης.
12. Αφήστε το να σταθεί για περίπου 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, ώστε το διάλυμα να γίνει διαυγές έως οπαλίζον. Μην ανακινείτε. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια σε αυτό.
13. Βεβαιωθείτε ότι όλο το διάλυμα βρίσκεται στο κάτω μέρος του φιαλιδίου. Εάν παραμένουν σταγονίδια στο πώμα εισχώρησης, χτυπήστε ελαφρά την πλαϊνή πλευρά του φιαλιδίου για να τα αφαιρέσετε. Η όψη του διαλύματος θα πρέπει να είναι διαυγής έως γαλακτώδης και δεν θα πρέπει να υπάρχουν ορατά σωματίδια. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι άχρωμο ή μπορεί να έχει ανοιχτή καστανοκίτρινη απόχρωση.
  - Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανάμειξη, το διάλυμα θα πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο (2°C έως 8°C) και να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.



### Προετοιμασία της ένεσης




14. Καθαρίστε το ελαστικό πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου που περιέχει το διάλυμα Paris, χρησιμοποιώντας ένα καινούριο βαμβάκι με οινόπνευμα.
15. Αφαιρέστε ξανά το κάλυμμα της βελόνας μεταφοράς. Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω έως το σημείο του 1,0 ml, γεμίζοντας τη σύριγγα με αέρα. Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας στο εσωτερικό του φιαλιδίου με το διάλυμα Paris μέσω του κέντρου του ελαστικού πώματος εισχώρησης. Η βελόνα δεν θα πρέπει να βρίσκεται μέσα στο υγρό σε αυτό το στάδιο. Σπρώξτε προσεκτικά το έμβολο προς τα κάτω μέχρι να εισαχθεί όλος ο αέρας μέσα στο φιαλίδιο. Μην εισάγετε αέρα μέσα στο υγρό.

	<p>16. <b>Μην</b> αναποδογυρίσετε το φιαλίδιο και τη σύριγγα, το φιαλίδιο θα πρέπει να παραμείνει όρθιο. Εισάγετε τη βελόνα στο εσωτερικό του φιαλιδίου μέχρι να φτάσει στην άκρη του πάτου.</p>
	<p>17. Στρέψτε ελαφρά το φιαλίδιο, ώστε να είναι δυνατή η αναρρόφηση της απαιτούμενης ποσότητας διαλύματος από τη σύριγγα.</p> <p>18. <b>ΣΗΜΕΙΩΣΗ:</b> Η απαιτούμενη ποσότητα εξαρτάται από τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με την κατάλληλη για εσάς δόση.</p> <p>19. Τραβήξτε αργά το έμβολο της σύριγγας προς τα επάνω έως το σωστό σημείο (της χορηγούμενης ποσότητας), γεμίζοντας τη σύριγγα με διάλυμα Paris. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες στο εσωτερικό της σύριγγας, αφαιρέστε τις φυσαλίδες σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Βεβαιωθείτε ότι στη σύριγγα υπάρχει η σωστή ποσότητα διαλύματος.</p> <p>20. Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα από το φιαλίδιο. (Μπορεί να υπάρχει περίσσεια διαλύματος εντός του φιαλιδίου.) Επανατοποθετήστε το κάλυμμα στη βελόνα μεταφοράς, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Αφαιρέστε τη βελόνα μεταφοράς από τη σύριγγα. Τοποθετήστε τη βελόνα μεταφοράς στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.</p> <p>21. Ανοίξτε τη συσκευασία στην οποία περιέχεται η βελόνα ένεσης και εφαρμόστε τη βελόνα στη σύριγγα. Αφήστε τη σύριγγα στην άκρη.</p>

## Χορήγηση της ένεσης

	<p>22. Επιλέξτε ένα σημείο για την ένεση στο πάνω μέρος του μηρού, στην κοιλιά, στο πάνω μέρος του βραχίονα, ή στους γλουτούς. Μην χρησιμοποιείτε περιοχές με εξανθήματα, αμυχές, μώλωπες ή ουλές. Μην κάνετε την ένεση σε ουλώδη ιστό, καθώς αυτό μπορεί να σημαίνει ότι δεν θα πάρετε όλο το φάρμακό σας. Αποφύγετε τη χορήγηση της ένεσης σε φλέβα.</p> <p>23. Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με ένα καινούριο βαμβάκι με οινόπνευμα. Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας για την ένεση.</p> <p>24. Τσιμπήστε και ανασηκώστε ελαφρά το δέρμα στο σημείο της ένεσης. Κρατήστε τη σύριγγα υπό γωνία 90 μοιρών και με μία απαλή κίνηση σπρώξτε τη βελόνα ευθεία κάτω ώστε να βρίσκεται πλήρως μέσα στο δέρμα.</p>
	<p>25. Κρατήστε τη βελόνα στο εσωτερικό του δέρματος ενώ σπρώχνετε αργά το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω μέχρι να αδειάσει ο κύλινδρος. Αφήστε το δέρμα που είχατε πιάσει και τραβήξτε τη βελόνα έξω. Απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων χωρίς να επανατοποθετήσετε το κάλυμμα ή να αφαιρέσετε τη βελόνα.</p>

## Μετά από την ένεση

	<p>26. Μην τρίβετε την περιοχή της ένεσης. Εάν εμφανιστεί αιμορραγία, εφαρμόστε ένα καθαρό, στεγνό βαμβακερό μαντηλάκι πάνω από την περιοχή και πιέστε απαλά για 1 έως 2 λεπτά ή μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία. Έπειτα, εφαρμόστε έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.</p>
---	---



27. Απορρίψτε με ασφάλεια τις βελόνες και τη σύριγγα στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Μην επαναχρησιμοποιείτε ποτέ σύριγγες ή βελόνες.
28. Απορρίψτε κατάλληλα τα φιαλίδια που περιέχουν το υπολειπόμενο ύδωρ και το διάλυμα Paris (εάν έχει απομείνει), σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φυλάξτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων μακριά από τα παιδιά.

Απορρίψτε το σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Paris 150 mg/ml ενέσιμο διάλυμα canakinumab

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Paris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Paris
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Paris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Paris
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Paris και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Paris

Το Paris περιέχει την δραστική ουσία canakinumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της ιντερλευκίνης. Αναστέλλει την δράση μιας ουσίας του οργανισμού, της ιντερλευκίνης-1 βήτα (IL-1 β), η οποία υπάρχει σε αυξημένα επίπεδα στα φλεγμονώδη νοσήματα.

##### Ποια είναι η χρήση του Paris

Το Paris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των παρακάτω φλεγμονωδών νοσημάτων:

- Σύνδρομο περιοδικού πυρετού:
  - Σχετιζόμενα με την κρουπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (CAPS),
  - Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS),
  - Σύνδρομο υπερανοσοφαιριναιμίας D (HIDS)/ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (MKD),
  - Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF).
- Νόσος του Still που περιλαμβάνει τη νόσο του Still των ενηλίκων (AOSD) και τη συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ)
- Ουρική αρθρίτιδα

Περισσότερες λεπτομέρειες για καθένα από αυτά τα νοσήματα παρέχονται παρακάτω.

### Σύνδρομο περιοδικού πυρετού

Το Ilaris χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω για τη θεραπεία των εξής:

- Σχετιζόμενα με την κρυοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (CAPS) – αυτή είναι μια ομάδα αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων, τα οποία περιλαμβάνουν:
  - Σύνδρομο Muckle-Wells (MWS),
  - Πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος νεογνικής έναρξης (NOMID), γνωστή και ως χρόνιο παιδικό φλεγμονώδες νευρολογικό, δερματικό, αρθρικό σύνδρομο (CINCA),
  - Σοβαρές μορφές του οικογενούς αυτοφλεγμονώδους συνδρόμου εκ ψύχους (FCAS) / της οικογενούς κνίδωσης εκ ψύχους (FCU), που εμφανίζονται με σημεία και συμπτώματα πέραν του προκαλούμενου εκ του ψύχους κνιδωτικού δερματικού εξανθήματος.
- Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS),
- Σύνδρομο υπερανοσοφαιριναιμίας D (HIDS) γνωστό επίσης ως ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (MKD),
- Οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF): το Ilaris χρησιμοποιείται στη θεραπεία του FMF. Το Ilaris μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κολχικίνη, εάν χρειαστεί.

Σε ασθενείς με σύνδρομο περιοδικού πυρετού (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD και FMF), το σώμα παράγει υπερβολική ποσότητα ιντερλευκίνης-1βήτα (IL-1β). Αυτό μπορεί να προκαλέσει πυρετό, πονοκέφαλο, κόπωση, δερματικό εξάνθημα, άλγος στις αρθρώσεις και στους μύες. Εμποδίζοντας τη δράση της IL-1 βήτα το Ilaris μπορεί να βελτιώσει αυτά τα συμπτώματα.

### Νόσος του Still

Το Ilaris χρησιμοποιείται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά για τη θεραπεία της ενεργού νόσου του Still, που περιλαμβάνει την νόσο του Still των ενηλίκων (AOSD) και την συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, εάν άλλες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Το Ilaris μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Η νόσος του Still, που περιλαμβάνει την AOSD και την ΣΝΙΑ, είναι μια φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να προκαλέσει πόνο, οίδημα και φλεγμονή μιας ή περισσότερων αρθρώσεων, καθώς επίσης και εξάνθημα και πυρετό. Μια προ-φλεγμονώδης πρωτεΐνη με την ονομασία IL-1 βήτα παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή της νόσου του Still. Το Ilaris αναστέλλει την δραστηριότητα της IL-1 βήτα και με αυτόν τον τρόπο μπορεί να βελτιώσει τα σημεία και συμπτώματα της νόσου του Still.

### Ουρική αρθρίτιδα

Το Ilaris χορηγείται σε ενήλικες για τη θεραπεία των συμπτωμάτων των συχνών κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας σε περίπτωση που άλλες θεραπείες δεν έχουν δράσει επαρκώς.

Η ουρική αρθρίτιδα προκαλείται από τον σχηματισμό κρυστάλλων ουρικού οξέος. Αυτοί οι κρύσταλλοι προκαλούν υπερβολική παραγωγή IL-1β, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επιφέρει ξαφνικό, δυνατό πόνο, ερυθρότητα, θερμότητα και πρήξιμο μιας άρθρωσης (γνωστή ως κρίση ουρικής αρθρίτιδας). Αναστέλλοντας τη δράση της IL-1β, το Ilaris μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των συμπτωμάτων αυτών.



## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Paris

### Μην χρησιμοποιήσετε το Paris

- σε περίπτωση αλλεργίας στο canakinumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε ή υποψιάζεστε ότι έχετε ενεργό και σοβαρή λοίμωξη.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Paris**, εάν κάποιο από τα παρακάτω ισχύει στην περίπτωσή σας:

- εάν εμφανίσετε μια λοίμωξη ή εάν είχατε επανειλημμένες λοιμώξεις ή εάν έχετε κάποια πάθηση που σας καθιστά πιο επιρρεπή στις λοιμώξεις, όπως χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων.
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν ήλθατε σε άμεση επαφή με άτομο με ενεργό λοίμωξη φυματίωσης. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει αν έχετε φυματίωση κάνοντας μια ειδική εξέταση.
- εάν έχετε σημεία ηπατικής διαταραχής, όπως κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα και ανοιχτόχρωμα κόπρανα.
- εάν πρέπει να κάνετε οποιοδήποτε εμβόλιο. Προτείνεται να αποφύγετε τον εμβολιασμό με έναν τύπο εμβολίου που ονομάζεται εμβόλιο ζώντων ιών, κατά τη λήψη θεραπείας με Paris (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Paris»).

### Νόσος του Still

- Οι ασθενείς με νόσο του Still μπορεί να εμφανίσουν μια πάθηση που ονομάζεται σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS), η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για πιθανούς παράγοντες πυροδότησης του MAS που περιλαμβάνουν λοιμώξεις και επαν-ενεργοποίηση της υποκείμενης νόσου του Still (υποτροπή).

### Παιδιά και έφηβοι

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF και ΣΝΙΑ:** Το Paris μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω.
- **Ουρική αρθρίτιδα:** Το Paris δεν συνιστάται για παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών.

### Άλλα φάρμακα και Paris

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Εμβόλια από ζώντες ιούς: Προτείνεται να αποφύγετε τον εμβολιασμό με έναν τύπο εμβολίου που ονομάζεται «εμβόλιο ζώντων ιών» για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Paris. Ο γιατρός σας ενδέχεται να επιθυμεί να ελέγξει το ιστορικό εμβολιασμών σας και να σας χορηγήσει κάποια εμβόλια που δεν σας έχουν χορηγηθεί, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Paris. Εάν πρέπει να εμβολιασθείτε με εμβόλιο ζώντων ιών μετά την έναρξη της θεραπείας με Paris, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Ένα εμβόλιο ζώντων ιών θα πρέπει κανονικά να γίνεται 3 μήνες μετά την τελευταία σας ένεση με Paris και 3 μήνες πριν από την επόμενη.
- Φάρμακα γνωστά ως αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), όπως η ετανερσέπτη, η αδαλιμουμάμπη ή η ινφλιξιμάμπη. Χρησιμοποιούνται κυρίως σε ρευματικές και αυτοάνοσες παθήσεις. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το Paris, διότι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Συνιστάται να αποφύγετε την εγκυμοσύνη και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο όσο χρησιμοποιείτε το Paris και για 3 τουλάχιστον μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με Paris. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν προγραμματίζετε να κάνετε παιδί. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη Paris κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Εάν λαμβάνετε canakinumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον παιδίατρο ή την νοσηλεύτρια πριν γίνει οποιοσδήποτε εμβολιασμός στο μωρό σας. Το μωρό σας δεν θα πρέπει να κάνει εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς έως τουλάχιστον 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του canakinumab που λάβατε πριν γεννήσετε.
- Δεν είναι γνωστό εάν το Paris περνά στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Paris πριν από το θηλασμό.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η θεραπεία με Paris μπορεί να σας προκαλέσει μια αίσθηση περιστροφής (ζάλη ή ίλιγγο) ή έντονη κούραση (εξασθένιση). Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό εργαλείων ή μηχανημάτων. Αν νοιώθετε ένα αίσθημα περιστροφής ή αν νοιώθετε κούραση, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα έως ότου νοιώσετε πάλι καλά.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Paris**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Ενημερώνετε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας και για οποιοδήποτε σύμπτωμα προτού χρησιμοποιήσετε ή σας χορηγήσουν το Paris (βλ. παράγραφο 2). Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να καθυστερήσει ή να διακόψει τη θεραπεία σας, αλλά μόνο αν είναι απαραίτητο.

Το Paris προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι ενίεται μέσω μιας κοντής βελόνας στον λιπώδη ιστό κάτω ακριβώς από το δέρμα.

Εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα, η θεραπεία σας θα επιβλέπεται από ειδικό γιατρό. Η ένεση του Paris θα πρέπει να γίνεται μόνο από επαγγελματία υγείας.

Εάν έχετε CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ή νόσο του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ), μπορείτε να κάνετε την ένεση του Paris στον εαυτό σας μετά από κατάλληλη εκπαίδευση ή μπορεί κάποιος φροντιστής να σας κάνει την ένεση.

## **Ποσότητα χρήσης του Paris**

### Σχετιζόμενα με την κρουοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (CAPS)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Paris είναι:

- *Ενήλικες και παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω*
  - 150 mg για ασθενείς που ζυγίζουν πάνω από 40 kg
  - 2 mg/kg για ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 15 kg και 40 kg
  - 4 mg/kg για ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 7,5 kg και 15 kg

*Παιδιά ηλικίας 2 ή 3 ετών*

- 4 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος 7,5 kg ή μεγαλύτερο

Το Paris χορηγείται με ένεση ανά 8 εβδομάδες ως εφάπαξ δόση.

- Εάν δεν έχετε ανταποκριθεί αρκετά καλά στη θεραπεία έπειτα από 7 ημέρες, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ακόμη μια δόση 150 mg ή 2 mg/kg.
- Εάν ανταποκριθείτε αρκετά καλά στη δεύτερη δόση, η θεραπεία σας θα συνεχισθεί με 300 mg ή 4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες.
- Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά στη δεύτερη δόση, μπορεί να χορηγηθεί μια τρίτη δόση Paris 300 mg ή 4 mg/kg.
- Εάν ανταποκριθείτε αρκετά καλά στην τρίτη δόση, η θεραπεία σας θα συνεχισθεί με 600 mg ή 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες.

Για παιδιά στα οποία χορηγείται δόση έναρξης 4 mg/kg και δεν έχουν ανταποκριθεί αρκετά καλά μετά από 7 ημέρες, ο γιατρός μπορεί να χορηγήσει μια δεύτερη δόση 4 mg/kg. Εάν το παιδί ανταποκριθεί αρκετά καλά σε αυτή, η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί με δοσολογία 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες.

### Περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με τον υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS), σύνδρομο υπερανοσοφαιριναιμίας D (HIDS)/ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (MKD) και οικογενής Μεσογειακός πυρετός (FMF)

Η συνιστώμενη δοσολογία του Paris είναι:

- *Ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερη*
  - 150 mg για ασθενείς που ζυγίζουν πάνω από 40 kg
  - 2 mg/kg για ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 7,5 kg και 40 kg

Το Paris χορηγείται με ένεση ανά 4 εβδομάδες ως μία μόνο δόση.

- Εάν δεν έχετε ανταποκριθεί αρκετά καλά στη θεραπεία μετά από 7 ημέρες, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ακόμη μία δόση των 150 mg ή 2 mg/kg.
- Εάν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτή, η θεραπεία σας θα συνεχιστεί με 300 mg ή 4 mg/kg ανά 4 εβδομάδες.

### Νόσος του Still (AOSD και ΣΝΙΑ)

Η συνιστώμενη δόση του Paris για ασθενείς με νόσο του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ) και σωματικό βάρος 7,5 kg και άνω είναι 4 mg/kg (έως μέγιστη δόση 300 mg). Το Paris χορηγείται με ένεση ανά 4 εβδομάδες ως μία μόνο δόση.

### Ουρική αρθρίτιδα

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας την ανάγκη να αρχίσετε ή να προσαρμόσετε τη θεραπεία ελάττωσης του ουρικού οξέος ώστε να μειωθούν τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας.

Η συνιστώμενη δόση του Paris για ενήλικους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είναι 150 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση στη διάρκεια μιας κρίσης ουρικής αρθρίτιδας.

Εάν χρειάζεσθε πρόσθετη θεραπεία με Paris και με την τελευταία δόση αισθανθήκατε ανακούφιση, θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 12 εβδομάδες πριν από την επόμενη δόση.

### **Κάνοντας την ένεση του Paris στον εαυτό σας ή σε έναν ασθενή**

Εάν είστε ασθενής με CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ή νόσο του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ) ή είστε φροντιστής ενός ασθενούς με μια από αυτές τις παθήσεις, μπορείτε να κάνετε μόνος/η σας τις ενέσεις του Paris έπειτα από κατάλληλη εκπαίδευση στη σωστή τεχνική χορήγησης με ένεση.

- Ο ασθενής ή ο φροντιστής και ο γιατρός θα πρέπει να αποφασίσετε από κοινού ποιος θα κάνει τις ενέσεις του Paris.
- Ο γιατρός ή η νοσηλεύτρια θα σας δείξουν πώς γίνονται οι ενέσεις του Paris.
- Μην επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση μόνοι σας εάν δεν έχετε λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση ή εάν δεν είστε σίγουροι πώς να την κάνετε.
- Το Paris 150 mg/ml ενέσιμο διάλυμα διατίθεται σε φιαλίδιο μιας χρήσεως για ατομική χρήση.
- Ποτέ μην ξαναχρησιμοποιήσετε το διάλυμα που περίσσεψε.

Για οδηγίες σχετικά με το πώς να κάνετε τις ενέσεις του Paris, παρακαλείσθε να διαβάσετε την ενότητα «Οδηγίες χρήσης» στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τη νοσηλεύτριά σας.

### **Διάρκεια χρήσης του Paris**

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ή νόσος του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ):** Θα πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Paris για όσο χρονικό διάστημα σας υποδειξει ο γιατρός.
- **Ουρική αρθρίτιδα:** Εάν έχετε κρίση ουρικής αρθρίτιδας, θα σας χορηγηθεί μια εφάπαξ δόση Paris. Εάν παρουσιάσετε νέα κρίση, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει μια νέα δόση Paris όχι όμως σε διάστημα μικρότερο από 12 εβδομάδες από την προηγούμενη δόση.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Paris από την κανονική**

Εάν κατά λάθος κάνετε ένεση με μεγαλύτερη δόση Paris από τη συνιστώμενη δόση, είναι απίθανο αυτό να είναι σοβαρό, αλλά θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τη νοσηλεύτριά σας το συντομότερο δυνατό.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Paris**

Εάν έχετε CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ή νόσο του Still (AOSD ή ΣΝΙΑ) και ξεχάσετε να κάνετε μια ένεση Paris, πάρτε την επόμενη δόση μόλις το θυμηθείτε. Έπειτα επικοινωνήστε με το γιατρό ώστε να σας ενημερώσει πότε θα πρέπει να κάνετε την επόμενη ένεση. Μετά θα πρέπει να συνεχίσετε με ενέσεις στα συνιστώμενα χρονικά διαστήματα, όπως πριν.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Paris**

Η διακοπή της θεραπείας σας με Paris μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της πάθησής σας. Μη σταματήσετε να παίρνετε το Paris εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- Πυρετός με διάρκεια άνω των 3 ημερών ή άλλα συμπτώματα που πιθανώς να υποδηλώνουν σοβαρή λοίμωξη. Αυτά περιλαμβάνουν ρίγη, αίσθημα κακουχίας, ανορεξία, πόνους στο σώμα, συνήθως σε συνδυασμό με ξαφνική αδιαθεσία, πονόλαιμο ή έλκη στο στόμα, βήχα, φλέματα, πόνο στο στήθος, δύσπνοια, πόνο στο αυτί, παρατεταμένο πονοκέφαλο ή εντοπισμένο ερύθημα, αίσθημα καύσου ή οίδημα στο δέρμα σας ή φλεγμονή του συνδετικού ιστού (κυτταρίτιδα). Αυτά τα συμπτώματα πιθανώς να προκαλούνται από κάποια σοβαρή λοίμωξη, κάποια ασυνήθη λοίμωξη (ευκαιριακή λοίμωξη) ή να σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα (λευκοπενία ή ουδετεροπενία). Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος τακτικά εάν το κρίνει απαραίτητο.
- Αλλεργικές αντιδράσεις με εξάνθημα και κνησμό και πιθανώς κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, ζάλη, ασυνήθιστη αντίληψη των καρδιακών κτύπων (αίσθημα παλμών) ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του Paris περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Λοιμώξεις οποιουδήποτε τύπου. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:
  - Λοιμώξεις του αναπνευστικού όπως πνευμονική λοίμωξη, γρίπη, πονόλαιμος με καταρροή, βουλωμένη μύτη, φτέρνισμα, αίσθημα πίεσης ή πόνου στα μάγουλα και/ή στο μέτωπο με ή χωρίς πυρετό (πνευμονία, βρογχίτιδα, γρίπη, παραρρινοκολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, αμυγδαλίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος).
  - Άλλες λοιμώξεις όπως ωτίτιδα, δερματική λοίμωξη (κυτταρίτιδα), πόνος στο στομάχι και ναυτία (γαστρεντερίτιδα) και επώδυνη και συχνή ούρηση με ή χωρίς πυρετό (ουρολοίμωξη).
- Πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα.
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία).
- Μείωση των επιπέδων των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία).
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας (μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, πρωτεϊνουρία).
- Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (όπως ερύθημα, οίδημα, αίσθημα καύσου και κνησμός).

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Candida – κολπική λοίμωξη από ζυμομύκητες (αιδοιοκολπική καντιντίαση).
- Αίσθημα ζάλης, αίσθηση περιστροφής (ζαλάδα ή ίλιγγος).
- Πόνος στη μέση ή τους μυς.
- Αίσθημα αδυναμίας ή μεγάλης κόπωσης (κόπωση, εξασθένηση).
- Μείωση των επιπέδων των λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία βοηθούν στην πρόληψη των λοιμώξεων (ουδετεροπενία).
- Μη φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα σας (διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων).
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες) ή υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα με ή χωρίς κίτρινη χροιά του δέρματος και των ματιών (υπερχολερυθριναιμία).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Καούρα στο στομάχι (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση).
- Μείωση των επιπέδων των κυττάρων του αίματος που βοηθούν στην πρόληψη των αιμορραγιών (αιμοπετάλια).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή τον γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Paris**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο τρύπημα του πώματος του φιαλιδίου για την προετοιμασία της ένεσης.
- Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν έχει διαυγή έως γαλακτώδη όψη ή ότι περιέχει σωματίδια.
- Το φάρμακο που τυχόν περίσσειψε πρέπει να απορρίπτεται μετά την αναρρόφηση της δόσης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Paris**

- Η δραστική ουσία είναι το canakinumab. Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg canakinumab σε 1 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

#### **Εμφάνιση του Paris και περιεχόμενο της συσκευασίας**

- Το Paris παρέχεται ως ενέσιμο διάλυμα σε ένα γυάλινο φιαλίδιο των 2 ml.
- Το διάλυμα είναι ένα διαυγές έως οπαλίζον υγρό. Είναι άχρωμο έως ελαφρώς καστανοκίτρινο. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν το υγρό περιέχει ευδιάκριτα σωματίδια, είναι θολό ή ευκρινώς καφέ.
- Το Paris διατίθεται σε συσκευασίες του ενός φιαλιδίου.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 26 37 82 111

**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**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## Οδηγίες χρήσης για το Paris ενέσιμο διάλυμα

Διαβάστε όλες αυτές τις οδηγίες πριν από την ένεση.

- Είναι σημαντικό να μην προσπαθήσετε να κάνετε μόνος/η σας την ένεση μέχρι να εκπαιδευτείτε από τον επαγγελματία υγείας.
- Να σημειωθεί ότι η προετοιμασία της ένεσης σε θερμοκρασία δωματίου διαρκεί περίπου 30 λεπτά.

Επίσης, βλ. παράγραφο 3, «Κάνοντας την ένεση του Paris στον εαυτό σας ή σε έναν ασθενή».

### Ουσιώδης προετοιμασία

- Βρείτε ένα καθαρό μέρος για να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση.
- Πλύντε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό και στεγνώστε τα με μια καθαρή πετσέτα.
- Αφού βγάλετε το φιαλίδιο από το ψυγείο, ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο φιαλίδιο. Μην χρησιμοποιείτε το Paris μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Αφήστε το φιαλίδιο σε όρθια θέση χωρίς να το ανοίξετε για 10 λεπτά ώστε να πάρει το περιεχόμενό του τη θερμοκρασία δωματίου. Μην προσπαθήσετε να ζεστάνετε το φιαλίδιο. Αφήστε το να ζεσταθεί μόνο του.
- Χρησιμοποιείτε πάντα καινούριες, μη ανοιγμένες βελόνες και σύριγγες. Μην αγγίζετε τις βελόνες ή το πάνω μέρος του φιαλιδίου.

### Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα

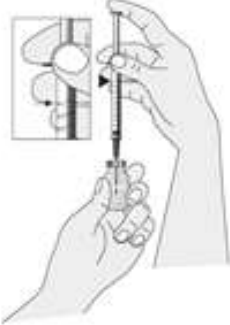
#### Περιέχονται στη συσκευασία


- ένα φιαλίδιο Paris ενέσιμο διάλυμα (φυλάσσεται στο ψυγείο)

#### Δεν περιέχονται στη συσκευασία


- μία σύριγγα του 1,0 ml
- μία βελόνα (π.χ. 18 G ή 21 G x 2ίντσες ή παρόμοια, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα στην αγορά) για την αναρρόφηση του διαλύματος από το φιαλίδιο («βελόνα αναρρόφησης»)
- μία βελόνα 27 G x 0,5ίντσες (ή παρόμοια, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα στην αγορά) για την ένεση («βελόνα ένεσης»)
- μαντηλάκια με οινόπνευμα
- καθαρά, στεγνά βαμβακερά μαντηλάκια
- ένας αυτοκόλλητος επίδεσμος
- ένα κατάλληλο δοχείο απόρριψης για τις χρησιμοποιημένες βελόνες, τις σύριγγες και τα φιαλίδια (δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων)


## Προετοιμασία της ένεσης

	<p>1. Αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι από το φιαλίδιο του Paris. Μην αγγίξετε το πόμα του φιαλιδίου. Καθαρίστε το ελαστικό πόμα εισχώρησης του φιαλιδίου με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα.</p> <p>Ανοίξτε το περιτύλιγμα που περιέχει τη σύριγγα και τη βελόνα αναρρόφησης.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Εφαρμόστε τη βελόνα αναρρόφησης στη σύριγγα.</li><li>- Αφαιρέστε το καπάκι από τη βελόνα αναρρόφησης.</li><li>- Εισάγετε τη βελόνα αναρρόφησης μέσα στο φιαλίδιο με το διάλυμα του Paris μέσω του κέντρου του ελαστικού πώματος εισχώρησης.</li></ul>
---	---



	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Στρέψτε ελαφρά το φιαλίδιο, ώστε να είναι δυνατή η αναρρόφηση της απαιτούμενης ποσότητας διαλύματος από τη σύριγγα. ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η απαιτούμενη ποσότητα εξαρτάται από τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί σχετικά με την κατάλληλη για εσάς δόση.</li> <li>3. Τραβήξτε αργά το έμβολο της σύριγγας προς τα επάνω έως το σωστό σημείο (ποσότητα που πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας), γεμίζοντας τη σύριγγα με διάλυμα Paris. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες στο εσωτερικό της σύριγγας, αφαιρέστε τις φυσαλίδες σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Βεβαιωθείτε ότι στη σύριγγα υπάρχει η σωστή ποσότητα διαλύματος.</li> <li>4. Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα αναρρόφησης από το φιαλίδιο. (Μπορεί να υπάρχει περίσσεια διαλύματος εντός του φιαλιδίου.) Επανατοποθετήστε το κάλυμμα στη βελόνα αναρρόφησης, σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας ή του φαρμακοποιού σας. Αφαιρέστε τη βελόνα αναρρόφησης από τη σύριγγα και τοποθετήστε τη στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.</li> <li>5. Ανοίξτε τη συσκευασία στην οποία περιέχεται η βελόνα ένεσης και εφαρμόστε τη βελόνα στη σύριγγα. Αμέσως μετά κάντε την ένεση.</li> </ol>
---	---

### Χορήγηση της ένεσης

	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. Επιλέξτε ένα σημείο για την ένεση στο πάνω μέρος του μηρού, στην κοιλιά, στο πάνω μέρος του βραχίονα ή στους γλουτούς. Μην χρησιμοποιείτε περιοχές με εξανθήματα, αμυχές, μώλωπες ή ουλές. Μην κάνετε την ένεση σε ουλώδη ιστό, καθώς αυτό μπορεί να σημαίνει ότι δεν παίρνετε όλο σας το φάρμακο. Αποφύγετε τη χορήγηση της ένεσης σε φλέβα.</li> <li>7. Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με ένα καινούριο βαμβάκι με οινόπνευμα. Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας για την ένεση.</li> <li>8. Τσιμπήστε και ανασηκώστε ελαφρά το δέρμα στο σημείο της ένεσης. Κρατήστε τη σύριγγα υπό γωνία 90 μοιρών και με μία απαλή κίνηση σπρώξτε τη βελόνα ευθεία κάτω ώστε να βρίσκεται πλήρως μέσα στο δέρμα.</li> </ol>
---	---

	<p>9. Κρατήστε τη βελόνα στο εσωτερικό του δέρματος ενώ σπρώχνετε αργά το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω μέχρι να αδειάσει ο κύλινδρος. Αφήστε το δέρμα που είχατε πιάσει και τραβήξτε τη βελόνα έξω. Απορρίψτε τη βελόνα και τη σύριγγα στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων χωρίς να επανατοποθετήσετε το κάλυμμα ή να αφαιρέσετε τη βελόνα.</p>
---	--

### Μετά από την ένεση

	<p>10. Μην τρίβετε την περιοχή της ένεσης. Εάν εμφανιστεί αιμορραγία, εφαρμόστε ένα καθαρό, στεγνό βαμβακερό μαντηλάκι πάνω από την περιοχή και πιέστε απαλά για 1 έως 2 λεπτά ή μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία. Έπειτα, εφαρμόστε έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.</p>
	<p>11. Απορρίψτε με ασφάλεια τις βελόνες και τη σύριγγα στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Μην επαναχρησιμοποιείτε ποτέ σύριγγες ή βελόνες.</p> <p>12. Απορρίψτε κατάλληλα τα φιαλίδια που περιέχουν το υπολειπόμενο διάλυμα Paris (εάν έχει απομείνει), σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Ποτέ μην ξαναχρησιμοποιήσετε το διάλυμα που περίσσεψε.</p> <p>Φυλάξτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων μακριά από τα παιδιά.</p> <p>Απορρίψτε το σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.</p>