

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ilaris 150 mg polvo para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 150 mg de canakinumab\*.

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene 150 mg de canakinumab.

\* anticuerpo monoclonal humano obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante en células de mieloma Sp2/0 de ratón

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

El polvo es blanco.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Síndromes de fiebre periódica

Ilaris está indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad y mayores:

#### Síndromes periódicos asociados a la criopirina

Ilaris está indicado para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS\*) incluidos:

- Síndrome de Muckle-Wells (MWS\*),
- Enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID\*) / síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA\*),
- Manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS\*) / urticaria familiar fría (FCU\*) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.

#### Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS\*)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor (TNF\*) de necrosis tumoral (TRAPS).

#### Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS\*)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD\*)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD).

(\*) por sus siglas en inglés

#### Fiebre Mediterránea familiar (FMF)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre Mediterránea familiar (FMF). Ilaris se debe administrar en combinación con colchicina, si es apropiado.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

### Enfermedad de Still

Ilaris está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still activa incluyendo la enfermedad de still del adulto (ESA) y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en pacientes de 2 años de edad o mayores que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticosteroides sistémicos. Ilaris puede ser administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato.

### Gota artrítica

Ilaris está indicado para el tratamiento sintomático de pacientes adultos con ataques frecuentes de gota artrítica (al menos 3 ataques en los 12 meses previos) en los cuales está contraindicado el tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y colchicina, no está tolerado, o no responden adecuadamente, y en los cuales no son adecuadas las series repetidas de corticoides (ver sección 5.1).

## **4.2 Posología y forma de administración**

Para CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y enfermedad de Still, el tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la indicación.

Para gota artrítica, el médico debe tener experiencia en el uso de medicamentos biológicos e Ilaris debe ser administrado por un profesional sanitario.

### Posología

#### CAPS: Adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad

La dosis inicial recomendada de canakinumab para pacientes con CAPS es:

*Adultos, adolescentes y niños  $\geq$  de 4 años de edad:*

- 150 mg para pacientes cuyo peso corporal sea  $> 40$  kg
- 2 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea  $\geq 15$  kg y  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea  $\geq 7,5$  kg y  $< 15$  kg

*Niños desde 2 a  $< 4$  años de edad:*

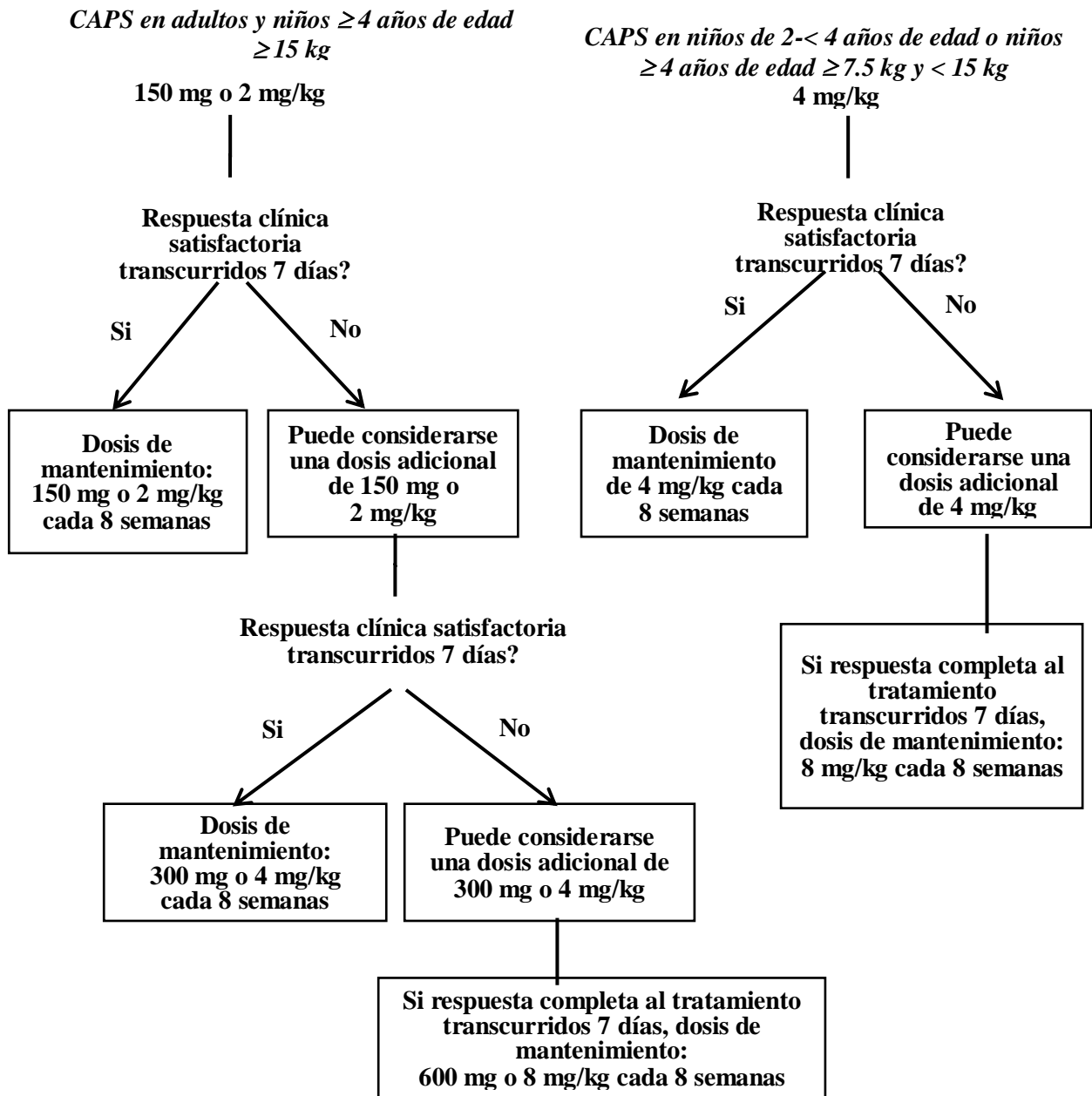
- 4 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea  $\geq 7,5$  kg

Se administra cada ocho semanas como una dosis única mediante una inyección subcutánea.

En pacientes con una dosis inicial de 150 mg o 2 mg/kg, si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria (resolución de la erupción y otros síntomas inflamatorios generalizados) una vez transcurridos 7 días desde el inicio del tratamiento, puede considerarse una segunda dosis de canakinumab de 150 mg ó 2 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se consigue una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener el régimen con dosis elevadas de 300 mg o 4 mg/kg cada 8 semanas. Si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria una vez transcurridos 7 días de esta dosis aumentada, puede considerarse una tercera dosis de canakinumab a 300 mg o 4 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se obtiene una respuesta completa al tratamiento, se debe considerar el régimen con dosis elevadas de 600 mg o 8 mg/kg cada 8 semanas, en base a la valoración clínica individual.

Para pacientes con una dosis inicial de 4 mg/kg, si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria una vez transcurridos 7 días del inicio del tratamiento, puede considerarse una segunda dosis de canakinumab 4 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se obtiene una respuesta clínica completa, se debe considerar el mantenimiento del régimen con dosis elevadas de 8 mg/kg cada 8 semanas, en base a la valoración clínica individual.

La experiencia clínica con intervalos de dosis inferiores a 4 semanas o con dosis superiores a 600 mg o 8 mg/kg es limitada.



TRAPS, HIDS/MKD y FMF: Adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad

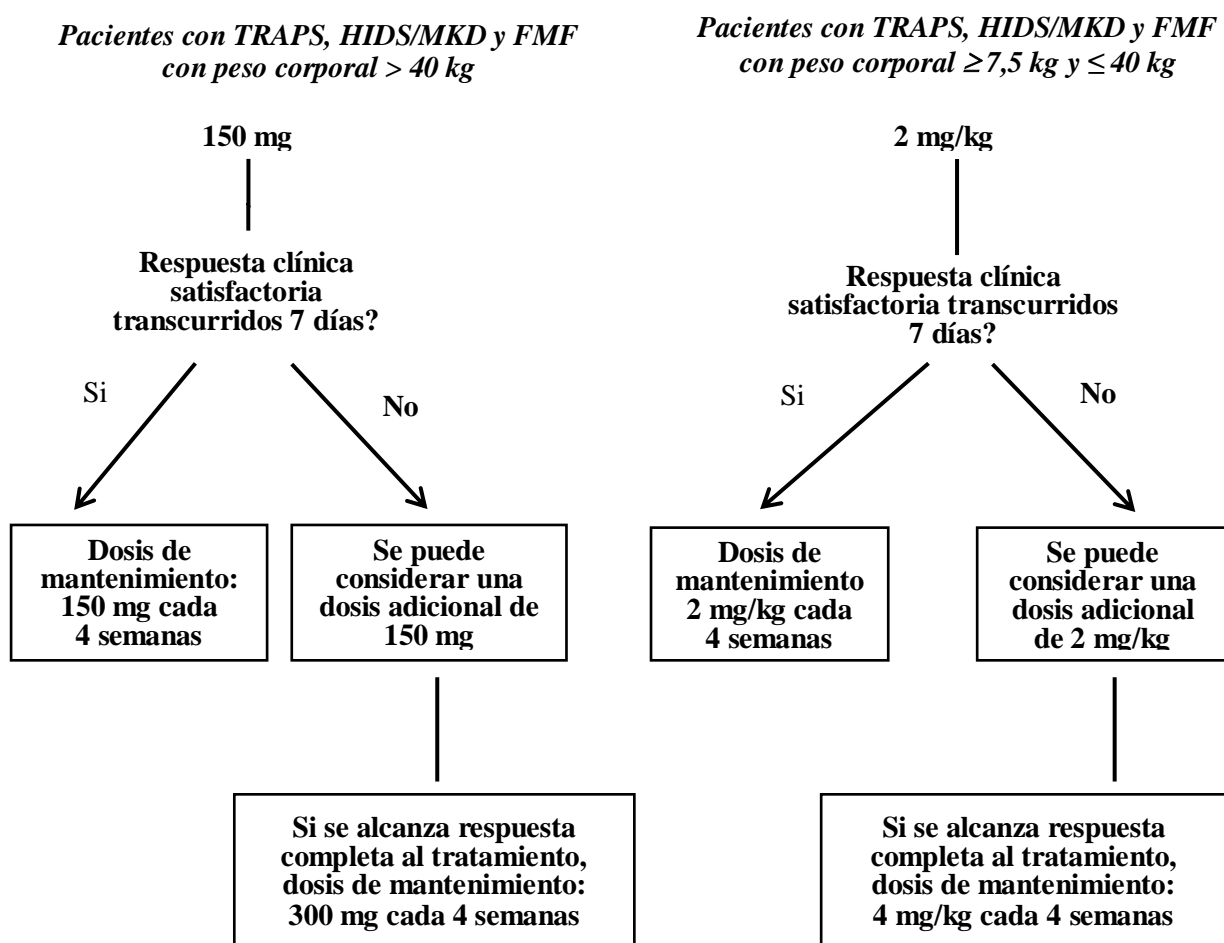
La dosis de inicio recomendada de canakinumab para pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF es:

- 150 mg para pacientes con peso corporal > 40 kg
- 2 mg/kg para pacientes con peso corporal  $\geq 7,5$  kg y  $\leq 40$  kg

Se administra cada cuatro semanas como dosis única por inyección subcutánea.

Si no se alcanza una respuesta clínica satisfactoria 7 días después de iniciar el tratamiento, se puede considerar una segunda dosis de canakinumab de 150 mg o 2 mg/kg. Si se alcanza una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener la pauta de dosis elevadas de 300 mg (o 4 mg/kg para pacientes que pesan  $\leq 40$  kg) cada 4 semanas.

El médico debe volver a considerar la continuación del tratamiento con canakinumab en pacientes sin mejoría clínica.



### Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

La dosis recomendada de canakinumab para pacientes con enfermedad de Still con peso corporal  $\geq 7,5$  kg es de 4 mg/kg (hasta un máximo de 300 mg), administrado por inyección subcutánea cada cuatro semanas. En pacientes sin mejoría clínica el médico que lo trate considerará si debe continuar con el tratamiento de canakinumab.

### Gota artrítica

Se debe iniciar u optimizar el manejo de la hiperuricemia con tratamientos adecuados para disminuir el urato (ULT, de sus singlas en inglés). Canakinumab se debe utilizar como un tratamiento a demanda para tratar los ataques de gota artrítica.

La dosis recomendada de canakinumab para pacientes adultos con gota artrítica es 150 mg administrados subcutáneamente como una única dosis durante un ataque. Para un efecto máximo, se debe administrar canakinumab tan pronto como sea posible después del inicio de un ataque de gota artrítica.

Los pacientes que no responden al tratamiento inicial no deben volver a ser tratados con canakinumab. En pacientes respondedores y que requieren un retratamiento, debe haber un intervalo de al menos 12 semanas antes de que se administre una nueva dosis de canakinumab (ver sección 5.2).

### Poblaciones especiales

#### Población pediátrica

*CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de canakinumab en pacientes menores de 2 años de edad con *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF*. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

#### *AIJS*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de canakinumab en pacientes menores de 2 años de edad con *AIJS*. No se dispone de datos.

#### *Gota artrítica*

No existe una recomendación de uso específica para canakinumab en la población pediátrica para la indicación de gota artrítica.

#### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

#### Insuficiencia hepática

Canakinumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación posológica.

#### Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, la experiencia clínica en estos pacientes es limitada.

## Forma de administración

Por vía subcutánea.

Se recomiendan los siguientes lugares de inyección: muslo superior, abdomen, brazo superior o glúteos. Se recomienda seleccionar un lugar de inyección diferente cada vez que se inyecte para evitar el dolor. Se deben evitar las áreas de piel lesionada, con hematomas o con erupciones. Se debe evitar inyectar en el tejido cicatricial puesto que podría resultar en una exposición insuficiente a canakinumab.

Cada vial es para un solo uso en un único paciente, para una dosis única.

Después de recibir una formación adecuada con respecto a la técnica correcta de inyección, el paciente o sus cuidadores pueden inyectar canakinumab si el médico lo considera apropiado y con seguimiento médico si fuera preciso (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Infecciones graves activas (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### Infecciones

Canakinumab está asociado con un aumento en la incidencia de infecciones graves. Por consiguiente, debe controlarse estrechamente la aparición de signos y síntomas de infección en los pacientes durante y después del tratamiento con canakinumab. Los médicos deben tener precaución al administrar canakinumab en pacientes con infecciones, con antecedentes de infecciones recurrentes, o con condiciones subyacentes que puedan predisponerles a sufrir infecciones.

#### *Tratamiento de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y enfermedad de Still (AIJS y ESA)*

Canakinumab no se debe iniciar o continuar en pacientes con infecciones graves que requieran intervención médica.

#### *Tratamiento de gota artrítica*

Canakinumab no se debe administrar durante una infección activa.

No se recomienda el uso concomitante de canakinumab con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) ya que podría aumentar el riesgo de infecciones graves (ver sección 4.5).

Durante el tratamiento con canakinumab se han notificado casos aislados de infecciones oportunistas o poco habituales (como aspergilosis, infecciones micobacterianas atípicas, herpes zoster). No se puede excluir una relación causal de canakinumab con estos acontecimientos.

### Detección de tuberculosis

En aproximadamente el 12% de los pacientes con CAPS sometidos a una prueba cutánea PPD (derivado proteínico purificado) en los ensayos clínicos, la prueba de seguimiento durante el tratamiento con canakinumab dio un resultados positivo sin que existiera evidencia clínica de una infección tuberculosa latente o activa.

Se desconoce si el uso de inhibidores de interleucina-1 (IL-1) tales como canakinumab incrementa el riesgo de reactivación de tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse la existencia de tuberculosis activa y latente en todos los pacientes. Especialmente en pacientes adultos, esta evaluación debe incluir una historia médica detallada. Se deben realizar las pruebas diagnósticas adecuadas (p. ej. prueba cutánea de la tuberculina, la prueba de interferón gamma o radiografía de tórax) a todos los pacientes (deben aplicar las recomendaciones locales). Deben controlarse los síntomas y signos de tuberculosis en los pacientes durante y después del tratamiento con canakinumab. Todos los pacientes deben ser instruidos para pedir consejo médico si aparecen signos o síntomas de tuberculosis (p. ej. tos persistente, pérdida de peso, temperatura subfebril) durante el tratamiento con canakinumab. En el caso de la conversión de un resultado de negativo a positivo en la prueba cutánea PPD, en pacientes con un riesgo alto deben considerarse otras medidas alternativas para la determinación de la infección por tuberculosis.

### Neutropenia y leucopenia

Se ha observado neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos [RAN]  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) y leucopenia con medicamentos que inhiben la IL-1, incluyendo canakinumab. No debe iniciarse el tratamiento con canakinumab en pacientes con neutropenia o leucopenia. Se recomienda controlar el recuento de glóbulos blancos (RGB) incluyendo el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento y de nuevo, después de 1 o 2 meses. Para el tratamiento crónico o repetido, también se recomienda controlar el recuento RGB periódicamente durante el tratamiento. Si un paciente sufre neutropenia o leucopenia, debe controlarse estrechamente el RGB y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

### Neoplasias

Se han reportado neoplasias en pacientes tratados con canakinumab. Se desconoce el riesgo de desarrollo de neoplasias con el tratamiento con antiinterleukinas (IL)-1.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con canakinumab. La mayoría de los casos fueron de carácter leve. Durante el desarrollo clínico de canakinumab en más de 2.600 pacientes, no se describieron reacciones anafilácticas o anafilactoides atribuibles al tratamiento con canakinumab. Sin embargo, no debe excluirse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves, que no resulta infrecuente con proteínas inyectables (ver sección 4.3).

### Función hepática

En los estudios clínicos se han notificado casos de elevaciones transitorias y asintomáticas de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina (ver sección 4.8).

### Vacunas

No se dispone de datos sobre el riesgo de transmisión de la infección secundaria a la administración de vacunas vivas (atenuadas) en pacientes tratados con canakinumab. Por lo tanto, no deben administrarse vacunas vivas de forma concomitante con canakinumab a menos que los beneficios superen claramente los riesgos (ver sección 4.5).



Antes de iniciar el tratamiento con canakinumab se recomienda que los pacientes adultos y pediátricos reciban todas las vacunas, según estén indicadas, incluyendo la vacuna pneumocócica y la vacuna de la gripe inactivada (ver sección 4.5).

#### Mutación en el gen NLRP3 en pacientes con CAPS

La experiencia clínica en pacientes con CAPS sin mutación confirmada en el gen NLRP3 es limitada.

#### El síndrome de activación macrofágica en pacientes con enfermedad de Still (AIJS y ESA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un conocido trastorno potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente enfermedad de Still. Si se produce SAM, o si se sospecha, debe evaluarse y tratarse lo antes posible. Los médicos deben estar atentos a los síntomas de la infección o empeoramiento de la enfermedad de Still, ya que éstos se sabe que desencadenan SAM. Basándose en la experiencia de ensayos clínicos, canakinumab no parece aumentar la incidencia de SAM en pacientes con enfermedad de Still, pero no se puede llegar a ninguna conclusión definitiva.

#### Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Rara vez se han notificado reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con Ilaris, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs). Los pacientes con DRESS pueden requerir hospitalización, ya que esta afección puede ser mortal. Si hay signos y síntomas de DRESS y no se puede establecer una etiología alternativa, no se debe volver a administrar Ilaris y se debe considerar un tratamiento diferente.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han investigado las interacciones entre canakinumab y otros medicamentos con estudios formales.

Se ha descrito una incidencia aumentada de infecciones graves con otro bloqueante de la IL-1 en combinación con inhibidores del TNF. No se recomienda el uso de canakinumab con inhibidores del TNF ya que esto puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

La expresión de las enzimas hepáticas CYP450 puede ser suprimida por las citocinas que estimulan la inflamación crónica, tales como interleucina-1 beta (IL-1 beta). De este modo, la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento con un inhibidor potente de la citocina, como canakinumab. Esto es clínicamente relevante para sustratos del CYP450 de estrecho margen terapéutico para los que la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar el tratamiento con canakinumab en pacientes que reciben este tipo de medicamentos, es preciso monitorizar el efecto o la concentración del principio activo y ajustar la dosis individual si fuese necesario.

No se dispone de datos sobre los efectos de la administración de vacunas vivas o la transmisión de la infección secundaria a la administración de una vacuna viva en pacientes que reciben canakinumab. Por ello, no deben administrarse vacunas vivas concomitantemente con canakinumab a menos que los beneficios superen claramente los riesgos. Si está indicada la administración de vacunas vivas después del inicio del tratamiento con canakinumab, la recomendación es esperar durante al menos 3 meses después de la última inyección de canakinumab y antes de la próxima dosis (ver sección 4.4).

Los resultados de un estudio en voluntarios adultos sanos demostraron que una única dosis de canakinumab de 300 mg no afectó a la inducción ni a la persistencia de las respuestas de anticuerpos tras la vacunación con la vacuna de la gripe o vacuna meningocócica a base de proteínas glicosiladas.

Los resultados de un ensayo abierto de 56 semanas en pacientes con CAPS de hasta 4 años de edad, demostraron que todos los pacientes que recibieron vacunas no vivas según la práctica clínica habitual para los niños, desarrollaron niveles protectores de anticuerpos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil / Contracepción en hombres y mujeres

Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con canakinumab y hasta 3 meses después de la última dosis.

### Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre la utilización de canakinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos por lo que respecta a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para el feto/madre. Las mujeres embarazadas o que desean quedar embarazadas solo deberían tratarse después de un exhaustivo análisis de beneficio/riesgo.

Los estudios en animales indican que canakinumab atraviesa la placenta y se detecta en el feto. No se dispone de datos en humanos, sin embargo como canakinumab es una inmunoglobulina de la clase G (IgG1), es de esperar que se produzca transferencia transplacentaria humana. Se desconoce el impacto clínico. Sin embargo, no se recomienda la administración de vacunas vivas a recién nacidos expuestos a canakinumab *in utero* durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de canakinumab de la madre antes del parto. Las mujeres que reciben canakinumab durante el embarazo deben ser instruidas para que informen al pediatra antes de que administren alguna vacuna a su bebé recién nacido.

### Lactancia

Se desconoce si canakinumab se excreta en la leche materna. La decisión de dar el pecho durante el tratamiento con canakinumab sólo debe tomarse después de un análisis exhaustivo del beneficio/riesgo.

Los estudios en animales han demostrado que un anticuerpo murino que actúa sobre la IL-1 beta murina no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo en crías de ratón y a los que el anticuerpo les fue transferido (ver sección 5.3).

### Fertilidad

No se han realizados estudios formales en relación con el efecto potencial de canakinumab sobre la fertilidad en humanos. Canakinumab no mostró efecto sobre la fertilidad en el macho en monos macho babuinos (*C.jacchus*). Un anticuerpo murino anti murino IL-1 beta no mostró efectos sobre la fertilidad en ratones macho y hembra (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Ilaris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. El tratamiento con Ilaris puede producir mareo/vértigo o astenia (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten estos síntomas durante el tratamiento con Ilaris deben esperar a que el síntoma remita antes de conducir o manejar maquinaria.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones predominantemente en el tracto respiratorio. Se han observado infecciones graves. Con el tratamiento a más largo plazo no se vio impacto en el tipo o la frecuencia de las reacciones adversas.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con canakinumab (ver secciones 4.3 y 4.4).

Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes tratados con canakinumab (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, las más comunes primero. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1** Tabla de reacciones adversas

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Indicaciones: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, AIJS, gota artrítica</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo neumonía, bronquitis, síntomas gripales, infección vírica, sinusitis, rinitis, faringitis, tonsilitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior) Infección de oído Celulitis Gastroenteritis Infección del tracto urinario
Frecuentes	Candidiasis vulvovaginal
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareo/vértigo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Dolor abdominal superior <sup>1</sup>
Poco frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico <sup>2</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Artralgia <sup>1</sup>
Frecuentes	Dolor muscular <sup>1</sup> Dolor de espalda <sup>2</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fatiga/astenia <sup>2</sup>
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	Disminución del aclaramiento renal de creatinina <sup>1,3</sup> Proteinuria <sup>1,4</sup> Leucopenia <sup>1,5</sup>
Frecuentes	Neutropenia <sup>5</sup>
Poco frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas <sup>5</sup>
<sup>1</sup> En AIJS <sup>2</sup> En gota artrítica <sup>3</sup> De acuerdo al aclaramiento de creatinina estimado, la mayoría fueron transitorios <sup>4</sup> La mayoría fueron trazas transitorias hasta 1 + proteína urinaria positiva por varilla <sup>5</sup> Ver a continuación información adicional	

## Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

### Análisis agrupado de AIJS y ESA

Un total de 445 pacientes con AIJS de 2 a < 20 años de edad recibieron canakinumab en ensayos clínicos, incluyendo 321 pacientes de 2 a < 12 años, 88 pacientes de 12 a < 16 años, y 36 pacientes de 16 a < 20 años. Un análisis de seguridad agrupado de todos los pacientes con AIJS mostraron que en el subgrupo de pacientes con AIJS adultos jóvenes de 16 a < 20 años de edad, el perfil de seguridad de canakinumab fue consistente con el observado en pacientes con AIJS menores de 16 años de edad. El perfil de seguridad de canakinumab en pacientes con ESA en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (GDE01T) en 36 pacientes adultos (de 22 a 70 años de edad) fue similar al observado en pacientes con AIJS.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Datos a largo plazo y anomalías analíticas en pacientes con CAPS

Durante los ensayos clínicos con canakinumab en pacientes con CAPS aumentaron los valores medios de hemoglobina y los de leucocitos, neutrófilos y plaquetas disminuyeron.

Raramente, se han observado elevaciones de las transaminasas en pacientes de CAPS.

En pacientes con CAPS tratados con canakinumab se han observado elevaciones moderadas y asintomáticas de la bilirrubina sérica sin incremento concomitante de transaminasas.

En los estudios abiertos, a largo plazo, con escalado de dosis, en el grupo de dosis de 600 mg o 8 mg/kg se notificaron más frecuentemente casos de infecciones (gastroenteritis, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior), vómitos y mareo, que en otros grupos de dosis.

#### Anomalías analíticas en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF

##### *Neutrófilos*

Aunque en el 6,5% de los pacientes (frecuente) se produjeron reducciones en el recuento de neutrófilos  $\geq$  Grado 2 y en el 9,5% de los pacientes se produjeron reducciones de Grado 1, las reducciones son generalmente transitorias y no se ha identificado infección asociada a neutropenia como una reacción adversa.

##### *Plaquetas*

Aunque en el 0,6% de los pacientes se produjeron reducciones en el recuento de plaquetas ( $\geq$  Grado 2), no se ha identificado la hemorragia como una reacción adversa. En el 15,9% de los pacientes se produjo reducción en las plaquetas de Grado 1, leve y transitoria, sin ninguna hemorragia como reacción adversa asociada.

#### Anomalías analíticas en pacientes con AIJS

##### *Hematología*

En el programa global de AIJS, se notificó una disminución transitoria del recuento de glóbulos blancos (RGB)  $\leq 0,8$  x LLN en 33 pacientes (16,5%).

En el programa global de AIJS, se notificó una disminución transitoria en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de menos de  $1 \times 10^9/l$  en 12 pacientes (6,0%).

En el programa global de AIJS, se observaron disminuciones transitorias en el recuento de plaquetas ( $<LIN$ ) en 19 pacientes (9,5%).

##### *ALT/AST*

En el programa global de AIJS, se notificaron una ALT alta y/o una AST  $> 3$  x por encima del límite normal (LSN) en 19 pacientes (9,5%).

### Anomalías analíticas en pacientes con gota artrítica

#### *Hematología*

Se notificó disminución del recuento de glóbulos blancos (RGB)  $\leq 0,8$  x límite inferior de la normalidad (LIN) en 6,7% de los pacientes tratados con canakinumab comparado con el 1,4% de los pacientes tratados con acetónido de triamcinolona. La disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a menos de  $1 \times 10^9/l$  fue reportado en el 2% de los pacientes en los ensayos comparativos. Se observaron casos aislados de recuento de RAN  $< 0,5 \times 10^9/l$  (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos con control activo se observó una disminución leve ( $< LIN$  y  $> 75 \times 10^9/l$ ) y transitoria en el recuento de plaquetas de una incidencia mayor (12,7%) con canakinumab versus el comparador (7,7%) en pacientes con gota artrítica.

#### *Ácido úrico*

En los ensayos clínicos comparativos en gota artrítica se observó un incremento transitorio de ácido úrico (0,7 mg/dl a las 12 semanas y 0,5 mg/dl a las 24 semanas) después del tratamiento con canakinumab. En otro ensayo, entre pacientes que estaban iniciando tratamiento con ULT, se observó incremento de ácido úrico. El incremento de ácido úrico no se observó en los ensayos clínicos en la población que no tenía gota (ver sección 5.1).

#### *ALT/AST*

Se observó un incremento medio y mediano en transaminasa (ALT) de 3,0 U/l y 2,0 U/l, respectivamente, y de aspartato transaminasa (AST) de 2,7 U/l y 2,0 U/l, respectivamente, desde el inicial a la finalización del ensayo en el grupo tratado con canakinumab versus el grupo(s) tratado con acetónido de triamcinolona, sin embargo la incidencia de cambios clínicamente significativos ( $\geq 3$  x el límite superior normal (LSN)) fue mayor en pacientes tratados con acetónido de triamcinolona (2,5% para ambos AST y ALT) comparado con los pacientes tratados con canakinumab (1,6% para ALT y 0,8% para AST).

#### *Triglicéridos*

En los ensayos clínicos de gota artrítica con controlador activo, hubo un incremento medio en triglicéridos de 33,5 mg/dl en los pacientes tratados con canakinumab comparado con una modesta disminución de -3,1 mg/dl con acetónido de triamcinolona. La incidencia de pacientes con una elevación de triglicéridos  $> 5$  x límite superior de la normalidad (LSN) fue 2,4% con canakinumab y 0,7% con acetónido de triamcinolona. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

### Datos a largo plazo de un estudio observacional

En un estudio de registro a largo plazo un total de 243 pacientes con CAPS (85 pacientes pediátricos de  $\geq 2$  a  $\leq 17$  años de edad y 158 pacientes adultos de  $\geq 18$  años de edad) se trataron con canakinumab según la práctica clínica habitual (media de 3,8 años de exposición a canakinumab). El perfil de seguridad de canakinumab observado tras el tratamiento a largo plazo en estas condiciones fue consistente con el observado en los ensayos intervencionistas en pacientes con CAPS.

#### Población pediátrica

En los estudios intervencionistas participaron 80 pacientes pediátricos con CAPS (2-17 años de edad) que recibieron canakinumab. En general, no hubo diferencias clínicas significativas en el perfil de seguridad y tolerancia de canakinumab en los pacientes pediátricos comparados con la población general de CAPS (compuesta por pacientes adultos y pediátricos, N=211), incluyendo la frecuencia total y la gravedad de los episodios de infección. Las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones notificadas con mayor frecuencia.

Adicionalmente, se evaluaron 6 pacientes pediátricos menores de 2 años de edad en un ensayo clínico abierto de pequeño tamaño. El perfil de seguridad de canakinumab fue similar al observado en pacientes a partir de 2 años de edad.

En un estudio de 16-semanas, participaron 102 pacientes (2-17 años de edad) con TRAPS, HIDS/MKD y FMF, que recibieron canakinumab. En general, no hubo diferencias clínicas significativas en el perfil de seguridad y tolerancia de canakinumab en los pacientes pediátricos comparados con la población general.

#### Pacientes de edad avanzada

No se ha observado diferencias significativas en el perfil de seguridad en pacientes  $\geq 65$  años de edad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Los casos notificados por sobredosis son limitados. En los primeros ensayos clínicos, pacientes y voluntarios sanos recibieron dosis tan altas como 10 mg/kg, administradas por vía intravenosa o subcutánea, sin evidencia de toxicidad aguda.

En caso de sobredosis, se recomienda controlar la aparición de signos o síntomas de reacciones adversas en el paciente y e instaurar, en caso necesario, un adecuado tratamiento sintomático inmediatamente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de interleucina, código ATC: L04AC08

#### Mecanismo de acción

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti-interleucina humana-1 beta (IL-1 beta) del isotipo IgG1/ $\kappa$  humano. Canakinumab se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 beta humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen inducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios.

#### Efectos farmacodinámicos

##### CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF

En estudios clínicos, los pacientes de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF que presentan una sobreproducción incontrolada de IL-1 beta muestran una respuesta rápida y sostenida al tratamiento con canakinumab, es decir, los parámetros de laboratorio tales como niveles altos de la proteína C-reactiva (PCR) y de la proteína A amiloidea (AAS), el recuento elevado de neutrófilos y plaquetas y la leucocitosis se normalizaron rápidamente.

##### Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

La enfermedad de Still del adulto y la artritis idiopática juvenil sistémica son enfermedades graves autoinflamatorias producidas por la inmunidad innata a través de las citoquinas pro-inflamatorias, siendo la principal, IL-1-beta.

Las características comunes de AIJS y ESA incluyen fiebre, erupción cutánea, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, poliserositis y artritis. El tratamiento con canakinumab mejoró rápidamente y de forma sostenida las características articulares y sistémicas de AIJS con una reducción significativa del número de articulaciones inflamadas, rápida resolución de la fiebre y la reducción de reactantes de la fase aguda en la mayoría de los pacientes (ver Eficacia clínica y de seguridad).

### Gota artrítica

Un ataque de gota artrítica es producido por cristales de urato (urato monosódico monohidratado) en las articulaciones y en los tejidos de alrededor de éstas, que desencadenan la producción de IL-1 beta por parte de los macrófagos residentes, mediante el complejo «NALP3 inflammasoma». La activación de macrófagos y la sobreproducción de IL-1 beta concomitante producen una respuesta inflamatoria dolorosa aguda. Otros activadores del sistema inmune innato, tales como agonistas endógenos de los receptores de tipo «*toll-like*» pueden contribuir a la activación transcripcional del gen IL-1 beta, iniciando un ataque de gota artrítica. Después del tratamiento con canakinumab, los marcadores inflamatorios CRP o SAA y los signos de inflamación aguda (p. ej. dolor, hinchazón, enrojecimiento) en la articulación afectada remiten rápidamente.

### Eficacia clínica y seguridad

#### CAPS

La eficacia y la seguridad de canakinumab han sido demostradas en un total de 211 pacientes adultos y pediátricos con diversos grados de gravedad de la patología y distintos fenotipos de CAPS (incluidos FCAS/FCU, MWS, y NOMID/CINCA). En el estudio pivotal sólo se incluyeron pacientes con mutación NLRP3 confirmada.

En el estudio de fase I/II, el tratamiento con canakinumab mostró un inicio de acción rápido ya sea con la remisión o con una mejoría clínicamente significativa de los síntomas en un día tras la administración. Los parámetros de laboratorio tales como los niveles altos de PCR y AAS, el recuento elevado de neutrófilos y plaquetas, se normalizaron rápidamente al cabo de unos días de la inyección de canakinumab.

El estudio pivotal consistió en un estudio multicéntrico de 48 semanas y tres partes: un periodo abierto de 8 semanas (Parte I), un periodo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas y opción de retirada (Parte II), seguido de un periodo abierto de 16 semanas (Parte III). El objetivo del estudio fue valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab (150 mg ó 2 mg/kg cada 8 semanas) en pacientes con CAPS.

- Parte I: Se observó una respuesta clínica y de biomarcadores completa a canakinumab (definida por el objetivo compuesto de la valoración global de la autoinflamación y la enfermedad cutánea por el médico  $\leq$  mínima y los valores de PCR o AAS  $< 10$  mg/litro) en el 97% de los pacientes durante los 7 primeros días de tratamiento. Se apreciaron mejorías significativas en la valoración clínica por parte del médico de la actividad de la enfermedad autoinflamatoria: en la valoración global de la actividad de la enfermedad autoinflamatoria, la valoración de la enfermedad cutánea (erupción cutánea de tipo urticariforme), artralgias, mialgias, cefalea/migraña, conjuntivitis, fatiga/malestar general, valoración de otros síntomas relacionados y valoración de los síntomas por parte del paciente.
- Parte II: En el periodo con opción de retirada del estudio pivotal, la variable principal se definió como la proporción de pacientes con recaída/agravamiento: ninguno de los pacientes (0%) tratados con canakinumab empeoró frente al 81% de los pacientes asignados al grupo placebo.
- Parte III: Los pacientes tratados con placebo en la Parte II que empeoraron, recuperaron y mantuvieron la respuesta clínica y serológica tras su incorporación en la fase de extensión abierta con canakinumab.

**Tabla 2 Resumen tabulado de la eficacia en el estudio pivotal fase III, controlado con placebo y opción de retirada (Part II)**

<b>Estudio fase III, pivotal controlado con placebo y opción de retirada (Parte II)</b>			
	Canakinumab N=15 N(%)	Placebo N=16 N(%)	p-valor
<b>Variable principal (agravamiento)</b>			
Proporción de pacientes con empeoramiento en la Parte II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
<b>Marcadores de la inflamación*</b>			
Proteína C reactiva, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Proteína A amiloidea, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002

\* cambio medio (mediana) desde el inicio de la Parte II

Se realizaron dos estudios de fase III a largo plazo, abiertos y no controlados. Uno fue un estudio de seguridad, tolerancia y eficacia con canakinumab en pacientes con CAPS. La duración total del tratamiento oscilaba desde los 6 meses a los 2 años. El otro fue un estudio abierto con canakinumab para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes japoneses con CAPS durante 24 semanas, con una fase de extensión hasta 48 semanas. El objetivo primario fue evaluar la proporción de pacientes sin recaídas a las 24 semanas, incluyendo aquellos pacientes a los que se les incrementó la dosis.

En el análisis agrupado de la eficacia para estos dos estudios, el 65,6% de los pacientes que no habían sido tratados previamente con canakinumab alcanzaron una respuesta completa con 150 mg o 2 mg/kg, mientras que el 85,2% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa a cualquier dosis. De los pacientes tratados con 600 mg o 8 mg/kg (o incluso superior), el 43,8% alcanzaron una respuesta completa. Menos pacientes de 2 a < 4 años de edad alcanzaron una respuesta completa (57,1%) comparado con pacientes pediátricos de más edad o pacientes adultos. De los pacientes que alcanzaron una respuesta completa, el 89,3% mantuvieron la respuesta sin recaídas.

La experiencia de los pacientes individuales que alcanzaron una respuesta completa después de un escalado de dosis de 600 mg (8 mg/kg) cada 8 semanas sugiere que para pacientes que no alcanzan una respuesta completa o que no mantienen una respuesta completa con las dosis recomendadas (150 mg o 2 mg/kg para pacientes  $\geq 15$  kg y  $\leq 40$  kg), una dosis superior puede ser beneficiosa. En pacientes de 2 a < 4 años de edad y en pacientes con síntomas NOMID/CINCA se administró con frecuencia una dosis incrementada comparado con FCAS y MWS.

Se realizó un estudio de registro observacional de 6 años para proporcionar datos sobre la seguridad y eficacia del tratamiento de canakinumab a largo plazo en pacientes adultos y pediátricos con CAPS en la práctica clínica habitual. El estudio incluyó 243 pacientes con CAPS (incluyendo 85 pacientes menores de 18 años de edad). La actividad de la enfermedad se clasificó como ausente o leve/moderada en más del 90% de los pacientes en todos los puntos posteriores a la línea basal del estudio, y la media de los marcadores serológicos de la inflamación (CRP y SAA) fueron normales (< 10 mg/litro) en todos los puntos posteriores a la línea basal. Aunque aproximadamente el 22% de los pacientes que recibieron canakinumab requirieron ajuste de dosis, solo un pequeño porcentaje de pacientes (1,2%) interrumpió el tratamiento con canakinumab debido a la falta de efecto terapéutico.



### *Población pediátrica*

Los estudios intervencionistas de CAPS con canakinumab comprenden un total de 80 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 2 y 17 años (aproximadamente la mitad de ellos han sido tratados en base a mg/kg). En general, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab en pacientes pediátricos comparado con la población general de CAPS. La mayoría de los pacientes pediátricos alcanzaron la mejora en los síntomas clínicos y los marcadores objetivos de la inflamación (p.ej. SAA y CRP).

Se realizó un ensayo abierto de 56 semanas para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de canakinumab en pacientes pediátricos con CAPS  $\leq 4$  años de edad. Se evaluaron 17 pacientes (incluyendo 6 pacientes menores de 2 años), utilizando dosis de inicio basadas en el peso de 2-8 mg/kg. En el ensayo también se evaluó el efecto de canakinumab sobre el desarrollo de anticuerpos a las vacunas estándares para niños. No se observaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia en pacientes menores de 2 años comparado con pacientes a partir de 2 años de edad. Todos los pacientes que recibieron vacunas no vivas según la práctica clínica habitual infantil (N=7), desarrollaron niveles protectores de anticuerpos.

### TRAPS, HIDS/MKD y FMF

La eficacia y seguridad de canakinumab para el tratamiento de TRAPS, HIDS/MKD y FMF se demostró en un ensayo único, pivotal, de fase III, de 4-partes (N2301) que consistía en tres cohortes separadas por enfermedad.

- Parte I: Los pacientes a partir de 2 años de edad, entraron en un periodo de selección de 12-semanas, en cada cohorte de enfermedades, durante el cual se evaluó la aparición de los brotes de la enfermedad.
- Parte II: Los pacientes al inicio del brote se aleatorizaron en un periodo de tratamiento controlado con placebo, doble ciego de 16-semanas, durante el cual recibieron 150 mg de canakinumab (2 mg/kg para pacientes con peso corporal  $\leq 40$  kg) vía subcutánea (s.c.) o placebo cada 4 semanas. A los pacientes  $> 28$  días pero  $< 2$  años de edad se les permitió entrar en el ensayo directamente, en un brazo abierto de la Parte II como pacientes no aleatorizados (y se excluyeron del análisis de eficacia primario).
- Parte III: Los pacientes que completaron las 16 semanas de tratamiento y se clasificaron como respondedores, se volvieron a aleatorizar en un periodo de retirada, doble ciego de 24-semanas, durante el cual recibieron canakinumab 150 mg (2 mg/kg para pacientes  $\leq 40$  kg) s.c. o placebo cada 8 semanas.
- Parte IV: Todos los pacientes de la Parte III tratados con canakinumab fueron elegibles para entrar en el periodo de extensión del tratamiento, abierto, de 72-semanas.

Participaron un total de 185 pacientes a partir de 28 días de edad y un total de 181 pacientes a partir de 2 años de edad se aleatorizaron en la parte II del ensayo.

La variable de eficacia principal del periodo de tratamiento aleatorizado (Parte II) fue la proporción de respondedores en cada cohorte que presentaron resolución de su índice del brote de la enfermedad en el día 15 y no experimentaron un nuevo brote durante el periodo de tratamiento de 16-semanas de recordatorio (definido como respuesta completa). La resolución del índice del brote de la enfermedad se definió como una Evaluación Global del Médico (PGA) del índice de Actividad de la Enfermedad  $< 2$  (“enfermedad mínima o sin enfermedad”) y la PCR dentro de un intervalo normal ( $\leq 10$  mg/l) o reducción  $\geq 70\%$  respecto al valor basal. Un nuevo brote se definió como un índice de PGA  $\geq 2$  (“enfermedad leve, moderada, o grave”) y PCR  $\geq 30$  mg/l. Las variables secundarias, todas basadas en los resultados a la semana 16 (final de la Parte II), incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron un índice de PGA de  $< 2$ , la proporción de pacientes con remisión serológica (definida como PCR  $\leq 10$  mg/l), y la proporción de pacientes con un nivel de AAS normalizado (definido como AAS  $\leq 10$  mg/l).

Para la variable de eficacia principal, canakinumab fue superior a placebo en las tres cohortes de enfermedades. Canakinumab también demostró eficacia superior comparado con placebo para la variable secundaria de PGA < 2 y PCR ≤ 10 mg/l en las tres cohortes. Una proporción más elevada de pacientes presentó AAS normalizado (≤ 10 mg/l) a la semana 16 con el tratamiento de canakinumab comparado con placebo en las tres cohortes, con una diferencia estadísticamente significativa observada en los pacientes con TRAPS (ver Tabla 3 con los resultados del estudio a continuación).

**Tabla 3 Tabla resumen de eficacia en el ensayo de Fase III, pivotal, aleatorizado, en el periodo de tratamiento controlado con placebo (Parte II)**

<b>Ensayo de Fase III, pivotal, aleatorizado, en el periodo de tratamiento controlado con placebo (Parte II)</b>			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valor-p
<b>Variable principal (brote de la enfermedad) - Proporción de pacientes que presentaron resolución del índice del brote de la enfermedad al día 15 y no experimentaron un nuevo brote durante el periodo de tratamiento de 16-semanas de recordatorio</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>VARIABLES SECUNDARIAS (MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN Y DE LA ENFERMEDAD)</b>			
Evaluación Global del Médico			
< 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**
Proteína C-reactiva ≤ 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**
Proteína Amiloide A sérica			
≤ 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=número de respondedores; N=número de pacientes evaluables			
* indica significancia estadística (una cola) al nivel de 0,025 de acuerdo con el ensayo exacto de Fisher			
** indica significancia estadística (una cola) al nivel de 0,025 de acuerdo con el modelo de regresión logística con grupo de tratamiento y valor basal PGA, PCR o SAA respectivamente, como variables explicativas para cada cohorte			

#### *Ajuste de dosis*

En la Parte II del ensayo, los pacientes tratados con canakinumab que presentaban actividad de la enfermedad persistente recibieron una dosis adicional de 150 mg (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) durante el primer mes. Esta dosis adicional puede administrarse tan pronto como 7 días después de la primera dosis de tratamiento. Todos los pacientes a los que se les ajustó la dosis permanecieron con la dosis incrementada de 300 mg (o 4 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) cada 4 semanas.

En un análisis exploratorio de la variable principal, se observó que en pacientes con una respuesta inadecuada después de la primera dosis, un ajuste de la dosis dentro del primer mes a una dosis de 300 mg (o 4 mg/kg) cada 4 semanas mejoró el control de los brotes, redujo la actividad de la enfermedad y normalizó los niveles de PCR y AAS.

### *Pacientes pediátricos:*

Se incluyeron en el ensayo dos pacientes con HIDS/MKD no aleatorizados, de > 28 días de edad pero < 2 años y recibieron canakinumab. Un paciente presentó resolución del índice del brote en el día 15 después de recibir una dosis única de canakinumab 2 mg/kg, pero interrumpieron el tratamiento después de esta primera dosis debido a reacciones adversas graves (pancitopenia e insuficiencia hepática). Este paciente se presentó al inicio del ensayo con un antecedente de púrpura trombocitopénica inmune y una situación médica activa de función hepática anormal. El segundo paciente recibió una dosis de inicio de 2 mg/kg de canakinumab y una dosis adicional de 2 mg/kg a la semana 3, y se evaluó a la semana 5 para recibir una dosis de 4 mg/kg administrados cada 4 semanas hasta el final de la Parte II del ensayo. Se alcanzó la resolución del brote de la enfermedad a la semana 5 y el paciente no experimentó ningún nuevo brote al final de la Parte II del ensayo (semana 16).

### Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

#### *AIJS*

Se evaluó la eficacia de canakinumab para el tratamiento de SJIA activo en dos estudios pivotaes de fase III (G2305 y G2301). Los pacientes reclutados fueron de 2 a < 20 años de edad (edad media de 8,5 años y duración media de la enfermedad de 3,5 años al inicio del estudio) y tenían la enfermedad activa definida como  $\geq 2$  articulaciones con artritis activa, fiebre y elevación de la CRP.

#### *Estudio G2305*

El estudio G2305 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 4 semanas para la evaluación de la eficacia a corto plazo de canakinumab en 84 pacientes aleatorizados que recibieron una dosis única de 4 mg/kg (hasta 300 mg) o de placebo canakinumab. El objetivo primario fue el porcentaje de pacientes que en el día 15 lograron una mejoría mínima del 30% en el criterio de respuesta *American College of Rheumatology* (ACR) adaptado para incluir ausencia de fiebre. El tratamiento con canakinumab mejoró todos los resultados de respuesta ACR pediátricos en comparación con placebo en los días 15 y 29 (Tabla 4).

**Tabla 4 Respuesta ACR pediátricos y estado de la enfermedad en el día 15 y 29**

	Día 15		Día 29	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Enfermedad inactiva	33%	0%	30%	0%
La diferencia de tratamiento en todos los resultados ACR fue significativa ( $p \leq 0.0001$ )				

Los resultados de los componentes del ACR adaptado para pediatría que incluye manifestaciones sistémicas y artríticas, fueron consistentes con los resultados generales de respuesta ACR. El cambio medio en el número de articulaciones con artritis activa y el rango de movimiento limitado, en el día 15, eran del 67% y del 73% para canakinumab (N=43) respectivamente, en comparación con un cambio medio del 0% y 0% para placebo (N=41). El cambio medio en la puntuación de dolor del paciente (0-100 mm escala analógica visual) en el día 15 fue de -50,0 mm para canakinumab (N=43) en comparación con +4,5 mm para placebo (N=25). El cambio medio en la puntuación de dolor entre los pacientes tratados con canakinumab fue consistente en el día 29.

### *Estudio G2301*

Estudio G2301 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con diseño de retirada en la prevención de brotes con canakinumab. El estudio consistió en dos partes con dos objetivos primarios independientes (retirada de esteroides con éxito y tiempo hasta el brote). En la Parte I (abierto) se reclutaron 177 pacientes y recibieron 4 mg/kg (hasta 300 mg) de canakinumab administrado cada 4 semanas durante un máximo de 32 semanas. Los pacientes en la Parte II (doble ciego) recibieron 4 mg/kg de canakinumab o placebo cada 4 semanas hasta que se produjeron 37 brotes.

### *Retirada de corticoides:*

Del total de 128 pacientes que entraron en la Parte I tomando corticoides, 92 intentaron disminuir los corticoides. Cincuenta y siete (62%) de los 92 pacientes que intentaron disminuir la dosis lo consiguieron y 42 (46%), discontinuaron los corticoides.

### *Tiempo hasta el brote:*

Los pacientes que toman canakinumab en la Parte II tenían un 64% menos de riesgo de brotes, en comparación con el grupo placebo (tasa de riesgo de 0,36, IC del 95%: 0,17 a 0,75,  $p = 0,0032$ ). Sesenta y tres de los 100 pacientes que entraron en la Parte II, ya fueran asignados a placebo o canakinumab, no experimentaron un brote durante el período de observación (hasta un máximo de 80 semanas).

### *Relacionada con la salud y la calidad de vida los resultados de los estudios G2305 y G2301*

El tratamiento con canakinumab mejoró clínicamente de manera significativa la función física de los pacientes y la calidad de vida. En el estudio G2305, la mejoría media del Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil de Mínimos Cuadrados fue de 0,69 para canakinumab vs placebo, lo que representa una diferencia mínima clínicamente importante de 3,6 veces de 0,19 ( $p=0,0002$ ). La mejoría media al final de la Parte I del estudio G2301 fue de 0,88 (79%). Se notificaron mejorías estadísticamente significativas en el Cuestionario de Salud Infantil – en los resultados PF50 de canakinumab vs placebo en el estudio G2305 ( $p=0,0012$  físicamente,  $p=0,0017$  estado psicosocial).

### *Análisis de eficacia*

Para evaluar el mantenimiento de la eficacia se combinaron los datos de los estudios G2305, G2301 y el estudio de extensión de las primeras 12 semanas de tratamiento con canakinumab. Estos datos mostraron mejoras similares desde el inicio hasta la semana 12 en las respuestas ACR adaptado pediátrico y de sus manifestaciones a los observados en el estudio controlado con placebo (G2305). En la semana 12, las respuestas ACR adaptado pediátrico 30, 50, 70, 90 y 100 fueron del 70%, 69%, 61%, 49% y 30%, respectivamente, y el 28% de los pacientes tenían enfermedad inactiva ( $N=178$ ).

Existe evidencia, aunque limitada, de los ensayos clínicos que indica que los pacientes que no responden a tocilizumab o anakinra pueden responder a canakinumab.

### *Estudio G2301E1*

La eficacia observada en los estudios G2305 y G2301 se mantuvo en el estudio abierto de extensión a largo plazo G2301E1. De los 270 pacientes con AIJS en el estudio, 147 pacientes recibieron tratamiento con canakinumab en los estudios G2305 o G2301 (Cohorte I), y 123 eran pacientes sin tratamiento previo con canakinumab (Cohorte II). Los pacientes en la Cohorte I se trataron durante un tiempo medio de 3,2 años (hasta 5,2 años), y los pacientes en la Cohorte II se trataron durante un tiempo medio de 1,8 años (hasta 2,8 años). En el estudio de extensión, todos los pacientes recibieron 4 mg/kg de canakinumab (hasta un máximo de 300 mg) cada 4 semanas. En ambas cohortes, se permitió que los pacientes que fueron respondedores bien controlados (definidos retrospectivamente como ACR pediátrico adaptado  $\geq 90$ ) y que no necesitaron tratamiento concomitante con corticosteroides, redujeran su dosis de canakinumab a 2 mg/kg cada 4 semanas (62/270; 23%).

### *Estudio G2306*

El estudio G2306 era un estudio abierto para evaluar el mantenimiento de la respuesta al tratamiento con una reducción de la dosis de canakinumab (2 mg/kg cada 4 semanas) o una prolongación del intervalo entre dosis (4 mg/kg cada 8 semanas) en pacientes con AIJS que estaban recibiendo canakinumab 4 mg/kg cada 4 semanas. Setenta y cinco pacientes de 2 a 22 años de edad que mantenían un estado inactivo de la enfermedad durante un mínimo de 6 meses consecutivos (remisión clínica) con canakinumab en monoterapia, incluyendo pacientes que eran capaces de mantener el estado de la enfermedad inactivo con interrupción del tratamiento concomitante con corticosteroides y/o metotrexato utilizados durante un mínimo de 4 semanas, se aleatorizaron para recibir canakinumab 2 mg/kg cada 4 semanas (N=38) o canakinumab 4 mg/kg cada 8 semanas (N=37). Después de 24 semanas, el 71% (27/38) de los pacientes que recibieron la dosis reducida (2 mg/kg cada 4 semanas) y el 84% (31/37) de los pacientes que recibieron una prolongación del intervalo entre dosis (4 mg/kg cada 8 semanas) fueron capaces de mantener el estado de la enfermedad inactivo durante 6 meses. De los pacientes en remisión clínica que continuaron con reducciones de la dosis posteriores (1 mg/kg cada 4 semanas) o prolongación del intervalo entre dosis (4 mg/kg cada 12 semanas), el 93% (26/28) y el 91% (30/33) de los pacientes, respectivamente, fueron capaces de mantener el estado inactivo de la enfermedad durante 6 meses. Los pacientes que mantuvieron el estado inactivo de la enfermedad durante 6 meses adicionales a este régimen de dosis inferior se les permitió interrumpir el tratamiento con canakinumab. En general, el 33% (25/75) de los pacientes aleatorizados a los brazos de reducción de dosis o prolongación del intervalo entre dosis fueron capaces de interrumpir el tratamiento con canakinumab y mantener el estado inactivo de la enfermedad durante 6 meses. La proporción de reacciones adversas en ambos brazos de tratamiento fue similar a la proporción observada en pacientes tratados con canakinumab 4 mg/kg cada 4 semanas.

### *ESA*

La eficacia de 4 mg/kg de canakinumab (hasta un máximo de 300 mg) administrados cada 4 semanas en pacientes con ESA en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 36 pacientes (22 a 70 años de edad) fue comparable a la observada en los pacientes con AIJS. En el estudio GDE01T, una mayor proporción de pacientes (12/18, 66,7%) en el grupo de canakinumab que en el grupo placebo (7/17, 41,2%) demostraron una mejoría con respecto al valor basal en la Puntuación de la Actividad de la Enfermedad 28 Tasa de Sedimentación Eritrocítica (DAS28-ESR) de > 1,2 a la semana 12, que no alcanzó significación estadística (“odds ratio” 2,86, diferencia de tratamiento [%] 25,49 [95% IC: 9,43, 55,80]). En la semana 4, 7 de 18 pacientes (38,9%) tratados con canakinumab ya alcanzaron una remisión del DAS28-ESR en comparación con 2 de 17 pacientes (11,8%) con placebo. Estos datos son consistentes con los resultados de un análisis de eficacia agrupados de 418 pacientes con AIJS que mostraron que la eficacia de canakinumab en un subgrupo de pacientes con AIJS de 16 a < 20 años (n=34) fue consistente con la eficacia observada en pacientes menores de 16 años de edad (n=384).

### *Gota artrítica*

La eficacia de canakinumab para el tratamiento de los ataques agudos de gota artrítica se demostró en dos estudios multicéntricos, controlados con activo, doble ciego, aleatorizados, en pacientes con gota artrítica frecuente ( $\geq 3$  ataques en los 12 meses previos) que no podían utilizar AINEs o colchicina (debido a contraindicación, intolerancia o falta de eficacia). Estos estudios eran de 12 semanas seguidos de una extensión de 12 semanas doble ciego. Un total 225 pacientes fueron tratados con 150 mg de canakinumab subcutáneo y 229 pacientes fueron tratados con 40 mg de acetónido de triamcinolona (TA) al iniciar el tratamiento y después de experimentar un nuevo ataque. El número medio de ataques de gota artrítica en los 12 meses previos era 6,5. Más del 85% de los pacientes tuvieron comorbilidad, incluyendo hipertensión (60%), diabetes (15%), cardiopatía isquémica (12%), y enfermedad renal crónica en fase  $\geq 3$  (25%). Aproximadamente un tercio de los pacientes incluidos (76 [33,8%] en el grupo canakinumab y 84 [36,7%] en el grupo acetónido de triamcinolona) tenían incapacidad documentada (intolerancia, contraindicación o ausencia de respuesta) para utilizar tanto AINEs como colchicina. Al inicio del estudio se notificó tratamiento concomitante con ULTs en el 42% de los pacientes.

Las dos variables principales de evaluación fueron: (i) intensidad del dolor de la gota artrítica (escala analógica visual, EAV) a las 72 horas post-dosis, y (ii) tiempo hasta un nuevo ataque de gota artrítica.

Para la población general del estudio, la intensidad del dolor fue menor estadísticamente significativa para canakinumab 150 mg comparado con acetónido de triamcinolona a las 72 horas. Canakinumab también disminuyó el riesgo de ataques posteriores (ver Tabla 5).

Los resultados de eficacia en pacientes que no pueden utilizar ni AINEs ni colchicina y que no estaban en tratamiento con ULT, no respondieron al tratamiento con ULT o estaban contraindicados de ULT (N=101) fueron consistentes en la población general del estudio con una diferencia estadísticamente significativa comparado a acetónido de triamcinolona en la intensidad del dolor a las 72 horas (-10,2 mm, p=0,0208) y en la disminución del riesgo de ataques posteriores (Cociente del riesgo 0,39, p=0,0047 a las 24 semanas).

En la Tabla 5 se presentan los resultados de eficacia para un subgrupo más restringido limitado a los pacientes que están utilizando ULT (N=62). El tratamiento con canakinumab produjo una reducción del dolor y disminuyó el riesgo de ataques posteriores en pacientes que estaban utilizando ULT y que no podían utilizar ni AINEs ni colchicina, a pesar de que la diferencia observada durante el tratamiento comparado con acetónido de triamcinolona fue menos pronunciada que con la población de estudio general.

**Tabla 5 Eficacia de la población general y en un subgrupo de pacientes que utilizan ULT y que no pueden utilizar ni AINEs ni colchicina**

<b>Variable de eficacia</b>	<b>Población general del estudio; N=454</b>	<b>Incapacidad de utilizar tanto AINEs como colchicina con ULT N=62</b>
<b>Tratamiento de los ataques de gota artrítica medidos por la intensidad del dolor (EAV) a las 72 h</b>		
Diferencia estimada del promedio de Mínimos Cuadrados a acetónido de triamcinolona	-10,7	-3,8
IC	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
Valor p, 1 cola	p < 0,0001*	p=0,2798
<b>Reducción del riesgo de ataques posteriores de gota artrítica medida por el tiempo hasta un nuevo ataque (24 semanas)</b>		
Cociente de riesgo a acetónido de triamcinolona	0,44	0,71
IC	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
Valor p, 1 cola	p < 0,0001*	p=0,2337
* Representa un valor-p significativamente $\leq 0,025$		

Los resultados de eficacia mostraron una incidencia mayor de efectos adversos para canakinumab comparado con acetónido de triamcinolona con el 66% vs el 53% de los pacientes notificando algún efecto adverso y el 20% vs el 10% de los pacientes notificando una infección como reacción adversa después de las 24 semanas.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En global, el perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab en pacientes de edad avanzada de  $\geq 65$  años de edad fue comparable a los pacientes < 65 años de edad.

#### *Pacientes en tratamiento con reductores de uratos (ULT)*

En los ensayos clínicos, canakinumab se ha administrado de forma segura con ULT. En el conjunto de la población de los estudios, los pacientes con ULT tuvieron una diferencia menos pronunciada durante el tratamiento tanto en la reducción del dolor como en la reducción del riesgo de ataques posteriores de gota artrítica comparado con pacientes que no estaban en tratamiento con ULT.

## Inmunogenicidad

En aproximadamente 1,5%, 3% y 2% de los pacientes tratados con canakinumab para CAPS, AIJS y gota artrítica respectivamente, se observaron anticuerpos contra canakinumab. No se detectaron anticuerpos neutralizantes. No se observó una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o efectos adversos.

No se observaron anticuerpos contra canakinumab en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF tratados con dosis de 150 mg y 300 mg durante 16 semanas de tratamiento.

## Población pediátrica

El Titular de la Autorización de Comercialización ha completado cuatro Planes de Investigación Pediátrica para canakinumab (para CAPS, AIJS, FMF – HIDS/MKD y TRAPS respectivamente). Esta información del producto se ha actualizado para incluir los resultados de los ensayos con canakinumab en población pediátrica.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con canakinumab en todos los grupos de la población pediátrica en gota artrítica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### CAPS

#### Absorción

La concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) de canakinumab se produjo aproximadamente a los 7 días tras una administración única de 150 mg por vía subcutánea a pacientes de CAPS adultos. La semivida terminal media fue de 26 días. Los valores medios de  $C_{max}$  y  $AUC_{inf}$  después de una única dosis subcutánea de 150 mg en un paciente adulto común de CAPS (70 kg) fueron 15,9  $\mu\text{g/ml}$  y 708  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ . Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de canakinumab administrado por vía subcutánea era del 66%. Los parámetros relativos a la exposición (tales como AUC y  $C_{max}$ ) se incrementaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis comprendidas entre 0,30 a 10,0 mg/kg por perfusión intravenosa y entre 150 a 600 mg por inyección subcutánea. Los valores previstos de exposición en estado estacionario ( $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{ss,8w}$ ) tras la administración de 150 mg subcutánea (ó 2 mg/kg, respectivamente) fueron ligeramente superiores en la categoría de peso 40-70 kg (6,6  $\mu\text{g/ml}$ , 24,3  $\mu\text{g/ml}$ , 767  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) en comparación con las categorías de peso < 40 kg (4,0  $\mu\text{g/ml}$ , 19,9  $\mu\text{g/ml}$ , 566  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) y > 70 kg (4,6  $\mu\text{g/ml}$ , 17,8  $\mu\text{g/ml}$ , 545  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ). El coeficiente de acumulación esperado fue de 1,3 veces tras 6 meses de administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 8 semanas.

#### Distribución

Canakinumab se une a la IL-1 beta sérica. El volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) de canakinumab varió según el peso corporal. Se estimó que es de 6,2 litros en un paciente de CAPS de 70 kg de peso.

#### Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) de canakinumab se incrementa con el peso corporal. Se estimó que era 0,17 l/d en un paciente CAPS de 70 kg de peso y 0,11 l/d en un paciente AIJS de 33 kg de peso. Tras tener en cuenta las diferencias de peso corporal, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas de canakinumab entre los pacientes CAPS y los AIJS.

No se observó aclaramiento acelerado o modificación con el tiempo de las propiedades farmacocinéticas de canakinumab tras la administración de dosis repetidas. Tampoco se observaron diferencias por edad y sexo en los parámetros farmacocinéticos una vez efectuada la corrección en función del peso.

## TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha determinado la biodisponibilidad en los pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF de forma independiente. El aclaramiento aparente (CL/F) en la población con TRAPS, HIDS/MKD y FMF con un peso corporal de 55 kg (0,14 l/d) fue comparable al de la población con CAPS con un peso corporal de 70 kg (0,17 l/d). El volumen de distribución aparente (V/F) fue de 4,96 l con un peso corporal de 55 kg.

La concentración mínima de canakinumab a la semana 16 ( $C_{min}$ ), tras la administración subcutánea repetida de 150 mg cada 4 semanas fue de  $15,4 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$ . El estado estacionario estimado  $AUC_{tau}$  fue de  $636,7 \pm 260,2$   $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ .

## Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

La biodisponibilidad en pacientes con AIJS no se ha determinado de forma independiente. El aclaramiento aparente por kg de peso corporal (CL/F por kg) fue comparable entre la población de AIJS y la de CAPS (0,004 l/d por kg). El volumen aparente de distribución por kg (V/F por kg) fue de 0,14 l/kg. Los escasos datos farmacocinéticos (PK) en pacientes con ESA sugieren una PK de canakinumab similar comparado con pacientes con AIJS y otras poblaciones de pacientes.

El coeficiente de acumulación de canakinumab fue de 1,6 veces tras la administración subcutánea de 4 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas en pacientes con AIJS. El estado estacionario se alcanzó a los 110 días. La media prevista total ( $\pm$ SD) para  $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$  y  $AUC_{ss4w}$  fue  $14,7 \pm 8,8$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $36,5 \pm 14,9$   $\mu\text{g/ml}$  y  $696,1 \pm 326,5$   $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ , respectivamente.

Las  $AUC_{ss4w}$  en cada grupo de edad fueron de 692, 615, 707 y 742  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$  de 2-3, 4-5, 6-11, y 12-19 años respectivamente. Cuando se estratificó por peso, se observó un menor exposición media (30-40%) para  $C_{min,ss}$  (11,4 vs 19  $\mu\text{g/ml}$ ) y  $AUC_{ss}$  (594 vs 880  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ) para la categoría de menor peso ( $\leq 40$  kg) vs la categoría de más peso ( $> 40$  kg).

De acuerdo con el análisis del modelo farmacocinético poblacional, la farmacocinética de canakinumab en pacientes con AIJS adultos jóvenes de 16 a 20 años de edad fue similar a la de pacientes menores de 16 años de edad. Las exposiciones predecibles de canakinumab en estado estacionario al nivel de dosis de 4 mg/kg (máximo 300 mg) en pacientes mayores de 20 años de edad fueron comparables a las observadas en pacientes con AIJS menores de 20 años de edad.

## Pacientes con gota artrítica

La biodisponibilidad en pacientes con gota artrítica no ha sido determinada independientemente. El aclaramiento aparente por kg de peso corporal (CL/F por kg) fue comparable entre la población de gota y de CAPS (0,004 l/d/kg). La exposición media en un paciente común de gota artrítica (93 kg) después de una única dosis subcutánea de 150 mg ( $C_{max}$ : 10,8  $\mu\text{g/ml}$  y  $AUC_{inf}$ : 495  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ) fue menor que en un paciente común de CAPS de 70 kg (15,9  $\mu\text{g/ml}$  y 708  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ). Esto es consistente con el incremento observado de CL/F con el peso corporal.

El coeficiente de acumulación de canakinumab fue de 1,1 veces tras la administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 12 semanas.



## Población pediátrica

Las concentraciones máximas de canakinumab se alcanzaron entre los 2 y los 7 días ( $T_{max}$ ) después de una administración subcutánea única de 150 mg ó 2 mg/kg de canakinumab en pacientes pediátricos a partir de 4 años de edad. La semivida terminal osciló entre 22,9 y 25,7 días, similar a las propiedades farmacocinéticas observadas en adultos. En base al análisis de los modelos de población farmacocinético, la farmacocinética de canakinumab en niños de 2 a < 4 años fue similar a la de los pacientes de 4 años de edad o mayores. El coeficiente de absorción subcutánea se estima que disminuye con la edad y aparentemente es más rápido en pacientes más jóvenes. En consecuencia,  $T_{max}$  más corta (3,6 días) en pacientes jóvenes con AIJS (2-3 años) en comparación con pacientes mayores de AISJ (12-19 años;  $T_{max}$  6 días). No afecta la biodisponibilidad ( $AUC_{ss}$ ).

Un análisis farmacocinético adicional mostró que la farmacocinética de canakinumab en 6 pacientes pediátricos con CAPS, menores de 2 años de edad, era similar a la farmacocinética en pacientes pediátricos entre 2-4 años de edad. De acuerdo al análisis de los modelos de población farmacocinético, la exposición esperada después de una dosis de 2 mg/kg fue comparable entre los grupos de edad pediátrica con CAPS, pero fue aproximadamente el 40% inferior en pacientes pediátricos de muy bajo peso corporal (p.ej. 10 kg) comparado con pacientes adultos (dosis de 150 mg). Esto es consistente con las observaciones de exposiciones más elevadas en grupos de peso corporal más elevado en pacientes con CAPS.

Los parámetros de exposición (concentraciones mínimas) en TRAPS, HIDS/MKD y FMF fueron comparables en todos los grupos de edad desde 2 a < 20 años tras la administración subcutánea de canakinumab 2 mg/kg cada 4 semanas.

Las propiedades farmacocinéticas de poblaciones pediátricas con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y AIJS son similares.

## Población en edad avanzada

No se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos en base al aclaramiento o al volumen de distribución entre pacientes de edad avanzada y pacientes adultos < 65 años de edad.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de reactividad cruzada, toxicidad a dosis repetidas, inmunotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios de carcinogénesis formales con canakinumab.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sacarosa  
Histidina  
Histidina hidrocloreto monohidrato  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones antes de uso estarán bajo responsabilidad exclusiva del usuario y no deberían superar 24 horas a 2°C - 8°C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Polvo para solución inyectable en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (recubierto de goma de clorobutilo) y una cápsula flip-off (aluminio).

Envases con 1 vial o envases múltiples con 4 (4x1) viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ilaris 150 mg polvo para solución inyectable se suministra en un vial de un solo uso para uso individual.

#### Instrucciones para la reconstitución

Con técnica aséptica, reconstituir el contenido de cada vial de canakinumab a temperatura ambiente (normalmente entre 15°C y 25°C) mediante la inyección lenta de 1 ml de agua para inyección con una jeringa de 1 ml y una aguja de 18 G x 2 pulgadas (50 mm). Remover lentamente el vial con un ángulo de 45° aproximadamente durante 1 minuto y dejar reposar durante 5 minutos. A continuación, girar suavemente el vial de abajo a arriba unas 10 veces. Si es posible, debe evitarse tocar el tapón de goma con los dedos. Dejar reposar alrededor de 15 minutos a temperatura ambiente para obtener una solución de transparente a opalescente. No agitar. No utilizar si se observan partículas en la solución.

Dar ligeros golpecitos en las paredes laterales del vial para eliminar cualquier posible residuo de líquido del tapón. La solución debería estar libre de partículas visibles y ser de transparente a opalescente. La solución puede ser incolora o presentar un ligero color pardo amarillo. Si la solución presenta un color pardo evidente, no debe utilizarse. Si no se utiliza inmediatamente después de la reconstitución, la solución debería mantenerse entre 2°C y 8°C y utilizarse en las próximas 24 horas.

#### Instrucciones para la administración

Extraer con cuidado la cantidad de volumen requerido en función de la dosis que deba administrarse (0,1 ml a 1 ml) e inyectar por vía subcutánea con una aguja de 27 G x 0,5 pulgadas (13 mm).

#### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/564/001-002

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23 de octubre de 2009

Fecha de la última renovación: 06 de junio de 2019

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ilaris 150 mg/ml solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 150 mg de canakinumab\*.

Cada ml de la solución contiene 150 mg de canakinumab.

\* anticuerpo monoclonal humano obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante en células de mieloma Sp2/0 de ratón

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarillo pardusco.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Síndromes de fiebre periódica

Ilaris está indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad y mayores:

#### Síndromes periódicos asociados a la criopirina

Ilaris está indicado para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS\*) incluidos:

- Síndrome de Muckle-Wells (MWS\*),
- Enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID\*) / síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA\*),
- Manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS\*) / urticaria familiar fría (FCU\*) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.

#### Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS\*)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor (TNF\*) de necrosis tumoral (TRAPS).

#### Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS\*)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD\*)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD).

(\*) por sus siglas en inglés

#### Fiebre Mediterránea familiar (FMF)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre Mediterránea familiar (FMF). Ilaris se debe administrar en combinación con colchicina, si es apropiado.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

### Enfermedad de Still

Ilaris está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Still activa incluyendo la enfermedad de still del adulto (ESA) y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en pacientes de 2 años de edad o mayores que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticosteroides sistémicos. Ilaris puede ser administrado en monoterapia o en combinación con metotrexato.

### Gota artrítica

Ilaris está indicado para el tratamiento sintomático de pacientes adultos con ataques frecuentes de gota artrítica (al menos 3 ataques en los 12 meses previos) en los cuales está contraindicado el tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y colchicina, no está tolerado, o no responden adecuadamente, y en los cuales no son adecuadas las series repetidas de corticoides (ver sección 5.1).

## **4.2 Posología y forma de administración**

Para CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y enfermedad de Still, el tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la indicación.

Para gota artrítica, el médico debe tener experiencia en el uso de medicamentos biológicos e Ilaris debe ser administrado por un profesional sanitario.

### Posología

#### CAPS: Adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad

La dosis inicial recomendada de canakinumab para pacientes con CAPS es:

*Adultos, adolescentes y niños  $\geq$  de 4 años de edad:*

- 150 mg para pacientes cuyo peso corporal sea  $> 40$  kg
- 2 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea  $\geq 15$  kg y  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea  $\geq 7,5$  kg y  $< 15$  kg

*Niños desde 2 a  $< 4$  años de edad:*

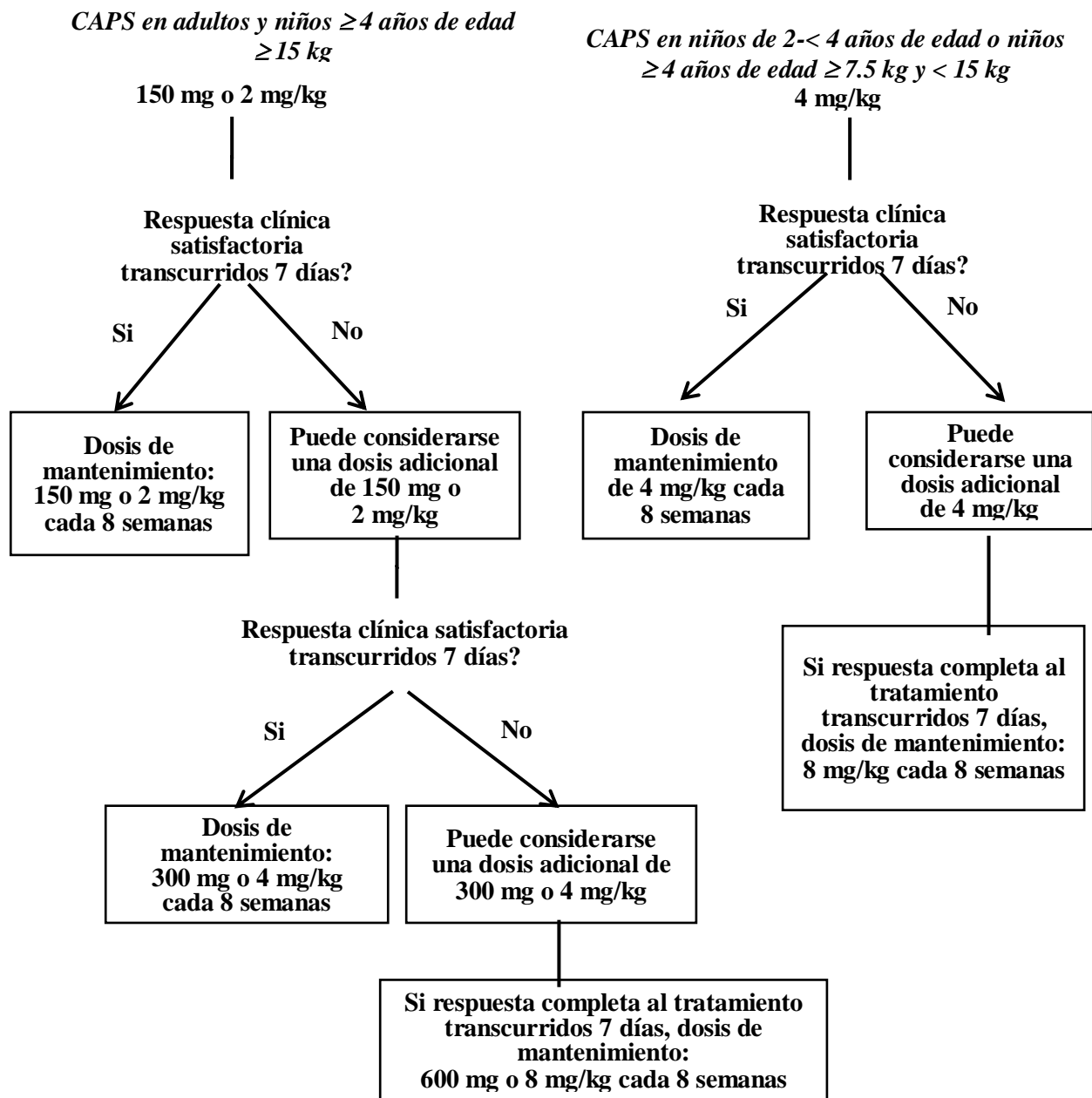
- 4 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea  $\geq 7,5$  kg

Se administra cada ocho semanas como una dosis única mediante una inyección subcutánea.

En pacientes con una dosis inicial de 150 mg o 2 mg/kg, si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria (resolución de la erupción y otros síntomas inflamatorios generalizados) una vez transcurridos 7 días desde el inicio del tratamiento, puede considerarse una segunda dosis de canakinumab de 150 mg ó 2 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se consigue una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener el régimen con dosis elevadas de 300 mg o 4 mg/kg cada 8 semanas. Si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria una vez transcurridos 7 días de esta dosis aumentada, puede considerarse una tercera dosis de canakinumab a 300 mg o 4 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se obtiene una respuesta completa al tratamiento, se debe considerar el régimen con dosis elevadas de 600 mg o 8 mg/kg cada 8 semanas, en base a la valoración clínica individual.

Para pacientes con una dosis inicial de 4 mg/kg, si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria una vez transcurridos 7 días del inicio del tratamiento, puede considerarse una segunda dosis de canakinumab 4 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se obtiene una respuesta clínica completa, se debe considerar el mantenimiento del régimen con dosis elevadas de 8 mg/kg cada 8 semanas, en base a la valoración clínica individual.

La experiencia clínica con intervalos de dosis inferiores a 4 semanas o con dosis superiores a 600 mg o 8 mg/kg es limitada.



TRAPS, HIDS/MKD y FMF: Adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad

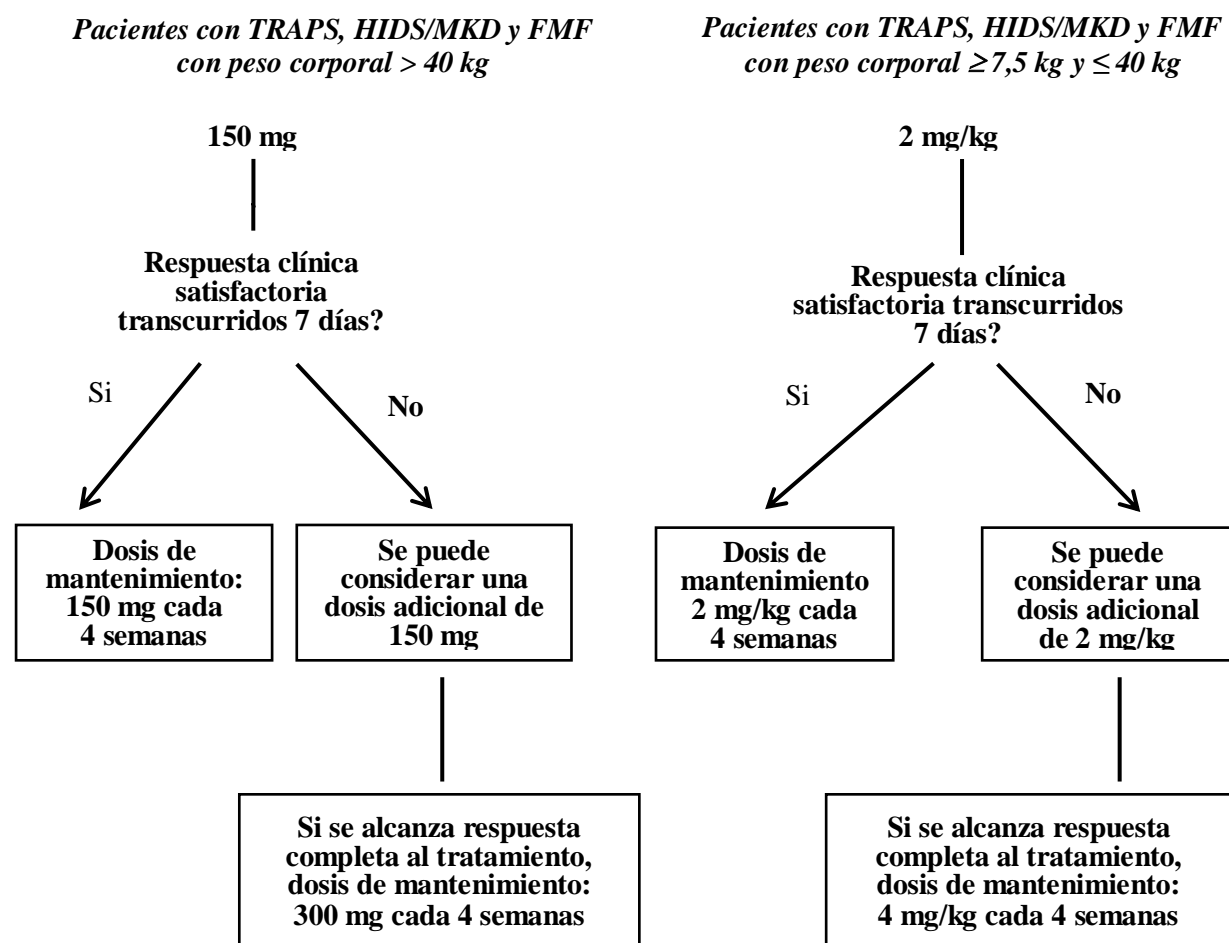
La dosis de inicio recomendada de canakinumab para pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF es:

- 150 mg para pacientes con peso corporal > 40 kg
- 2 mg/kg para pacientes con peso corporal  $\geq 7,5$  kg y  $\leq 40$  kg

Se administra cada cuatro semanas como dosis única por inyección subcutánea.

Si no se alcanza una respuesta clínica satisfactoria 7 días después de iniciar el tratamiento, se puede considerar una segunda dosis de canakinumab de 150 mg o 2 mg/kg. Si se alcanza una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener la pauta de dosis elevadas de 300 mg (o 4 mg/kg para pacientes que pesan  $\leq 40$  kg) cada 4 semanas.

El médico debe volver a considerar la continuación del tratamiento con canakinumab en pacientes sin mejoría clínica.



### Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

La dosis recomendada de canakinumab para pacientes con enfermedad de Still con peso corporal  $\geq 7,5$  kg es de 4 mg/kg (hasta un máximo de 300 mg), administrado por inyección subcutánea cada cuatro semanas. En pacientes sin mejoría clínica el médico que lo trate considerará si debe continuar con el tratamiento de canakinumab.

### Gota artrítica

Se debe iniciar u optimizar el manejo de la hiperuricemia con tratamientos adecuados para disminuir el urato (ULT, de sus singlas en inglés). Canakinumab se debe utilizar como un tratamiento a demanda para tratar los ataques de gota artrítica.

La dosis recomendada de canakinumab para pacientes adultos con gota artrítica es 150 mg administrados subcutáneamente como una única dosis durante un ataque. Para un efecto máximo, se debe administrar canakinumab tan pronto como sea posible después del inicio de un ataque de gota artrítica.

Los pacientes que no responden al tratamiento inicial no deben volver a ser tratados con canakinumab. En pacientes respondedores y que requieren un retratamiento, debe haber un intervalo de al menos 12 semanas antes de que se administre una nueva dosis de canakinumab (ver sección 5.2).

### Poblaciones especiales

#### Población pediátrica

*CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de canakinumab en pacientes menores de 2 años de edad con *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF*. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

#### *AIJS*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de canakinumab en pacientes menores de 2 años de edad con *AIJS*. No se dispone de datos.

#### *Gota artrítica*

No existe una recomendación de uso específica para canakinumab en la población pediátrica para la indicación de gota artrítica.

#### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

#### Insuficiencia hepática

Canakinumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación posológica.

#### Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, la experiencia clínica en estos pacientes es limitada.

### Forma de administración

Por vía subcutánea.

Se recomiendan los siguientes lugares de inyección: muslo superior, abdomen, brazo superior o glúteos. Se recomienda seleccionar un lugar de inyección diferente cada vez que se inyecte para evitar el dolor. Se deben evitar las áreas de piel lesionada, con hematomas o con erupciones. Se debe evitar inyectar en el tejido cicatricial puesto que podría resultar en una exposición insuficiente a canakinumab.

Cada vial es para un solo uso en un único paciente, para una dosis única.



Después de recibir una formación adecuada con respecto a la técnica correcta de inyección, el paciente o sus cuidadores pueden inyectar canakinumab si el médico lo considera apropiado y con seguimiento médico si fuera preciso (ver sección 6.6).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Infecciones graves activas (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### Infecciones

Canakinumab está asociado con un aumento en la incidencia de infecciones graves. Por consiguiente, debe controlarse estrechamente la aparición de signos y síntomas de infección en los pacientes durante y después del tratamiento con canakinumab. Los médicos deben tener precaución al administrar canakinumab en pacientes con infecciones, con antecedentes de infecciones recurrentes, o con condiciones subyacentes que puedan predisponerles a sufrir infecciones.

#### *Tratamiento de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y enfermedad de Still (AIJS y ESA)*

Canakinumab no se debe iniciar o continuar en pacientes con infecciones graves que requieran intervención médica.

#### *Tratamiento de gota artrítica*

Canakinumab no se debe administrar durante una infección activa.

No se recomienda el uso concomitante de canakinumab con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) ya que podría aumentar el riesgo de infecciones graves (ver sección 4.5).

Durante el tratamiento con canakinumab se han notificado casos aislados de infecciones oportunistas o poco habituales (como aspergilosis, infecciones micobacterianas atípicas, herpes zoster). No se puede excluir una relación causal de canakinumab con estos acontecimientos.

#### Detección de tuberculosis

En aproximadamente el 12% de los pacientes con CAPS sometidos a una prueba cutánea PPD (derivado proteínico purificado) en los ensayos clínicos, la prueba de seguimiento durante el tratamiento con canakinumab dio un resultados positivo sin que existiera evidencia clínica de una infección tuberculosa latente o activa.

Se desconoce si el uso de inhibidores de interleucina-1 (IL-1) tales como canakinumab incrementa el riesgo de reactivación de tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse la existencia de tuberculosis activa y latente en todos los pacientes. Especialmente en pacientes adultos, esta evaluación debe incluir una historia médica detallada. Se deben realizar las pruebas diagnósticas adecuadas (p. ej. prueba cutánea de la tuberculina, la prueba de interferón gamma o radiografía de tórax) a todos los pacientes (deben aplicar las recomendaciones locales). Deben controlarse los síntomas y signos de tuberculosis en los pacientes durante y después del tratamiento con canakinumab. Todos los pacientes deben ser instruidos para pedir consejo médico si aparecen signos o síntomas de tuberculosis (p. ej. tos persistente, pérdida de peso, temperatura subfebril) durante el tratamiento con canakinumab. En el caso de la conversión de un resultado de negativo a positivo en la prueba cutánea PPD, en pacientes con un riesgo alto deben considerarse otras medidas alternativas para la determinación de la infección por tuberculosis.

### Neutropenia y leucopenia

Se ha observado neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos [RAN]  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) y leucopenia con medicamentos que inhiben la IL-1, incluyendo canakinumab. No debe iniciarse el tratamiento con canakinumab en pacientes con neutropenia o leucopenia. Se recomienda controlar el recuento de glóbulos blancos (RGB) incluyendo el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento y de nuevo, después de 1 o 2 meses. Para el tratamiento crónico o repetido, también se recomienda controlar el recuento RGB periódicamente durante el tratamiento. Si un paciente sufre neutropenia o leucopenia, debe controlarse estrechamente el RGB y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

### Neoplasias

Se han reportado neoplasias en pacientes tratados con canakinumab. Se desconoce el riesgo de desarrollo de neoplasias con el tratamiento con antiinterleukinas (IL)-1.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con canakinumab. La mayoría de los casos fueron de carácter leve. Durante el desarrollo clínico de canakinumab en más de 2.600 pacientes, no se describieron reacciones anafilácticas o anafilactoides atribuibles al tratamiento con canakinumab. Sin embargo, no debe excluirse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves, que no resulta infrecuente con proteínas inyectables (ver sección 4.3).

### Función hepática

En los estudios clínicos se han notificado casos de elevaciones transitorias y asintomáticas de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina (ver sección 4.8).

### Vacunas

No se dispone de datos sobre el riesgo de transmisión de la infección secundaria a la administración de vacunas vivas (atenuadas) en pacientes tratados con canakinumab. Por lo tanto, no deben administrarse vacunas vivas de forma concomitante con canakinumab a menos que los beneficios superen claramente los riesgos (ver sección 4.5).

Antes de iniciar el tratamiento con canakinumab se recomienda que los pacientes adultos y pediátricos reciban todas las vacunas, según estén indicadas, incluyendo la vacuna pneumocócica y la vacuna de la gripe inactivada (ver sección 4.5).

### Mutación en el gen NLRP3 en pacientes con CAPS

La experiencia clínica en pacientes con CAPS sin mutación confirmada en el gen NLRP3 es limitada.

### El síndrome de activación macrofágica en pacientes con enfermedad de Still (AIJS y ESA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un conocido trastorno potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente enfermedad de Still. Si se produce SAM, o si se sospecha, debe evaluarse y tratarse lo antes posible. Los médicos deben estar atentos a los síntomas de la infección o empeoramiento de la enfermedad de Still, ya que éstos se sabe que desencadenan SAM. Basándose en la experiencia de ensayos clínicos, canakinumab no parece aumentar la incidencia de SAM en pacientes con enfermedad de Still, pero no se puede llegar a ninguna conclusión definitiva.

## Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Rara vez se han notificado reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con Ilaris, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs). Los pacientes con DRESS pueden requerir hospitalización, ya que esta afección puede ser mortal. Si hay signos y síntomas de DRESS y no se puede establecer una etiología alternativa, no se debe volver a administrar Ilaris y se debe considerar un tratamiento diferente.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han investigado las interacciones entre canakinumab y otros medicamentos con estudios formales.

Se ha descrito una incidencia aumentada de infecciones graves con otro bloqueante de la IL-1 en combinación con inhibidores del TNF. No se recomienda el uso de canakinumab con inhibidores del TNF ya que esto puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

La expresión de las enzimas hepáticas CYP450 puede ser suprimida por las citocinas que estimulan la inflamación crónica, tales como interleucina-1 beta (IL-1 beta). De este modo, la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento con un inhibidor potente de la citocina, como canakinumab. Esto es clínicamente relevante para sustratos del CYP450 de estrecho margen terapéutico para los que la dosis se ajusta individualmente. Al iniciar el tratamiento con canakinumab en pacientes que reciben este tipo de medicamentos, es preciso monitorizar el efecto o la concentración del principio activo y ajustar la dosis individual si fuese necesario.

No se dispone de datos sobre los efectos de la administración de vacunas vivas o la transmisión de la infección secundaria a la administración de una vacuna viva en pacientes que reciben canakinumab. Por ello, no deben administrarse vacunas vivas concomitantemente con canakinumab a menos que los beneficios superen claramente los riesgos. Si está indicada la administración de vacunas vivas después del inicio del tratamiento con canakinumab, la recomendación es esperar durante al menos 3 meses después de la última inyección de canakinumab y antes de la próxima dosis (ver sección 4.4).

Los resultados de un estudio en voluntarios adultos sanos demostraron que una única dosis de canakinumab de 300 mg no afectó a la inducción ni a la persistencia de las respuestas de anticuerpos tras la vacunación con la vacuna de la gripe o vacuna meningocócica a base de proteínas glicosiladas.

Los resultados de un ensayo abierto de 56 semanas en pacientes con CAPS de hasta 4 años de edad, demostraron que todos los pacientes que recibieron vacunas no vivas según la práctica clínica habitual para los niños, desarrollaron niveles protectores de anticuerpos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil / Contracepción en hombres y mujeres

Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con canakinumab y hasta 3 meses después de la última dosis.

#### Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre la utilización de canakinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos por lo que respecta a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para el feto/madre. Las mujeres embarazadas o que desean quedar embarazadas solo deberían tratarse después de un exhaustivo análisis de beneficio/riesgo.

Los estudios en animales indican que canakinumab atraviesa la placenta y se detecta en el feto. No se dispone de datos en humanos, sin embargo como canakinumab es una inmunoglobulina de la clase G (IgG1), es de esperar que se produzca transferencia transplacentaria humana. Se desconoce el impacto clínico. Sin embargo, no se recomienda la administración de vacunas vivas a recién nacidos expuestos a canakinumab *in utero* durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de canakinumab de la madre antes del parto. Las mujeres que reciben canakinumab durante el embarazo deben ser instruidas para que informen al pediatra antes de que administren alguna vacuna a su bebé recién nacido.

### Lactancia

Se desconoce si canakinumab se excreta en la leche materna. La decisión de dar el pecho durante el tratamiento con canakinumab sólo debe tomarse después de un análisis exhaustivo del beneficio/riesgo.

Los estudios en animales han demostrado que un anticuerpo murino que actúa sobre la IL-1 beta murina no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo en crías de ratón y a los que el anticuerpo les fue transferido (ver sección 5.3).

### Fertilidad

No se han realizados estudios formales en relación con el efecto potencial de canakinumab sobre la fertilidad en humanos. Canakinumab no mostró efecto sobre la fertilidad en el macho en monos macho babuinos (*C.jacchus*). Un anticuerpo murino anti murino IL-1 beta no mostró efectos sobre la fertilidad en ratones macho y hembra (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Ilaris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. El tratamiento con Ilaris puede producir mareo/vértigo o astenia (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten estos síntomas durante el tratamiento con Ilaris deben esperar a que el síntoma remita antes de conducir o manejar maquinaria.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones predominantemente en el tracto respiratorio. Se han observado infecciones graves. Con el tratamiento a más largo plazo no se vio impacto en el tipo o la frecuencia de las reacciones adversas.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con canakinumab (ver secciones 4.3 y 4.4).

Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes tratados con canakinumab (ver sección 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, las más comunes primero. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1 Tabla de reacciones adversas**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Indicaciones: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, AIJS, gota artrítica</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo neumonía, bronquitis, síntomas gripales, infección vírica, sinusitis, rinitis, faringitis, tonsilitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior) Infección de oído Celulitis Gastroenteritis Infección del tracto urinario
Frecuentes	Candidiasis vulvovaginal
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareo/vértigo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Dolor abdominal superior <sup>1</sup>
Poco frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico <sup>2</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Artralgia <sup>1</sup>
Frecuentes	Dolor muscular <sup>1</sup> Dolor de espalda <sup>2</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fatiga/astenia <sup>2</sup>
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	Disminución del aclaramiento renal de creatinina <sup>1,3</sup> Proteinuria <sup>1,4</sup> Leucopenia <sup>1,5</sup>
Frecuentes	Neutropenia <sup>5</sup>
Poco frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas <sup>5</sup>
<sup>1</sup> En AIJS <sup>2</sup> En gota artrítica <sup>3</sup> De acuerdo al aclaramiento de creatinina estimado, la mayoría fueron transitorios <sup>4</sup> La mayoría fueron trazas transitorias hasta 1 + proteína urinaria positiva por varilla <sup>5</sup> Ver a continuación información adicional	

### Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

#### Análisis agrupado de AIJS y ESA

Un total de 445 pacientes con AIJS de 2 a < 20 años de edad recibieron canakinumab en ensayos clínicos, incluyendo 321 pacientes de 2 a < 12 años, 88 pacientes de 12 a < 16 años, y 36 pacientes de 16 a < 20 años. Un análisis de seguridad agrupado de todos los pacientes con AIJS mostraron que en el subgrupo de pacientes con AIJS adultos jóvenes de 16 a < 20 años de edad, el perfil de seguridad de canakinumab fue consistente con el observado en pacientes con AIJS menores de 16 años de edad. El perfil de seguridad de canakinumab en pacientes con ESA en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (GDE01T) en 36 pacientes adultos (de 22 a 70 años de edad) fue similar al observado en pacientes con AIJS.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Datos a largo plazo y anomalías analíticas en pacientes con CAPS

Durante los ensayos clínicos con canakinumab en pacientes con CAPS aumentaron los valores medios de hemoglobina y los de leucocitos, neutrófilos y plaquetas disminuyeron.

Raramente, se han observado elevaciones de las transaminasas en pacientes de CAPS.

En pacientes con CAPS tratados con canakinumab se han observado elevaciones moderadas y asintomáticas de la bilirrubina sérica sin incremento concomitante de transaminasas.

En los estudios abiertos, a largo plazo, con escalado de dosis, en el grupo de dosis de 600 mg o 8 mg/kg se notificaron más frecuentemente casos de infecciones (gastroenteritis, infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio superior), vómitos y mareo, que en otros grupos de dosis.

#### Anomalías analíticas en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF

##### *Neutrófilos*

Aunque en el 6,5% de los pacientes (frecuente) se produjeron reducciones en el recuento de neutrófilos  $\geq$  Grado 2 y en el 9,5% de los pacientes se produjeron reducciones de Grado 1, las reducciones son generalmente transitorias y no se ha identificado infección asociada a neutropenia como una reacción adversa.

##### *Plaquetas*

Aunque en el 0,6% de los pacientes se produjeron reducciones en el recuento de plaquetas ( $\geq$  Grado 2), no se ha identificado la hemorragia como una reacción adversa. En el 15,9% de los pacientes se produjo reducción en las plaquetas de Grado 1, leve y transitoria, sin ninguna hemorragia como reacción adversa asociada.

#### Anomalías analíticas en pacientes con AIJS

##### *Hematología*

En el programa global de AIJS, se notificó una disminución transitoria del recuento de glóbulos blancos (RGB)  $\leq 0,8$  x LLN en 33 pacientes (16,5%).

En el programa global de AIJS, se notificó una disminución transitoria en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de menos de  $1 \times 10^9/l$  en 12 pacientes (6,0%).

En el programa global de AIJS, se observaron disminuciones transitorias en el recuento de plaquetas ( $<LIN$ ) en 19 pacientes (9,5%).

##### *ALT/AST*

En el programa global de AIJS, se notificaron una ALT alta y/o una AST  $> 3$  x por encima del límite normal (LSN) en 19 pacientes (9,5%).

#### Anomalías analíticas en pacientes con gota artrítica

##### *Hematología*

Se notificó disminución del recuento de glóbulos blancos (RGB)  $\leq 0,8$  x límite inferior de la normalidad (LIN) en 6,7% de los pacientes tratados con canakinumab comparado con el 1,4% de los pacientes tratados con acetónido de triamcinolona. La disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a menos de  $1 \times 10^9/l$  fue reportado en el 2% de los pacientes en los ensayos comparativos. Se observaron casos aislados de recuento de RAN  $< 0,5 \times 10^9/l$  (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos con control activo se observó una disminución leve ( $< LIN$  y  $> 75 \times 10^9/l$ ) y transitoria en el recuento de plaquetas de una incidencia mayor (12,7%) con canakinumab versus el comparador (7,7%) en pacientes con gota artrítica.

##### *Ácido úrico*

En los ensayos clínicos comparativos en gota artrítica se observó un incremento transitorio de ácido úrico (0,7 mg/dl a las 12 semanas y 0,5 mg/dl a las 24 semanas) después del tratamiento con canakinumab. En otro ensayo, entre pacientes que estaban iniciando tratamiento con ULT, se observó incremento de ácido úrico. El incremento de ácido úrico no se observó en los ensayos clínicos en la población que no tenía gota (ver sección 5.1).

### *ALT/AST*

Se observó un incremento medio y mediano en transaminasa (ALT) de 3,0 U/l y 2,0 U/l, respectivamente, y de aspartato transaminasa (AST) de 2,7 U/l y 2,0 U/l, respectivamente, desde el inicial a la finalización del ensayo en el grupo tratado con canakinumab versus el grupo(s) tratado con acetónido de triamcinolona, sin embargo la incidencia de cambios clínicamente significativos ( $\geq 3$  x el límite superior normal (LSN)) fue mayor en pacientes tratados con acetónido de triamcinolona (2,5% para ambos AST y ALT) comparado con los pacientes tratados con canakinumab (1,6% para ALT y 0,8% para AST).

### *Triglicéridos*

En los ensayos clínicos de gota artrítica con controlador activo, hubo un incremento medio en triglicéridos de 33,5 mg/dl en los pacientes tratados con canakinumab comparado con una modesta disminución de -3,1 mg/dl con acetónido de triamcinolona. La incidencia de pacientes con una elevación de triglicéridos  $> 5$  x límite superior de la normalidad (LSN) fue 2,4% con canakinumab y 0,7% con acetónido de triamcinolona. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

### Datos a largo plazo de un estudio observacional

En un estudio de registro a largo plazo un total de 243 pacientes con CAPS (85 pacientes pediátricos de  $\geq 2$  a  $\leq 17$  años de edad y 158 pacientes adultos de  $\geq 18$  años de edad) se trataron con canakinumab según la práctica clínica habitual (media de 3,8 años de exposición a canakinumab). El perfil de seguridad de canakinumab observado tras el tratamiento a largo plazo en estas condiciones fue consistente con el observado en los ensayos intervencionistas en pacientes con CAPS.

### Población pediátrica

En los estudios intervencionistas participaron 80 pacientes pediátricos con CAPS (2-17 años de edad) que recibieron canakinumab. En general, no hubo diferencias clínicas significativas en el perfil de seguridad y tolerancia de canakinumab en los pacientes pediátricos comparados con la población general de CAPS (compuesta por pacientes adultos y pediátricos, N=211), incluyendo la frecuencia total y la gravedad de los episodios de infección. Las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones notificadas con mayor frecuencia.

Adicionalmente, se evaluaron 6 pacientes pediátricos menores de 2 años de edad en un ensayo clínico abierto de pequeño tamaño. El perfil de seguridad de canakinumab fue similar al observado en pacientes a partir de 2 años de edad.

En un estudio de 16-semanas, participaron 102 pacientes (2-17 años de edad) con TRAPS, HIDS/MKD y FMF, que recibieron canakinumab. En general, no hubo diferencias clínicas significativas en el perfil de seguridad y tolerancia de canakinumab en los pacientes pediátricos comparados con la población general.

### Pacientes de edad avanzada

No se ha observado diferencias significativas en el perfil de seguridad en pacientes  $\geq 65$  años de edad.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

Los casos notificados por sobredosis son limitados. En los primeros ensayos clínicos, pacientes y voluntarios sanos recibieron dosis tan altas como 10 mg/kg, administradas por vía intravenosa o subcutánea, sin evidencia de toxicidad aguda.

En caso de sobredosis, se recomienda controlar la aparición de signos o síntomas de reacciones adversas en el paciente y e instaurar, en caso necesario, un adecuado tratamiento sintomático inmediatamente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de interleucina, código ATC: L04AC08

#### Mecanismo de acción

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti-interleucina humana-1 beta (IL-1 beta) del isotipo IgG1/κ humano. Canakinumab se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 beta humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen inducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios.

#### Efectos farmacodinámicos

##### CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF

En estudios clínicos, los pacientes de CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF que presentan una sobreproducción incontrolada de IL-1 beta muestran una respuesta rápida y sostenida al tratamiento con canakinumab, es decir, los parámetros de laboratorio tales como niveles altos de la proteína C-reactiva (PCR) y de la proteína A amiloidea (AAS), el recuento elevado de neutrófilos y plaquetas y la leucocitosis se normalizaron rápidamente.

##### Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

La enfermedad de Still del adulto y la artritis idiopática juvenil sistémica son enfermedades graves autoinflamatorias producidas por la inmunidad innata a través de las citoquinas pro-inflamatorias, siendo la principal, IL-1-beta.

Las características comunes de AIJS y ESA incluyen fiebre, erupción cutánea, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, poliserositis y artritis. El tratamiento con canakinumab mejoró rápidamente y de forma sostenida las características articulares y sistémicas de AIJS con una reducción significativa del número de articulaciones inflamadas, rápida resolución de la fiebre y la reducción de reactantes de la fase aguda en la mayoría de los pacientes (ver Eficacia clínica y de seguridad).

##### Gota artrítica

Un ataque de gota artrítica es producido por cristales de urato (urato monosódico monohidratado) en las articulaciones y en los tejidos de alrededor de éstas, que desencadenan la producción de IL-1 beta por parte de los macrófagos residentes, mediante el complejo «NALP3 inflamasoma». La activación de macrófagos y la sobreproducción de IL-1 beta concomitante producen una respuesta inflamatoria dolorosa aguda. Otros activadores del sistema inmune innato, tales como agonistas endógenos de los receptores de tipo «*toll-like*» pueden contribuir a la activación transcripcional del gen IL-1 beta, iniciando un ataque de gota artrítica. Después del tratamiento con canakinumab, los marcadores inflamatorios CRP o SAA y los signos de inflamación aguda (p. ej. dolor, hinchazón, enrojecimiento) en la articulación afectada remiten rápidamente.



## Eficacia clínica y seguridad

### CAPS

La eficacia y la seguridad de canakinumab han sido demostradas en un total de 211 pacientes adultos y pediátricos con diversos grados de gravedad de la patología y distintos fenotipos de CAPS (incluidos FCAS/FCU, MWS, y NOMID/CINCA). En el estudio pivotal sólo se incluyeron pacientes con mutación NLRP3 confirmada.

En el estudio de fase I/II, el tratamiento con canakinumab mostró un inicio de acción rápido ya sea con la remisión o con una mejoría clínicamente significativa de los síntomas en un día tras la administración. Los parámetros de laboratorio tales como los niveles altos de PCR y AAS, el recuento elevado de neutrófilos y plaquetas, se normalizaron rápidamente al cabo de unos días de la inyección de canakinumab.

El estudio pivotal consistió en un estudio multicéntrico de 48 semanas y tres partes: un periodo abierto de 8 semanas (Parte I), un periodo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas y opción de retirada (Parte II), seguido de un periodo abierto de 16 semanas (Parte III). El objetivo del estudio fue valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab (150 mg ó 2 mg/kg cada 8 semanas) en pacientes con CAPS.

- Parte I: Se observó una respuesta clínica y de biomarcadores completa a canakinumab (definida por el objetivo compuesto de la valoración global de la autoinflamación y la enfermedad cutánea por el médico  $\leq$  mínima y los valores de PCR o AAS  $< 10$  mg/litro) en el 97% de los pacientes durante los 7 primeros días de tratamiento. Se apreciaron mejorías significativas en la valoración clínica por parte del médico de la actividad de la enfermedad autoinflamatoria: en la valoración global de la actividad de la enfermedad autoinflamatoria, la valoración de la enfermedad cutánea (erupción cutánea de tipo urticariforme), artralgias, mialgias, cefalea/migraña, conjuntivitis, fatiga/malestar general, valoración de otros síntomas relacionados y valoración de los síntomas por parte del paciente.
- Parte II: En el periodo con opción de retirada del estudio pivotal, la variable principal se definió como la proporción de pacientes con recaída/agravamiento: ninguno de los pacientes (0%) tratados con canakinumab empeoró frente al 81% de los pacientes asignados al grupo placebo.
- Parte III: Los pacientes tratados con placebo en la Parte II que empeoraron, recuperaron y mantuvieron la respuesta clínica y serológica tras su incorporación en la fase de extensión abierta con canakinumab.

**Tabla 2 Resumen tabulado de la eficacia en el estudio pivotal fase III, controlado con placebo y opción de retirada (Part II)**

<b>Estudio fase III, pivotal controlado con placebo y opción de retirada (Parte II)</b>			
	Canakinumab N=15 N(%)	Placebo N=16 N(%)	p-valor
<b>Variable principal (agravamiento)</b>			
Proporción de pacientes con empeoramiento en la Parte II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
<b>Marcadores de la inflamación*</b>			
Proteína C reactiva, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Proteína A amiloidea, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* cambio medio (mediana) desde el inicio de la Parte II			

Se realizaron dos estudios de fase III a largo plazo, abiertos y no controlados. Uno fue un estudio de seguridad, tolerancia y eficacia con canakinumab en pacientes con CAPS. La duración total del tratamiento oscilaba desde los 6 meses a los 2 años. El otro fue un estudio abierto con canakinumab para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes japoneses con CAPS durante 24 semanas, con una fase de extensión hasta 48 semanas. El objetivo primario fue evaluar la proporción de pacientes sin recaídas a las 24 semanas, incluyendo aquellos pacientes a los que se les incrementó la dosis.

En el análisis agrupado de la eficacia para estos dos estudios, el 65,6% de los pacientes que no habían sido tratados previamente con canakinumab alcanzaron una respuesta completa con 150 mg o 2 mg/kg, mientras que el 85,2% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa a cualquier dosis. De los pacientes tratados con 600 mg o 8 mg/kg (o incluso superior), el 43,8% alcanzaron una respuesta completa. Menos pacientes de 2 a < 4 años de edad alcanzaron una respuesta completa (57,1%) comparado con pacientes pediátricos de más edad o pacientes adultos. De los pacientes que alcanzaron una respuesta completa, el 89,3% mantuvieron la respuesta sin recaídas.

La experiencia de los pacientes individuales que alcanzaron una respuesta completa después de un escalado de dosis de 600 mg (8 mg/kg) cada 8 semanas sugiere que para pacientes que no alcanzan una respuesta completa o que no mantienen una respuesta completa con las dosis recomendadas (150 mg o 2 mg/kg para pacientes  $\geq 15$  kg y  $\leq 40$  kg), una dosis superior puede ser beneficiosa. En pacientes de 2 a < 4 años de edad y en pacientes con síntomas NOMID/CINCA se administró con frecuencia una dosis incrementada comparado con FCAS y MWS.

Se realizó un estudio de registro observacional de 6 años para proporcionar datos sobre la seguridad y eficacia del tratamiento de canakinumab a largo plazo en pacientes adultos y pediátricos con CAPS en la práctica clínica habitual. El estudio incluyó 243 pacientes con CAPS (incluyendo 85 pacientes menores de 18 años de edad). La actividad de la enfermedad se clasificó como ausente o leve/moderada en más del 90% de los pacientes en todos los puntos posteriores a la línea basal del estudio, y la media de los marcadores serológicos de la inflamación (CRP y SAA) fueron normales (< 10 mg/litro) en todos los puntos posteriores a la línea basal. Aunque aproximadamente el 22% de los pacientes que recibieron canakinumab requirieron ajuste de dosis, solo un pequeño porcentaje de pacientes (1,2%) interrumpió el tratamiento con canakinumab debido a la falta de efecto terapéutico.

#### *Población pediátrica*

Los estudios intervencionistas de CAPS con canakinumab comprenden un total de 80 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 2 y 17 años (aproximadamente la mitad de ellos han sido tratados en base a mg/kg). En general, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab en pacientes pediátricos comparado con la población general de CAPS. La mayoría de los pacientes pediátricos alcanzaron la mejora en los síntomas clínicos y los marcadores objetivos de la inflamación (p.ej. SAA y CRP).

Se realizó un ensayo abierto de 56 semanas para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de canakinumab en pacientes pediátricos con CAPS  $\leq 4$  años de edad. Se evaluaron 17 pacientes (incluyendo 6 pacientes menores de 2 años), utilizando dosis de inicio basadas en el peso de 2-8 mg/kg. En el ensayo también se evaluó el efecto de canakinumab sobre el desarrollo de anticuerpos a las vacunas estándares para niños. No se observaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia en pacientes menores de 2 años comparado con pacientes a partir de 2 años de edad. Todos los pacientes que recibieron vacunas no vivas según la práctica clínica habitual infantil (N=7), desarrollaron niveles protectores de anticuerpos.

### TRAPS, HIDS/MKD y FMF

La eficacia y seguridad de canakinumab para el tratamiento de TRAPS, HIDS/MKD y FMF se demostró en un ensayo único, pivotal, de fase III, de 4-partes (N2301) que consistía en tres cohortes separadas por enfermedad.

- Parte I: Los pacientes a partir de 2 años de edad, entraron en un periodo de selección de 12-semanas, en cada cohorte de enfermedades, durante el cual se evaluó la aparición de los brotes de la enfermedad.
- Parte II: Los pacientes al inicio del brote se aleatorizaron en un periodo de tratamiento controlado con placebo, doble ciego de 16-semanas, durante el cual recibieron 150 mg de canakinumab (2 mg/kg para pacientes con peso corporal  $\leq$  40 kg) vía subcutánea (s.c.) o placebo cada 4 semanas. A los pacientes  $>$  28 días pero  $<$  2 años de edad se les permitió entrar en el ensayo directamente, en un brazo abierto de la Parte II como pacientes no aleatorizados (y se excluyeron del análisis de eficacia primario).
- Parte III: Los pacientes que completaron las 16 semanas de tratamiento y se clasificaron como respondedores, se volvieron a aleatorizar en un periodo de retirada, doble ciego de 24-semanas, durante el cual recibieron canakinumab 150 mg (2 mg/kg para pacientes  $\leq$  40 kg) s.c. o placebo cada 8 semanas.
- Parte IV: Todos los pacientes de la Parte III tratados con canakinumab fueron elegibles para entrar en el periodo de extensión del tratamiento, abierto, de 72-semanas.

Participaron un total de 185 pacientes a partir de 28 días de edad y un total de 181 pacientes a partir de 2 años de edad se aleatorizaron en la parte II del ensayo.

La variable de eficacia principal del periodo de tratamiento aleatorizado (Parte II) fue la proporción de respondedores en cada cohorte que presentaron resolución de su índice del brote de la enfermedad en el día 15 y no experimentaron un nuevo brote durante el periodo de tratamiento de 16-semanas de recordatorio (definido como respuesta completa). La resolución del índice del brote de la enfermedad se definió como una Evaluación Global del Médico (PGA) del índice de Actividad de la Enfermedad  $<$  2 (“enfermedad mínima o sin enfermedad”) y la PCR dentro de un intervalo normal ( $\leq$  10 mg/l) o reducción  $\geq$  70% respecto al valor basal. Un nuevo brote se definió como un índice de PGA  $\geq$  2 (“enfermedad leve, moderada, o grave”) y PCR  $\geq$  30 mg/l. Las variables secundarias, todas basadas en los resultados a la semana 16 (final de la Parte II), incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron un índice de PGA de  $<$  2, la proporción de pacientes con remisión serológica (definida como PCR  $\leq$  10 mg/l), y la proporción de pacientes con un nivel de AAS normalizado (definido como AAS  $\leq$  10 mg/l).

Para la variable de eficacia principal, canakinumab fue superior a placebo en las tres cohortes de enfermedades. Canakinumab también demostró eficacia superior comparado con placebo para la variable secundaria de PGA  $<$  2 y PCR  $\leq$  10 mg/l en las tres cohortes. Una proporción más elevada de pacientes presentó AAS normalizado ( $\leq$  10 mg/l) a la semana 16 con el tratamiento de canakinumab comparado con placebo en las tres cohortes, con una diferencia estadísticamente significativa observada en los pacientes con TRAPS (ver Tabla 3 con los resultados del estudio a continuación).

**Tabla 3 Tabla resumen de eficacia en el ensayo de Fase III, pivotal, aleatorizado, en el periodo de tratamiento controlado con placebo (Parte II)**

<b>Ensayo de Fase III, pivotal, aleatorizado, en el periodo de tratamiento controlado con placebo (Parte II)</b>			
	<b>Canakinumab n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Variable principal (brote de la enfermedad) -</b> Proporción de pacientes que presentaron resolución del índice del brote de la enfermedad al día 15 y no experimentaron un nuevo brote durante el periodo de tratamiento de 16-semanas de recordatorio			
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>Variables secundarias (marcadores de la inflamación y de la enfermedad)</b>			
Evaluación Global del Médico			
< 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**
Proteína C-reactiva ≤ 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**
Proteína Amiloide A sérica			
≤ 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=número de respondedores; N=número de pacientes evaluables			
* indica significancia estadística (una cola) al nivel de 0,025 de acuerdo con el ensayo exacto de Fisher			
** indica significancia estadística (una cola) al nivel de 0,025 de acuerdo con el modelo de regresión logística con grupo de tratamiento y valor basal PGA, PCR o SAA respectivamente, como variables explicativas para cada cohorte			

#### *Ajuste de dosis*

En la Parte II del ensayo, los pacientes tratados con canakinumab que presentaban actividad de la enfermedad persistente recibieron una dosis adicional de 150 mg (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) durante el primer mes. Esta dosis adicional puede administrarse tan pronto como 7 días después de la primera dosis de tratamiento. Todos los pacientes a los que se les ajustó la dosis permanecieron con la dosis incrementada de 300 mg (o 4 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) cada 4 semanas.

En un análisis exploratorio de la variable principal, se observó que en pacientes con una respuesta inadecuada después de la primera dosis, un ajuste de la dosis dentro del primer mes a una dosis de 300 mg (o 4 mg/kg) cada 4 semanas mejoró el control de los brotes, redujo la actividad de la enfermedad y normalizó los niveles de PCR y AAS.

### *Pacientes pediátricos:*

Se incluyeron en el ensayo dos pacientes con HIDS/MKD no aleatorizados, de > 28 días de edad pero < 2 años y recibieron canakinumab. Un paciente presentó resolución del índice del brote en el día 15 después de recibir una dosis única de canakinumab 2 mg/kg, pero interrumpieron el tratamiento después de esta primera dosis debido a reacciones adversas graves (pancitopenia e insuficiencia hepática). Este paciente se presentó al inicio del ensayo con un antecedente de púrpura trombocitopénica inmune y una situación médica activa de función hepática anormal. El segundo paciente recibió una dosis de inicio de 2 mg/kg de canakinumab y una dosis adicional de 2 mg/kg a la semana 3, y se evaluó a la semana 5 para recibir una dosis de 4 mg/kg administrados cada 4 semanas hasta el final de la Parte II del ensayo. Se alcanzó la resolución del brote de la enfermedad a la semana 5 y el paciente no experimentó ningún nuevo brote al final de la Parte II del ensayo (semana 16).

### Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

#### *AIJS*

Se evaluó la eficacia de canakinumab para el tratamiento de SJIA activo en dos estudios pivotaes de fase III (G2305 y G2301). Los pacientes reclutados fueron de 2 a < 20 años de edad (edad media de 8,5 años y duración media de la enfermedad de 3,5 años al inicio del estudio) y tenían la enfermedad activa definida como  $\geq 2$  articulaciones con artritis activa, fiebre y elevación de la CRP.

#### *Estudio G2305*

El estudio G2305 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 4 semanas para la evaluación de la eficacia a corto plazo de canakinumab en 84 pacientes aleatorizados que recibieron una dosis única de 4 mg/kg (hasta 300 mg) o de placebo canakinumab. El objetivo primario fue el porcentaje de pacientes que en el día 15 lograron una mejoría mínima del 30% en el criterio de respuesta *American College of Rheumatology* (ACR) adaptado para incluir ausencia de fiebre. El tratamiento con canakinumab mejoró todos los resultados de respuesta ACR pediátricos en comparación con placebo en los días 15 y 29 (Tabla 4).

**Tabla 4 Respuesta ACR pediátricos y estado de la enfermedad en el día 15 y 29**

	Día 15		Día 29	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Enfermedad inactiva	33%	0%	30%	0%
La diferencia de tratamiento en todos los resultados ACR fue significativa ( $p \leq 0.0001$ )				

Los resultados de los componentes del ACR adaptado para pediatría que incluye manifestaciones sistémicas y artríticas, fueron consistentes con los resultados generales de respuesta ACR. El cambio medio en el número de articulaciones con artritis activa y el rango de movimiento limitado, en el día 15, eran del 67% y del 73% para canakinumab (N=43) respectivamente, en comparación con un cambio medio del 0% y 0% para placebo (N=41). El cambio medio en la puntuación de dolor del paciente (0-100 mm escala analógica visual) en el día 15 fue de -50,0 mm para canakinumab (N=43) en comparación con +4,5 mm para placebo (N=25). El cambio medio en la puntuación de dolor entre los pacientes tratados con canakinumab fue consistente en el día 29.

### *Estudio G2301*

Estudio G2301 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con diseño de retirada en la prevención de brotes con canakinumab. El estudio consistió en dos partes con dos objetivos primarios independientes (retirada de esteroides con éxito y tiempo hasta el brote). En la Parte I (abierto) se reclutaron 177 pacientes y recibieron 4 mg/kg (hasta 300 mg) de canakinumab administrado cada 4 semanas durante un máximo de 32 semanas. Los pacientes en la Parte II (doble ciego) recibieron 4 mg/kg de canakinumab o placebo cada 4 semanas hasta que se produjeron 37 brotes.

### *Retirada de corticoides:*

Del total de 128 pacientes que entraron en la Parte I tomando corticoides, 92 intentaron disminuir los corticoides. Cincuenta y siete (62%) de los 92 pacientes que intentaron disminuir la dosis lo consiguieron y 42 (46%), discontinuaron los corticoides.

### *Tiempo hasta el brote:*

Los pacientes que toman canakinumab en la Parte II tenían un 64% menos de riesgo de brotes, en comparación con el grupo placebo (tasa de riesgo de 0,36, IC del 95%: 0,17 a 0,75,  $p = 0,0032$ ). Sesenta y tres de los 100 pacientes que entraron en la Parte II, ya fueran asignados a placebo o canakinumab, no experimentaron un brote durante el período de observación (hasta un máximo de 80 semanas).

### *Relacionada con la salud y la calidad de vida los resultados de los estudios G2305 y G2301*

El tratamiento con canakinumab mejoró clínicamente de manera significativa la función física de los pacientes y la calidad de vida. En el estudio G2305, la mejoría media del Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil de Mínimos Cuadrados fue de 0,69 para canakinumab vs placebo, lo que representa una diferencia mínima clínicamente importante de 3,6 veces de 0,19 ( $p=0,0002$ ). La mejoría media al final de la Parte I del estudio G2301 fue de 0,88 (79%). Se notificaron mejorías estadísticamente significativas en el Cuestionario de Salud Infantil – en los resultados PF50 de canakinumab vs placebo en el estudio G2305 ( $p=0,0012$  físicamente,  $p=0,0017$  estado psicosocial).

### *Análisis de eficacia*

Para evaluar el mantenimiento de la eficacia se combinaron los datos de los estudios G2305, G2301 y el estudio de extensión de las primeras 12 semanas de tratamiento con canakinumab. Estos datos mostraron mejoras similares desde el inicio hasta la semana 12 en las respuestas ACR adaptado pediátrico y de sus manifestaciones a los observados en el estudio controlado con placebo (G2305). En la semana 12, las respuestas ACR adaptado pediátrico 30, 50, 70, 90 y 100 fueron del 70%, 69%, 61%, 49% y 30%, respectivamente, y el 28% de los pacientes tenían enfermedad inactiva ( $N=178$ ).

Existe evidencia, aunque limitada, de los ensayos clínicos que indica que los pacientes que no responden a tocilizumab o anakinra pueden responder a canakinumab.

### *Estudio G2301E1*

La eficacia observada en los estudios G2305 y G2301 se mantuvo en el estudio abierto de extensión a largo plazo G2301E1. De los 270 pacientes con AIJS en el estudio, 147 pacientes recibieron tratamiento con canakinumab en los estudios G2305 o G2301 (Cohorte I), y 123 eran pacientes sin tratamiento previo con canakinumab (Cohorte II). Los pacientes en la Cohorte I se trataron durante un tiempo medio de 3,2 años (hasta 5,2 años), y los pacientes en la Cohorte II se trataron durante un tiempo medio de 1,8 años (hasta 2,8 años). En el estudio de extensión, todos los pacientes recibieron 4 mg/kg de canakinumab (hasta un máximo de 300 mg) cada 4 semanas. En ambas cohortes, se permitió que los pacientes que fueron respondedores bien controlados (definidos retrospectivamente como ACR pediátrico adaptado  $\geq 90$ ) y que no necesitaron tratamiento concomitante con corticosteroides, redujeran su dosis de canakinumab a 2 mg/kg cada 4 semanas (62/270; 23%).

### *Estudio G2306*

El estudio G2306 era un estudio abierto para evaluar el mantenimiento de la respuesta al tratamiento con una reducción de la dosis de canakinumab (2 mg/kg cada 4 semanas) o una prolongación del intervalo entre dosis (4 mg/kg cada 8 semanas) en pacientes con AIJS que estaban recibiendo canakinumab 4 mg/kg cada 4 semanas. Setenta y cinco pacientes de 2 a 22 años de edad que mantenían un estado inactivo de la enfermedad durante un mínimo de 6 meses consecutivos (remisión clínica) con canakinumab en monoterapia, incluyendo pacientes que eran capaces de mantener el estado de la enfermedad inactivo con interrupción del tratamiento concomitante con corticosteroides y/o metotrexato utilizados durante un mínimo de 4 semanas, se aleatorizaron para recibir canakinumab 2 mg/kg cada 4 semanas (N=38) o canakinumab 4 mg/kg cada 8 semanas (N=37). Después de 24 semanas, el 71% (27/38) de los pacientes que recibieron la dosis reducida (2 mg/kg cada 4 semanas) y el 84% (31/37) de los pacientes que recibieron una prolongación del intervalo entre dosis (4 mg/kg cada 8 semanas) fueron capaces de mantener el estado de la enfermedad inactivo durante 6 meses. De los pacientes en remisión clínica que continuaron con reducciones de la dosis posteriores (1 mg/kg cada 4 semanas) o prolongación del intervalo entre dosis (4 mg/kg cada 12 semanas), el 93% (26/28) y el 91% (30/33) de los pacientes, respectivamente, fueron capaces de mantener el estado inactivo de la enfermedad durante 6 meses. Los pacientes que mantuvieron el estado inactivo de la enfermedad durante 6 meses adicionales a este régimen de dosis inferior se les permitió interrumpir el tratamiento con canakinumab. En general, el 33% (25/75) de los pacientes aleatorizados a los brazos de reducción de dosis o prolongación del intervalo entre dosis fueron capaces de interrumpir el tratamiento con canakinumab y mantener el estado inactivo de la enfermedad durante 6 meses. La proporción de reacciones adversas en ambos brazos de tratamiento fue similar a la proporción observada en pacientes tratados con canakinumab 4 mg/kg cada 4 semanas.

### *ESA*

La eficacia de 4 mg/kg de canakinumab (hasta un máximo de 300 mg) administrados cada 4 semanas en pacientes con ESA en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 36 pacientes (22 a 70 años de edad) fue comparable a la observada en los pacientes con AIJS. En el estudio GDE01T, una mayor proporción de pacientes (12/18, 66,7%) en el grupo de canakinumab que en el grupo placebo (7/17, 41,2%) demostraron una mejoría con respecto al valor basal en la Puntuación de la Actividad de la Enfermedad 28 Tasa de Sedimentación Eritrocítica (DAS28-ESR) de > 1,2 a la semana 12, que no alcanzó significación estadística (“odds ratio” 2,86, diferencia de tratamiento [%] 25,49 [95% IC: 9,43, 55,80]). En la semana 4, 7 de 18 pacientes (38,9%) tratados con canakinumab ya alcanzaron una remisión del DAS28-ESR en comparación con 2 de 17 pacientes (11,8%) con placebo. Estos datos son consistentes con los resultados de un análisis de eficacia agrupados de 418 pacientes con AIJS que mostraron que la eficacia de canakinumab en un subgrupo de pacientes con AIJS de 16 a < 20 años (n=34) fue consistente con la eficacia observada en pacientes menores de 16 años de edad (n=384).

### *Gota artrítica*

La eficacia de canakinumab para el tratamiento de los ataques agudos de gota artrítica se demostró en dos estudios multicéntricos, controlados con activo, doble ciego, aleatorizados, en pacientes con gota artrítica frecuente ( $\geq 3$  ataques en los 12 meses previos) que no podían utilizar AINEs o colchicina (debido a contraindicación, intolerancia o falta de eficacia). Estos estudios eran de 12 semanas seguidos de una extensión de 12 semanas doble ciego. Un total 225 pacientes fueron tratados con 150 mg de canakinumab subcutáneo y 229 pacientes fueron tratados con 40 mg de acetónido de triamcinolona (TA) al iniciar el tratamiento y después de experimentar un nuevo ataque. El número medio de ataques de gota artrítica en los 12 meses previos era 6,5. Más del 85% de los pacientes tuvieron comorbilidad, incluyendo hipertensión (60%), diabetes (15%), cardiopatía isquémica (12%), y enfermedad renal crónica en fase  $\geq 3$  (25%). Aproximadamente un tercio de los pacientes incluidos (76 [33,8%] en el grupo canakinumab y 84 [36,7%] en el grupo acetónido de triamcinolona) tenían incapacidad documentada (intolerancia, contraindicación o ausencia de respuesta) para utilizar tanto AINEs como colchicina. Al inicio del estudio se notificó tratamiento concomitante con ULTs en el 42% de los pacientes.

Las dos variables principales de evaluación fueron: (i) intensidad del dolor de la gota artrítica (escala analógica visual, EAV) a las 72 horas post-dosis, y (ii) tiempo hasta un nuevo ataque de gota artrítica.

Para la población general del estudio, la intensidad del dolor fue menor estadísticamente significativa para canakinumab 150 mg comparado con acetónido de triamcinolona a las 72 horas. Canakinumab también disminuyó el riesgo de ataques posteriores (ver Tabla 5).

Los resultados de eficacia en pacientes que no pueden utilizar ni AINEs ni colchicina y que no estaban en tratamiento con ULT, no respondieron al tratamiento con ULT o estaban contraindicados de ULT (N=101) fueron consistentes en la población general del estudio con una diferencia estadísticamente significativa comparado a acetónido de triamcinolona en la intensidad del dolor a las 72 horas (-10,2 mm, p=0,0208) y en la disminución del riesgo de ataques posteriores (Cociente del riesgo 0,39, p=0,0047 a las 24 semanas).

En la Tabla 5 se presentan los resultados de eficacia para un subgrupo más restringido limitado a los pacientes que están utilizando ULT (N=62). El tratamiento con canakinumab produjo una reducción del dolor y disminuyó el riesgo de ataques posteriores en pacientes que estaban utilizando ULT y que no podían utilizar ni AINEs ni colchicina, a pesar de que la diferencia observada durante el tratamiento comparado con acetónido de triamcinolona fue menos pronunciada que con la población de estudio general.

**Tabla 5 Eficacia de la población general y en un subgrupo de pacientes que utilizan ULT y que no pueden utilizar ni AINEs ni colchicina**

<b>Variable de eficacia</b>	<b>Población general del estudio; N=454</b>	<b>Incapacidad de utilizar tanto AINEs como colchicina con ULT N=62</b>
<b>Tratamiento de los ataques de gota artrítica medidos por la intensidad del dolor (EAV) a las 72 h</b>		
Diferencia estimada del promedio de Mínimos Cuadrados a acetónido de triamcinolona	-10,7	-3,8
IC	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
Valor p, 1 cola	p < 0,0001*	p=0,2798
<b>Reducción del riesgo de ataques posteriores de gota artrítica medida por el tiempo hasta un nuevo ataque (24 semanas)</b>		
Cociente de riesgo a acetónido de triamcinolona	0,44	0,71
IC	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
Valor p, 1 cola	p < 0,0001*	p=0,2337
* Representa un valor-p significativamente $\leq 0,025$		

Los resultados de eficacia mostraron una incidencia mayor de efectos adversos para canakinumab comparado con acetónido de triamcinolona con el 66% vs el 53% de los pacientes notificando algún efecto adverso y el 20% vs el 10% de los pacientes notificando una infección como reacción adversa después de las 24 semanas.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En global, el perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab en pacientes de edad avanzada de  $\geq 65$  años de edad fue comparable a los pacientes < 65 años de edad.

#### *Pacientes en tratamiento con reductores de uratos (ULT)*

En los ensayos clínicos, canakinumab se ha administrado de forma segura con ULT. En el conjunto de la población de los estudios, los pacientes con ULT tuvieron una diferencia menos pronunciada durante el tratamiento tanto en la reducción del dolor como en la reducción del riesgo de ataques posteriores de gota artrítica comparado con pacientes que no estaban en tratamiento con ULT.



## Inmunogenicidad

En aproximadamente 1,5%, 3% y 2% de los pacientes tratados con canakinumab para CAPS, AIJS y gota artrítica respectivamente, se observaron anticuerpos contra canakinumab. No se detectaron anticuerpos neutralizantes. No se observó una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o efectos adversos.

No se observaron anticuerpos contra canakinumab en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF tratados con dosis de 150 mg y 300 mg durante 16 semanas de tratamiento.

## Población pediátrica

El Titular de la Autorización de Comercialización ha completado cuatro Planes de Investigación Pediátrica para canakinumab (para CAPS, AIJS, FMF – HIDS/MKD y TRAPS respectivamente). Esta información del producto se ha actualizado para incluir los resultados de los ensayos con canakinumab en población pediátrica.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con canakinumab en todos los grupos de la población pediátrica en gota artrítica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### CAPS

#### Absorción

La concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) de canakinumab se produjo aproximadamente a los 7 días tras una administración única de 150 mg por vía subcutánea a pacientes de CAPS adultos. La semivida terminal media fue de 26 días. Los valores medios de  $C_{max}$  y  $AUC_{inf}$  después de una única dosis subcutánea de 150 mg en un paciente adulto común de CAPS (70 kg) fueron 15,9  $\mu\text{g/ml}$  y 708  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ . Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de canakinumab administrado por vía subcutánea era del 66%. Los parámetros relativos a la exposición (tales como AUC y  $C_{max}$ ) se incrementaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis comprendidas entre 0,30 a 10,0 mg/kg por perfusión intravenosa y entre 150 a 600 mg por inyección subcutánea. Los valores previstos de exposición en estado estacionario ( $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{ss,8w}$ ) tras la administración de 150 mg subcutánea (ó 2 mg/kg, respectivamente) fueron ligeramente superiores en la categoría de peso 40-70 kg (6,6  $\mu\text{g/ml}$ , 24,3  $\mu\text{g/ml}$ , 767  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) en comparación con las categorías de peso < 40 kg (4,0  $\mu\text{g/ml}$ , 19,9  $\mu\text{g/ml}$ , 566  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) y > 70 kg (4,6  $\mu\text{g/ml}$ , 17,8  $\mu\text{g/ml}$ , 545  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ). El coeficiente de acumulación esperado fue de 1,3 veces tras 6 meses de administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 8 semanas.

#### Distribución

Canakinumab se une a la IL-1 beta sérica. El volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) de canakinumab varió según el peso corporal. Se estimó que es de 6,2 litros en un paciente de CAPS de 70 kg de peso.

#### Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) de canakinumab se incrementa con el peso corporal. Se estimó que era 0,17 l/d en un paciente CAPS de 70 kg de peso y 0,11 l/d en un paciente AIJS de 33 kg de peso. Tras tener en cuenta las diferencias de peso corporal, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas de canakinumab entre los pacientes CAPS y los AIJS.

No se observó aclaramiento acelerado o modificación con el tiempo de las propiedades farmacocinéticas de canakinumab tras la administración de dosis repetidas. Tampoco se observaron diferencias por edad y sexo en los parámetros farmacocinéticos una vez efectuada la corrección en función del peso.

## TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha determinado la biodisponibilidad en los pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF de forma independiente. El aclaramiento aparente (CL/F) en la población con TRAPS, HIDS/MKD y FMF con un peso corporal de 55 kg (0,14 l/d) fue comparable al de la población con CAPS con un peso corporal de 70 kg (0,17 l/d). El volumen de distribución aparente (V/F) fue de 4,96 l con un peso corporal de 55 kg.

La concentración mínima de canakinumab a la semana 16 ( $C_{\min}$ ), tras la administración subcutánea repetida de 150 mg cada 4 semanas fue de  $15,4 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$ . El estado estacionario estimado  $AUC_{\tau}$  fue de  $636,7 \pm 260,2$   $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ .

## Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

La biodisponibilidad en pacientes con AIJS no se ha determinado de forma independiente. El aclaramiento aparente por kg de peso corporal (CL/F por kg) fue comparable entre la población de AIJS y la de CAPS (0,004 l/d por kg). El volumen aparente de distribución por kg (V/F por kg) fue de 0,14 l/kg. Los escasos datos farmacocinéticos (PK) en pacientes con ESA sugieren una PK de canakinumab similar comparado con pacientes con AIJS y otras poblaciones de pacientes.

El coeficiente de acumulación de canakinumab fue de 1,6 veces tras la administración subcutánea de 4 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas en pacientes con AIJS. El estado estacionario se alcanzó a los 110 días. La media prevista total ( $\pm$ SD) para  $C_{\min,ss}$ ,  $C_{\max,ss}$  y  $AUC_{ss4w}$  fue  $14,7 \pm 8,8$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $36,5 \pm 14,9$   $\mu\text{g/ml}$  y  $696,1 \pm 326,5$   $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ , respectivamente.

Las  $AUC_{ss4w}$  en cada grupo de edad fueron de 692, 615, 707 y 742  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$  de 2-3, 4-5, 6-11, y 12-19 años respectivamente. Cuando se estratificó por peso, se observó un menor exposición media (30-40%) para  $C_{\min,ss}$  (11,4 vs 19  $\mu\text{g/ml}$ ) y  $AUC_{ss}$  (594 vs 880  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ) para la categoría de menor peso ( $\leq 40$  kg) vs la categoría de más peso ( $> 40$  kg).

De acuerdo con el análisis del modelo farmacocinético poblacional, la farmacocinética de canakinumab en pacientes con AIJS adultos jóvenes de 16 a 20 años de edad fue similar a la de pacientes menores de 16 años de edad. Las exposiciones predecibles de canakinumab en estado estacionario al nivel de dosis de 4 mg/kg (máximo 300 mg) en pacientes mayores de 20 años de edad fueron comparables a las observadas en pacientes con AIJS menores de 20 años de edad.

## Pacientes con gota artrítica

La biodisponibilidad en pacientes con gota artrítica no ha sido determinada independientemente. El aclaramiento aparente por kg de peso corporal (CL/F por kg) fue comparable entre la población de gota y de CAPS (0,004 l/d/kg). La exposición media en un paciente común de gota artrítica (93 kg) después de una única dosis subcutánea de 150 mg ( $C_{\max}$ : 10,8  $\mu\text{g/ml}$  y  $AUC_{\text{inf}}$ : 495  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ) fue menor que en un paciente común de CAPS de 70 kg (15,9  $\mu\text{g/ml}$  y 708  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ). Esto es consistente con el incremento observado de CL/F con el peso corporal.

El coeficiente de acumulación de canakinumab fue de 1,1 veces tras la administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 12 semanas.

## Población pediátrica

Las concentraciones máximas de canakinumab se alcanzaron entre los 2 y los 7 días ( $T_{max}$ ) después de una administración subcutánea única de 150 mg ó 2 mg/kg de canakinumab en pacientes pediátricos a partir de 4 años de edad. La semivida terminal osciló entre 22,9 y 25,7 días, similar a las propiedades farmacocinéticas observadas en adultos. En base al análisis de los modelos de población farmacocinético, la farmacocinética de canakinumab en niños de 2 a < 4 años fue similar a la de los pacientes de 4 años de edad o mayores. El coeficiente de absorción subcutánea se estima que disminuye con la edad y aparentemente es más rápido en pacientes más jóvenes. En consecuencia,  $T_{max}$  más corta (3,6 días) en pacientes jóvenes con AIJS (2-3 años) en comparación con pacientes mayores de AISJ (12-19 años;  $T_{max}$  6 días). No afecta la biodisponibilidad ( $AUC_{ss}$ ).

Un análisis farmacocinético adicional mostró que la farmacocinética de canakinumab en 6 pacientes pediátricos con CAPS, menores de 2 años de edad, era similar a la farmacocinética en pacientes pediátricos entre 2-4 años de edad. De acuerdo al análisis de los modelos de población farmacocinético, la exposición esperada después de una dosis de 2 mg/kg fue comparable entre los grupos de edad pediátrica con CAPS, pero fue aproximadamente el 40% inferior en pacientes pediátricos de muy bajo peso corporal (p.ej. 10 kg) comparado con pacientes adultos (dosis de 150 mg). Esto es consistente con las observaciones de exposiciones más elevadas en grupos de peso corporal más elevado en pacientes con CAPS.

Los parámetros de exposición (concentraciones mínimas) en TRAPS, HIDS/MKD y FMF fueron comparables en todos los grupos de edad desde 2 a < 20 años tras la administración subcutánea de canakinumab 2 mg/kg cada 4 semanas.

Las propiedades farmacocinéticas de poblaciones pediátricas con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y AIJS son similares.

## Población en edad avanzada

No se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos en base al aclaramiento o al volumen de distribución entre pacientes de edad avanzada y pacientes adultos < 65 años de edad.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de reactividad cruzada, toxicidad a dosis repetidas, inmunotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios de carcinogénesis formales con canakinumab.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol  
Histidina  
Histidina hidrocloreuro monohidrato  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente tras la primera apertura.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Solución inyectable en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo laminado) y una cápsula flip-off (aluminio).

Envases con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ilaris 150 mg/ml solución inyectable se suministra en un vial de un solo uso para uso individual.

#### Instrucciones para la administración

Dejar atemperar el vial a temperatura ambiente antes de la inyección. La solución debe estar prácticamente libre de partículas visibles y ser de transparente a opalescente. La solución debe ser incolora o puede tener un ligero color amarillo pardusco. Utilizando una aguja de 18 G o 21 G x 2 pulgadas (o similar según disponibilidad en el mercado) y una jeringa de 1 ml, extraer con cuidado la cantidad de volumen requerido en función de la dosis que deba administrarse. Una vez extraído el volumen requerido, volver a tapar y retirar la aguja de extracción de la jeringa y adjuntar una aguja de 27 G x 0,5 pulgadas (o similar según disponibilidad en el mercado) para inyectar inmediatamente la solución vía subcutánea.

#### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/564/004

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23 de octubre de 2009  
Fecha de la última renovación: 06 de junio de 2019

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y  
FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN  
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que, antes del lanzamiento, todos los médicos que se espera que receten/usen Ilaris, reciben un paquete informativo que contenga lo siguiente:

- El Resumen de las Características del Producto
- Tarjeta Recordatorio para el Paciente



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE DEL ENVASE UNITARIO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ilaris 150 mg polvo para solución inyectable  
canakinumab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 150 mg de canakinumab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Además contiene: sacarosa, histidina, histidina hidrocloreuro monohidrato, polisorbato 80.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.  
Para un único uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Idealmente, la solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente, pero se puede utilizar durante las siguientes 24 h si se conserva en nevera.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/564/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUIDA LA BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ilaris 150 mg polvo para solución inyectable  
canakinumab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 150 mg de canakinumab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Además contiene: sacarosa, histidina, histidina hidrocloreuro monohidrato, polisorbato 80.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable

Envase múltiple: (4x1) viales.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar el medicamento.  
Vía subcutánea.  
Para un único uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Idealmente, la solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente, pero se puede utilizar durante las siguientes 24 h si se conserva en nevera.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/564/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ilaris 150 mg polvo para solución inyectable  
canakinumab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 150 mg de canakinumab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Además contiene: sacarosa, histidina, histidina hidrocloreuro monohidrato, polisorbato 80.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución inyectable

1 vial. Subunidad del envase múltiple. No puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.  
Para un único uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Idealmente, la solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente, pero se puede utilizar durante las siguientes 24 h si se conserva en nevera.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/564/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ilaris 150 mg polvo para solución inyectable  
canakinumab  
SC después de la reconstitución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

150 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE DEL ENVASE UNITARIO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ilaris 150 mg/ml solución inyectable  
canakinumab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 150 mg de canakinumab en 1 ml de solución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Además contiene: manitol, histidina, histidina hidrocloreuro monohidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.  
Para un único uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar inmediatamente tras la primera apertura.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/564/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ilaris 150 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ilaris 150 mg/ml inyectable  
canakinumab  
SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Ilaris 150 mg polvo para solución inyectable canakinumab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Ilaris y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ilaris
3. Cómo usar Ilaris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ilaris
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Ilaris y para qué se utiliza

##### Qué es Ilaris

Ilaris contiene el principio activo canakinumab, un anticuerpo monoclonal que pertenece al grupo de los medicamentos denominados inhibidores de interleucinas. En el organismo bloquea la actividad de una sustancia llamada interleucina-1 beta (IL-1 beta), que se encuentra a niveles elevados en las enfermedades inflamatorias.

##### Para qué se utiliza Ilaris

Ilaris se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Síndromes de fiebre periódica:
  - Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS\*),
  - Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS\*),
  - Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS\*)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD\*),
  - Fiebre Mediterránea familiar (FMF).
- Enfermedad de Still incluyendo la enfermedad de Still del adulto (ESA) y la artritis ideopática juvenil sistémica (AIJS)
- Gota artrítica

(\*) por sus siglas en inglés

A continuación se incluye más información sobre estas enfermedades.

### Síndromes de fiebre periódica

Ilaris se utiliza en adultos y niños a partir de 2 años para tratar las siguientes enfermedades:

- Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) – es un grupo de enfermedades autoinflamatorias, que incluye:
  - Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
  - Enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID), también conocida como síndrome infantil neurológico, cutáneo y articular crónico (CINCA),
  - Manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) / urticaria familiar fría (FCU) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de la piel de tipo urticaria inducido por el frío.
- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
- Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD)
- Fiebre Mediterránea familiar (FMF): Ilaris se utiliza para tratar la FMF. Ilaris se puede utilizar junto con colchicina, si es apropiado.

En pacientes con síndromes de fiebre periódica (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF), el organismo produce demasiada IL-1 beta. Esto puede causar fiebre, dolor de cabeza, fatiga, erupción cutánea o dolores en las articulaciones y músculos. Mediante el bloqueo de la actividad de IL-1 beta, Ilaris puede mejorar estos síntomas.

### Enfermedad de Still

Ilaris se utiliza en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad para el tratamiento de la enfermedad de Still activa incluyendo la enfermedad de Still del adulto (ESA) y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) cuando los otros tratamientos no hayan funcionado bien. Ilaris puede utilizarse sólo o en combinación con metotrexato.

La enfermedad de Still que incluye AIJS y ESA es una enfermedad inflamatoria que puede provocar dolor, hinchazón e inflamación de una o más articulaciones, así como sarpullido y fiebre. La proteína pro-inflamatoria IL-1beta juega un importante papel en la inflamación de la enfermedad de Still. Ilaris puede mejorar los signos y síntomas de la enfermedad de Still bloqueando la actividad de IL-1beta.

### Gota artrítica

Ilaris se utiliza en adultos para tratar los síntomas de ataques frecuentes de gota artrítica si otros tratamientos no han funcionado suficientemente bien.

La gota artrítica está causada por la formación de cristales de urato. Estos cristales de urato causan una producción excesiva de IL-1 beta, que a su vez pueden provocar un repentino dolor grave, enrojecimiento, calor, e hinchazón de las articulaciones (conocido como ataque de gota). Mediante el bloqueo de IL-1 beta, Ilaris puede conseguir mejorar estos síntomas.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ilaris

### No use Ilaris

- si es alérgico al canakinumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene, o sospecha que tiene, una infección grave y activa.

### Advertencias y precauciones

**Consulte a su médico antes de empezar a usar Ilaris**, si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- si padece alguna infección en la actualidad o si ha tenido infecciones repetidas o sufre alguna enfermedad tal como nivel bajo de glóbulos blancos que le hace más vulnerable a tener infecciones.
- si tiene o alguna vez ha tenido tuberculosis o contacto directo con una persona con una infección activa de tuberculosis. Su médico puede comprobar si tiene tuberculosis utilizando una prueba específica.
- si tiene signos de un trastorno del hígado tales como coloración amarilla en la piel y los ojos, náuseas, pérdida del apetito, color oscuro en la orina y heces blanquecinas.
- si tiene que ponerse alguna vacuna. Se recomienda evitar ser vacunado con un tipo de vacuna (también conocida como vacuna atenuada) mientras está usando Ilaris (ver también «Uso de Ilaris con otros medicamentos»).

### Consulte a su médico inmediatamente

- si alguna vez ha presentado una erupción generalizada atípica o descamación cutánea después de tomar Ilaris.  
Rara vez se ha notificado una reacción cutánea grave, DRESS (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos), asociada al tratamiento con Ilaris, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs). Solicite atención médica de inmediato si observa una erupción generalizada atípica, que puede aparecer junto con fiebre alta y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

### Enfermedad de Still

- Los pacientes con enfermedad de Still pueden desarrollar una enfermedad llamada síndrome de activación macrófaga (SAM) que puede causar la muerte. Su médico le hará un seguimiento de los posibles factores desencadenantes de SAM, que incluyen infecciones y re-activación de la enfermedad de Still (empeoramiento).

### Niños y adolescentes

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y AIJS:** Ilaris puede utilizarse en niños a partir de 2 años de edad.
- **Gota artrítica:** Ilaris no está recomendado para niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

### Otros medicamentos e Ilaris

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Vacunas atenuadas: Se recomienda evitar ser vacunado con un tipo de vacuna conocida como vacuna atenuada mientras está en tratamiento con Ilaris. Puede que su médico necesite comprobar su historial de vacunaciones y darle aquellas vacunas que no ha recibido antes de iniciar el tratamiento con Ilaris. Si es necesario que le administren una vacuna atenuada después de iniciar el tratamiento con Ilaris, coméntelo con su médico. Una vacuna atenuada debe administrarse normalmente 3 meses después de su última inyección de Ilaris y 3 meses antes de la siguiente.
- Medicamentos conocidos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), tales como etanercept, adalimumab o infliximab. Éstos se utilizan principalmente en enfermedades reumáticas y autoinmunes. No deben utilizarse con Ilaris porque puede aumentar el riesgo de infecciones.



### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Debe evitar quedar embarazada y se recomienda utilizar medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté tomando Ilaris y durante al menos tres meses después de la última administración. Es importante que informe a su médico si está embarazada, si puede estar embarazada o si está planeando tener un bebé. Su médico le informará acerca del riesgo potencial de utilizar Ilaris durante el embarazo.
- Si recibe canakinumab mientras está embarazada, es importante que informe al pediatra o enfermero antes de que le administren alguna vacuna a su bebé. Su bebé no debe recibir vacunas vivas hasta al menos 16 semanas después de que usted haya recibido su última dosis de canakinumab antes del parto.
- Se desconoce si Ilaris pasa a la leche materna. Su médico le informará acerca de los riesgos potenciales de utilizar Ilaris antes de dar el pecho.

### **Conducción y uso de máquinas**

El tratamiento con Ilaris puede producirle una sensación de que todo da vueltas (mareo o vértigo) o cansancio intenso (astenia). Esto puede afectar a la capacidad de conducir o usar herramientas o máquinas. Si nota la sensación de que todo le da vueltas o se siente cansado, no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta de nuevo bien.

## **3. Cómo usar Ilaris**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Mantenga a su médico informado de su enfermedad y de cualquier síntoma antes de utilizar o que se le administre Ilaris (ver sección 2). Su médico puede decidir postponer o interrumpir su tratamiento, solo cuando sea necesario.

Ilaris debe utilizarse por vía subcutánea. Esto significa que se inyecta con una aguja corta dentro del tejido adiposo por debajo de la piel.

Si tiene gota artrítica, un médico con formación especializada supervisará su tratamiento. Ilaris solo debe ser inyectado por un profesional sanitario.

Si tiene CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (ESA o AIJS), puede inyectarse usted mismo con Ilaris después de recibir una formación adecuada, o puede inyectársela un cuidador.

### **Cuánto Ilaris debe utilizar**

#### Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)

La dosis inicial recomendada de Ilaris es:

- *Adultos y niños de 4 años o más*
  - 150 mg para pacientes que pesan más de 40 kg
  - 2 mg/kg para pacientes que pesan entre 15 kg y 40 kg
  - 4 mg/kg para pacientes que pesan entre 7,5 kg y menos de 15 kg
- *Niños de 2 o 3 años*
  - 4 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea de 7,5 kg o más

Ilaris se inyecta cada 8 semanas como una inyección única.

- Si no responde lo suficiente al tratamiento a los 7 días, su médico puede darle otra dosis de 150 mg ó 2 mg/kg.
- Si responde lo suficiente a la segunda dosis, su tratamiento continuará con 300 mg o 4 mg/kg cada 8 semanas.
- Si no responde lo suficiente a la segunda dosis, se puede administrar una tercera dosis de Ilaris a 300 mg o 4 mg/kg.
- Si responde lo suficiente a la tercera dosis, su tratamiento continuará con 600 mg o 8 mg/kg cada 8 semanas.

En niños que han iniciado con una dosis inicial de 4 mg/kg y que no han respondido lo suficiente después de 7 días, el médico puede darle una segunda dosis de 4 mg/kg. Si el niño responde lo suficiente a ésta, se puede continuar el tratamiento con una dosis de 8 mg/kg cada 8 semanas.

Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD) y fiebre Mediterránea familiar (FMF)

La dosis inicial recomendada de Ilaris es:

- *Adultos y niños de 2 años o más*
  - 150 mg para pacientes que pesan más de 40 kg
  - 2 mg/kg para pacientes que pesan entre 7,5 kg y menos de 40 kg

Ilaris se inyecta cada 4 semanas como una inyección única.

- Si no responde lo suficiente al tratamiento a los 7 días, su médico puede darle otra dosis de 150 mg ó 2 mg/kg.
- Si responde lo suficiente a ésta, su tratamiento continuará con 300 mg o 4 mg/kg cada 4 semanas.

Enfermedad de Still (AJS y ESA)

La dosis recomendada de Ilaris para pacientes con enfermedad de Still cuyo peso corporal sea de 7,5 kg o más es de 4 mg/kg (hasta un máximo de 300 mg). Ilaris se inyecta cada 4 semanas como una dosis única.

Gota artrítica

Su médico comentará con usted la necesidad de empezar o ajustar un tratamiento con reductores de urato para disminuir el nivel de ácido úrico de su sangre.

La dosis recomendada para Ilaris en pacientes adultos con gota es 150 mg administrada como una única dosis durante un ataque de gota artrítica.

Si necesita otro tratamiento con Ilaris, y con la última dosis obtuvo alivio, debe esperar un mínimo de 12 semanas antes de una siguiente dosis.

### **Autoinyección de Ilaris o inyección de Ilaris a un paciente**

Si es un paciente con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (ESA o AIJS), o un cuidador de un paciente con una de estas enfermedades, puede administrar usted mismo las inyecciones de Ilaris después de recibir una formación adecuada en relación con la técnica de inyección.

- El paciente o cuidador y el médico decidirán quién pondrá las inyecciones de Ilaris.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo poner las inyecciones de Ilaris.
- No debe tratar de ponerse una inyección si no ha recibido la formación necesaria o no está seguro de cómo hacerlo.
- Ilaris 150 mg polvo para solución inyectable se suministra en un vial de un solo uso para uso individual.
- No reutilice la solución sobrante.

Para tener más información sobre cómo poner las inyecciones de Ilaris, consulte la sección «Instrucciones de uso» al final de este prospecto. Si tiene dudas, hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Duración del tratamiento con Ilaris**

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (ESA o AIJS):** debe continuar utilizando Ilaris durante el tiempo que su médico le aconseje.
- **Gota artrítica:** si tiene un ataque de gota artrítica, le administrarán una única dosis de Ilaris. Si experimenta un nuevo ataque, su médico puede considerar administrarle una nueva dosis de Ilaris pero no antes de las 12 semanas de haberle administrado la dosis previa.

### **Si usa más Ilaris del que debe**

Si se inyecta accidentalmente más Ilaris del de la dosis recomendada, no es probable que sea grave pero debe informar a su médico, farmacéutico o enfermero lo antes posible.

### **Si olvidó usar Ilaris**

Si tiene CAPS, TRAPS, HIDS/MKD o FMF o enfermedad de Still (ESA o AIJS) y ha olvidado inyectarse una dosis de Ilaris, la dosis siguiente debe inyectarse tan pronto como lo recuerde. Entonces hable con el médico para acordar cuándo debe inyectarse la dosis siguiente. A continuación, debe seguirse con la inyección a los intervalos recomendados como antes.

### **Si interrumpe el tratamiento con Ilaris**

La interrupción de su tratamiento con Ilaris puede causar un empeoramiento de su enfermedad. No interrumpa el tratamiento con Ilaris a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente, si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:**

- Fiebre que se prolongue más de 3 días o cualquier síntoma que pueda sugerir una infección grave. Esto incluye temblores, escalofríos, malestar general, pérdida de apetito, dolores en el cuerpo, por lo general relacionado con la aparición repentina de la enfermedad, dolor de garganta o úlceras en la boca, tos, flema, dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor de oído, dolor de cabeza prolongado y enrojecimiento, calor e hinchazón localizadas en la piel o inflamación del tejido conectivo (celulitis). Estos síntomas pueden deberse a una infección grave, una infección inusual (infección oportunista) o estar relacionada con niveles bajos de glóbulos blancos (denominado leucopenia y neutropenia). Si lo considera necesario su médico puede hacerle análisis de sangre de forma regular.
- Reacciones alérgicas con sarpullido y picor y posiblemente también urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareo, conciencia inusual del latido del corazón (palpitaciones) y tensión arterial baja.

**Otros efectos adversos de Ilaris incluyen:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones de cualquier clase. Estas pueden incluir:
  - Infecciones respiratorias tales como infección en el pecho, gripe, inflamación de garganta, secreción nasal, nariz taponada, estornudos, sensación de presión o dolor en las mejillas o en la frente con o sin fiebre (neumonía, bronquitis, síntomas gripales, sinusitis, rinitis, faringitis, tonsilitis (dolor de garganta), nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores).
  - Otras infecciones como infección de oído, infección de piel (celulitis), dolor de estómago y gastroenteritis y dolor y necesidad de orinar frecuentemente con o sin fiebre (infección del tracto urinario).
- Dolor abdominal superior.
- Dolor en articulaciones (artralgia).
- Descenso en los niveles de glóbulos blancos (leucopenia).
- Resultados anormales de la función renal (disminución del aclaramiento renal, proteinuria).
- Reacciones en el lugar de inyección (tales como enrojecimiento, hinchazón, calor y picor).

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Candida – infección vaginal por hongos (candidiasis vulvovaginal).
- Sentirse mareado, sensación que todo le da vueltas (mareo o vértigo).
- Dolor en la espalda o músculos.
- Sensación de debilidad o muy cansado (fatiga, astenia).
- Descenso en los niveles de glóbulos blancos los cuales ayudan a prevenir la infección (neutropenia).
- Niveles anómalos de triglicéridos en su sangre (trastorno del metabolismo lipídico).
- Resultados anómalos de la prueba de la función hepática (transaminasas aumentadas) o nivel elevado de bilirrubina en la sangre, con o sin amarilleamiento de la piel y ojos (hiperbilirrubinemia).

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Ardor (enfermedad de reflujo gastroesofágico).
- Descenso en los niveles de las células sanguíneas que ayudan a prevenir las hemorragias (plaquetas).

Informe inmediatamente a su médico o al médico de su hijo si nota alguno de estos síntomas.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Ilaris**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Después de mezclar el medicamento (reconstitución), se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, se debe conservar la solución en la nevera (2°C y 8°C) y utilizarla en las siguientes 24 horas.
- No utilice este medicamento si observa que la solución no es de transparente a opalescente o contiene partículas.
- Todo medicamento no utilizado se debe desechar después de inyectar la dosis.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Ilaris**

- El principio activo es canakinumab. Un vial de polvo contiene 150 mg de canakinumab. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 150 mg de canakinumab.
- Los demás componentes son: sacarosa, histidina, histidina hidrocloreuro monohidrato, polisorbato 80.

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- Ilaris se presenta en forma de polvo para solución inyectable (150 mg en un vial de vidrio de 6 ml).
- El polvo es blanco.
- Ilaris se encuentra disponible en cajas que contienen un vial o en cajas multienvase conteniendo 4 cajas intermedias, cada una de las cuales contiene un vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## Instrucciones de uso de Ilaris polvo para solución inyectable

Por favor, tenga en cuenta que la preparación de la inyección puede durar unos 30 minutos. Consulte asimismo la sección 3, «Autoinyección de Ilaris o inyección de Ilaris en un paciente».

Lea estas instrucciones por completo antes de empezar.

### Preparativos esenciales:

- Encuentre un sitio limpio en el que preparar y administrar la inyección.
- Lávese las manos con agua y jabón.
- Compruebe la fecha de caducidad del vial y de la jeringa. No los utilice después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Utilice siempre jeringas y agujas nuevas que estén en envases cerrados. Evite el contacto con las agujas y el tapón del vial.

### Reúna todos los elementos que precisa:

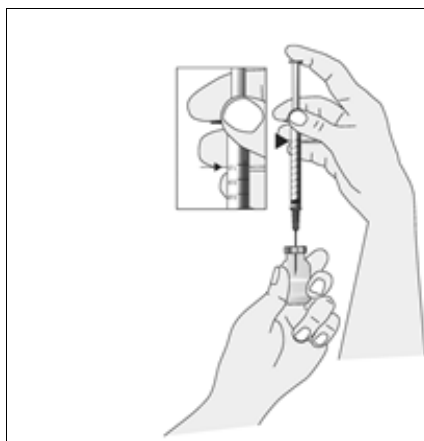
#### Incluidos en el envase

- un vial de Ilaris polvo para solución inyectable (mantener en la nevera).

#### No incluidos en el envase

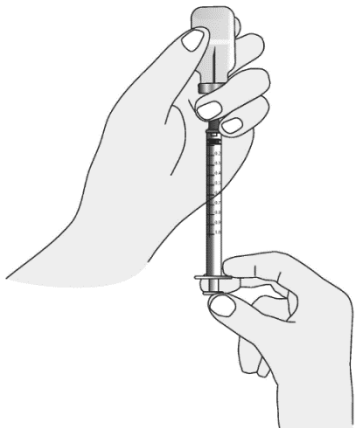

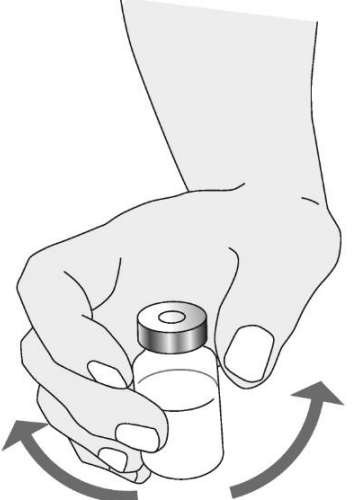
- un vial (o ampolla) de agua estéril para inyección («agua») (a temperatura ambiente)
- una jeringa de 1,0 ml
- una aguja de 18 G x 2 pulgadas (50 mm) para reconstituir el polvo («aguja para la transferencia»)
- una aguja de 27 G x 0,5 pulgadas (13 mm) para la inyección («aguja de inyección»)
- toallitas con alcohol
- algodón seco y limpio
- una tirita adhesiva
- un contenedor apropiado para depositar las agujas, jeringa y el vial utilizados (contenedor de material de desecho)


### Preparación de la mezcla de Ilaris



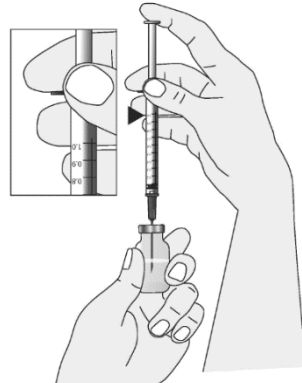
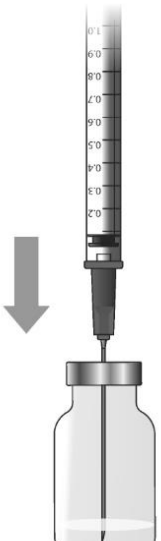
1. Sacar la cápsula de los viales de Ilaris y agua. No tocar los tapones de goma de los viales. Limpiar los tapones con una toallita con alcohol.
2. Abrir las bolsas que contienen la jeringa y la aguja para la transferencia (la aguja de 50 mm) y acoplar ésta a la jeringa.
3. Con cuidado, quitar el capuchón de la aguja para la transferencia. Tirar del émbolo hacia abajo hasta alcanzar la señal de 1,0 ml, llenando la jeringa con aire. Introducir la aguja en el vial del agua por el centro del tapón de goma.
4. Empujar lentamente el émbolo hacia abajo de tal modo que el aire pase al vial.

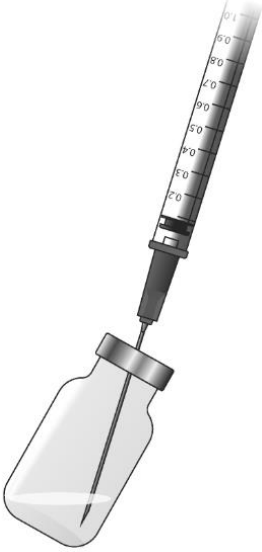


	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Girar el vial y jeringa al revés y situarlo a la altura de los ojos.</li> <li>6. Asegurar que el extremo de la aguja de transferencia está cubierto por el agua y tirar lentamente del émbolo hasta sobrepasar ligeramente la señal de 1,0 ml. Si se observan burbujas en la jeringa, éstas deben eliminarse de acuerdo con las instrucciones recibidas por su profesional sanitario o farmacéutico.</li> <li>7. Asegurar que la jeringa contiene 1,0 ml de agua; a continuación, retirar la aguja del vial. (Debe quedar agua en el vial.)</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. Insertar la aguja de transferencia por el centro del tapón del vial de polvo de Ilaris, teniendo cuidado de no tocar la aguja o el tapón. Inyectar lentamente el agua en el vial de polvo.</li> <li>9. Sacar con cuidado la aguja para la transferencia del vial y tapar la aguja con su capuchón tal y como le ha mostrado su profesional sanitario o farmacéutico.</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>10. Sin tocar el tapón, remover (no agitar) el vial lentamente con un ángulo de 45 grados durante aproximadamente 1 minuto. Dejar reposar durante 5 minutos.</li> </ol>



	<ol style="list-style-type: none"> <li>11. A continuación, girar suavemente el vial de arriba a abajo unas 10 veces, tomando precauciones para no tocar el tapón de goma del vial.</li> <li>12. Dejar reposar durante unos 15 minutos a temperatura ambiente para conseguir una solución de transparente a opalescente. No agitar. No utilizar si se observan partículas en la solución.</li> <li>13. Comprobar que toda la solución está en el fondo del vial. En caso de observar gotas en el tapón, dar ligeros golpes en las paredes del vial para eliminarlas. La solución debe ser de transparente a opalescente y no debe presentar partículas. La solución debe ser incolora o puede tener una ligera coloración amarillo-parduzco. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si la solución no se utiliza inmediatamente después de la mezcla, ésta debe conservarse en la nevera (2°C a 8°C) y usarse durante las próximas 24 horas.</li> </ul> </li> </ol>
---	--

### Preparación de la inyección


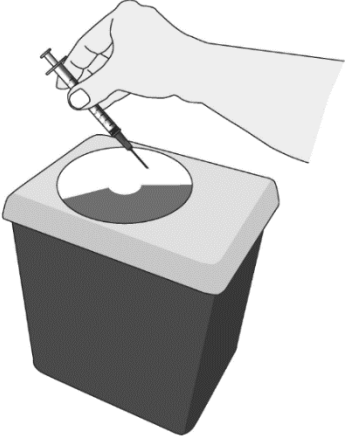
	<ol style="list-style-type: none"> <li>14. Limpiar el tapón de goma del vial que contiene la solución de Ilaris con una nueva toallita de algodón.</li> <li>15. Quitar el capuchón de la aguja para la transferencia. Tirar del émbolo de la jeringa hacia abajo hasta alcanzar la señal de 1,0 ml, llenando la jeringa con aire. Introducir la aguja de la jeringa en el vial de Ilaris en el centro del tapón de goma. La aguja no debe estar en el líquido en este momento. Lentamente, empujar el émbolo hacia abajo hasta que se inyecte todo el aire en el vial. No debe inyectarse aire en el líquido.</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>16. <b>No</b> debe girar la jeringa y el vial al revés, el vial debe estar en posición vertical. Introducir la aguja hasta el fondo del vial.</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>17. Inclinar el vial con el fin de garantizar que se pueda extraer una cantidad adecuada de solución del vial.</li> <li>18. NOTA: La cantidad necesaria depende de la dosis que deba administrarse. Su profesional sanitario le mostrará la cantidad que ha de inyectarse.</li> <li>19. Lentamente, tirar del émbolo hasta situarlo en la señal adecuada (cantidad a administrar), llenando la jeringa con la solución de Ilaris. Si aparecen burbujas de aire en la jeringa, eliminarlas de acuerdo con las instrucciones recibidas del profesional sanitario. Comprobar que en la jeringa se encuentra la cantidad de solución adecuada.</li> <li>20. Sacar la jeringa con la aguja del vial. (Puede quedar solución en el vial.) Tapar de nuevo la aguja tal y como le ha enseñado su profesional sanitario o farmacéutico. Separar la aguja de transferencia de la jeringa. Tirar la aguja de transferencia en el contenedor de instrumentos afilados.</li> <li>21. Abrir el envoltorio que protege la aguja para inyección y acoplar ésta a la jeringa. Dejar la jeringa a un lado.</li> </ol>
---	--

### Administración de la inyección

	<ol style="list-style-type: none"> <li>22. Elegir el área de inyección en la parte superior del muslo, abdomen, parte superior del brazo o glúteos. No debe elegirse una zona con erupción o lesión en la piel, o que presente un morado o hinchado. No inyectar en cicatrices ya que puede dar lugar a que no reciba todo su medicamento. No debe inyectarse en vena.</li> <li>23. Limpiar el lugar de inyección con una nueva toallita de algodón. Permitir que se seque. Destapar la aguja.</li> <li>24. Pellizcar y elevar suavemente la piel del área de inyección. Sostener la jeringa con un ángulo de 90 grados y de forma suave con un único movimiento, empujar la aguja hacia abajo para introducirla en la piel.</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>25. Mantener la aguja en la piel mientras se empuja lentamente el émbolo hasta que la jeringa esté vacía. Liberar la zona de inyección y extraer la aguja. Tirar la aguja y la jeringa en el contenedor de instrumentos afilados sin necesidad de protegerla de nuevo o separar la aguja.</li> </ol>

## Después de la inyección

	<p>26. No frotar la zona de inyección. Si hay sangrado, aplicar un algodón seco sobre el área y presionar suavemente durante 1 ó 2 minutos, o hasta que se detenga la hemorragia. A continuación, proteger con una tirita adhesiva.</p>
	<p>27. Depositar con cuidado las agujas y las jeringas en los contenedores provistos a tal efecto de acuerdo con las instrucciones dadas por el profesional sanitario o farmacéutico. Las jeringas y las agujas no deben reutilizarse.</p> <p>28. Eliminar los viales con agua y solución sobrante de Ilaris tal y como el profesional sanitario o farmacéutico le haya indicado. Todo producto no utilizado o de deshecho debe eliminarse de acuerdo con las normas locales.</p> <p>Mantener el contenedor de material de desecho fuera del alcance de los niños.</p> <p>Eliminarlo de acuerdo con las instrucciones recibidas del profesional sanitario o farmacéutico.</p>

## Prospecto: información para el usuario

### Ilaris 150 mg/ml solución inyectable canakinumab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Ilaris y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ilaris
3. Cómo usar Ilaris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ilaris
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Ilaris y para qué se utiliza

##### Qué es Ilaris

Ilaris contiene el principio activo canakinumab, un anticuerpo monoclonal que pertenece al grupo de los medicamentos denominados inhibidores de interleucinas. En el organismo bloquea la actividad de una sustancia llamada interleucina-1 beta (IL-1 beta), que se encuentra a niveles elevados en las enfermedades inflamatorias.

##### Para qué se utiliza Ilaris

Ilaris se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Síndromes de fiebre periódica:
  - Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS\*),
  - Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS\*),
  - Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS\*)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD\*),
  - Fiebre Mediterránea familiar (FMF).
- Enfermedad de Still incluyendo la enfermedad de Still del adulto (ESA) y la artritis ideopática juvenil sistémica (AIJS)
- Gota artrítica

(\*) por sus siglas en inglés

A continuación se incluye más información sobre estas enfermedades.

### Síndromes de fiebre periódica

Ilaris se utiliza en adultos y niños a partir de 2 años para tratar las siguientes enfermedades:

- Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) – es un grupo de enfermedades autoinflamatorias, que incluye:
  - Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
  - Enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID), también conocida como síndrome infantil neurológico, cutáneo y articular crónico (CINCA),
  - Manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) / urticaria familiar fría (FCU) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de la piel de tipo urticaria inducido por el frío.
- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
- Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD)
- Fiebre Mediterránea familiar (FMF): Ilaris se utiliza para tratar la FMF. Ilaris se puede utilizar junto con colchicina, si es apropiado.

En pacientes con síndromes de fiebre periódica (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF), el organismo produce demasiada IL-1 beta. Esto puede causar fiebre, dolor de cabeza, fatiga, erupción cutánea o dolores en las articulaciones y músculos. Mediante el bloqueo de la actividad de IL-1 beta, Ilaris puede mejorar estos síntomas.

### Enfermedad de Still

Ilaris se utiliza en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad para el tratamiento de la enfermedad de Still activa incluyendo la enfermedad de Still del adulto (ESA) y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) cuando los otros tratamientos no hayan funcionado bien. Ilaris puede utilizarse sólo o en combinación con metotrexato.

La enfermedad de Still que incluye AIJS y ESA es una enfermedad inflamatoria que puede provocar dolor, hinchazón e inflamación de una o más articulaciones, así como sarpullido y fiebre. La proteína pro-inflamatoria IL-1beta juega un importante papel en la inflamación de la enfermedad de Still. Ilaris puede mejorar los signos y síntomas de la enfermedad de Still bloqueando la actividad de IL-1beta.

### Gota artrítica

Ilaris se utiliza en adultos para tratar los síntomas de ataques frecuentes de gota artrítica si otros tratamientos no han funcionado suficientemente bien.

La gota artrítica está causada por la formación de cristales de urato. Estos cristales de urato causan una producción excesiva de IL-1 beta, que a su vez pueden provocar un repentino dolor grave, enrojecimiento, calor, e hinchazón de las articulaciones (conocido como ataque de gota). Mediante el bloqueo de IL-1 beta, Ilaris puede conseguir mejorar estos síntomas.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ilaris

### No use Ilaris

- si es alérgico al canakinumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene, o sospecha que tiene, una infección grave y activa.

### Advertencias y precauciones

**Consulte a su médico antes de empezar a usar Ilaris**, si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- si padece alguna infección en la actualidad o si ha tenido infecciones repetidas o sufre alguna enfermedad tal como nivel bajo de glóbulos blancos que le hace más vulnerable a tener infecciones.
- si tiene o alguna vez ha tenido tuberculosis o contacto directo con una persona con una infección activa de tuberculosis. Su médico puede comprobar si tiene tuberculosis utilizando una prueba específica.
- si tiene signos de un trastorno del hígado tales como coloración amarilla en la piel y los ojos, náuseas, pérdida del apetito, color oscuro en la orina y heces blanquecinas.
- si tiene que ponerse alguna vacuna. Se recomienda evitar ser vacunado con un tipo de vacuna (también conocida como vacuna atenuada) mientras está usando Ilaris (ver también «Uso de Ilaris con otros medicamentos»).

### Consulte a su médico inmediatamente

- si alguna vez ha presentado una erupción generalizada atípica o descamación cutánea después de tomar Ilaris.  
Rara vez se ha notificado una reacción cutánea grave, DRESS (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos), asociada al tratamiento con Ilaris, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs). Solicite atención médica de inmediato si observa una erupción generalizada atípica, que puede aparecer junto con fiebre alta y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

### Enfermedad de Still

- Los pacientes con enfermedad de Still pueden desarrollar una enfermedad llamada síndrome de activación macrófaga (SAM) que puede causar la muerte. Su médico le hará un seguimiento de los posibles factores desencadenantes de SAM, que incluyen infecciones y re-activación de la enfermedad de Still (empeoramiento).

### Niños y adolescentes

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y AIJS:** Ilaris puede utilizarse en niños a partir de 2 años de edad.
- **Gota artrítica:** Ilaris no está recomendado para niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

### Otros medicamentos e Ilaris

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Vacunas atenuadas: Se recomienda evitar ser vacunado con un tipo de vacuna conocida como vacuna atenuada mientras está en tratamiento con Ilaris. Puede que su médico necesite comprobar su historial de vacunaciones y darle aquellas vacunas que no ha recibido antes de iniciar el tratamiento con Ilaris. Si es necesario que le administren una vacuna atenuada después de iniciar el tratamiento con Ilaris, coméntelo con su médico. Una vacuna atenuada debe administrarse normalmente 3 meses después de su última inyección de Ilaris y 3 meses antes de la siguiente.
- Medicamentos conocidos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), tales como etanercept, adalimumab o infliximab. Éstos se utilizan principalmente en enfermedades reumáticas y autoinmunes. No deben utilizarse con Ilaris porque puede aumentar el riesgo de infecciones.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Debe evitar quedar embarazada y se recomienda utilizar medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté tomando Ilaris y durante al menos tres meses después de la última administración. Es importante que informe a su médico si está embarazada, si puede estar embarazada o si está planeando tener un bebé. Su médico le informará acerca del riesgo potencial de utilizar Ilaris durante el embarazo.
- Si recibe canakinumab mientras está embarazada, es importante que informe al pediatra o enfermero antes de que le administren alguna vacuna a su bebé. Su bebé no debe recibir vacunas vivas hasta al menos 16 semanas después de que usted haya recibido su última dosis de canakinumab antes del parto.
- Se desconoce si Ilaris pasa a la leche materna. Su médico le informará acerca de los riesgos potenciales de utilizar Ilaris antes de dar el pecho.

### **Conducción y uso de máquinas**

El tratamiento con Ilaris puede producirle una sensación de que todo da vueltas (mareo o vértigo) o cansancio intenso (astenia). Esto puede afectar a la capacidad de conducir o usar herramientas o máquinas. Si nota la sensación de que todo le da vueltas o se siente cansado, no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta de nuevo bien.

## **3. Cómo usar Ilaris**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Mantenga a su médico informado de su enfermedad y de cualquier síntoma antes de utilizar o que se le administre Ilaris (ver sección 2). Su médico puede decidir postponer o interrumpir su tratamiento, solo cuando sea necesario.

Ilaris debe utilizarse por vía subcutánea. Esto significa que se inyecta con una aguja corta dentro del tejido adiposo por debajo de la piel.

Si tiene gota artrítica, un médico con formación especializada supervisará su tratamiento. Ilaris solo debe ser inyectado por un profesional sanitario.

Si tiene CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (ESA o AIJS), puede inyectarse usted mismo con Ilaris después de recibir una formación adecuada, o puede inyectársela un cuidador.

### **Cuánto Ilaris debe utilizar**

#### Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)

La dosis inicial recomendada de Ilaris es:

- *Adultos y niños de 4 años o más*
  - 150 mg para pacientes que pesan más de 40 kg
  - 2 mg/kg para pacientes que pesan entre 15 kg y 40 kg
  - 4 mg/kg para pacientes que pesan entre 7,5 kg y menos de 15 kg
- *Niños de 2 o 3 años*
  - 4 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea de 7,5 kg o más



Ilaris se inyecta cada 8 semanas como una inyección única.

- Si no responde lo suficiente al tratamiento a los 7 días, su médico puede darle otra dosis de 150 mg ó 2 mg/kg.
- Si responde lo suficiente a la segunda dosis, su tratamiento continuará con 300 mg o 4 mg/kg cada 8 semanas.
- Si no responde lo suficiente a la segunda dosis, se puede administrar una tercera dosis de Ilaris a 300 mg o 4 mg/kg.
- Si responde lo suficiente a la tercera dosis, su tratamiento continuará con 600 mg o 8 mg/kg cada 8 semanas.

En niños que han iniciado con una dosis inicial de 4 mg/kg y que no han respondido lo suficiente después de 7 días, el médico puede darle una segunda dosis de 4 mg/kg. Si el niño responde lo suficiente a ésta, se puede continuar el tratamiento con una dosis de 8 mg/kg cada 8 semanas.

#### Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD) y fiebre Mediterránea familiar (FMF)

La dosis inicial recomendada de Ilaris es:

- *Adultos y niños de 2 años o más*
  - 150 mg para pacientes que pesan más de 40 kg
  - 2 mg/kg para pacientes que pesan entre 7,5 kg y menos de 40 kg

Ilaris se inyecta cada 4 semanas como una inyección única.

- Si no responde lo suficiente al tratamiento a los 7 días, su médico puede darle otra dosis de 150 mg ó 2 mg/kg.
- Si responde lo suficiente a ésta, su tratamiento continuará con 300 mg o 4 mg/kg cada 4 semanas.

#### Enfermedad de Still (AIJS y ESA)

La dosis recomendada de Ilaris para pacientes con enfermedad de Still cuyo peso corporal sea de 7,5 kg o más es de 4 mg/kg (hasta un máximo de 300 mg). Ilaris se inyecta cada 4 semanas como una dosis única.

#### Gota artrítica

Su médico comentará con usted la necesidad de empezar o ajustar un tratamiento con reductores de urato para disminuir el nivel de ácido úrico de su sangre.

La dosis recomendada para Ilaris en pacientes adultos con gota es 150 mg administrada como una única dosis durante un ataque de gota artrítica.

Si necesita otro tratamiento con Ilaris, y con la última dosis obtuvo alivio, debe esperar un mínimo de 12 semanas antes de una siguiente dosis.

#### **Autoinyección de Ilaris o inyección de Ilaris a un paciente**

Si es un paciente con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (ESA o AIJS), o un cuidador de un paciente con una de estas enfermedades, puede administrar usted mismo las inyecciones de Ilaris después de recibir una formación adecuada en relación con la técnica de inyección.

- El paciente o cuidador y el médico decidirán quién pondrá las inyecciones de Ilaris.
- Su médico o enfermero le enseñarán cómo poner las inyecciones de Ilaris.
- No debe tratar de ponerse una inyección si no ha recibido la formación necesaria o no está seguro de cómo hacerlo.
- Ilaris 150 mg/ml solución inyectable se suministra en un vial de un solo uso para uso individual.
- No reutilice la solución sobrante.

Para tener más información sobre cómo poner las inyecciones de Ilaris, consulte la sección «Instrucciones de uso» al final de este prospecto. Si tiene dudas, hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Duración del tratamiento con Ilaris**

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o enfermedad de Still (ESA o AIJS):** debe continuar utilizando Ilaris durante el tiempo que su médico le aconseje.
- **Gota artrítica:** si tiene un ataque de gota artrítica, le administrarán una única dosis de Ilaris. Si experimenta un nuevo ataque, su médico puede considerar administrarle una nueva dosis de Ilaris pero no antes de las 12 semanas de haberle administrado la dosis previa.

#### **Si usa más Ilaris del que debe**

Si se inyecta accidentalmente más Ilaris del de la dosis recomendada, no es probable que sea grave pero debe informar a su médico, farmacéutico o enfermero lo antes posible.

#### **Si olvidó usar Ilaris**

Si tiene CAPS, TRAPS, HIDS/MKD o FMF o enfermedad de Still (ESA o AIJS) y ha olvidado inyectarse una dosis de Ilaris, la dosis siguiente debe inyectarse tan pronto como lo recuerde. Entonces hable con el médico para acordar cuándo debe inyectarse la dosis siguiente. A continuación, debe seguirse con la inyección a los intervalos recomendados como antes.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Ilaris**

La interrupción de su tratamiento con Ilaris puede causar un empeoramiento de su enfermedad. No interrumpa el tratamiento con Ilaris a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente, si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:**

- Fiebre que se prolongue más de 3 días o cualquier síntoma que pueda sugerir una infección grave. Esto incluye temblores, escalofríos, malestar general, pérdida de apetito, dolores en el cuerpo, por lo general relacionado con la aparición repentina de la enfermedad, dolor de garganta o úlceras en la boca, tos, flema, dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor de oído, dolor de cabeza prolongado y enrojecimiento, calor e hinchazón localizadas en la piel o inflamación del tejido conectivo (celulitis). Estos síntomas pueden deberse a una infección grave, una infección inusual (infección oportunista) o estar relacionada con niveles bajos de glóbulos blancos (denominado leucopenia y neutropenia). Si lo considera necesario su médico puede hacerle análisis de sangre de forma regular.
- Reacciones alérgicas con sarpullido y picor y posiblemente también urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareo, conciencia inusual del latido del corazón (palpitaciones) y tensión arterial baja.

**Otros efectos adversos de Ilaris incluyen:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones de cualquier clase. Estas pueden incluir:
  - Infecciones respiratorias tales como infección en el pecho, gripe, inflamación de garganta, secreción nasal, nariz taponada, estornudos, sensación de presión o dolor en las mejillas o en la frente con o sin fiebre (neumonía, bronquitis, síntomas gripales, sinusitis, rinitis, faringitis, tonsilitis (dolor de garganta), nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores).
  - Otras infecciones como infección de oído, infección de piel (celulitis), dolor de estómago y gastroenteritis y dolor y necesidad de orinar frecuentemente con o sin fiebre (infección del tracto urinario).
- Dolor abdominal superior.
- Dolor en articulaciones (artralgia).
- Descenso en los niveles de glóbulos blancos (leucopenia).
- Resultados anormales de la función renal (disminución del aclaramiento renal, proteinuria).
- Reacciones en el lugar de inyección (tales como enrojecimiento, hinchazón, calor y picor).

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Candida – infección vaginal por hongos (candidiasis vulvovaginal).
- Sentirse mareado, sensación que todo le da vueltas (mareo o vértigo).
- Dolor en la espalda o músculos.
- Sensación de debilidad o muy cansado (fatiga, astenia).
- Descenso en los niveles de glóbulos blancos los cuales ayudan a prevenir la infección (neutropenia).
- Niveles anómalos de triglicéridos en su sangre (trastorno del metabolismo lipídico).
- Resultados anómalos de la prueba de la función hepática (transaminasas aumentadas) o nivel elevado de bilirrubina en la sangre, con o sin amarilleamiento de la piel y ojos (hiperbilirrubinemia).

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Ardor (enfermedad de reflujo gastroesofágico).
- Descenso en los niveles de las células sanguíneas que ayudan a prevenir las hemorragias (plaquetas).

Informe inmediatamente a su médico o al médico de su hijo si nota alguno de estos síntomas.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Ilaris**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
- Mantener el vial en el estuche para protegerlo de la luz.
- La solución debe utilizarse inmediatamente después de la primera perforación del tapón del vial para preparar la inyección.
- No utilice este medicamento si nota que la solución no es de transparente a opalescente o contiene partículas.
- Todo medicamento no utilizado se debe desechar después de inyectar la dosis.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Ilaris**

- El principio activo es canakinumab. Un vial contiene 150 mg de canakinumab en 1 ml de solución.
- Los demás componentes son manitol, histidina, histidina hidrocloreuro monohidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- Ilaris se presenta en forma de solución inyectable dentro de un vial de vidrio de 2 ml.
- La solución es un líquido de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarillo pardusco. No la utilice si el líquido contiene partículas fácilmente visibles, está turbio o se aprecia un color marrón.
- Ilaris se encuentra disponible en cajas que contienen un vial.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## Instrucciones de uso de Ilaris solución inyectable

Lea estas instrucciones por completo antes de inyectar.

- Es importante que no intente inyectársela usted mismo hasta que no haya sido instruido por su profesional sanitario.
- Consulte asimismo la sección 3, «Autoinyección de Ilaris o inyección de Ilaris en un paciente».

### Preparativos esenciales:

- Encuentre un sitio limpio en el que preparar y administrarse usted mismo la inyección.
- Lávese las manos con agua y jabón, posteriormente séquelas con una toalla limpia.
- Después de retirar el vial de la nevera, compruebe la fecha de caducidad del vial. No los utilice después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Deje el vial sin abrir durante 10 minutos para llevar el contenido a temperatura ambiente. No intente calentar el vial. Deje que se atempere por sí mismo.
- Utilice siempre jeringas y agujas nuevas que estén en envases cerrados. No toque las agujas o el tapón del vial.

### Reúna todos los elementos que precisa:

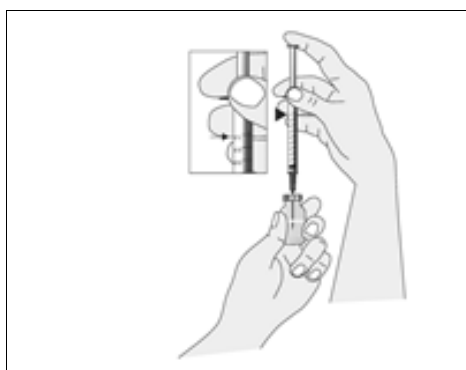
#### Incluidos en el envase

- un vial de Ilaris solución inyectable (mantener en la nevera).

#### No incluidos en el envase

- una jeringa de 1,0 ml
- una aguja (como la de 18 G o 21 G x 2 pulgadas o similar, según disponibilidad en el mercado) para extraer la solución del vial (“aguja de extracción”).
- una aguja de 27 G x 0,5 pulgadas (o similar, según disponibilidad en el mercado) para la inyección («aguja de inyección»)
- toallitas con alcohol
- algodón seco y limpio
- una tirita adhesiva
- un contenedor apropiado para depositar las agujas, jeringa y el vial utilizados (contenedor de material de desecho)

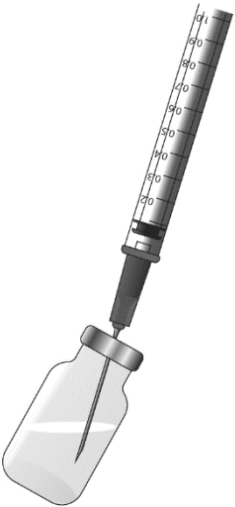
## Preparación de la inyección





1. Retirar la cápsula protectora del vial de Ilaris. No tocar el tapón del vial. Limpiar el tapón de goma del vial con una toallita de algodón.

Abrir los envoltorios que contienen la jeringa y la aguja de extracción.

- Colocar la aguja de extracción en la jeringa.
- Retirar el capuchón de la aguja de extracción.
- Empujar la aguja de extracción en el vial de Ilaris a través del centro del tapón de goma.



	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Inclinar el vial con el fin de garantizar que se pueda extraer una cantidad adecuada de solución del vial. NOTA: La cantidad necesaria depende de la dosis que deba administrarse. Su profesional sanitario le mostrará la cantidad que ha de inyectarse.</li> <li>3. Lentamente, tirar del émbolo hasta situarlo en la señal adecuada (cantidad a administrar según las instrucciones del profesional sanitario), llenando la jeringa con la solución de Ilaris. Si aparecen burbujas de aire en la jeringa, eliminarlas de acuerdo con las instrucciones recibidas del profesional sanitario. Comprobar que en la jeringa se encuentra la cantidad de solución adecuada.</li> <li>4. Sacar la jeringa con la aguja de extracción del vial. (Puede quedar solución en el vial). Tapar de nuevo la aguja de extracción tal y como le ha enseñado su profesional sanitario o farmacéutico. Separar la aguja de extracción de la jeringa y tirarla al contenedor de instrumentos afilados.</li> <li>5. Abrir el envoltorio que protege la aguja para inyección y acoplar ésta a la jeringa. Proceder inmediatamente a la administración de la inyección.</li> </ol>
---	---

### Administración de la inyección

	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. Elegir el área de inyección en la parte superior del muslo, abdomen, parte superior del brazo o glúteos. No debe elegirse una zona con erupción o lesión en la piel, o que presente un morado o hinchado. No inyectar en cicatrices ya que puede dar lugar a que no reciba todo su medicamento. No debe inyectarse en vena.</li> <li>7. Limpiar el lugar de inyección con una nueva toallita de algodón. Permitir que se seque. Destapar la aguja.</li> <li>8. Pellizcar y elevar suavemente la piel del área de inyección. Sostener la jeringa con un ángulo de 90 grados y de forma suave con un único movimiento, empujar la aguja hacia abajo para introducirla en la piel.</li> </ol>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>9. Mantener la aguja en la piel mientras se empuja lentamente el émbolo hasta que la jeringa esté vacía. Liberar la zona de inyección y extraer la aguja. Tirar la aguja y la jeringa en el contenedor de instrumentos afilados sin necesidad de protegerla de nuevo o separar la aguja.</li> </ol>



## Después de la inyección

	<p>10. No frotar la zona de inyección. Si hay sangrado, aplicar un algodón seco sobre el área y presionar suavemente durante 1 ó 2 minutos, o hasta que se detenga la hemorragia. A continuación, proteger con una tirita adhesiva.</p>
	<p>11. Depositar con cuidado las agujas y las jeringas en los contenedores provistos a tal efecto de acuerdo con las instrucciones dadas por el profesional sanitario o farmacéutico. Las jeringas y las agujas no deben reutilizarse.</p> <p>12. Eliminar los viales con solución sobrante de Ilaris tal y como el profesional sanitario o farmacéutico le haya indicado. Todo producto no utilizado o de deshecho debe eliminarse de acuerdo con las normas locales. No reutilizar nunca la solución sobrante.</p> <p>Mantener el contenedor de material de desecho fuera del alcance de los niños.</p> <p>Eliminarlo de acuerdo con las instrucciones recibidas del profesional sanitario o farmacéutico.</p>