

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilaris® 150 mg/ml Injektionslösung
Ilaris® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ilaris 150 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Canakinumab in 1 ml.

Ilaris 150 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 150 mg Canakinumab in 1 ml.

Canakinumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Myelomzellen Sp2/0 produzierter, humaner monoklonaler Antikörper.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die Injektionslösung enthält 0,4 mg/ml Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).
Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen (SensReady Pen).

Die Lösung ist klar bis opaleszierend und farblos bis leicht bräunlich-gelb mit einem pH-Wert von ungefähr 6,5 und einer Osmolalität von 350 bis 450 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Periodische Fiebersyndrome

Ilaris wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren für die Behandlung der folgenden autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndrome angewendet:

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome

Ilaris wird für die Behandlung von Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) angewendet, darunter:

- Muckle-Wells-Syndrom (MWS),
- Multisystemische entzündliche Erkrankung mit Beginn im Neugeborenenalter (neonatal-onset multisystem inflammatory disease; NOMID)/Chronisches infantiles neuro-dermo-artikuläres Syndrom (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome; CINCA),
- Schwere Formen des familiären autoinflammatorischen Kältesyndroms (familial cold autoinflammatory syndrome; FCAS)/Familiäre Kälteurtikaria (familial cold urticaria; FCU) mit Anzeichen und Symptomen, die über einen kalteinduzierten urtikariellen Hautausschlag hinausgehen.

Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

Ilaris wird für die Behandlung des Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-)Rezeptor-assoziierten periodischen Syndroms (TRAPS) angewendet.

Hyperimmunoglobulin-D-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinase-Defizienz (MKD)

Ilaris wird für die Behandlung des Hyperimmunoglobulin-D-Syndroms (HIDS)/der Mevalonatkinase-Defizienz (MKD) angewendet.

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Ilaris wird für die Behandlung des familiären Mittelmeerfiebers (FMF) angewendet. Es wird empfohlen, Ilaris gegebenenfalls in Kombination mit Colchicin zu verabreichen.

Ilaris wird auch angewendet zur Behandlung von:

Still-Syndrom

Ilaris wird für die Behandlung des aktiven Still-Syndroms einschließlich des adulten Still-Syndroms (adult-onset Still's disease; AOSD) und der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, die auf bisherige Therapien mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und systemischen Kortikosteroiden nur unzureichend angesprochen haben. Ilaris kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

Gichtarthritis

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF und Still-Syndrom ist die Behandlung von einem spezialisierten, in der Diagnose und Behandlung der relevanten Indikation erfahrenen Arzt einzuleiten und zu überwachen.

Bei Gichtarthritis ist es erforderlich, dass der Arzt in der Anwendung von Biologika erfahren ist und Ilaris ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen.

Dosierung

CAPS: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis von Canakinumab bei CAPS-Patienten beträgt:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 4 Jahre:

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

Kinder von 2 bis < 4 Jahren:

- 4 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von $\geq 7,5$ kg

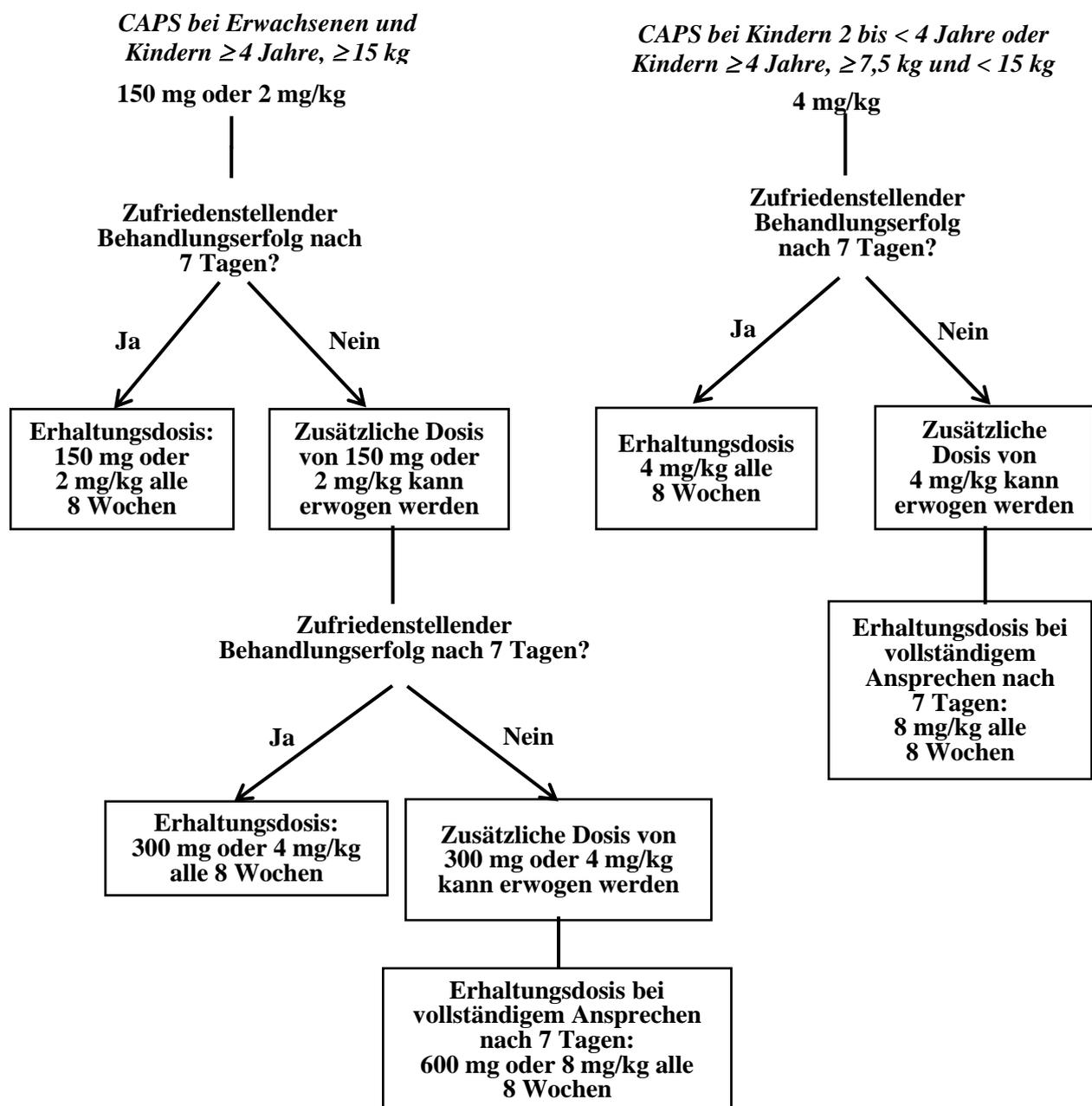
Diese Dosis wird alle acht Wochen als Einzeldosis in Form einer subkutanen Injektion verabreicht.

Bei Patienten mit einer Anfangsdosis von 150 mg oder 2 mg/kg: Wenn 7 Tage nach Behandlungsbeginn noch kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen (vollständiger Rückgang des Hautausschlags und anderer allgemeiner Entzündungssymptome) erzielt wurde, kann eine zweite Gabe von 150 mg bzw. 2 mg/kg Canakinumab in Erwägung gezogen werden. Wurde anschließend ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung erreicht, ist es erforderlich, dass das intensivierte

Dosierungsregime von 300 mg oder 4 mg/kg alle 8 Wochen beibehalten wird. Wenn ein zufriedenstellender Behandlungserfolg nicht innerhalb von 7 Tagen nach dieser erhöhten Dosis erzielt wurde, kann eine dritte Gabe von Canakinumab 300 mg oder 4 mg/kg erwogen werden. Wenn anschließend ein vollständiges Ansprechen auf diese Behandlung erreicht wird, ist auf Basis der individuellen klinischen Einschätzung in Betracht zu ziehen, ob das intensivierte Dosierungsregime von 600 mg oder 8 mg/kg alle 8 Wochen aufrechterhalten wird.

Wenn bei Patienten mit einer Anfangsdosis von 4 mg/kg kein zufriedenstellender Behandlungserfolg innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn erzielt wird, kann eine zweite Gabe von Canakinumab 4 mg/kg erwogen werden. Wenn anschließend ein vollständiges Ansprechen auf diese Behandlung erreicht wird, ist auf Basis der individuellen klinischen Einschätzung in Betracht zu ziehen, ob das intensivierte Dosierungsregime von 8 mg/kg alle 8 Wochen aufrechterhalten wird.

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



TRAPS, HIDS/MKD und FMF: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren

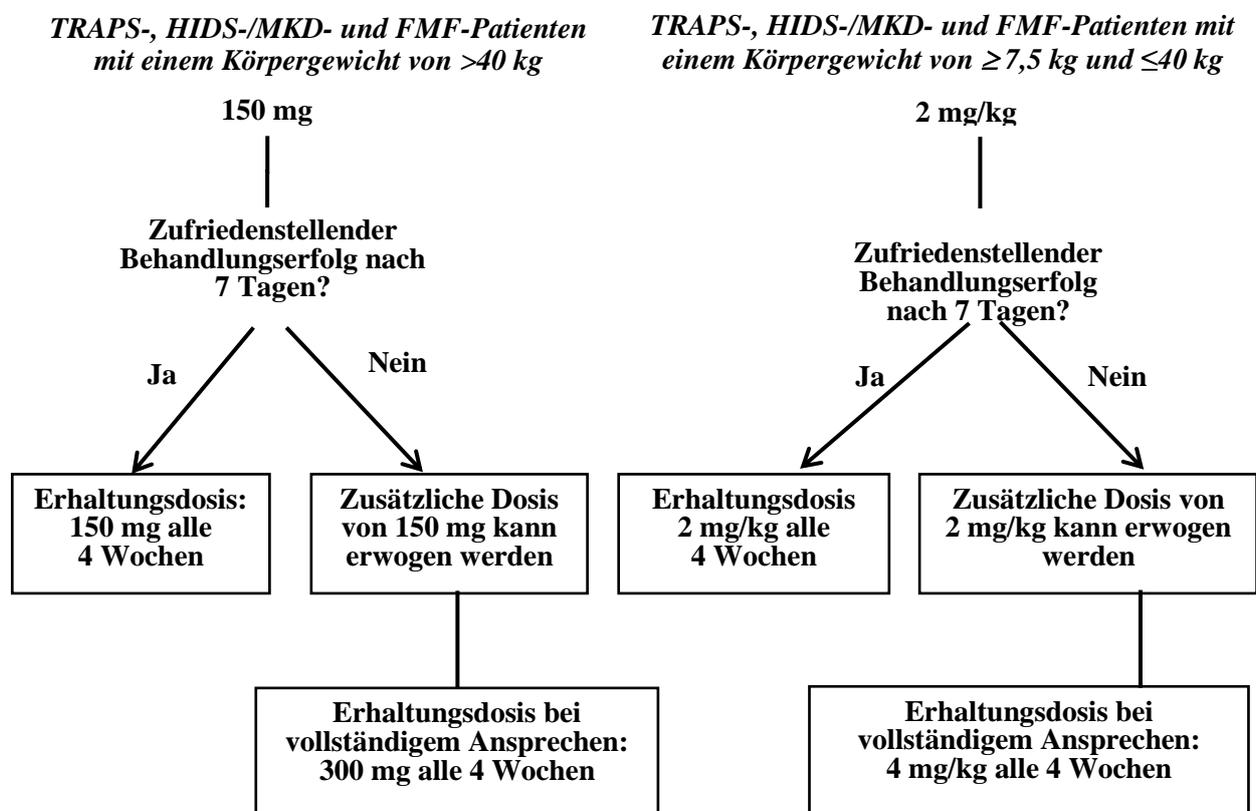
Die empfohlene Anfangsdosis von Canakinumab bei TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten beträgt:

- 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg
- 2 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von $\geq 7,5$ kg und ≤ 40 kg

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

Wenn 7 Tage nach Behandlungsbeginn noch kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen erzielt wurde, kann eine zweite Gabe von 150 mg bzw. 2 mg/kg Canakinumab in Erwägung gezogen werden. Wurde anschließend ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung erreicht, ist es erforderlich, das intensivierte Dosierungsregime von 300 mg (oder 4 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg) alle 4 Wochen beizubehalten.

Bei Patienten ohne eine klinische Besserung wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt eine Fortsetzung der Behandlung mit Canakinumab überprüft.



Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Die empfohlene Dosis von Canakinumab für Patienten mit Still-Syndrom mit einem Körpergewicht $\geq 7,5$ kg ist 4 mg/kg (bis zum Maximum von 300 mg), verabreicht alle vier Wochen via subkutaner Injektion. Bei Patienten ohne eine klinische Besserung wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt eine Fortsetzung der Behandlung mit Canakinumab überprüft.

Gichtarthritis

Zur Behandlung der Hyperurikämie ist es erforderlich, eine entsprechende harnsäuresenkende Therapie (urate lowering therapy; ULT) einzuleiten oder zu optimieren. Canakinumab ist als erforderliche Bedarfstherapie zur Behandlung von Gichtanfällen einzusetzen.

Bei Erwachsenen mit Gichtarthritis beträgt die empfohlene Dosis von Canakinumab 150 mg und wird während eines Anfalls als Einzeldosis subkutan verabreicht. Zur Erzielung der bestmöglichen

Wirkung wird die Verabreichung von Canakinumab so rasch wie möglich nach Beginn eines Gichtanfalls empfohlen.

Es wird empfohlen, Patienten, die nicht auf die initiale Behandlung ansprechen, nicht erneut mit Canakinumab zu behandeln. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen und eine wiederholte Behandlung benötigen, ist es erforderlich, dass der zeitliche Abstand bis zur erneuten Verabreichung von Canakinumab mindestens 12 Wochen beträgt (siehe Abschnitt 5.2).

Ausgelassene Dosen

Wurde eine Injektion bei Patienten mit CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF oder Still-Syndrom (AOSD oder SJIA) ausgelassen, ist diese so bald wie möglich nachzuholen und nicht bis zur nächsten vorgesehenen Gabe zu warten. Die nachfolgenden Dosen sind in den empfohlenen Zeitintervallen zu verabreichen.

Besondere Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD und FMF

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Canakinumab bei CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

SJIA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Canakinumab bei SJIA-Patienten unter 2 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gichtarthritis

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

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Canakinumab wurde bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings ist die klinische Erfahrung in dieser Patientengruppe begrenzt.

Patientenkarte

Alle Ärzte, die Ilaris verschreiben, sollen mit der Fachinformation vertraut sein und die Patienten/Betreuungspersonen über die Patientenkarte informieren, in der erläutert wird, was zu tun ist, wenn sie jegliches Symptom einer Infektion oder eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) bemerken sollten oder im Falle einer Impfung vor der Behandlung. Der Arzt wird die Patientenkarte jedem Patienten/jeder Betreuungsperson aushändigen.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Die folgenden Injektionsstellen sind geeignet: Oberschenkel, Bauch, Oberarm oder Gesäß. Um Schmerzen an der Einstichstelle zu vermeiden, wird empfohlen, für jede Injektion des Produkts eine unterschiedliche Injektionsstelle zu wählen. Geschädigte Haut oder Areale, die verletzt sind oder einen Ausschlag aufweisen, müssen vermieden werden. Eine Injektion in Narbengewebe muss vermieden werden, da es zu einer unzureichenden Canakinumab-Exposition kommen könnte.

Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche ist zum einmaligen Gebrauch bei einem Patienten für eine Dosis bestimmt.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF und Still-Syndrom (AOSD und SJIA)

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

Hinweise zur Verabreichung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Fertigpen

Der Pen darf nicht geschüttelt werden.

Jeder Fertigpen ist zum einmaligen Gebrauch bei einem Patienten für eine Dosis bestimmt.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF und Still-Syndrom (AOSD und SJIA)

Nach einer sorgfältigen Einweisung in die korrekte Injektionstechnik können sich erwachsene und jugendliche Patienten, die 12 Jahre oder älter sind und über 40 kg wiegen, selbst oder ihre Betreuungspersonen Canakinumab verabreichen, sofern der Arzt dies für angebracht hält und falls erforderlich eine medizinische Nachsorge erfolgt. Jugendliche Patienten könnten die Aufsicht durch eine erwachsene Betreuungsperson benötigen, um die Selbstinjektion vorzunehmen (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

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

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Canakinumab ist mit einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Infektionen verbunden. Patienten müssen während und nach der Behandlung mit Canakinumab sorgfältig hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Infektionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Es ist erforderlich, dass Ärzte Canakinumab bei Patienten mit Infektionen, wiederkehrenden Infektionen in der Anamnese oder Grunderkrankungen, die für Infektionen prädisponieren, vorsichtig anwenden.

Behandlung von CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF und Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Während einer aktiven behandlungsbedürftigen Infektion darf die Behandlung mit Canakinumab nicht eingeleitet oder fortgeführt werden.

Behandlung der Gichtarthritis

Canakinumab darf nicht während einer aktiven Infektion verabreicht werden.

Canakinumab sollte nicht gleichzeitig mit Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)-Inhibitoren angewendet werden, da sich dadurch das Risiko für schwerwiegende Infektionen erhöhen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

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

Tuberkulose-Screening

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

Es ist nicht bekannt, ob die Verwendung von Interleukin-1(IL-1)-Inhibitoren, wie Canakinumab, das Risiko der Reaktivierung von Tuberkulose erhöht. Vor Beginn der Therapie müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch latente Tuberkulose-Infektionen untersucht werden. Insbesondere bei erwachsenen Patienten wird empfohlen, dass diese Untersuchung eine detaillierte Anamnese beinhaltet. Es wird empfohlen, angemessene Screening-Tests (z. B. Tuberkulin-Hauttest, Interferon-Gamma-Release-Test oder Röntgen der Brust) bei allen Patienten durchzuführen (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose während und nach der Behandlung mit Canakinumab überwacht werden. Alle Patienten sind anzuweisen, medizinischen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome von Tuberkulose (z. B. anhaltender Husten, Gewichtsverlust, subfebrile Temperatur) während der Canakinumab-Therapie auftreten. Falls es zu einer Umwandlung des PPD-Testergebnisses von negativ zu positiv kommt, können andere Verfahren für einen Test auf Tuberkulose in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Hochrisikopatienten.

Neutropenie und Leukopenie

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

Maligne Erkrankungen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen unter Canakinumab-Therapie wurden berichtet. Die Mehrheit dieser Fälle war leicht in ihrer Ausprägung. Während der klinischen Entwicklung von Canakinumab bei mehr als 2 600 Patienten wurde über keine anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Reaktionen, die auf die Behandlung mit Canakinumab zurückzuführen sind, berichtet. Das Risiko von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, die im Fall injizierbarer Proteine nicht ungewöhnlich sind, lässt sich jedoch nicht ausschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktion

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

Impfungen

Es gibt keine Daten zum Risiko einer sekundären Übertragung einer Infektion mit (abgeschwächten) Lebendimpfstoffen bei Patienten, die Canakinumab erhielten. Daher dürfen während der Behandlung mit Canakinumab keine Lebendimpfstoffe angewendet werden, sofern der Nutzen die Risiken nicht klar überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

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

Mutation des NLRP3-Gens bei CAPS-Patienten

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

Makrophagenaktivierungssyndrom bei Patienten mit Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist ein bekanntes, lebensbedrohliches Krankheitsbild, das bei Patienten mit rheumatischen Leiden, insbesondere dem Still-Syndrom, entstehen kann. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, ist es erforderlich, die Untersuchung und Behandlung so früh wie möglich zu beginnen. Ärzte müssen gegenüber Infektions-Symptomen oder der Verschlechterung des Still-Syndroms aufmerksam sein, da diese bekannte Auslöser für MAS sind. Aufgrund der Erfahrung aus klinischen Studien scheint Canakinumab die Inzidenz von MAS bei Patienten mit Still-Syndrom nicht zu erhöhen, eine definitive Schlussfolgerung ist jedoch nicht möglich.

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde bei Patienten, die mit Ilaris behandelt wurden, vor allem bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA), selten berichtet. Patienten mit DRESS müssen unter Umständen ins Krankenhaus eingewiesen werden, da diese Erkrankung tödlich verlaufen kann. Wenn Anzeichen und Symptome von DRESS auftreten und keine alternative Ätiologie festgestellt werden kann, darf Ilaris nicht mehr verabreicht und eine andere Behandlung muss in Betracht gezogen werden.

Polysorbat 80-Gehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,4 mg Polysorbat 80 pro 1 ml Injektionslösung. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Die Patienten/Betreuungspersonen sind anzuweisen, dem Arzt mitzuteilen, ob bei ihnen bzw. ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Die Expression von hepatischen CYP450-Enzymen kann durch chronische Entzündung stimulierende Zytokine, z. B. Interleukin-1-beta (IL-1-beta), supprimiert werden. Folglich kann die CYP450-Expression gesteigert werden, wenn eine Therapie mit einem potenten Zytokin-Hemmer wie Canakinumab eingeleitet wird. Dies ist klinisch relevant bei CYP450-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite, bei denen die Dosierung individuell angepasst wird. Zur Einleitung der

Canakinumab-Therapie bei Patienten, die mit einem solchen Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, eine therapeutische Überwachung der Wirksamkeit oder der Konzentration des Wirkstoffs durchzuführen und die individuelle Dosis des Arzneimittels nach Notwendigkeit anzupassen.

Zur Wirkung eines Lebendimpfstoffs bzw. zur sekundären Übertragung einer Infektion durch Lebendimpfstoffe bei Patienten unter Behandlung mit Canakinumab liegen keine Daten vor. Daher dürfen während der Behandlung mit Canakinumab keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, sofern der Nutzen die Risiken nicht klar überwiegt. Falls eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nach dem Beginn der Behandlung mit Canakinumab indiziert ist, wird empfohlen, mindestens 3 Monate nach der letzten und vor der nächsten Canakinumab-Injektion abzuwarten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es wird empfohlen, dass Frauen während der Behandlung mit Canakinumab und für bis zu 3 Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmethoden einsetzen.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Canakinumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Fötus/die Mutter ist nicht bekannt. Es wird daher empfohlen, dass Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden möchten, nur nach einer gründlichen Nutzen-Risiko-Abwägung mit Canakinumab behandelt werden.

Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass Canakinumab plazentagängig und im Fötus nachweisbar ist. Es liegen keine Humandaten vor, da Canakinumab jedoch ein Immunglobulin der Klasse G (IgG1) ist, wird von einer Plazentagängigkeit beim Menschen ausgegangen. Die klinischen Folgen hiervon sind unbekannt. Jedoch wird empfohlen, Neugeborenen, die *in utero* Canakinumab ausgesetzt waren, bis zu einer Dauer von 16 Wochen nach der letzten Canakinumab-Dosis der Mutter vor der Geburt, keine Lebendimpfstoffe zu verabreichen. Es wird empfohlen, dass Frauen, die während der Schwangerschaft mit Canakinumab behandelt wurden, angewiesen werden, den Kinderarzt vor jeder Impfung des neugeborenen Kindes hierüber zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Canakinumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird daher empfohlen, dass die Entscheidung, während der Behandlung mit Canakinumab zu stillen, erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen ist.

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

Fertilität

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

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

Ilaris hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Eine Behandlung mit Ilaris kann Schwindel/Vertigo oder Asthenie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die unter der Behandlung mit Ilaris an solchen Symptomen leiden, ist es erforderlich, abzuwarten, bis sich diese Beschwerden vollständig legen, bevor sie Tätigkeiten ausführen, die Einschätzungsvermögen oder motorische Fähigkeiten erfordern.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Infektionen, hauptsächlich der oberen Atemwege. Bei längerfristiger Behandlung wurde kein Einfluss auf die Art oder Häufigkeit der Nebenwirkungen beobachtet.

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden gemäß des MedDRA-Organklassensystems aufgeführt. Innerhalb jedes Organklassensystems sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemäß Häufigkeitskategorie beginnend mit den Häufigsten aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien werden nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| | |
|--|---|
| MedDRA- Organklassen- system | Anwendungsgebiete: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, Gichtarthritis |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| Sehr häufig | Infektionen der Atemwege (einschließlich Pneumonie, Bronchitis, Influenza, Virusinfektion, Sinusitis, Rhinitis, Pharyngitis, Tonsillitis, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege) Ohrinfektion Cellulitis Gastroenteritis Harnwegsinfektion |
| Häufig | Vulvovaginale Candidiasis |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Häufig | Schwindel/Vertigo |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig | Oberbauchbeschwerden ¹ |
| Gelegentlich | Gastroösophageale Refluxkrankheit ² |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Sehr häufig | Reaktion an der Injektionsstelle |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| Sehr häufig | Gelenkschmerzen ¹ |
| Häufig | Schmerzen der Skelettmuskulatur ¹ Rückenschmerzen ² |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig | Erschöpfung/Asthenie ² |
| Untersuchungen | |
| Sehr häufig | Verminderte renale Kreatinin-clearance ^{1,3} Proteinurie ^{1,4} Leukopenie ^{1,5} |
| Häufig | Neutropenie ⁵ |
| Gelegentlich | Erniedrigte Thrombozytenzahl ⁵ |
| ¹ Bei SJIA ² Bei Gichtarthritis ³ basierend auf einer Schätzung der Kreatinin-clearance, die meisten Fälle waren vorübergehend ⁴ In den meisten Fällen wurde mit Teststreifen ein positives Ergebnis (Spuren von Protein im Urin bis 1+) gezeigt, welches vorübergehend war ⁵ Weitere Informationen siehe unten | |

Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Gepoolte SJIA-Analysen und AOSD

Insgesamt erhielten 445 SJIA-Patienten im Alter von 2 bis < 20 Jahren Canakinumab in klinischen Studien, darunter 321 Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren, 88 Patienten im Alter von 12 bis < 16 Jahren und 36 Patienten im Alter von 16 bis < 20 Jahren. Eine gepoolte Sicherheitsanalyse aller SJIA-Patienten zeigte, dass in der Untergruppe von SJIA-Patienten im jungen Erwachsenenalter von 16 bis < 20 Jahren das beobachtete Sicherheitsprofil von Canakinumab mit dem bei SJIA-Patienten unter 16 Jahren gleichzusetzen war. Das beobachtete Sicherheitsprofil von Canakinumab bei AOSD-Patienten war in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GDE01T) bei 36 erwachsenen Patienten (im Alter von 22 bis 70 Jahren) vergleichbar dem bei SJIA-Patienten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Langzeitdaten und abnorme Laborwerte bei CAPS-Patienten

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

Erhöhungen der Transaminasen wurden bei CAPS-Patienten selten beobachtet.

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

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

Abnorme Laborwerte bei TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten

Neutrophile

Bei 6,5 % der Patienten (häufig) kam es zu einer Abnahme der Neutrophilenzahl \geq Grad 2 und bei 9,5 % zu einer Abnahme vom Grad 1. Die Abnahme war jedoch im Allgemeinen vorübergehend, und es wurden keine Neutropenie-assoziierten Infektionen als Nebenwirkung beobachtet.

Thrombozyten

Obwohl eine Abnahme der Thrombozytenzahl (\geq Grad 2) bei 0,6 % der Patienten auftrat, wurden keine Blutungen als Nebenwirkung festgestellt. Eine leichte und vorübergehende Abnahme der Thrombozytenzahl von Grad 1 trat bei 15,9 % der Patienten ohne damit einhergehenden unerwünschten Blutungsereignissen auf.

Abnorme Laborwerte bei SJIA-Patienten

Hämatologie

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

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

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

ALT/AST

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

Abnorme Laborwerte bei Patienten mit Gichtarthritis

Hämatologie

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

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

Harnsäure

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

ALT/AST

Anstiege der Mittel- bzw. Medianwerte der Alanin-Aminotransferase (ALT) von 3,0 U/l bzw. 2,0 U/l oder der Aspartat-Aminotransferase (AST) von 2,7 U/l bzw. 2,0 U/l gegenüber dem Ausgangswert bei Studienbeginn wurden am Ende der Studie in den mit Canakinumab behandelten Gruppen gegenüber der/den mit Triamcinolonacetonid behandelten Gruppe/n beobachtet; die Häufigkeit klinisch relevanter Veränderungen (≥ 3 x oberer Normalwert; ONW) war jedoch bei Patienten unter Triamcinolonacetonid (2,5 % sowohl bei der AST als auch bei der ALT) im Vergleich zu Patienten unter Canakinumab größer (1,6 % bei der ALT und 0,8 % bei der AST).

Triglyzeride

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

Langzeitdaten aus einer Beobachtungsstudie

In einer Langzeitregisterstudie (durchschnittliche Canakinumab-Exposition von 3,8 Jahren) wurden insgesamt 243 CAPS-Patienten (85 pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 bis ≤ 17 Jahren und 158 erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren) im Rahmen der routinemäßigen klinischen Praxis mit Canakinumab behandelt. Das während dieser Langzeitbehandlung mit Canakinumab beobachtete Sicherheitsprofil war mit jenem, welches in interventionellen Studien an CAPS-Patienten beobachtet wurde, konsistent.

Kinder und Jugendliche

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

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

In einer 16-wöchigen Studie wurden 102 TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten (im Alter von 2-17 Jahren) mit Canakinumab behandelt. Insgesamt gab es keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit von Canakinumab bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Ältere Patienten

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD und FMF

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

Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Das adulte Still-Syndrom und die systemische juvenile idiopathische Arthritis sind schwerwiegende autoinflammatorische Erkrankungen, die durch die angeborene Immunität mittels proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-1-beta, vermittelt werden.

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

Gichtarthritis

Ein Gichtanfall wird durch Uratkristalle (Mononatriumurat-Monohydrat) in den Gelenken und dem umgebenden Gewebe verursacht. Diese veranlassen residente Makrophagen dazu, IL-1-beta über den „NALP3 Inflammasom“ Komplex herzustellen. Die Aktivierung von Makrophagen und die

gleichzeitige Über-Produktion von IL-1-beta bewirken eine akute schmerzhaftige Entzündungsreaktion. Andere Aktivatoren des angeborenen Immunsystems, wie beispielsweise endogene Agonisten Toll-ähnlicher Rezeptoren, können zur transkriptionellen Aktivierung des IL-1-beta-Gens beitragen und einen Gichtanfall auslösen. Nach Behandlung mit Canakinumab kommt es rasch zum Absinken der Entzündungsmarker CRP oder SAA und zum Abklingen der Anzeichen einer akuten Entzündung (z. B. Schmerz, Schwellung, Rötung) im betroffenen Gelenk.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

CAPS

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab wurden bei insgesamt 211 erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit verschiedenen Schweregraden der Erkrankung und unterschiedlichen CAPS-Phänotypen (einschließlich FCAS/FCU, MWS und NOMID/CINCA) belegt. Es wurden nur Patienten mit bestätigter NLRP3-Mutation in die pivotale Studie eingeschlossen.

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

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

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

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

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

Es wurden zwei offene, unkontrollierte Phase-III-Langzeitstudien durchgeführt. Eine war eine Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Canakinumab bei CAPS-Patienten. Die gesamte Behandlungsdauer reichte von 6 Monaten bis 2 Jahren. Die andere war eine offene Studie mit Canakinumab zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit bei japanischen CAPS-Patienten über 24 Wochen mit einer Erweiterungsphase von bis zu 48 Wochen. Das primäre Ziel war, den Anteil der Patienten ohne Rückfall in Woche 24 zu ermitteln, einschließlich derjenigen Patienten mit einer erhöhten Dosis.

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

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

Zur Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Canakinumab-Behandlung bei pädiatrischen und erwachsenen CAPS-Patienten im Rahmen der routinemäßigen klinischen Praxis wurde eine 6-jährige Beobachtungsregisterstudie durchgeführt. In diese Studie wurden 243 CAPS-Patienten (darunter 85 Patienten im Alter von unter 18 Jahren) eingeschlossen. Bei mehr als 90 % der Patienten in dieser Studie wurde zu allen Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn die Krankheitsaktivität als ausbleibend oder als mild/moderat bewertet und die mittleren serologischen Entzündungsmarker (CRP und SAA) befanden sich zu allen Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn im Normbereich (< 10 mg/l). Obwohl ca. 22 % der Patienten, die mit Canakinumab behandelt wurden, eine Dosisanpassung benötigten, brach nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten (1,2 %) die Canakinumab-Behandlung aufgrund des Ausbleibens eines therapeutischen Effekts ab.

Kinder und Jugendliche

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

Eine 56-wöchige offene Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Canakinumab bei pädiatrischen CAPS-Patienten ≤ 4 Jahren zu untersuchen. Siebzehn Patienten (darunter 6 Patienten im Alter von unter 2 Jahren) wurden untersucht und eine gewichtsbasierte Anfangsdosis von 2-8 mg/kg verwendet. Zusätzlich wurde in dieser Studie der Effekt von Canakinumab auf die Bildung von Antikörpern auf Standardimpfstoffe für Kinder untersucht. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten im Alter von unter 2 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von 2 Jahren und älter. Alle Patienten, die eine Impfung mit einem für die Standardtherapie bei Kindern eingesetzten Nicht-Lebendimpfstoff erhielten (N=7), entwickelten schützende Antikörperspiegel.

TRAPS, HIDS/MKD und FMF

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab bei der Behandlung von TRAPS, HIDS/MKD und FMF wurde in einer pivotalen 4-teiligen Phase-III-Studie (N2301) mit drei getrennten Krankheitskohorten nachgewiesen.

- Teil I: Patienten aus jeder Krankheitskohorte im Alter ab 2 Jahren nahmen an einer 12-wöchigen Screening-Phase teil, während der sie auf den Beginn eines Schubes beobachtet wurden.
- Teil II: Die Patienten wurden zu Beginn eines Schubes in eine 16-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase randomisiert, in der sie alle 4 Wochen subkutan (s.c.) entweder 150 mg Canakinumab (2 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg) oder Placebo erhielten. Patienten im Alter von > 28 Tagen aber < 2 Jahren durften an der Studie teilnehmen und wurden direkt in einen offenen Arm von Teil II als nicht randomisierte Patienten aufgenommen (und aus der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen).
- Teil III: Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung als Responder eingestuft wurden, wurden erneut in eine 24-wöchige, doppelblinde Absetzphase randomisiert, in der sie alle 8 Wochen s.c. Canakinumab 150 mg (2 mg/kg bei Patienten mit ≤ 40 kg) oder Placebo erhielten.
- Teil IV: Alle Patienten aus Teil III, die mit Canakinumab behandelt wurden, konnten in eine 72-wöchige offene Therapieerweiterungsphase aufgenommen werden.

Insgesamt 185 Patienten, im Alter von 28 Tagen und älter, wurden in die Studie aufgenommen und insgesamt 181 Patienten, im Alter von 2 Jahren und älter, wurden in Teil II der Studie randomisiert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der randomisierten Behandlungsphase (Teil II) war der Anteil der Responder in jeder Kohorte, bei denen der Index-Schub der Erkrankung bis zum Tag 15 abgeklungen war und kein neuer Schub während der restlichen 16-wöchigen Behandlungsphase auftrat (dies war als vollständiges Ansprechen definiert). Das Abklingen des Index-Schubes der Erkrankung war definiert durch eine Ansprechrate von < 2 („minimale oder keine Erkrankung“) für die Krankheitsaktivität gemäß des Physician's Global Assessment (PGA) und ein CRP-Wert im Normalbereich (≤ 10 mg/l) oder eine Reduktion von ≥ 70 % gegenüber dem Ausgangswert. Ein neuer Schub war definiert durch eine PGA-Ansprechrate von ≥ 2 („leichte, mittelschwere oder schwere Erkrankung“) und ein CRP-Wert von ≥ 30 mg/l. Sekundäre Endpunkte, basierend auf den 16-Wochen-Ergebnissen (Ende von Teil II), waren der Anteil der Patienten, die eine PGA-Ansprechrate von < 2 erreichten, der Anteil der Patienten mit serologischer Remission (definiert als CRP ≤ 10 mg/l) und der Anteil der Patienten mit normalisiertem SAA-Spiegel (definiert als SAA ≤ 10 mg/l).

Bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes war Canakinumab in allen drei Krankheitskohorten der Placebo-Gruppe überlegen. Außerdem zeigte Canakinumab in allen drei Kohorten eine bessere Wirksamkeit als Placebo bezüglich der sekundären Endpunkte PGA < 2 und CRP ≤ 10 mg/l. In allen drei Kohorten war der Anteil der Patienten mit normalisiertem SAA (≤ 10 mg/l) nach 16 Wochen unter Canakinumab höher als unter Placebo, wobei bei den TRAPS-Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde (siehe unten Tabelle 3 mit den Studienergebnissen).

Tabelle 3 Tabellarische Zusammenfassung der Wirksamkeit in der randomisierten, placebokontrollierten Behandlungsphase (Teil II) der pivotalen Phase-III-Studie

| Pivotal, randomisierte, placebokontrollierte Behandlungsphase (Teil II) der Phase-III-Studie | | | |
|--|------------------------|--------------------|------------|
| | Canakinumab n/N (%) | Placebo n/N (%) | p-Wert |
| Primärer Endpunkt (Krankheitsschub) - Anteil der Patienten mit abgeklungenem Index-Krankheitsschub nach 15 Tagen und bei denen während der restlichen Dauer der 16-wöchigen Behandlungsphase kein neuer Schub auftrat | | | |
| 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* |
| Sekundäre Endpunkte (Krankheits- und Entzündungsmarker) | | | |
| Physician Global Assessment < 2 | | | |
| FMF | 20/31 (64,52) | 3/32 (9,38) | < 0,0001** |
| HIDS/MKD | 17/37 (45,95) | 2/35 (5,71) | 0,0006** |
| TRAPS | 10/22 (45,45) | 1/24 (4,17) | 0,0028** |
| C-reaktives Protein ≤ 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** |
| Serum-Amyloid A ≤ 10 mg/l | | | |
| FMF | 8/31 (25,81) | 0/32 (0,00) | 0,0286 |
| HIDS/MKD | 5/37 (13,51) | 1/35 (2,86) | 0,0778 |
| TRAPS | 6/22 (27,27) | 0/24 (0,00) | 0,0235** |
| n=Anzahl der Responder; N=Anzahl der auswertbaren Patienten | | | |
| * Zeigt statistische Signifikanz (einseitig) bei einem Niveau von 0,025 auf der Basis des exakten Tests nach Fisher an | | | |
| ** Zeigt statistische Signifikanz (einseitig) bei einem Niveau von 0,025 auf der Basis eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe und dem PGA-, CRP- bzw. SAA-Ausgangswert als erklärende Variablen für jede Kohorte an | | | |

Hochtitration

In Teil II der Studie erhielten Patienten unter Canakinumab, bei denen die Krankheitsaktivität anhielt, eine zusätzliche Dosis von 150 mg (oder 2 mg/kg für Patienten ≤ 40 kg) im ersten Monat. Diese zusätzliche Dosis konnte bereits 7 Tage nach der ersten Behandlungsdosis verabreicht werden. Alle hochtitrierten Patienten blieben bei der erhöhten Dosis von 300 mg (oder 4 mg/kg für Patienten ≤ 40 kg) alle 4 Wochen.

Eine explorative Analyse des primären Endpunktes zeigte, dass bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen nach der ersten Dosis eine Hochtitration im ersten Monat auf eine Dosis von 300 mg (bzw. 4 mg/kg) alle 4 Wochen die Schubkontrolle weiter verbesserte, die Krankheitsaktivität reduzierte und die CRP- und SAA-Spiegel normalisierte.

Kinder und Jugendliche:

Zwei nicht randomisierte HIDS-/MKD-Patienten im Alter von > 28 Tagen aber < 2 Jahren wurden in die Studie aufgenommen und erhielten Canakinumab. Bei einem Patienten klang der Index-Schub nach einer Einzeldosis von Canakinumab 2 mg/kg innerhalb von 15 Tagen ab, aber bei diesem Patienten wurde die Behandlung nach dieser ersten Dosis jedoch aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Panzytopenie und Lebersversagen) abgesetzt. Dieser Patient hatte bereits bei Aufnahme in die Studie eine aktive Leberfunktionsstörung sowie eine Vorgeschichte von immunthrombozytopenischer Purpura. Der zweite Patient erhielt eine Anfangsdosis von Canakinumab 2 mg/kg sowie eine Zusatzdosis von 2 mg/kg nach 3 Wochen und wurde nach 5 Wochen auf eine Dosis von 4 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende von Teil II der Studie hochtitriert. Der Krankheitsschub klang bis Woche 5 ab und der Patient erlitt bis zum Ende von Teil II der Studie (Woche 16) keinen neuen Schub.

Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

SJIA

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

Studie G2305

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

Tabelle 4 Pädiatrische ACR-Ansprechwerte und Krankheitsstatus an den Tagen 15 und 29

| | Tag 15 | | Tag 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 % |
| Inaktive Krankheit | 33 % | 0 % | 30 % | 0 % |
| Der Behandlungsunterschied bei allen ACR-Punkten war signifikant ($p \leq 0,0001$) | | | | |

Die Ergebnisse für die Endpunkte des adaptierten pädiatrischen ACR, das systemische und arthritische Messgrößen beinhaltet, waren konsistent mit den gesamten ACR-Ansprechergebnissen. An Tag 15 war die mediane Veränderung der Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis und begrenztem Bewegungsumfang gegenüber Studienbeginn -67 % bzw. -73 % mit Canakinumab (N=43) im Vergleich zu der medianen Veränderung von 0 % bzw. 0 % mit Placebo (N=41). Die mittlere Veränderung in der Beurteilung des Schmerzes durch den Patienten (0-100 mm visuelle Analogskala) an Tag 15 betrug -50,0 mm mit Canakinumab (N=43) im Vergleich zu +4,5 mm mit Placebo (N=25). Die mittlere Veränderung in der Beurteilung des Schmerzes bei Canakinumab-behandelten Patienten war am Tag 29 konsistent.

Studie G2301

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

Kortikosteroid-Dosisreduktion:

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

Zeit bis zur Attacke:

Patienten, die in Teil II Canakinumab nahmen, hatten ein um 64 % reduziertes Risiko einer Attacke im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Hazard Ratio von 0,36; 95%-KI: 0,17 bis 0,75; p=0,0032). Dreißig der 100 Patienten, die in Teil II eintraten, ob Placebo oder Canakinumab zugeordnet, hatten keine Attacke während der Beobachtungszeit (bis zu einem Maximum von 80 Wochen).

Gesundheitsbezogene und Lebensqualität-Ergebnisse in den Studien G2305 und G2301

Die Behandlung mit Canakinumab resultierte in klinisch relevanten Verbesserungen der physikalischen Funktion und Lebensqualität der Patienten. In der Studie G2305 zeigte der Childhood Health Assessment Questionnaire eine mittlere Verbesserung von 0,69 bei Canakinumab vs. Placebo (Least Square Means; p=0,0002), was dem 3,6-Fachen des klinisch wichtigen Mindestunterschiedes von 0,19 entspricht. Die mittlere Verbesserung von Studienbeginn zum Ende von Teil I der Studie G2301 betrug 0,88 (79 %). In der Studie G2305 wurden statistisch signifikante Verbesserungen für Canakinumab gegenüber Placebo in den Child Health Questionnaire-PF50-Auswertungen festgestellt (physikalisch p=0,0012; psychosoziales Wohlbefinden p=0,0017).

Gepoolte Wirksamkeitsanalyse

Die Daten der Canakinumab-Behandlung der ersten 12 Wochen in den Studien G2305, G2301 und in der Extensionsstudie wurden zusammengefasst, um die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit zu beurteilen. Diese Daten zeigten eine ähnliche Verbesserung von Studienbeginn bis Woche 12 in dem angepassten pädiatrischen ACR-Ansprechen und seinen Endpunkten wie die placebokontrollierte Studie (G2305). In Woche 12 betrug das angepasste pädiatrische ACR30-, -50-, -70-, -90- und -100-Ansprechen: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % und 30 %; 28 % der Patienten wiesen eine inaktive Erkrankung auf (N=178).

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

Studie G2301E1

Die in den Studien G2305 und G2301 beobachtete Wirksamkeit wurde in der unverblindeten Langzeit-Extensionsstudie G2301E1 aufrechterhalten. Von den 270 SJIA-Patienten in der Studie hatten 147 Patienten in den Studien G2305 oder G2301 (Kohorte I) eine Behandlung mit Canakinumab erhalten und 123 Patienten waren Canakinumab-naive-Patienten (Kohorte II). Die Patienten der Kohorte I wurden im Mittel über eine Dauer von 3,2 Jahren (bis zu 5,2 Jahren) und die Patienten der Kohorte II im Mittel über eine Dauer von 1,8 Jahren (bis zu 2,8 Jahren) behandelt. In der Extensionsstudie erhielten alle Patienten Canakinumab 4 mg/kg (bis maximal 300 mg) alle 4 Wochen. In beiden Kohorten durften die Patienten, die gut kontrollierte Responder waren (retrospektiv definiert als adaptierter pädiatrischer ACR \geq 90) und die keine gleichzeitige Gabe von Kortikosteroiden benötigten, ihre Canakinumab-Dosis auf 2 mg/kg alle 4 Wochen reduzieren (62/270; 23 %).

Studie G2306

Die Studie G2306 war eine unverblindete Studie zur Beurteilung der Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs bei einer Canakinumab-Dosisreduktion (2 mg/kg alle 4 Wochen) oder einer Dosisintervallverlängerung (4 mg/kg alle 8 Wochen) bei SJIA-Patienten, die 4 mg/kg Canakinumab alle 4 Wochen erhielten. 75 Patienten im Alter von 2 bis 22 Jahren, die unter Canakinumab-Monotherapie für mindestens 6 Monate in Folge den Status einer inaktiven Erkrankung (klinische Remission) aufrechterhalten konnten, einschließlich Patienten, die den Status einer inaktiven Erkrankung auch mit Unterbrechung der gleichzeitigen Gabe von Kortikosteroiden und/oder Methotrexat für mindestens 4 Wochen aufrechterhalten konnten, wurden randomisiert und erhielten entweder 2 mg/kg Canakinumab alle 4 Wochen (N=38) oder 4 mg/kg Canakinumab alle 8 Wochen (N=37). Nach 24 Wochen konnten 71 % (27/38) der Patienten, die die Dosisreduktion (2 mg/kg alle 4 Wochen) und 84 % (31/37) der Patienten, die das verlängerte Dosierintervall (4 mg/kg alle 8 Wochen) erhielten, den Status einer inaktiven Erkrankung für 6 Monate aufrechterhalten. Von den Patienten in klinischer Remission, die eine weitere Dosisreduktion (1 mg/kg alle 4 Wochen) oder Dosisintervallverlängerung (4 mg/kg alle 12 Wochen) fortsetzten, konnten 93 % (26/28) bzw. 91 % (30/33) der Patienten den Status einer inaktiven Erkrankung für 6 Monate aufrechterhalten. Patienten,

die den Status einer inaktiven Erkrankung für weitere 6 Monate bei diesem niedrigsten Dosisschema aufrechterhalten konnten, durften Canakinumab absetzen. Insgesamt konnten 33 % (25/75) der Patienten, die in den Arm der Dosisreduktion oder der Dosisintervallverlängerung randomisiert wurden, die Behandlung mit Canakinumab absetzen und den Status einer inaktiven Erkrankung für 6 Monate aufrechterhalten. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen in beiden Behandlungsarmen war ähnlich zu der bei Patienten, die alle 4 Wochen mit 4 mg/kg Canakinumab behandelt wurden.

AOSD

Die Wirksamkeit von Canakinumab war in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, in der 36 AOSD-Patienten (im Alter von 22 bis 70 Jahren) 4 mg/kg (bis zu maximal 300 mg) Canakinumab alle 4 Wochen erhielten, vergleichbar mit der bei SJIA-Patienten. In der Studie GDE01T zeigte ein höherer Anteil der Patienten in der Canakinumab-Gruppe (12/18, 66,7 %) eine Verbesserung des Disease Activity Score 28 Erythrozytensedimentationsrate (DAS28-ESR) von > 1,2 in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert als in der Placebo-Gruppe (7/17, 41,2 %). Dieser Anteil erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Odds Ratio 2,86, Behandlungsdifferenz [%] 25,49 [95%-KI: 9,43; 55,80]). Bis Woche 4 hatten 7 von 18 Patienten (38,9 %), die mit Canakinumab behandelt wurden, im Vergleich zu 2 von 17 Patienten (11,8 %) unter Placebo, bereits eine DAS28-ESR-Reduktion erreicht. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen einer gepoolten Wirksamkeitsanalyse von 418 SJIA-Patienten überein, in der gezeigt wurde, dass die Wirksamkeit von Canakinumab bei einer Untergruppe von SJIA-Patienten im Alter von 16 bis < 20 Jahren (n=34) mit der beobachteten Wirksamkeit bei Patienten unter 16 Jahren übereinstimmt (n=384).

Gichtarthritis

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

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

In der Gesamtstudienpopulation war die Schmerzintensität unter Canakinumab 150 mg gegenüber Triamcinolonacetonid nach 72 Stunden signifikant niedriger. Canakinumab reduzierte auch das Risiko von weiteren Anfällen (siehe Tabelle 5).

Die Ergebnisse der Wirksamkeit in einer Untergruppe von Patienten, die weder NSAR noch Colchicin anwenden konnten und die ULT bekamen, auf ULT nicht angesprochen oder eine Kontraindikation hatten (N=101), deckten sich mit jenen der Gesamtpopulation der Studie mit einem statistisch signifikanten Unterschied verglichen mit Triamcinolonacetonid bei der Schmerzintensität nach 72 Stunden (-10,2 mm, $p=0,0208$) und bei der Reduktion des Risikos für weitere Anfälle (Hazard Ratio 0,39, $p=0,0047$ nach 24 Wochen).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in einer stringenteren Untergruppe, beschränkt auf aktuelle Anwender von ULT (N=62), sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Behandlung mit Canakinumab bewirkte eine Reduktion der Schmerzen und verringerte das Risiko von weiteren Anfällen bei Patienten, die ULT bekamen und weder NSAR noch Colchicin verwenden konnten, obwohl der beobachtete

Behandlungsunterschied im Vergleich zu Triamcinolonacetonid weniger ausgeprägt war als bei der Gesamtstudienpopulation.

Tabelle 5 Wirksamkeit in der Gesamtstudienpopulation und in einer Untergruppe von Patienten, die derzeit mit ULT behandelt werden und weder NSAR noch Colchicin verwenden können.

| Wirksamkeitsendpunkt | Gesamtpopulation der Studie; N=454 | Keine Anwendung von NSAR und Colchicin möglich; ULT wurde verwendet N=62 |
|---|------------------------------------|---|
| Behandlung von Gichtanfällen, gemessen mittels Schmerzintensität (VAS) nach 72 h | | |
| Least Squares Mean geschätzter Unterschied gegenüber Triamcinolonacetonid | -10,7 | -3,8 |
| KI | (-15,4; -6,0) | (-16,7; 9,1) |
| p-Wert, einseitig | p < 0,0001* | p=0,2798 |
| Risikoreduktion von nachfolgenden Gichtanfällen, gemessen mittels Zeit zum ersten neuen Anfall (24 Wochen) | | |
| Hazard Ratio gegenüber Triamcinolonacetonid | 0,44 | 0,71 |
| KI | (0,32; 0,60) | (0,29; 1,77) |
| p-Wert, einseitig | p < 0,0001* | p=0,2337 |
| * bezeichnet signifikanten p-Wert ≤ 0,025 | | |

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

Ältere Patienten

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

Patienten unter harnsäuresenkender Therapie (ULT)

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

Immunogenizität

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

Es wurden keine Antikörper gegen Canakinumab bei TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten beobachtet, die mit Dosen von 150 mg und 300 mg über 16 Wochen behandelt wurden. Auch bei AOSD wurden keine Antikörper gegen Canakinumab beobachtet.

Der Nachweis einer Immunantwort hängt in hohem Maße von der Empfindlichkeit und Spezifität des verwendeten Assays und den Testbedingungen ab. Aus diesen Gründen kann ein Vergleich des Auftretens von Antikörpern gegen Canakinumab mit dem Auftreten von Antikörpern gegen andere Produkte irreführend sein.

Kinder und Jugendliche

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat vier pädiatrische Prüfkonzepte für Canakinumab abgeschlossen (für CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD bzw. TRAPS). Diese Produktinformation wurde mit den Ergebnissen der Studien mit Canakinumab bei Kindern und Jugendlichen aktualisiert.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

CAPS

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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

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

TRAPS, HIDS/MKD und FMF

Die Bioverfügbarkeit bei TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten wurde nicht unabhängig bestimmt. Die apparente Clearance (CL/F) war in der TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Population bei einem Körpergewicht von 55 kg (0,14 l/Tag) vergleichbar mit derjenigen von CAPS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (0,17 l/Tag). Das apparente Verteilungsvolumen (V/F) betrug 4,96 l bei einem Körpergewicht von 55 kg.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 150 mg alle 4 Wochen wurde die Minimalkonzentration von Canakinumab nach 16 Wochen (C_{\min}) auf $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ geschätzt. Die geschätzte Steady-State- AUC_{τ} betrug $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$.

Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Die Bioverfügbarkeit bei SJIA-Patienten wurde nicht separat festgestellt. Die apparente Clearance pro kg Körpergewicht (CL/F pro kg) in der SJIA- und CAPS-Population war vergleichbar ($0,004 \text{ l/Tag pro kg}$). Das apparente Verteilungsvolumen pro kg (V/F pro kg) betrug $0,14 \text{ l/kg}$. Die nur wenigen vorliegenden Daten zur Pharmakokinetik (PK) bei AOSD-Patienten deuten auf eine ähnliche PK von Canakinumab im Vergleich zu SJIA und anderen Patientenpopulationen hin.

Nach wiederholter Gabe von 4 mg/kg alle 4 Wochen belief sich das Akkumulationsverhältnis bei SJIA-Patienten auf das 1,6-Fache. Der Steady State wurde nach 110 Tagen erreicht. Der insgesamt vorausberechnete Mittelwert ($\pm\text{SD}$) für $C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$ und AUC_{ss4w} war $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ beziehungsweise $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$.

Die AUC_{ss4w} in jeder Altersgruppe betrug 692, 615, 707 und $742 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$ bei 2- bis 3-, 4- bis 5-, 6- bis 11- bzw. 12- bis 19-Jährigen. Nach Gewicht stratifiziert wurde im Vergleich zu der höheren Gewichtsklasse ($> 40 \text{ kg}$) für die niedrigere Gewichtsklasse ($\leq 40 \text{ kg}$) eine geringere (30-40 %) mittlere Exposition für $C_{\min,ss}$ ($11,4$ vs. $19 \mu\text{g/ml}$) und AUC_{ss} (594 vs. $880 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) beobachtet.

Basierend auf der Analyse der Populations-Pharmakokinetik-Modellierung war die Pharmakokinetik von Canakinumab bei SJIA-Patienten im jungen Erwachsenenalter von 16 bis 20 Jahren ähnlich der bei Patienten im Alter unter 16 Jahren. Die prognostizierte Steady-State-Exposition von Canakinumab bei einer Dosierung von 4 mg/kg (Maximum 300 mg) war bei Patienten im Alter über 20 Jahre vergleichbar zu derjenigen von SJIA-Patienten jünger als 20 Jahre.

Patienten mit Gichtarthritis

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Eine zusätzliche pharmakokinetische Analyse ergab, dass die Pharmakokinetik von Canakinumab bei 6 pädiatrischen CAPS-Patienten im Alter von unter 2 Jahren vergleichbar mit der Pharmakokinetik

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

Bei TRAPS, HIDS/MKD und FMF waren die Expositionsparameter (Talkonzentrationen) nach subkutaner Verabreichung von Canakinumab 2 mg/kg alle 4 Wochen in allen Altersgruppen von 2 bis < 20 Jahren vergleichbar.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind in den pädiatrischen CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD-, FMF- und SJIA-Populationen ähnlich.

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Kreuzreaktivität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Immuntoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Mit Canakinumab wurden keine formalen Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche

3 Jahre.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt nach dem erstmaligen Öffnen sofort verwendet werden.

Fertigpen

3 Jahre.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank innerhalb von 14 Tagen verwenden (jedoch nicht später als das auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebene Verfallsdatum). Nicht über 30 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Fertigpen

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank innerhalb von 14 Tagen verwenden (jedoch nicht später als das auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebene Verfallsdatum). Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche

Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (laminiertes Chlorbutylgummi) und Flip-off-Verschluss (Aluminium).

Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Fertigpen

Die Injektionslösung im Fertigpen ist erhältlich in einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch, die in einem dreiecksförmigen Pen mit durchsichtigem Sichtfenster und Etikett integriert ist. Die Fertigspritze innerhalb des Pens besteht aus einer 1-ml-Glasspritze mit einer eingesetzten Nadel (27 G x 0,5 Zoll) und einem starren Nadelschutz aus Styrol-Butadien-Kautschuk und mit einem Silikon-beschichteten Gummikolbenstopfen mit Barrierefilm-Beschichtung.

Packungen mit 1 Fertigpen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflasche

Ilaris 150 mg/ml Injektionslösung wird in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch bereitgestellt.

Hinweise für die Verabreichung

Vor der Injektion die Durchstechflasche auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Die Lösung muss praktisch frei von sichtbaren Partikeln und klar bis opaleszierend sein. Die Lösung muss farblos sein oder kann eine leicht bräunlich-gelbe Färbung aufweisen. Mit einer 18 G oder 21 G x 2 Zoll-Nadel (oder einer ähnlichen auf dem Markt erhältlichen Nadel) und einer 1-ml-Spritze das je nach anzuwendender Dosis erforderliche Volumen vorsichtig entnehmen. Nach Entnahme des benötigten Volumens die Entnahmenadel mit der Kappe verschließen und von der Spritze entfernen. Eine 27 G x 0,5 Zoll-Nadel (oder eine ähnliche auf dem Markt erhältliche Nadel) anbringen, um die Lösung sofort subkutan zu injizieren. Eine ausführliche Anwendungsanleitung ist in der Packungsbeilage enthalten.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Fertigpen

Ilaris 150 mg Injektionslösung wird in einem Fertigpen zum einmaligen Gebrauch bereitgestellt.

Hinweise für die Verabreichung

Nach der Entnahme der Verpackung aus dem Kühlschrank sollte der Fertigpen über 30 Minuten auf Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gebracht werden.

Es ist empfohlen, den Fertigpen vor der Anwendung visuell zu prüfen. Die Flüssigkeit soll klar bis opaleszierend sein. Ihre Farbe kann von farblos bis leicht bräunlich-gelb variieren. Es könnte ein Luftbläschen zu sehen sein, was normal ist. Nicht verwenden, wenn die Flüssigkeit deutlich sichtbare Partikel enthält oder deutlich braun ist. Eine ausführliche Anwendungsanleitung ist in der Packungsbeilage enthalten.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Durchstechflasche

EU/1/09/564/004

Fertigpen

EU/1/09/564/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

10/2024

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

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilaris® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Canakinumab.

Nach der Rekonstitution enthält ein ml Lösung 150 mg Canakinumab.

Canakinumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Myelomzellen Sp2/0 produzierter, humaner monoklonaler Antikörper.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 0,6 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Periodische Fiebersyndrome

Ilaris wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren für die Behandlung der folgenden autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndrome angewendet:

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome

Ilaris wird für die Behandlung von Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) angewendet, darunter:

- Muckle-Wells-Syndrom (MWS),
- Multisystemische entzündliche Erkrankung mit Beginn im Neugeborenenalter (neonatal-onset multisystem inflammatory disease; NOMID)/Chronisches infantiles neuro-dermo-artikuläres Syndrom (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome; CINCA),
- Schwere Formen des familiären autoinflammatorischen Kältesyndroms (familial cold autoinflammatory syndrome; FCAS)/Familiäre Kälteurtikaria (familial cold urticaria; FCU) mit Anzeichen und Symptomen, die über einen kälteinduzierten urtikariellen Hautausschlag hinausgehen.

Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

Ilaris wird für die Behandlung des Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-)Rezeptor-assoziierten periodischen Syndroms (TRAPS) angewendet.

Hyperimmunoglobulin-D-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinase-Defizienz (MKD)

Ilaris wird für die Behandlung des Hyperimmunoglobulin-D-Syndroms (HIDS)/der Mevalonatkinase-Defizienz (MKD) angewendet.

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Ilaris wird für die Behandlung des familiären Mittelmeerfiebers (FMF) angewendet. Es wird empfohlen, Ilaris gegebenenfalls in Kombination mit Colchicin zu verabreichen.

Ilaris wird auch angewendet zur Behandlung von:

Still-Syndrom

Ilaris wird für die Behandlung des aktiven Still-Syndroms einschließlich des adulten Still-Syndroms (adult-onset Still's disease; AOSD) und der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, die auf bisherige Therapien mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und systemischen Kortikosteroiden nur unzureichend angesprochen haben. Ilaris kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

Gichtarthritis

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF und Still-Syndrom ist die Behandlung von einem spezialisierten, in der Diagnose und Behandlung der relevanten Indikation erfahrenen Arzt einzuleiten und zu überwachen.

Bei Gichtarthritis ist es erforderlich, dass der Arzt in der Anwendung von Biologika erfahren ist, und Ilaris ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen.

Dosierung

CAPS: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis von Canakinumab bei CAPS-Patienten beträgt:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 4 Jahre:

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

Kinder von 2 bis < 4 Jahren:

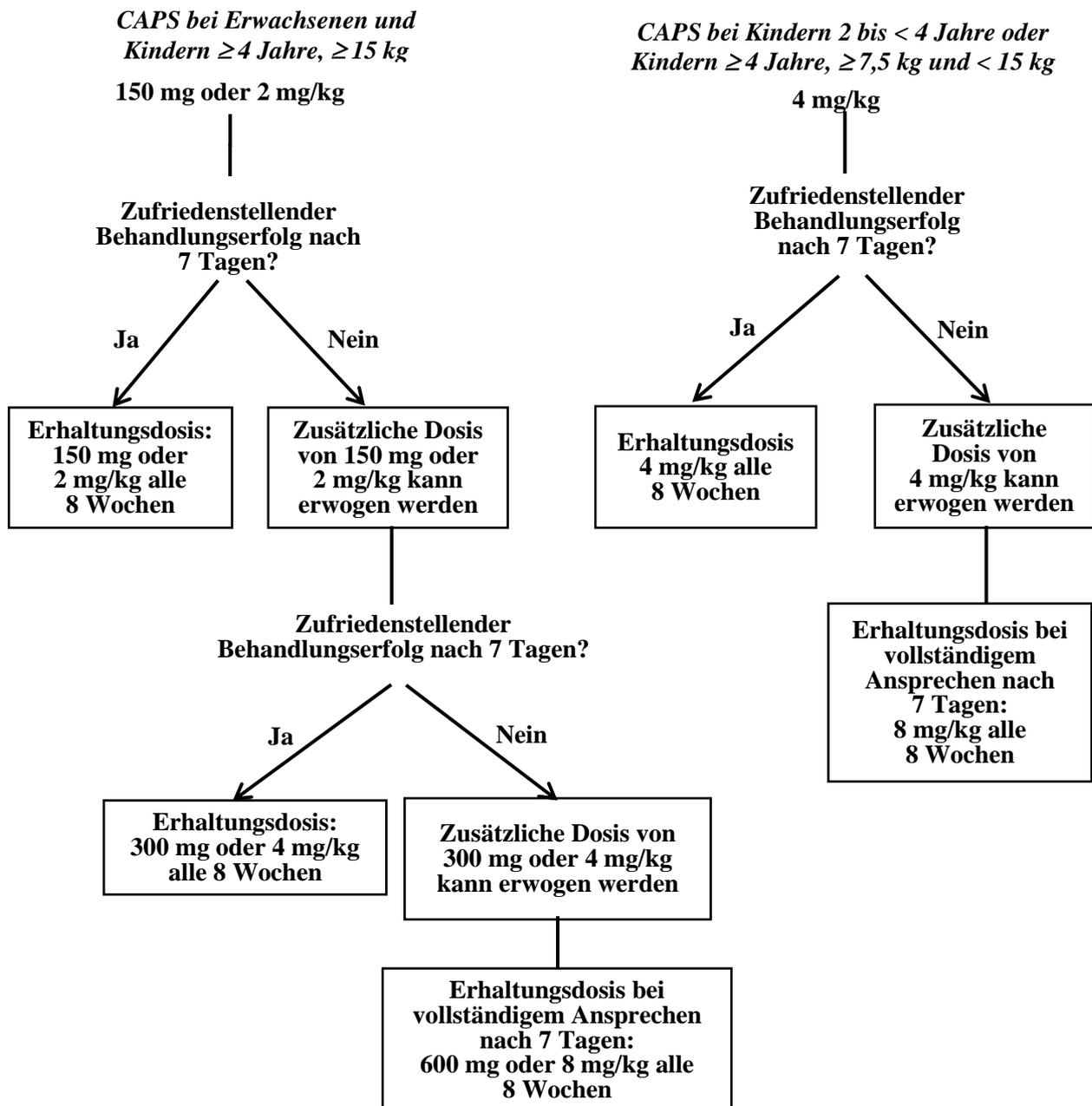
- 4 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von $\geq 7,5$ kg

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

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

Wenn bei Patienten mit einer Anfangsdosis von 4 mg/kg kein zufriedenstellender Behandlungserfolg innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn erzielt wird, kann eine zweite Gabe von Canakinumab 4 mg/kg erwogen werden. Wenn anschließend ein vollständiges Ansprechen auf diese Behandlung erreicht wird, ist auf Basis der individuellen klinischen Einschätzung in Betracht zu ziehen, ob das intensivierte Dosierungsregime von 8 mg/kg alle 8 Wochen aufrechterhalten wird.

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



TRAPS, HIDS/MKD und FMF: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 2 Jahren

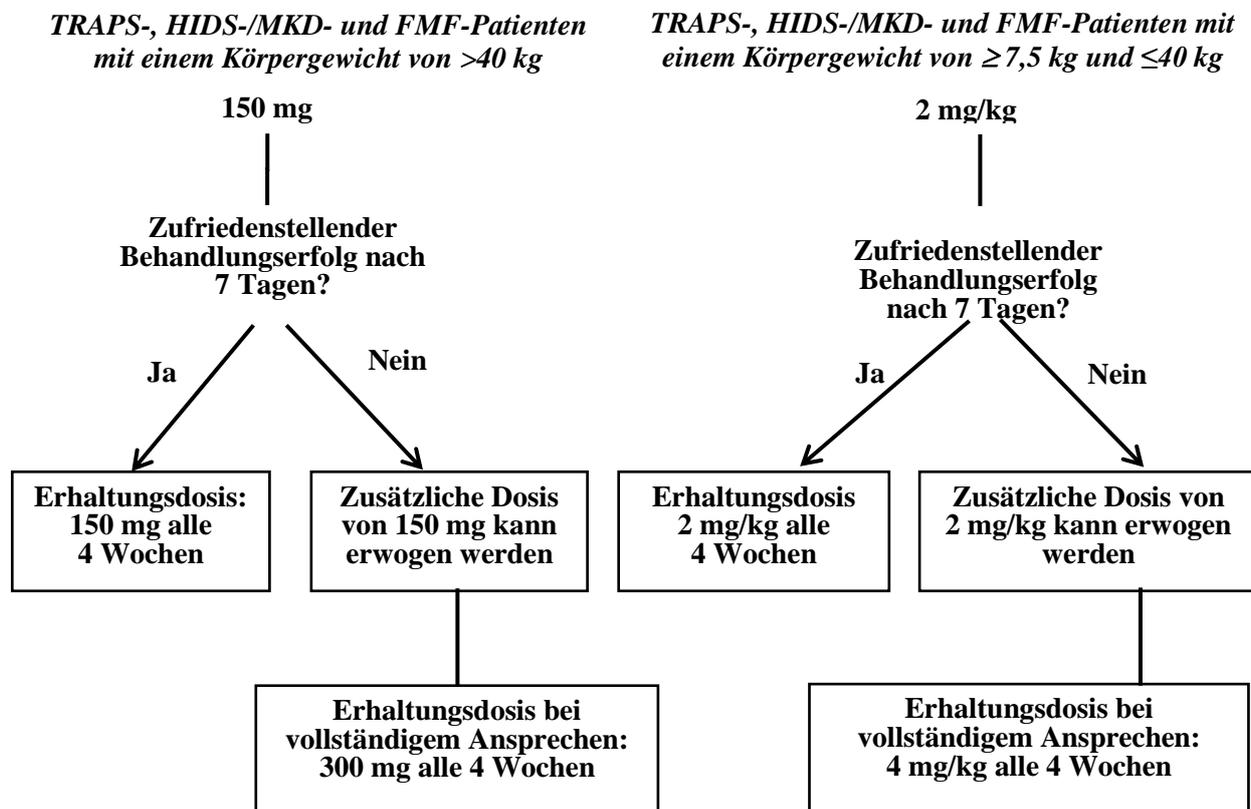
Die empfohlene Anfangsdosis von Canakinumab bei TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten beträgt:

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

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

Wenn 7 Tage nach Behandlungsbeginn noch kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen erzielt wurde, kann eine zweite Gabe von 150 mg bzw. 2 mg/kg Canakinumab in Erwägung gezogen werden. Wurde anschließend ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung erreicht, ist es erforderlich, das intensivierte Dosierungsregime von 300 mg (oder 4 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg) alle 4 Wochen beizubehalten.

Bei Patienten ohne eine klinische Besserung wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt eine Fortsetzung der Behandlung mit Canakinumab überprüft.



Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Die empfohlene Dosis von Canakinumab für Patienten mit Still-Syndrom mit einem Körpergewicht $\geq 7,5$ kg ist 4 mg/kg (bis zum Maximum von 300 mg), verabreicht alle vier Wochen via subkutaner Injektion. Bei Patienten ohne eine klinische Besserung wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt eine Fortsetzung der Behandlung mit Canakinumab überprüft.

Gichtarthritis

Zur Behandlung der Hyperurikämie ist es erforderlich, eine entsprechende harnsäuresenkende Therapie (urate lowering therapy; ULT) einzuleiten oder zu optimieren. Canakinumab ist als erforderliche Bedarfstherapie zur Behandlung von Gichtanfällen einzusetzen.

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

Es wird empfohlen, Patienten, die nicht auf die initiale Behandlung ansprechen, nicht erneut mit Canakinumab zu behandeln. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen und eine wiederholte Behandlung benötigen, ist es erforderlich, dass der zeitliche Abstand bis zur erneuten Verabreichung von Canakinumab mindestens 12 Wochen beträgt (siehe Abschnitt 5.2).

Ausgelassene Dosen

Wurde eine Injektion bei Patienten mit CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF oder Still-Syndrom (AOSD oder SJIA) ausgelassen, ist diese so bald wie möglich nachzuholen und nicht bis zur nächsten vorgesehenen Gabe zu warten. Die nachfolgenden Dosen sind in den empfohlenen Zeitintervallen zu verabreichen.

Besondere Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD und FMF

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Canakinumab bei CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

SJIA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Canakinumab bei SJIA-Patienten unter 2 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gichtarthritis

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

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Canakinumab wurde bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings ist die klinische Erfahrung in dieser Patientengruppe begrenzt.

Patientenkarte

Alle Ärzte, die Ilaris verschreiben, sollen mit der Fachinformation vertraut sein und die Patienten/Betreuungspersonen über die Patientenkarte informieren, in der erläutert wird, was zu tun ist, wenn sie jegliches Symptom einer Infektion oder eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) bemerken sollten oder im Falle einer Impfung vor der Behandlung. Der Arzt wird die Patientenkarte jedem Patienten/jeder Betreuungsperson aushändigen.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Die folgenden Injektionsstellen sind geeignet: Oberschenkel, Bauch, Oberarm oder Gesäß. Um Schmerzen an der Einstichstelle zu vermeiden, wird empfohlen, für jede Injektion des Produkts eine unterschiedliche Injektionsstelle zu wählen. Geschädigte Haut oder Areale, die verletzt sind oder einen Ausschlag aufweisen, müssen vermieden werden. Eine Injektion in Narbengewebe muss vermieden werden, da es zu einer unzureichenden Canakinumab-Exposition kommen könnte.

Jede Durchstechflasche ist zum einmaligen Gebrauch bei einem Patienten für eine Dosis bestimmt.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF und Still-Syndrom (AOSD und SJIA)

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

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Canakinumab ist mit einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Infektionen verbunden. Patienten müssen während und nach der Behandlung mit Canakinumab sorgfältig hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Infektionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Es ist erforderlich, dass Ärzte Canakinumab bei Patienten mit Infektionen, wiederkehrenden Infektionen in der Anamnese oder Grunderkrankungen, die für Infektionen prädisponieren, vorsichtig anwenden.

Behandlung von CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF und Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Während einer aktiven behandlungsbedürftigen Infektion darf die Behandlung mit Canakinumab nicht eingeleitet oder fortgeführt werden.

Behandlung der Gichtarthritis

Canakinumab darf nicht während einer aktiven Infektion verabreicht werden.

Canakinumab sollte nicht gleichzeitig mit Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)-Inhibitoren angewendet werden, da sich dadurch das Risiko für schwerwiegende Infektionen erhöhen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

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

Tuberkulose-Screening

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

Es ist nicht bekannt, ob die Verwendung von Interleukin-1(IL-1)-Inhibitoren, wie Canakinumab, das Risiko der Reaktivierung von Tuberkulose erhöht. Vor Beginn der Therapie müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch latente Tuberkulose-Infektionen untersucht werden. Insbesondere bei erwachsenen Patienten wird empfohlen, dass diese Untersuchung eine detaillierte Anamnese beinhaltet. Es wird empfohlen, angemessene Screening-Tests (z. B. Tuberkulin-Hauttest, Interferon-Gamma-Release-Test oder Röntgen der Brust) bei allen Patienten durchzuführen (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose während und nach der Behandlung mit Canakinumab überwacht werden. Alle Patienten sind anzuweisen, medizinischen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome von Tuberkulose (z. B. anhaltender Husten, Gewichtsverlust, subfebrile Temperatur) während der Canakinumab-Therapie auftreten. Falls es zu einer Umwandlung des PPD-Testergebnisses von negativ

zu positiv kommt, können andere Verfahren für einen Test auf Tuberkulose in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Hochrisikopatienten.

Neutropenie und Leukopenie

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

Maligne Erkrankungen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen unter Canakinumab-Therapie wurden berichtet. Die Mehrheit dieser Fälle war leicht in ihrer Ausprägung. Während der klinischen Entwicklung von Canakinumab bei mehr als 2 600 Patienten wurde über keine anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Reaktionen, die auf die Behandlung mit Canakinumab zurückzuführen sind, berichtet. Das Risiko von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, die im Fall injizierbarer Proteine nicht ungewöhnlich sind, lässt sich jedoch nicht ausschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktion

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

Impfungen

Es gibt keine Daten zum Risiko einer sekundären Übertragung einer Infektion mit (abgeschwächten) Lebendimpfstoffen bei Patienten, die Canakinumab erhielten. Daher dürfen während der Behandlung mit Canakinumab keine Lebendimpfstoffe angewendet werden, sofern der Nutzen die Risiken nicht klar überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

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

Mutation des NLRP3-Gens bei CAPS-Patienten

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

Makrophagenaktivierungssyndrom bei Patienten mit Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist ein bekanntes, lebensbedrohliches Krankheitsbild, das bei Patienten mit rheumatischen Leiden, insbesondere dem Still-Syndrom, entstehen kann. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, ist es erforderlich, die Untersuchung und Behandlung so früh wie möglich zu beginnen. Ärzte müssen gegenüber Infektions-Symptomen oder der Verschlechterung des Still-Syndroms aufmerksam sein, da diese bekannte Auslöser für MAS sind. Aufgrund der Erfahrung

aus klinischen Studien scheint Canakinumab die Inzidenz von MAS bei Patienten mit Still-Syndrom nicht zu erhöhen, eine definitive Schlussfolgerung ist jedoch nicht möglich.

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde bei Patienten, die mit Ilaris behandelt wurden, vor allem bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA), selten berichtet. Patienten mit DRESS müssen unter Umständen ins Krankenhaus eingewiesen werden, da diese Erkrankung tödlich verlaufen kann. Wenn Anzeichen und Symptome von DRESS auftreten und keine alternative Ätiologie festgestellt werden kann, darf Ilaris nicht mehr verabreicht und eine andere Behandlung muss in Betracht gezogen werden.

Polysorbat 80-Gehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,6 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Die Patienten/Betreuungspersonen sind anzuweisen, dem Arzt mitzuteilen, ob bei ihnen bzw. ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Zur Wirkung eines Lebendimpfstoffs bzw. zur sekundären Übertragung einer Infektion durch Lebendimpfstoffe bei Patienten unter Behandlung mit Canakinumab liegen keine Daten vor. Daher dürfen während der Behandlung mit Canakinumab keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, sofern der Nutzen die Risiken nicht klar überwiegt. Falls eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nach dem Beginn der Behandlung mit Canakinumab indiziert ist, wird empfohlen, mindestens 3 Monate nach der letzten und vor der nächsten Canakinumab-Injektion abzuwarten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es wird empfohlen, dass Frauen während der Behandlung mit Canakinumab und für bis zu 3 Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmethoden einsetzen.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Canakinumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Fötus/die Mutter ist nicht bekannt. Es wird daher empfohlen, dass Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden möchten, nur nach einer gründlichen Nutzen-Risiko-Abwägung mit Canakinumab behandelt werden.

Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass Canakinumab plazentagängig und im Fötus nachweisbar ist. Es liegen keine Humandaten vor, da Canakinumab jedoch ein Immunglobulin der Klasse G (IgG1) ist, wird von einer Plazentagängigkeit beim Menschen ausgegangen. Die klinischen Folgen hiervon sind unbekannt. Jedoch wird empfohlen, Neugeborenen, die *in utero* Canakinumab ausgesetzt waren, bis zu einer Dauer von 16 Wochen nach der letzten Canakinumab-Dosis der Mutter vor der Geburt, keine Lebendimpfstoffe zu verabreichen. Es wird empfohlen, dass Frauen, die während der Schwangerschaft mit Canakinumab behandelt wurden, angewiesen werden, den Kinderarzt vor jeder Impfung des neugeborenen Kindes hierüber zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Canakinumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird daher empfohlen, dass die Entscheidung, während der Behandlung mit Canakinumab zu stillen, erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen ist.

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

Fertilität

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

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

Ilaris hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Eine Behandlung mit Ilaris kann Schwindel/Vertigo oder Asthenie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die unter der Behandlung mit Ilaris an solchen Symptomen leiden, ist es erforderlich abzuwarten, bis sich diese Beschwerden vollständig legen, bevor sie Tätigkeiten ausführen, die Einschätzungsvermögen oder motorische Fähigkeiten erfordern.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen, hauptsächlich der oberen Atemwege. Bei längerfristiger Behandlung wurde kein Einfluss auf die Art oder Häufigkeit der Nebenwirkungen beobachtet.

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden gemäß des MedDRA-Organklassensystems aufgeführt. Innerhalb jedes Organklassensystems sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemäß Häufigkeitskategorie beginnend mit den Häufigsten aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien werden nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| | |
|--|---|
| MedDRA- Organklassen- system | Anwendungsgebiete: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, Gichtarthritis |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| Sehr häufig | Infektionen der Atemwege (einschließlich Pneumonie, Bronchitis, Influenza, Virusinfektion, Sinusitis, Rhinitis, Pharyngitis, Tonsillitis, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege) Ohrinfektion Cellulitis Gastroenteritis Harnwegsinfektion |
| Häufig | Vulvovaginale Candidiasis |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Häufig | Schwindel/Vertigo |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig | Oberbauchbeschwerden ¹ |
| Gelegentlich | Gastroösophageale Refluxkrankheit ² |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Sehr häufig | Reaktion an der Injektionsstelle |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| Sehr häufig | Gelenkschmerzen ¹ |
| Häufig | Schmerzen der Skelettmuskulatur ¹ Rückenschmerzen ² |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig | Erschöpfung/Asthenie ² |
| Untersuchungen | |
| Sehr häufig | Verminderte renale Kreatinin-clearance ^{1,3} Proteinurie ^{1,4} Leukopenie ^{1,5} |
| Häufig | Neutropenie ⁵ |
| Gelegentlich | Erniedrigte Thrombozytenzahl ⁵ |
| ¹ Bei SJIA ² Bei Gichtarthritis ³ basierend auf einer Schätzung der Kreatinin-clearance, die meisten Fälle waren vorübergehend ⁴ In den meisten Fällen wurde mit Teststreifen ein positives Ergebnis (Spuren von Protein im Urin bis 1+) gezeigt, welches vorübergehend war ⁵ Weitere Informationen siehe unten | |

Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Gepoolte SJIA-Analysen und AOSD

Insgesamt erhielten 445 SJIA-Patienten im Alter von 2 bis < 20 Jahren Canakinumab in klinischen Studien, darunter 321 Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren, 88 Patienten im Alter von 12 bis < 16 Jahren und 36 Patienten im Alter von 16 bis < 20 Jahren. Eine gepoolte Sicherheitsanalyse aller SJIA-Patienten zeigte, dass in der Untergruppe von SJIA-Patienten im jungen Erwachsenenalter von 16 bis < 20 Jahren das beobachtete Sicherheitsprofil von Canakinumab mit dem bei SJIA-Patienten unter 16 Jahren gleichzusetzen war. Das beobachtete Sicherheitsprofil von Canakinumab bei AOSD-Patienten war in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (GDE01T) bei 36 erwachsenen Patienten (im Alter von 22 bis 70 Jahren) vergleichbar dem bei SJIA-Patienten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Langzeitdaten und abnorme Laborwerte bei CAPS-Patienten

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

Erhöhungen der Transaminasen wurden bei CAPS-Patienten selten beobachtet.

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

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

Abnorme Laborwerte bei TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten

Neutrophile

Bei 6,5 % der Patienten (häufig) kam es zu einer Abnahme der Neutrophilenzahl \geq Grad 2 und bei 9,5 % zu einer Abnahme vom Grad 1. Die Abnahme war jedoch im Allgemeinen vorübergehend, und es wurden keine Neutropenie-assoziierten Infektionen als Nebenwirkung beobachtet.

Thrombozyten

Obwohl eine Abnahme der Thrombozytenzahl (\geq Grad 2) bei 0,6 % der Patienten auftrat, wurden keine Blutungen als Nebenwirkung festgestellt. Eine leichte und vorübergehende Abnahme der Thrombozytenzahl von Grad 1 trat bei 15,9 % der Patienten ohne damit einhergehenden unerwünschten Blutungsereignissen auf.

Abnorme Laborwerte bei SJIA-Patienten

Hämatologie

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

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

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

ALT/AST

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

Abnorme Laborwerte bei Patienten mit Gichtarthritis

Hämatologie

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

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

Harnsäure

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

ALT/AST

Anstiege der Mittel- bzw. Medianwerte der Alanin-Aminotransferase (ALT) von 3,0 U/l bzw. 2,0 U/l oder der Aspartat-Aminotransferase (AST) von 2,7 U/l bzw. 2,0 U/l gegenüber dem Ausgangswert bei Studienbeginn wurden am Ende der Studie in den mit Canakinumab behandelten Gruppen gegenüber der/den mit Triamcinolonacetonid behandelten Gruppe/n beobachtet; die Häufigkeit klinisch relevanter Veränderungen (≥ 3 x oberer Normalwert; ONW) war jedoch bei Patienten unter Triamcinolonacetonid (2,5 % sowohl bei der AST als auch bei der ALT) im Vergleich zu Patienten unter Canakinumab größer (1,6 % bei der ALT und 0,8 % bei der AST).

Triglyzeride

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

Langzeitdaten aus einer Beobachtungsstudie

In einer Langzeitregisterstudie (durchschnittliche Canakinumab-Exposition von 3,8 Jahren) wurden insgesamt 243 CAPS-Patienten (85 pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 bis ≤ 17 Jahren und 158 erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren) im Rahmen der routinemäßigen klinischen Praxis mit Canakinumab behandelt. Das während dieser Langzeitbehandlung mit Canakinumab beobachtete Sicherheitsprofil war mit jenem, welches in interventionellen Studien an CAPS-Patienten beobachtet wurde, konsistent.

Kinder und Jugendliche

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

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

In einer 16-wöchigen Studie wurden 102 TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten (im Alter von 2-17 Jahren) mit Canakinumab behandelt. Insgesamt gab es keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit von Canakinumab bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Ältere Patienten

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD und FMF

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

Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Das adulte Still-Syndrom und die systemische juvenile idiopathische Arthritis sind schwerwiegende autoinflammatorische Erkrankungen, die durch die angeborene Immunität mittels proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-1-beta, vermittelt werden.

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

Gichtarthritis

Ein Gichtanfall wird durch Uratkristalle (Mononatriumurat-Monohydrat) in den Gelenken und dem umgebenden Gewebe verursacht. Diese veranlassen residente Makrophagen dazu, IL-1-beta über den „NALP3 Inflammasom“ Komplex herzustellen. Die Aktivierung von Makrophagen und die

gleichzeitige Über-Produktion von IL-1-beta bewirken eine akute schmerzhaftige Entzündungsreaktion. Andere Aktivatoren des angeborenen Immunsystems, wie beispielsweise endogene Agonisten Toll-ähnlicher Rezeptoren, können zur transkriptionellen Aktivierung des IL-1-beta-Gens beitragen und einen Gichtanfall auslösen. Nach Behandlung mit Canakinumab kommt es rasch zum Absinken der Entzündungsmarker CRP oder SAA und zum Abklingen der Anzeichen einer akuten Entzündung (z. B. Schmerz, Schwellung, Rötung) im betroffenen Gelenk.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

CAPS

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab wurden bei insgesamt 211 erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit verschiedenen Schweregraden der Erkrankung und unterschiedlichen CAPS-Phänotypen (einschließlich FCAS/FCU, MWS und NOMID/CINCA) belegt. Es wurden nur Patienten mit bestätigter NLRP3-Mutation in die pivotale Studie eingeschlossen.

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

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

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

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

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

Es wurden zwei offene, unkontrollierte Phase-III-Langzeitstudien durchgeführt. Eine war eine Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Canakinumab bei CAPS-Patienten. Die gesamte Behandlungsdauer reichte von 6 Monaten bis 2 Jahren. Die andere war eine offene Studie mit Canakinumab zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit bei japanischen CAPS-Patienten über 24 Wochen mit einer Erweiterungsphase von bis zu 48 Wochen. Das primäre Ziel war, den Anteil der Patienten ohne Rückfall in Woche 24 zu ermitteln, einschließlich derjenigen Patienten mit einer erhöhten Dosis.

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

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

Zur Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Canakinumab-Behandlung bei pädiatrischen und erwachsenen CAPS-Patienten im Rahmen der routinemäßigen klinischen Praxis wurde eine 6-jährige Beobachtungsregisterstudie durchgeführt. In diese Studie wurden 243 CAPS-Patienten (darunter 85 Patienten im Alter von unter 18 Jahren) eingeschlossen. Bei mehr als 90 % der Patienten in dieser Studie wurde zu allen Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn die Krankheitsaktivität als ausbleibend oder als mild/moderat bewertet und die mittleren serologischen Entzündungsmarker (CRP und SAA) befanden sich zu allen Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn im Normbereich (< 10 mg/l). Obwohl ca. 22 % der Patienten, die mit Canakinumab behandelt wurden, eine Dosisanpassung benötigten, brach nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten (1,2 %) die Canakinumab-Behandlung aufgrund des Ausbleibens eines therapeutischen Effekts ab.

Kinder und Jugendliche

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

Eine 56-wöchige offene Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Canakinumab bei pädiatrischen CAPS-Patienten ≤ 4 Jahren zu untersuchen. Siebzehn Patienten (darunter 6 Patienten im Alter von unter 2 Jahren) wurden untersucht und eine gewichtsbasierte Anfangsdosis von 2-8 mg/kg verwendet. Zusätzlich wurde in dieser Studie der Effekt von Canakinumab auf die Bildung von Antikörpern auf Standardimpfstoffe für Kinder untersucht. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten im Alter von unter 2 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von 2 Jahren und älter. Alle Patienten, die eine Impfung mit einem für die Standardtherapie bei Kindern eingesetzten Nicht-Lebendimpfstoff erhielten (N=7), entwickelten schützende Antikörperspiegel.

TRAPS, HIDS/MKD und FMF

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab bei der Behandlung von TRAPS, HIDS/MKD und FMF wurde in einer pivotalen 4-teiligen Phase-III-Studie (N2301) mit drei getrennten Krankheitskohorten nachgewiesen.

- Teil I: Patienten aus jeder Krankheitskohorte im Alter ab 2 Jahren nahmen an einer 12-wöchigen Screening-Phase teil, während der sie auf den Beginn eines Schubes beobachtet wurden.
- Teil II: Die Patienten wurden zu Beginn eines Schubes in eine 16-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase randomisiert, in der sie alle 4 Wochen subkutan (s.c.) entweder 150 mg Canakinumab (2 mg/kg bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg) oder Placebo erhielten. Patienten im Alter von > 28 Tagen aber < 2 Jahren durften an der Studie teilnehmen und wurden direkt in einen offenen Arm von Teil II als nicht randomisierte Patienten aufgenommen (und aus der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen).
- Teil III: Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung als Responder eingestuft wurden, wurden erneut in eine 24-wöchige, doppelblinde Absetzphase randomisiert, in der sie alle 8 Wochen s.c. Canakinumab 150 mg (2 mg/kg bei Patienten mit ≤ 40 kg) oder Placebo erhielten.
- Teil IV: Alle Patienten aus Teil III, die mit Canakinumab behandelt wurden, konnten in eine 72-wöchige offene Therapieerweiterungsphase aufgenommen werden.

Insgesamt 185 Patienten, im Alter von 28 Tagen und älter, wurden in die Studie aufgenommen und insgesamt 181 Patienten, im Alter von 2 Jahren und älter, wurden in Teil II der Studie randomisiert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der randomisierten Behandlungsphase (Teil II) war der Anteil der Responder in jeder Kohorte, bei denen der Index-Schub der Erkrankung bis zum Tag 15 abgeklungen war und kein neuer Schub während der restlichen 16-wöchigen Behandlungsphase auftrat (dies war als vollständiges Ansprechen definiert). Das Abklingen des Index-Schubes der Erkrankung war definiert durch eine Ansprechrate von < 2 („minimale oder keine Erkrankung“) für die Krankheitsaktivität gemäß des Physician's Global Assessment (PGA) und ein CRP-Wert im Normalbereich (≤ 10 mg/l) oder eine Reduktion von ≥ 70 % gegenüber dem Ausgangswert. Ein neuer Schub war definiert durch eine PGA-Ansprechrate von ≥ 2 („leichte, mittelschwere oder schwere Erkrankung“) und ein CRP-Wert von ≥ 30 mg/l. Sekundäre Endpunkte, basierend auf den 16-Wochen-Ergebnissen (Ende von Teil II), waren der Anteil der Patienten, die eine PGA-Ansprechrate von < 2 erreichten, der Anteil der Patienten mit serologischer Remission (definiert als CRP ≤ 10 mg/l) und der Anteil der Patienten mit normalisiertem SAA-Spiegel (definiert als SAA ≤ 10 mg/l).

Bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes war Canakinumab in allen drei Krankheitskohorten der Placebo-Gruppe überlegen. Außerdem zeigte Canakinumab in allen drei Kohorten eine bessere Wirksamkeit als Placebo bezüglich der sekundären Endpunkte PGA < 2 und CRP ≤ 10 mg/l. In allen drei Kohorten war der Anteil der Patienten mit normalisiertem SAA (≤ 10 mg/l) nach 16 Wochen unter Canakinumab höher als unter Placebo, wobei bei den TRAPS-Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde (siehe unten Tabelle 3 mit den Studienergebnissen).

Tabelle 3 Tabellarische Zusammenfassung der Wirksamkeit in der randomisierten, placebokontrollierten Behandlungsphase (Teil II) der pivotalen Phase-III-Studie

| Pivotal, randomisierte, placebokontrollierte Behandlungsphase (Teil II) der Phase-III-Studie | | | |
|--|------------------------|--------------------|------------|
| | Canakinumab n/N (%) | Placebo n/N (%) | p-Wert |
| Primärer Endpunkt (Krankheitsschub) - Anteil der Patienten mit abgeklungenem Index-Krankheitsschub nach 15 Tagen und bei denen während der restlichen Dauer der 16-wöchigen Behandlungsphase kein neuer Schub auftrat | | | |
| 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* |
| Sekundäre Endpunkte (Krankheits- und Entzündungsmarker) | | | |
| Physician Global Assessment < 2 | | | |
| FMF | 20/31 (64,52) | 3/32 (9,38) | < 0,0001** |
| HIDS/MKD | 17/37 (45,95) | 2/35 (5,71) | 0,0006** |
| TRAPS | 10/22 (45,45) | 1/24 (4,17) | 0,0028** |
| C-reaktives Protein ≤ 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** |
| Serum-Amyloid A ≤ 10 mg/l | | | |
| FMF | 8/31 (25,81) | 0/32 (0,00) | 0,0286 |
| HIDS/MKD | 5/37 (13,51) | 1/35 (2,86) | 0,0778 |
| TRAPS | 6/22 (27,27) | 0/24 (0,00) | 0,0235** |
| n=Anzahl der Responder; N=Anzahl der auswertbaren Patienten | | | |
| * Zeigt statistische Signifikanz (einseitig) bei einem Niveau von 0,025 auf der Basis des exakten Tests nach Fisher an | | | |
| ** Zeigt statistische Signifikanz (einseitig) bei einem Niveau von 0,025 auf der Basis eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe und dem PGA-, CRP- bzw. SAA-Ausgangswert als erklärende Variablen für jede Kohorte an | | | |

Hochtitration

In Teil II der Studie erhielten Patienten unter Canakinumab, bei denen die Krankheitsaktivität anhielt, eine zusätzliche Dosis von 150 mg (oder 2 mg/kg für Patienten ≤ 40 kg) im ersten Monat. Diese zusätzliche Dosis konnte bereits 7 Tage nach der ersten Behandlungsdosis verabreicht werden. Alle hochtitrierten Patienten blieben bei der erhöhten Dosis von 300 mg (oder 4 mg/kg für Patienten ≤ 40 kg) alle 4 Wochen.

Eine explorative Analyse des primären Endpunktes zeigte, dass bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen nach der ersten Dosis eine Hochtitration im ersten Monat auf eine Dosis von 300 mg (bzw. 4 mg/kg) alle 4 Wochen die Schubkontrolle weiter verbesserte, die Krankheitsaktivität reduzierte und die CRP- und SAA-Spiegel normalisierte.

Kinder und Jugendliche:

Zwei nicht randomisierte HIDS-/MKD-Patienten im Alter von > 28 Tagen aber < 2 Jahren wurden in die Studie aufgenommen und erhielten Canakinumab. Bei einem Patienten klang der Index-Schub nach einer Einzeldosis von Canakinumab 2 mg/kg innerhalb von 15 Tagen ab, aber bei diesem Patienten wurde die Behandlung nach dieser ersten Dosis jedoch aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Panzytopenie und Lebersversagen) abgesetzt. Dieser Patient hatte bereits bei Aufnahme in die Studie eine aktive Leberfunktionsstörung sowie eine Vorgeschichte von immunthrombozytopenischer Purpura. Der zweite Patient erhielt eine Anfangsdosis von Canakinumab 2 mg/kg sowie eine Zusatzdosis von 2 mg/kg nach 3 Wochen und wurde nach 5 Wochen auf eine Dosis von 4 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende von Teil II der Studie hochtitriert. Der Krankheitsschub klang bis Woche 5 ab und der Patient erlitt bis zum Ende von Teil II der Studie (Woche 16) keinen neuen Schub.

Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

SJIA

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

Studie G2305

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

Tabelle 4 Pädiatrische ACR-Ansprechwerte und Krankheitsstatus an den Tagen 15 und 29

| | Tag 15 | | Tag 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 % |
| Inaktive Krankheit | 33 % | 0 % | 30 % | 0 % |
| Der Behandlungsunterschied bei allen ACR-Punkten war signifikant ($p \leq 0,0001$) | | | | |

Die Ergebnisse für die Endpunkte des adaptierten pädiatrischen ACR, das systemische und arthritische Messgrößen beinhaltet, waren konsistent mit den gesamten ACR-Ansprechergebnissen. An Tag 15 war die mediane Veränderung der Anzahl der Gelenke mit aktiver Arthritis und begrenztem Bewegungsumfang gegenüber Studienbeginn -67 % bzw. -73 % mit Canakinumab (N=43) im Vergleich zu der medianen Veränderung von 0 % bzw. 0 % mit Placebo (N=41). Die mittlere Veränderung in der Beurteilung des Schmerzes durch den Patienten (0-100 mm visuelle Analogskala) an Tag 15 betrug -50,0 mm mit Canakinumab (N=43) im Vergleich zu +4,5 mm mit Placebo (N=25). Die mittlere Veränderung in der Beurteilung des Schmerzes bei Canakinumab-behandelten Patienten war am Tag 29 konsistent.

Studie G2301

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

Kortikosteroid-Dosisreduktion:

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

Zeit bis zur Attacke:

Patienten, die in Teil II Canakinumab nahmen, hatten ein um 64 % reduziertes Risiko einer Attacke im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Hazard Ratio von 0,36; 95%-KI: 0,17 bis 0,75; p=0,0032). Dreißig der 100 Patienten, die in Teil II eintraten, ob Placebo oder Canakinumab zugeordnet, hatten keine Attacke während der Beobachtungszeit (bis zu einem Maximum von 80 Wochen).

Gesundheitsbezogene und Lebensqualität-Ergebnisse in den Studien G2305 und G2301

Die Behandlung mit Canakinumab resultierte in klinisch relevanten Verbesserungen der physikalischen Funktion und Lebensqualität der Patienten. In der Studie G2305 zeigte der Childhood Health Assessment Questionnaire eine mittlere Verbesserung von 0,69 bei Canakinumab vs. Placebo (Least Square Means; p=0,0002), was dem 3,6-Fachen des klinisch wichtigen Mindestunterschiedes von 0,19 entspricht. Die mittlere Verbesserung von Studienbeginn zum Ende von Teil I der Studie G2301 betrug 0,88 (79 %). In der Studie G2305 wurden statistisch signifikante Verbesserungen für Canakinumab gegenüber Placebo in den Child Health Questionnaire-PF50-Auswertungen festgestellt (physikalisch p=0,0012; psychosoziales Wohlbefinden p=0,0017).

Gepoolte Wirksamkeitsanalyse

Die Daten der Canakinumab-Behandlung der ersten 12 Wochen in den Studien G2305, G2301 und in der Extensionsstudie wurden zusammengefasst, um die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit zu beurteilen. Diese Daten zeigten eine ähnliche Verbesserung von Studienbeginn bis Woche 12 in dem angepassten pädiatrischen ACR-Ansprechen und seinen Endpunkten wie die placebokontrollierte Studie (G2305). In Woche 12 betrug das angepasste pädiatrische ACR30-, -50-, -70-, -90- und -100-Ansprechen: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % und 30 %; 28 % der Patienten wiesen eine inaktive Erkrankung auf (N=178).

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

Studie G2301E1

Die in den Studien G2305 und G2301 beobachtete Wirksamkeit wurde in der unverblindeten Langzeit-Extensionsstudie G2301E1 aufrechterhalten. Von den 270 SJIA-Patienten in der Studie hatten 147 Patienten in den Studien G2305 oder G2301 (Kohorte I) eine Behandlung mit Canakinumab erhalten und 123 Patienten waren Canakinumab-naive-Patienten (Kohorte II). Die Patienten der Kohorte I wurden im Mittel über eine Dauer von 3,2 Jahren (bis zu 5,2 Jahren) und die Patienten der Kohorte II im Mittel über eine Dauer von 1,8 Jahren (bis zu 2,8 Jahren) behandelt. In der Extensionsstudie erhielten alle Patienten Canakinumab 4 mg/kg (bis maximal 300 mg) alle 4 Wochen. In beiden Kohorten durften die Patienten, die gut kontrollierte Responder waren (retrospektiv definiert als adaptierter pädiatrischer ACR \geq 90) und die keine gleichzeitige Gabe von Kortikosteroiden benötigten, ihre Canakinumab-Dosis auf 2 mg/kg alle 4 Wochen reduzieren (62/270; 23 %).

Studie G2306

Die Studie G2306 war eine unverblindete Studie zur Beurteilung der Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs bei einer Canakinumab-Dosisreduktion (2 mg/kg alle 4 Wochen) oder einer Dosisintervallverlängerung (4 mg/kg alle 8 Wochen) bei SJIA-Patienten, die 4 mg/kg Canakinumab alle 4 Wochen erhielten. 75 Patienten im Alter von 2 bis 22 Jahren, die unter Canakinumab-Monotherapie für mindestens 6 Monate in Folge den Status einer inaktiven Erkrankung (klinische Remission) aufrechterhalten konnten, einschließlich Patienten, die den Status einer inaktiven Erkrankung auch mit Unterbrechung der gleichzeitigen Gabe von Kortikosteroiden und/oder Methotrexat für mindestens 4 Wochen aufrechterhalten konnten, wurden randomisiert und erhielten entweder 2 mg/kg Canakinumab alle 4 Wochen (N=38) oder 4 mg/kg Canakinumab alle 8 Wochen (N=37). Nach 24 Wochen konnten 71 % (27/38) der Patienten, die die Dosisreduktion (2 mg/kg alle 4 Wochen) und 84 % (31/37) der Patienten, die das verlängerte Dosierintervall (4 mg/kg alle 8 Wochen) erhielten, den Status einer inaktiven Erkrankung für 6 Monate aufrechterhalten. Von den Patienten in klinischer Remission, die eine weitere Dosisreduktion (1 mg/kg alle 4 Wochen) oder Dosisintervallverlängerung (4 mg/kg alle 12 Wochen) fortsetzten, konnten 93 % (26/28) bzw. 91 % (30/33) der Patienten den Status einer inaktiven Erkrankung für 6 Monate aufrechterhalten. Patienten,

die den Status einer inaktiven Erkrankung für weitere 6 Monate bei diesem niedrigsten Dosisschema aufrechterhalten konnten, durften Canakinumab absetzen. Insgesamt konnten 33 % (25/75) der Patienten, die in den Arm der Dosisreduktion oder der Dosisintervallverlängerung randomisiert wurden, die Behandlung mit Canakinumab absetzen und den Status einer inaktiven Erkrankung für 6 Monate aufrechterhalten. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen in beiden Behandlungsarmen war ähnlich zu der bei Patienten, die alle 4 Wochen mit 4 mg/kg Canakinumab behandelt wurden.

AOSD

Die Wirksamkeit von Canakinumab war in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, in der 36 AOSD-Patienten (im Alter von 22 bis 70 Jahren) 4 mg/kg (bis zu maximal 300 mg) Canakinumab alle 4 Wochen erhielten, vergleichbar mit der bei SJIA-Patienten. In der Studie GDE01T zeigte ein höherer Anteil der Patienten in der Canakinumab-Gruppe (12/18, 66,7 %) eine Verbesserung des Disease Activity Score 28 Erythrozytensedimentationsrate (DAS28-ESR) von > 1,2 in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert als in der Placebo-Gruppe (7/17, 41,2 %). Dieser Anteil erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Odds Ratio 2,86, Behandlungsdifferenz [%] 25,49 [95%-KI: 9,43; 55,80]). Bis Woche 4 hatten 7 von 18 Patienten (38,9 %), die mit Canakinumab behandelt wurden, im Vergleich zu 2 von 17 Patienten (11,8 %) unter Placebo, bereits eine DAS28-ESR-Reduktion erreicht. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen einer gepoolten Wirksamkeitsanalyse von 418 SJIA-Patienten überein, in der gezeigt wurde, dass die Wirksamkeit von Canakinumab bei einer Untergruppe von SJIA-Patienten im Alter von 16 bis < 20 Jahren (n=34) mit der beobachteten Wirksamkeit bei Patienten unter 16 Jahren übereinstimmt (n=384).

Gichtarthritis

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

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

In der Gesamtstudienpopulation war die Schmerzintensität unter Canakinumab 150 mg gegenüber Triamcinolonacetonid nach 72 Stunden signifikant niedriger. Canakinumab reduzierte auch das Risiko von weiteren Anfällen (siehe Tabelle 5).

Die Ergebnisse der Wirksamkeit in einer Untergruppe von Patienten, die weder NSAR noch Colchicin anwenden konnten und die ULT bekamen, auf ULT nicht angesprochen oder eine Kontraindikation hatten (N=101), deckten sich mit jenen der Gesamtpopulation der Studie mit einem statistisch signifikanten Unterschied verglichen mit Triamcinolonacetonid bei der Schmerzintensität nach 72 Stunden (-10,2 mm, $p=0,0208$) und bei der Reduktion des Risikos für weitere Anfälle (Hazard Ratio 0,39, $p=0,0047$ nach 24 Wochen).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in einer stringenteren Untergruppe, beschränkt auf aktuelle Anwender von ULT (N=62), sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Behandlung mit Canakinumab bewirkte eine Reduktion der Schmerzen und verringerte das Risiko von weiteren Anfällen bei Patienten, die ULT bekamen und weder NSAR noch Colchicin verwenden konnten, obwohl der beobachtete

Behandlungsunterschied im Vergleich zu Triamcinolonacetonid weniger ausgeprägt war als bei der Gesamtstudienpopulation.

Tabelle 5 Wirksamkeit in der Gesamtstudienpopulation und in einer Untergruppe von Patienten, die derzeit mit ULT behandelt werden und weder NSAR noch Colchicin verwenden können.

| Wirksamkeitsendpunkt | Gesamtpopulation der Studie; N=454 | Keine Anwendung von NSAR und Colchicin möglich; ULT wurde verwendet N=62 |
|---|------------------------------------|---|
| Behandlung von Gichtanfällen, gemessen mittels Schmerzintensität (VAS) nach 72 h | | |
| Least Squares Mean geschätzter Unterschied gegenüber Triamcinolonacetonid | -10,7 | -3,8 |
| KI | (-15,4; -6,0) | (-16,7; 9,1) |
| p-Wert, einseitig | p < 0,0001* | p=0,2798 |
| Risikoreduktion von nachfolgenden Gichtanfällen, gemessen mittels Zeit zum ersten neuen Anfall (24 Wochen) | | |
| Hazard Ratio gegenüber Triamcinolonacetonid | 0,44 | 0,71 |
| KI | (0,32; 0,60) | (0,29; 1,77) |
| p-Wert, einseitig | p < 0,0001* | p=0,2337 |
| * bezeichnet signifikanten p-Wert ≤ 0,025 | | |

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

Ältere Patienten

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

Patienten unter harnsäuresenkender Therapie (ULT)

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

Immunogenizität

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

Es wurden keine Antikörper gegen Canakinumab bei TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten beobachtet, die mit Dosen von 150 mg und 300 mg über 16 Wochen behandelt wurden. Auch bei AOSD wurden keine Antikörper gegen Canakinumab beobachtet.

Der Nachweis einer Immunantwort hängt in hohem Maße von der Empfindlichkeit und Spezifität des verwendeten Assays und den Testbedingungen ab. Aus diesen Gründen kann ein Vergleich des Auftretens von Antikörpern gegen Canakinumab mit dem Auftreten von Antikörpern gegen andere Produkte irreführend sein.

Kinder und Jugendliche

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat vier pädiatrische Prüfkonzepte für Canakinumab abgeschlossen (für CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD bzw. TRAPS). Diese Produktinformation wurde mit den Ergebnissen der Studien mit Canakinumab bei Kindern und Jugendlichen aktualisiert.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

CAPS

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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

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

TRAPS, HIDS/MKD und FMF

Die Bioverfügbarkeit bei TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Patienten wurde nicht unabhängig bestimmt. Die apparente Clearance (CL/F) war in der TRAPS-, HIDS-/MKD- und FMF-Population bei einem Körpergewicht von 55 kg (0,14 l/Tag) vergleichbar mit derjenigen von CAPS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg (0,17 l/Tag). Das apparente Verteilungsvolumen (V/F) betrug 4,96 l bei einem Körpergewicht von 55 kg.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 150 mg alle 4 Wochen wurde die Minimalkonzentration von Canakinumab nach 16 Wochen (C_{\min}) auf $15,4 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ geschätzt. Die geschätzte Steady-State- AUC_{τ} betrug $636,7 \pm 260,2 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$.

Still-Syndrom (SJIA und AOSD)

Die Bioverfügbarkeit bei SJIA-Patienten wurde nicht separat festgestellt. Die apparente Clearance pro kg Körpergewicht (CL/F pro kg) in der SJIA- und CAPS-Population war vergleichbar ($0,004 \text{ l/Tag pro kg}$). Das apparente Verteilungsvolumen pro kg (V/F pro kg) betrug $0,14 \text{ l/kg}$. Die nur wenigen vorliegenden Daten zur Pharmakokinetik (PK) bei AOSD-Patienten deuten auf eine ähnliche PK von Canakinumab im Vergleich zu SJIA und anderen Patientenpopulationen hin.

Nach wiederholter Gabe von 4 mg/kg alle 4 Wochen belief sich das Akkumulationsverhältnis bei SJIA-Patienten auf das 1,6-Fache. Der Steady State wurde nach 110 Tagen erreicht. Der insgesamt vorausberechnete Mittelwert ($\pm\text{SD}$) für $C_{\min,ss}$, $C_{\max,ss}$ und AUC_{ss4w} war $14,7 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$, $36,5 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$ beziehungsweise $696,1 \pm 326,5 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$.

Die AUC_{ss4w} in jeder Altersgruppe betrug 692, 615, 707 und $742 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$ bei 2- bis 3-, 4- bis 5-, 6- bis 11- bzw. 12- bis 19-Jährigen. Nach Gewicht stratifiziert wurde im Vergleich zu der höheren Gewichtsklasse ($> 40 \text{ kg}$) für die niedrigere Gewichtsklasse ($\leq 40 \text{ kg}$) eine geringere (30-40 %) mittlere Exposition für $C_{\min,ss}$ ($11,4$ vs. $19 \mu\text{g/ml}$) und AUC_{ss} (594 vs. $880 \mu\text{g} \cdot \text{d/ml}$) beobachtet.

Basierend auf der Analyse der Populations-Pharmakokinetik-Modellierung war die Pharmakokinetik von Canakinumab bei SJIA-Patienten im jungen Erwachsenenalter von 16 bis 20 Jahren ähnlich der bei Patienten im Alter unter 16 Jahren. Die prognostizierte Steady-State-Exposition von Canakinumab bei einer Dosierung von 4 mg/kg (Maximum 300 mg) war bei Patienten im Alter über 20 Jahre vergleichbar zu derjenigen von SJIA-Patienten jünger als 20 Jahre.

Patienten mit Gichtarthritis

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Eine zusätzliche pharmakokinetische Analyse ergab, dass die Pharmakokinetik von Canakinumab bei 6 pädiatrischen CAPS-Patienten im Alter von unter 2 Jahren vergleichbar mit der Pharmakokinetik

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

Bei TRAPS, HIDS/MKD und FMF waren die Expositionsparameter (Talkonzentrationen) nach subkutaner Verabreichung von Canakinumab 2 mg/kg alle 4 Wochen in allen Altersgruppen von 2 bis < 20 Jahren vergleichbar.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind in den pädiatrischen CAPS-, TRAPS-, HIDS-/MKD-, FMF- und SJIA-Populationen ähnlich.

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Kreuzreaktivität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Immuntoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Mit Canakinumab wurden keine formalen Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (beschichtetes Chlorbutylgummi) und Flip-off-Verschluss (Aluminium).

Packungen mit 1 Durchstechflasche oder Bündelpackungen mit 4 (4x1) Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ilaris 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch für die individuelle Anwendung bereitgestellt.

Hinweise für die Rekonstitution

Die Rekonstitution einer Durchstechflasche mit Canakinumab erfolgt unter aseptischen Bedingungen bei Raumtemperatur (typischerweise 15 °C bis 25 °C) durch langsames Injizieren von 1 ml Wasser für Injektionszwecke mit einer 1-ml-Spritze, die mit einer 18 G x 2 Zoll (50 mm)-Nadel versehen ist. Die Durchstechflasche in einem Winkel von etwa 45° über einen Zeitraum von rund 1 Minute langsam schwenken und danach 5 Minuten lang stehen lassen. Anschließend die Durchstechflasche sanft zehnmal auf den Kopf und wieder zurückdrehen. Den Gummistopfen dabei möglichst nicht mit den Fingern berühren. Die Durchstechflasche etwa 15 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen, bis sich eine klare bis opaleszente Lösung bildet. Nicht schütteln. Nicht verwenden, wenn die Lösung Partikel enthält.

An die Seite der Durchstechflasche klopfen, um eventuell verbleibende Flüssigkeit vom Stopfen zu entfernen. Die Lösung muss praktisch frei von sichtbaren Partikeln und klar bis opaleszierend sein. Die Lösung muss farblos sein oder kann eine leicht bräunlich-gelbe Färbung aufweisen. Wenn die Lösung deutlich braun verfärbt ist, darf sie nicht verwendet werden. Wenn die Lösung nach der Rekonstitution nicht sofort verwendet wird, muss sie bei 2 °C bis 8 °C gelagert und innerhalb von 24 Stunden angewendet werden.

Hinweise für die Verabreichung

Je nach anzuwendender Dosis (0,1 ml bis 1 ml) das erforderliche Volumen vorsichtig entnehmen und mit einer 27 G x 0,5 Zoll (13 mm)-Nadel subkutan injizieren.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/09/564/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

10/2024

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Deutschland

Injektionslösung

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

Injektionslösung im Fertigpen

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss sicherstellen, dass vor der Vermarktung alle Ärzte, von denen erwartet werden kann, dass sie Ilaris verschreiben/einsetzen, mit einem Ärzte-Informations-Paket ausgestattet werden, welches das Folgende enthält:

- Die Fachinformation
- Patientenkarte

Patientenkarte

Kernaussagen der zusätzlichen Risikominimierungs-Maßnahme:

Die Patienten erhalten eine Patientenkarte, die sie über die mit der Anwendung von Canakinumab verbundenen Risiken, wie z. B. das Risiko von Infektionen, informiert.

Schulungsmaterial der Patienten

Um das Verständnis für die sichere und wirksame Anwendung von Ilaris zu verbessern, sollten die Ärzte den Patienten oder deren Betreuungspersonen eine Patientenkarte aushändigen, in der die folgenden Aspekte hervorgehoben werden:

Inhalt der Patientenkarte

Infektion

- Das erhöhte Risiko von Infektionen, einschließlich schwerwiegender Infektionen, im Zusammenhang mit der Canakinumab-Behandlung.
- Die Notwendigkeit, das Gesundheitspersonal zu informieren und sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn der Patient länger als 3 Tage Fieber oder andere Symptome hat, die auf eine Infektion zurückzuführen sein könnten, wie z. B.: (A) anhaltendes Fieber, Husten oder Kopfschmerzen; (B) lokal begrenzte Rötung, Wärme oder Schwellung der Haut; oder (C) anhaltender Husten, Gewichtsverlust und leichtes Fieber.

- Bei periodischen Fiebersyndromen und Still-Syndrom: Es wird nicht empfohlen, mit Canakinumab zu behandeln, wenn der Patient eine aktive Infektion hat, die eine medizinische Intervention erfordert.
- Bei Gichtarthritis: Es wird nicht empfohlen, mit Canakinumab zu behandeln, wenn der Patient eine aktive Infektion hat.

Impfungen

- Die Notwendigkeit, dass die Patienten mit ihrem Arzt über eventuell erforderliche Impfungen sprechen, bevor sie eine Behandlung mit Canakinumab beginnen.

Schwangerschaft

- Wenn Sie Canakinumab während der Schwangerschaft erhalten haben, ist es wichtig, dass Sie den Arzt oder die Krankenschwester des Babys informieren, bevor Ihrem Baby eine Impfung verabreicht wird. Ihr Baby sollte bis mindestens 16 Wochen nachdem Sie Ihre letzte Dosis Canakinumab vor der Geburt erhalten haben keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Makrophagenaktivierungssyndrom (nur bei Still-Syndrom)

- Patienten mit Still-Syndrom können eine Erkrankung namens Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) entwickeln (Makrophagen sind eine Art der weißen Blutkörperchen), die lebensbedrohlich sein kann. Die Patienten werden auf bekannte Auslöser von MAS wie Infektionen und eine Verschlimmerung des Still-Syndroms überwacht.

Darüber hinaus ist für das medizinische Fachpersonal Platz zur Angabe von Einzelheiten zu den Patienten und zur Behandlung mit Canakinumab (Dosis, Datum der ersten verabreichten Dosis von Canakinumab usw.) sowie zu Angaben des verschreibenden Arztes vorgesehen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilaris® 150 mg/ml Injektionslösung
Canakinumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Canakinumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Mannitol, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verwendbar bis

Nach dem erstmaligen Öffnen sofort verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/09/564/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ilaris 150 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Ilaris® 150 mg/ml Injektion
Canakinumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG – Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilaris® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen
Canakinumab

2. WIRKSTOFF

Jeder Fertigpen enthält 150 mg Canakinumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Mannitol, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 SensoReady Fertigpen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung
Zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: .../.../...

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank innerhalb von 14 Tagen verwenden (jedoch nicht später als das auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebene Verfallsdatum). Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/09/564/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ilaris 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES PENS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Ilaris® 150 mg Injektion
Canakinumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

SensoReady Pen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilaris® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Canakinumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Canakinumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Sucrose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verwendbar bis

Die rekonstituierte Lösung sollte idealerweise sofort verwendet werden, kann jedoch für bis zu 24 Stunden verwendet werden, wenn sie im Kühlschrank gelagert wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/09/564/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ilaris 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilaris® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Canakinumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Canakinumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Sucrose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Bündelpackung: 4 (4 x 1) Durchstechflaschen.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verwendbar bis

Die rekonstituierte Lösung sollte idealerweise sofort verwendet werden, kann jedoch für bis zu 24 Stunden verwendet werden, wenn sie im Kühlschrank gelagert wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/09/564/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ilaris 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilaris® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Canakinumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Canakinumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Sucrose, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verwendbar bis

Die rekonstituierte Lösung sollte idealerweise sofort verwendet werden, kann jedoch für bis zu 24 Stunden verwendet werden, wenn sie im Kühlschrank gelagert wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/09/564/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ilaris 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Ilaris® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Canakinumab
s.c. nach Rekonstitution

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

150 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE