

# **ILARIS<sup>®</sup>** (canakinumab) 150 mg Voie sous-cutanée

**Poudre et solvant pour solution injectable (kit d'injection)  
Solution injectable**

**Guide d'information prescripteur d'ILARIS<sup>®</sup>  
(canakinumab) dans le traitement :**  
**des syndromes de fièvres périodiques :**  
**CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF**  
**de la maladie de Still active**  
**(incluant la maladie de Still de l'adulte [MSA] et**  
**l'arthrite juvénile idiopathique systémique [AJIs])**  
**de l'arthrite goutteuse**

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

<b>Préambule</b>	<b>3</b>
<b>Indications d'ILARIS® :</b>	<b>5</b>
<b>Posologie d'ILARIS®</b>	<b>6</b>
Dose recommandée d'ILARIS® chez les enfants atteints de CAPS âgés de 2 - < 4 ans ou enfants âgés ≥ 4 ans et pesant ≥ 7,5 kg et < 15 kg	<b>6</b>
Dose recommandée d'ILARIS® chez les adultes et enfants atteints de CAPS âgés ≥ 4 ans et pesant ≥ 15 kg	<b>7</b>
Dose recommandée d'ILARIS® chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD, FMF	<b>8</b>
Dose recommandée d'ILARIS® chez les patients atteints de la maladie de Still (MSA et AJIs)	<b>9</b>
Dose recommandée d'ILARIS® chez les patients atteints d'arthrite goutteuse	<b>9</b>
<b>Informations importantes de sécurité</b>	<b>10</b>

# Préambule

Ce guide est destiné à vous aider lors de la prescription d'ILARIS® chez les patients atteints de **syndromes de fièvres périodiques** (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF), de la **maladie de Still active** (incluant la maladie de Still de l'adulte [MSA] et l'arthrite juvénile idiopathique systémique [AJIs]) et d'**arthrite goutteuse**.

Il est important que vous vous familiarisiez avec ce contenu afin de garantir la bonne utilisation d'ILARIS®.

**Examinez attentivement le contenu de ce dossier d'information prescripteur avant de prescrire ILARIS®.**

**ILARIS® est soumis à prescription hospitalière.**

**La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie.**

ILARIS® est un médicament d'exception : sa prescription doit être en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

ILARIS® peut se présenter sous deux formes différentes :

- Poudre et solvant pour solution injectable (kit d'injection),
- Solution injectable.

Certaines de ces présentations peuvent ne pas être disponibles en France. Vous pouvez contacter Novartis (voir coordonnées à la fin de ce document) pour connaître les présentations disponibles en France actuellement.

Ce guide d'information est accompagné de :

**La carte d'alerte à remettre à tous les patients traités par ILARIS®.**

- Il s'agit d'une carte au format portefeuille qui contient des informations importantes de sécurité devant être connues par tous les patients traités par ILARIS®.

Vous devez compléter cette carte (nom du patient, date de la première injection, date de l'injection la plus récente et dose administrée, nom du prescripteur et coordonnées téléphoniques) puis la donner à votre patient sous canakinumab afin qu'il l'ait sur lui en permanence après le début du traitement. Elle servira également à connaître la dose précédemment utilisée pour ce patient.

- Chez les patients atteints de syndromes de fièvres périodiques (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF), de la maladie de Still active (incluant la maladie de Still de l'adulte [MSA] et l'arthrite juvénile idiopathique systémique [AJIs]) : cette carte sera à renouveler au bout de 6 mois et à redonner à votre patient.
- Chez les patients atteints d'arthrite goutteuse : votre patient devra avoir cette carte en permanence pendant les 12 mois suivant l'injection de canakinumab.

**La brochure consacrée à la technique d'injection d'ILARIS® devra être remise aux patients atteints de syndromes de fièvres périodiques ou de la maladie de Still (MSA et AJs) formés, volontaires et aptes à procéder à l'auto-injection d'ILARIS®. Cette brochure pourra également être remise à leurs soignants.**

**Auto-injection d'ILARIS® :**

➤ Chez les patients atteints de **syndromes de fièvres périodiques** et de la **maladie de Still active** : après avoir été correctement formés à l'injection et si vous le jugez approprié, l'administration d'ILARIS® peut être effectuée par les patients eux-mêmes.

Pour les instructions sur la réalisation des auto-injections d'ILARIS®, veuillez lire la rubrique « Mode d'emploi » à la fin de la notice destinée à l'utilisateur. La notice est présente dans la boîte du médicament et sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

➤ Dans l'indication de l'**arthrite goutteuse**, ILARIS® doit être administré uniquement par un professionnel de santé.

## ILARIS® 150 mg

Canakinumab - Voie sous-cutanée

Le canakinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie avec une haute affinité à l'IL-1 bêta humaine, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL-1 bêta et la synthèse de médiateurs inflammatoires.

### Syndromes de fièvres périodiques :

ILARIS® est utilisé chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans dans le traitement des maladies suivantes :

- Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) – il s'agit d'un groupe de maladies auto-inflammatoires qui inclut :
  - Le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
  - La maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID), appelée également syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA),
  - Les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS)/ urticaire familiale au froid (FCU) présentant des signes et symptômes qui ne se limitent pas à l'éruption urticarienne induite par le froid.
- Le syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS)
- Le syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS), également appelé le déficit en mévalonate kinase (MKD)
- La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) : ILARIS® est utilisé pour traiter la FMF. ILARIS® peut être utilisé en association avec la colchicine, le cas échéant.

### Maladie de Still (incluant la maladie de Still de l'adulte [MSA] et l'arthrite juvénile idiopathique systémique [AJIs])

ILARIS® est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants pour traiter la maladie de Still active incluant la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques. ILARIS® peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

### Arthrite goutteuse

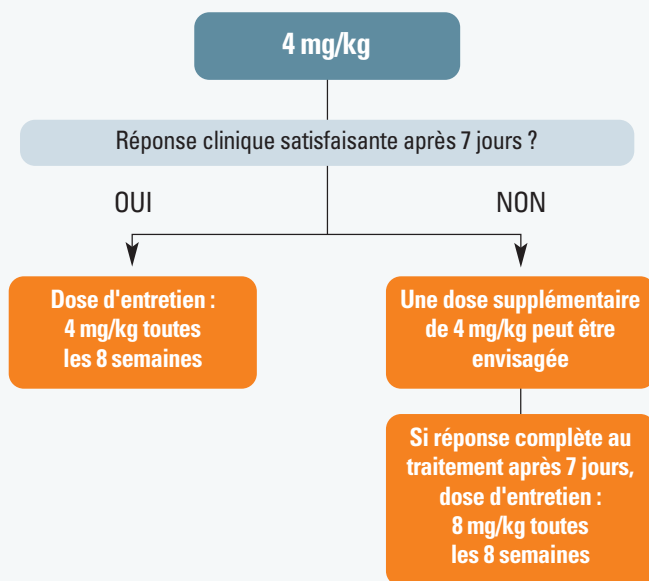
ILARIS® est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées.

## Indication CAPS

La dose initiale recommandée d'ILARIS® dépend de l'âge et du poids du patient.

**Dose recommandée d'ILARIS® chez les enfants atteints de CAPS âgés de 2 - < 4 ans ou enfants âgés ≥ 4 ans et pesant ≥ 7,5 kg et < 15 kg**

**Enfants atteints de CAPS âgés de 2 - < 4 ans  
ou  
enfants âgés ≥ 4 ans et pesant ≥ 7,5 kg et < 15 kg**



La dose doit être administrée par injection sous cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés), une augmentation de dose peut être envisagée comme décrit ci-dessus.

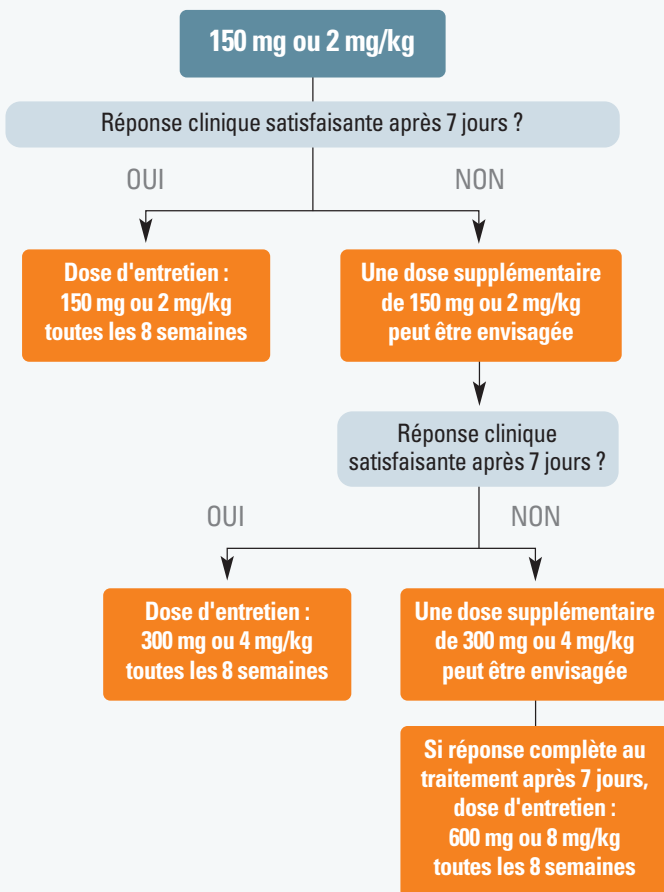
En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après le début du traitement, l'administration d'une deuxième dose (identique à la dose initiale) peut être envisagée. Si une réponse totale au traitement est obtenue, le maintien du schéma posologique augmenté de 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé sur la base d'un jugement clinique individuel.

## Dose recommandée d'ILARIS® chez les adultes et enfants atteints de CAPS âgés $\geq 4$ ans et pesant $\geq 15$ kg

Adultes et enfants âgés de plus de 4 ans pesant plus de 15 kg

- 150 mg chez les patients pesant plus de 40 kg.
- 2 mg/kg chez les patients pesant 15 kg ou plus, jusqu'à 40 kg.

### Adultes et enfants atteints de CAPS âgés $\geq 4$ ans et pesant $\geq 15$ kg



La dose doit être administrée par injection sous cutanée toutes les huit semaines en dose unique.

# Posologie d'ILARIS®

En l'absence de réponse clinique satisfaisante (résolution du rash cutané et des autres symptômes inflammatoires généralisés), une augmentation de dose peut être envisagée comme décrit ci-dessus.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après le début du traitement, l'administration d'une deuxième dose (identique à la dose initiale) peut être envisagée. Si une réponse totale au traitement est obtenue, le schéma posologique augmenté de 4 mg/kg (enfants  $\geq 15$  kg et  $\leq 40$  kg) toutes les 8 semaines doit être maintenu.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après la deuxième dose, l'administration d'une troisième dose d'ILARIS® (4 mg/kg (enfants  $\geq 15$  kg et  $\leq 40$  kg)) peut être envisagée. Si une réponse totale au traitement est obtenue, le maintien du schéma posologique augmenté de 8 mg/kg toutes les 8 semaines doit être envisagé sur la base d'un jugement clinique individuel.

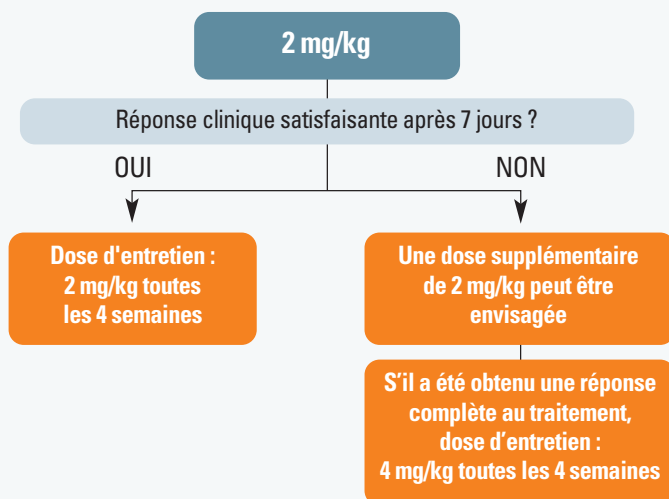
## **Indication TRAPS, HIDS / MKD, FMF**

### **Dose initiale recommandée d'ILARIS® chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD, FMF**

**Adultes, adolescents et enfants âgés de plus de 2 ans.**

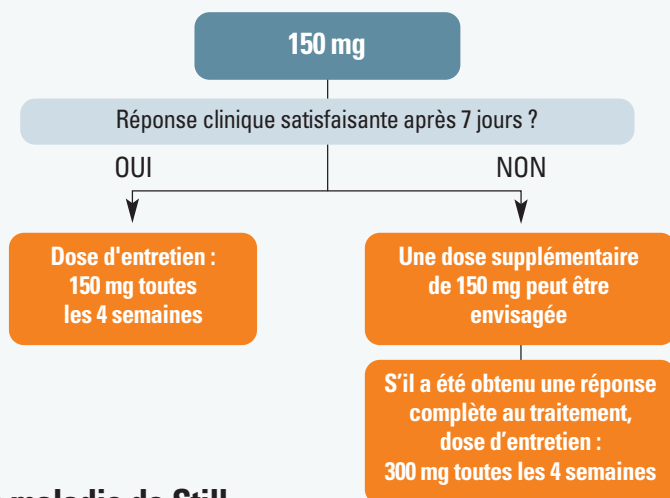
- 2 mg/kg chez les patients pesant  $\geq 7,5$  kg et  $\leq 40$  kg
- 150 mg chez les patients pesant  $> 40$  kg

### **Patients atteints de TRAPS, HIDS / MKD et FMF pesant $\geq 7,5$ kg et $\leq 40$ kg**





## Patients atteints de TRAPS, HIDS / MKD et FMF pesant > 40 kg



### Indication maladie de Still

#### **Dose recommandée d'ILARIS® chez les patients atteints de la maladie de Still (MSA et AJs) :**

Dans la maladie de Still (MSA et AJs), la dose recommandée d'ILARIS® chez les patients pesant au moins 7,5 kg est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg), administrée par injection sous-cutanée toutes les quatre semaines.

### Indication arthrite goutteuse

#### **Dose recommandée d'ILARIS® chez les patients atteints d'arthrite goutteuse :**

Dans l'arthrite goutteuse, la dose recommandée d'ILARIS® chez les patients adultes est de 150 mg administrés par voie sous-cutanée en dose unique au cours d'une crise. Pour obtenir un effet maximum, ILARIS® doit être administré dès que possible après le début d'une crise d'arthrite goutteuse.

Les patients qui ne répondent pas au traitement initial ne doivent pas être retraités par ILARIS®.

Chez les patients qui répondent au traitement et qui ont besoin d'être traités à nouveau, un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant qu'une nouvelle dose d'ILARIS® puisse être administrée.

La prise en charge de l'hyperuricémie par un traitement hypo-uricémiant (THU) approprié doit être instaurée ou optimisée. ILARIS® doit être utilisé à la demande pour traiter les crises d'arthrite goutteuse.

# Informations importantes de sécurité

## Informations à connaître avant et pendant le traitement par ILARIS®

Les risques suivants peuvent être associés au traitement par ILARIS® :

### Infections, incluant les infections graves et infections opportunistes

- **Canakinumab est associé à une incidence accrue d'infections, y compris d'infections graves.**
- **Une surveillance attentive concernant l'apparition de signes et symptômes évoquant une infection doit être effectuée chez les patients pendant et après le traitement par canakinumab.**
- La prudence s'impose en cas d'administration de canakinumab à des patients atteints d'infections, ayant des antécédents d'infections récurrentes ou présentant des pathologies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer au risque infectieux.
- Syndrome de fièvre périodique et Maladie de Still (incluant la maladie de Still de l'adulte [MSA] et l'arthrite juvénile idiopathique systémique [AJIs]) : un traitement par canakinumab ne doit pas être instauré ou continué lorsque le patient présente une infection active nécessitant une prise en charge médicale.
- Arthrite goutteuse : le traitement ne doit pas être administré chez les patients présentant une infection active.
- Des cas d'infections inhabituelles ou opportunistes ont été rapportés avec canakinumab, dont la corrélation avec canakinumab ne peut être exclue.
- Le risque de réactivation d'une tuberculose ou d'une infection opportuniste associé à l'utilisation d'un anti IL-1, tel que canakinumab, n'est pas connu.
- Avant de débiter le traitement, une recherche de tuberculose active ou latente par des tests appropriés devra être effectuée chez tous les patients.
  - Cette évaluation devra inclure une recherche détaillée des antécédents médicaux, particulièrement chez les patients adultes.
  - Les patients devront être surveillés étroitement en ce qui concerne les signes et les symptômes d'une tuberculose pendant et après le traitement par canakinumab.

Tous les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre un avis médical en cas d'apparition de signes ou symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, perte de poids, état subfébrile) au cours du traitement par ILARIS®. En cas de conversion d'une IDR négative à une IDR positive, en particulier chez les patients à haut risque, une confirmation par d'autres méthodes de dépistage de la tuberculose doit être envisagée.

## Informations à connaître avant et pendant le traitement par ILARIS®

### Syndrome d'activation macrophagique chez les patients atteints de la maladie de Still

- Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection connue mettant en jeu le pronostic vital, qui peut se développer chez les patients atteints de maladies rhumatismales, notamment la maladie de Still. En cas de survenue ou de suspicion d'un SAM, une évaluation et un traitement doivent être initiés dès que possible.
- Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infection ou à l'aggravation de la maladie de Still car ce sont des facteurs déclenchants connus du SAM.
- Sur la base de l'expérience issue des essais cliniques, ILARIS® ne semble pas augmenter l'incidence du SAM chez les patients atteints d'AJs, mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée pour le moment.

### Neutropénie et leucopénie

**Des neutropénies ont été observées** (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) ainsi que des leucopénies lors de l'utilisation d'inhibiteurs de l'IL-1, dont canakinumab.

- Les patients présentant une neutropénie ou une leucopénie ne doivent pas être mis sous traitement par canakinumab.
- **Une numération des globules blancs incluant les polynucléaires neutrophiles est recommandée** chez les patients :
  - préalablement à toute initiation de traitement par canakinumab,
  - 1 à 2 mois après son instauration,
  - à intervalle régulier pendant toute la durée du traitement par canakinumab.
- L'apparition d'une neutropénie ou d'une leucopénie doit conduire à une surveillance étroite de la formule sanguine incluant le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles. L'interruption du traitement doit être envisagée.

# Informations importantes de sécurité

## Informations à connaître avant et pendant le traitement par ILARIS®

### Risque potentiel d'immunogénicité et réactions d'hypersensibilité

Des anticorps contre le canakinumab ont été observés chez une faible proportion de patients traités par canakinumab. Cela pourrait conduire à des symptômes médiés par l'immunité incluant les réactions d'hypersensibilité.

**Il existe un risque potentiel d'immunogénicité (développement d'anticorps anti-canakinumab) pouvant mener à des symptômes de type hypersensibilité.**

Aucune réaction anaphylactoïde ou anaphylactique n'a été rapportée au cours du développement clinique.

Aucun anticorps neutralisant n'a été détecté.

Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'événements indésirables n'a été observée.

Arthrite goutteuse : des traitements intermittents ou une ré-exposition après une longue période sans traitement peut être associée à une réponse immunitaire exacerbée (ou une perte de tolérance immunitaire) au canakinumab et par conséquent les patients traités à nouveau doivent être considérés à risque de réaction d'hypersensibilité. Aucune réaction anaphylactique ou effets indésirables liés à l'immunogénicité/allergénicité n'ont été rapportés chez les patients présentant une arthrite goutteuse traités au moment de la crise.

### Fertilité, grossesse et allaitement

**Il n'y a pas de données concernant la sécurité d'emploi d'ILARIS® pendant la grossesse et pendant l'allaitement.**

- Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par ILARIS® et jusqu'à 3 mois après la dernière administration.
- Le passage de canakinumab dans le lait maternel humain n'est pas connu.
- Aucune étude formelle des effets potentiels de canakinumab sur la fertilité humaine n'a été réalisée.

Les risques liés à l'absence de données concernant la sécurité d'emploi de canakinumab en cas de grossesse ou d'allaitement devront être discutés entre les professionnels de santé et leurs patientes envisageant une grossesse ou enceintes.

Les femmes enceintes ou désirant l'être ne doivent être traitées qu'une fois le rapport bénéfice/risque soigneusement évalué.

L'administration de vaccins vivants à des nouveau-nés exposés au canakinumab *in utero* n'est pas recommandée pendant les 16 semaines suivant la dernière injection d'ILARIS® administrée à la mère pendant la grossesse. Il doit être demandé aux femmes ayant reçu du canakinumab pendant leur grossesse d'en informer le médecin de leur nouveau-né avant que celui-ci ne soit vacciné.

## Informations à connaître avant et pendant le traitement par ILARIS®

### Pathologies malignes

**Des cas de pathologies malignes ont été rapportés lors du développement clinique du canakinumab.** Le risque de développer des pathologies malignes associé au traitement par un médicament inhibiteur de l'IL-1 est inconnu. Un risque potentiel ne peut être exclu chez les patients traités par canakinumab.

Syndrome de fièvre périodique et Maladie de Still (incluant la maladie de Still de l'adulte [MSA] et l'arthrite juvénile idiopathique systémique [AJIs]) : une évaluation clinique annuelle des patients est nécessaire en raison de la possibilité d'un risque accru de survenue de pathologies malignes.

### Anomalies du métabolisme lipoprotéique

**Un suivi régulier des patients au cours du traitement est nécessaire afin de déceler toute évolution possible de leur profil lipidique.**

**Les patients traités par canakinumab dans le cadre des essais contrôlés *versus* comparateur actif dans l'arthrite goutteuse ont montré des augmentations des troubles du métabolisme des lipides** (augmentation du taux de triglycérides et de cholestérol) : la signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Dans les essais contrôlés *versus* comparateur actif menés dans l'arthrite goutteuse, il y a eu une augmentation moyenne des triglycérides de 33,5 mg/dl chez les patients traités par ILARIS® *versus* une diminution modeste de 3,1 mg/dl avec l'acétonide de triamcinolone. Le taux de patients avec une augmentation des triglycérides > à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été de 2,4 % avec ILARIS® et de 0,7 % avec l'acétonide de triamcinolone.

### Vaccinations

Il n'existe pas de données disponibles sur le risque de transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant (atténué) chez les patients traités par canakinumab.

- Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par canakinumab, à moins que les bénéfices ne dépassent clairement les risques.
- Avant le début du traitement, les patients doivent si possible faire leurs vaccinations recommandées, y compris le vaccin anti-pneumococcique et le vaccin inactivé contre la grippe.
- un délai minimum de 3 mois est requis après la dernière injection de canakinumab, pour administrer le vaccin vivant (atténué) puis un nouveau délai de 3 mois avant toute nouvelle injection de canakinumab.

Cependant, les résultats d'une étude récente montrent qu'une dose unique de 300 mg de canakinumab administrée à des volontaires sains n'a pas affecté leur réponse immunitaire vis-à-vis d'une vaccination antigrippale et anti-méningococcique.

# Informations importantes de sécurité

## Informations à connaître avant et pendant le traitement par ILARIS®

Nous vous rappelons que :

Tout effet indésirable, doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Tout signalement de risque d'erreur médicamenteuse, d'erreur potentielle ou d'erreur avérée sans effet indésirable, peut être transmis directement au Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM (site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr))

Les signalements d'erreurs médicamenteuses ayant entraîné un effet indésirable doivent suivre le système de pharmacovigilance et faire l'objet d'une déclaration auprès du CRPV concerné (voir ci-dessus).

Pour des informations complètes sur ILARIS®, veuillez-vous reporter aux rubriques correspondantes du Résumé des caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

## Le Registre AJI

**Un registre AJI peut inclure des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique.**

L'objectif de ce registre est d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long-terme (niveau de réponse, activité de la maladie sur le long terme, inhibition ou ralentissement de l'érosion articulaire) ainsi que l'adhérence au traitement des patients atteints d'arthrite idiopathique juvénile recevant notamment des agents biologiques ou du méthotrexate, dans des conditions habituelles de traitement.

Pour plus d'informations concernant la participation de vos patients au registre AJI, vous pouvez contacter votre interlocuteur Novartis.

Pour toute information complémentaire :

**Novartis Pharma S.A.S.**

**Service d'Information et Communication Médicales (ICM)**

2 et 4, rue Lionel Terray - BP 308

92506 Rueil-Malmaison Cedex

Tél. : 01.55.47.66.00

Fax : 01.55.47.61.00

Email: [icm.phfr@novartis.com](mailto:icm.phfr@novartis.com)



