

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

**ILARIS
(CANAKINUMAB)**

Ilaris Liofilizado para Solución Inyectable 150 mg
Ilaris Liofilizado para Solución Inyectable 150 mg, con Solvente.
Ilaris Solución para Inyección 150 mg/1 mL

ILARIS

Inhibidor de la interleucina 1 beta (IL-1 β).

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Liofilizado para solución inyectable

El liofilizado es blanco.

Liofilizado y disolvente para solución inyectable (kit completo)

El liofilizado es un liofilizado blanco.

El disolvente es límpido e incoloro.

Solución inyectable

La solución es entre límpida y opalescente.

La solución es entre incolora y levemente amarilla parduzca.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Sustancia activa

Cada vial de liofilizado para solución inyectable contiene 150 mg de canakinumab (más un exceso de 30 mg [20%] de canakinumab).

Cada vial de solución inyectable contiene 150 mg de canakinumab (más un exceso de 22,5 mg [15%] de canakinumab).

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano, producido en células del mieloma murino Sp2/0.

Excipientes

Liofilizado para solución inyectable

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

Solución inyectable Según última fórmula aprobada en el registro sanitario

INDICACIONES

ILARIS (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios:

Síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS)

Ilaris está indicado para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante, entre ellos:

- El síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) o criourticaria familiar (FCU).
- El síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- La enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID) o síndrome neurológico, cutáneo y articular crónico de la infancia (CINCA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

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

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)

Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colchicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada a pesar de la administración de la dosis tolerable más elevada de colchicina.

Ilaris se puede administrar en monoterapia o en combinación con colchicina.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología en los CAPS

En los pacientes con CAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños \geq 4 años de edad:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg.
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≥ 15 kg y ≤ 40 kg.
- 4 mg/kg si el paciente pesa $\geq 7,5$ kg y < 15 kg.

Niños de entre 2 y < 4 años de edad:

- 4 mg/kg si el paciente pesa $\geq 7,5$ kg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

Esta dosis se administra cada 8 semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

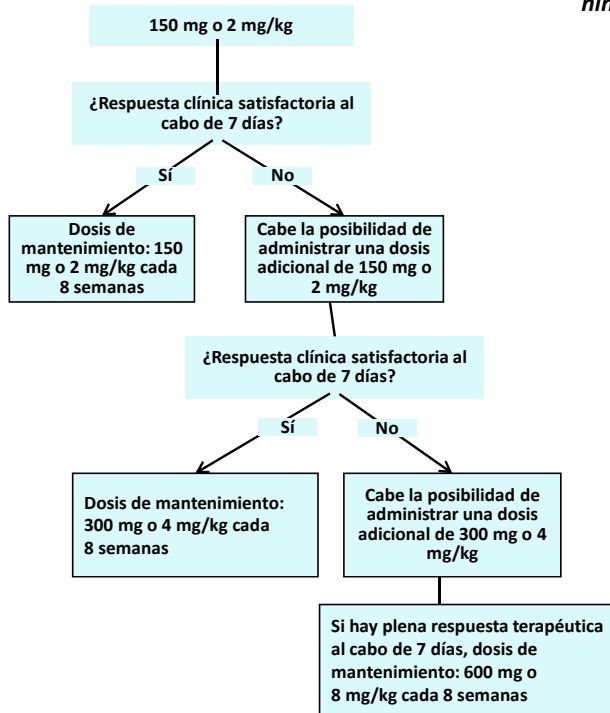
En el caso de los pacientes que reciban una dosis inicial de 150 mg o de 2 mg/kg, si a los 7 días de administrarla no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria (resolución del exantema y otros síntomas inflamatorios generalizados), se podrá pensar en administrar una segunda dosis de Ilaris, de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 8 semanas. Si 7 días después de esta segunda dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se podrá pensar en administrar una tercera dosis de Ilaris de 300 mg o de 4 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 600 mg u 8 mg/kg cada 8 semanas.

En el caso de los pacientes que reciban una dosis inicial de 4 mg/kg, si a los 7 días de administrarla no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se podrá pensar en administrar una segunda dosis de Ilaris de 4 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 8 mg/kg cada 8 semanas.

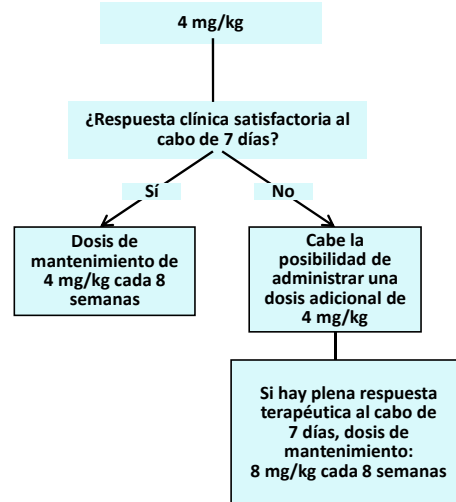
Existen escasos antecedentes clínicos de intervalos posológicos inferiores a 4 semanas o con dosis superiores a 600 mg u 8 mg/kg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Adultos y niños de ≥ 4 años de edad y de ≥ 15 kg



Niños de 2- <4 años de edad o niños de ≥ 4 años de edad y de $\geq 7,5$ kg y <15 kg



Posología en el TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños ≥ 2 años de edad:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg., **cada 4 semanas. La dosis puede ser incrementada a 300 mg cada 4 semanas si la respuesta clínica no es la adecuada.**
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg, **cada 4 semanas. La dosis puede ser incrementada a 4 mg/kg cada 4 semanas si la respuesta clínica no es la adecuada.**

Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Adultos y niños ≥ 2 años de edad:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg., **cada 4 semanas. La dosis puede ser incrementada a 300 mg cada 4 semanas si la respuesta clínica no es la adecuada.**
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg, **cada 4 semanas. La dosis puede ser incrementada a 4 mg/kg cada 4 semanas si la respuesta clínica no es la adecuada.**

Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de Ilaris es la que se indica a continuación.

Adultos y niños ≥ 2 años de edad:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg., **cada 4 semanas. La dosis puede ser incrementada a 300 mg cada 4 semanas si la respuesta clínica no es la adecuada.**
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg, **cada 4 semanas. La dosis puede ser incrementada a 4 mg/kg cada 4 semanas si la respuesta clínica no es la adecuada.**

Posología en la SJIA

En los pacientes con SJIA que pesen $\geq 7,5$ kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con CAPS y HIDS/MKD menores de 2 años. (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS - Población pediátrica).

SJIA

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Modo de administración

Inyección subcutánea.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y SJIA

Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes (o sus cuidadores) pueden inyectar Ilaris si el médico lo considera conveniente y con supervisión médica, si procede (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF o SJIA no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales acontecimientos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves (véase el apartado INTERACCIONES).

En aproximadamente el 12% de los pacientes con CAPS a los que se les realizó la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) en ensayos clínicos, la prueba de seguimiento dio resultado positivo durante el tratamiento con Ilaris sin que se observasen indicios clínicos de infección tuberculosa latente o activa.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2500 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris (véase el apartado INTERACCIONES).

Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Síndrome de activación macrofágica (pacientes con SJIA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con SJIA, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la SJIA, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Más de 2500 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 350 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL-1 β , y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase ni la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

CAPS

Un total de 211 pacientes adultos y pediátricos con CAPS (que incluían los siguientes síndromes: FCAS/FCU, MWS y NOMID/CINCA) han recibido Ilaris en los ensayos clínicos. Se ha investigado la seguridad de Ilaris en comparación con el placebo en un ensayo clínico pivotal de fase III, que abarcó un período sin enmascaramiento de 8 semanas (Parte I), seguido por un período de retirada aleatorizada con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 24 semanas (Parte II) y por otro período de tratamiento con Ilaris sin enmascaramiento de 16 semanas de duración (Parte III). Todos los pacientes recibieron 150 mg de Ilaris por vía subcutánea, o 2 mg/kg si su peso corporal se situaba entre ≥ 15 kg y ≤ 40 kg (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tabla 1 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en el ensayo clínico pivotal de pacientes con CAPS

	Ensayo clínico de fase III			
	Parte I	Parte II		Parte III
	Ilaris N=35 n (%)	Ilaris N=15 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Ilaris N=31 n (%)
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	4 (11,4%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	4 (12,9%)
Infección de las vías urinarias	0	2 (13,3%)	0	1 (3,2%)
Infección de las vías respiratorias altas	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Virosis	3 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (18,7%)	1 (3,2%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la inyección	3 (8,6%)	2 (13,4%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos o vértigo	3 (8,6%)	0	0	3 (9,7%)

En los estudios de larga duración que se realizaron sin enmascaramiento y con aumento de la dosis, se notificaron con más frecuencia infecciones (gastroenteritis, infección de las vías respiratorias e infección de las vías respiratorias altas), vómitos y mareos en el grupo que recibió la dosis de 600 mg u 8 mg/kg que en los otros grupos posológicos.

Anomalías de laboratorio (CAPS)

Hematología

Durante los ensayos clínicos con Ilaris en pacientes con CAPS, las cifras medias de hemoglobina aumentaron y las de leucocitos, neutrófilos y trombocitos disminuyeron.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Aminotransferasas hepáticas

Rara vez se han observado cifras elevadas de aminotransferasas en los pacientes con CAPS.

Bilirrubina

Se han descrito elevaciones leves y asintomáticas de la bilirrubina sérica en los pacientes con CAPS tratados con Ilaris, sin elevaciones concomitantes de aminotransferasas.

Población pediátrica

Entre los pacientes con CAPS, había 80 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil toxicológico y la tolerabilidad de Ilaris entre los pacientes pediátricos y la población completa aquejada de CAPS (constituida por pacientes adultos y pediátricos, $N = 211$), incluso si se toman en consideración la frecuencia y severidad globales de los episodios infecciosos. Los acontecimientos infecciosos notificados con mayor frecuencia fueron las infecciones de las vías respiratorias altas.

Además, en un estudio clínico a pequeña escala sin enmascaramiento se evaluó a 6 pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. Aparentemente, el perfil toxicológico de Ilaris fue similar al observado en pacientes de 2 años de edad y más.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron Ilaris en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con Ilaris recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban ≤ 40 kg. En la Tabla 7-2 se muestran los datos de toxicidad de Ilaris comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas procedentes del ensayo clínico pivotal sobre síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)

Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF		Frecuencia combinada
	ILARIS N=169 ^[1] _{SEP} n (%)	Placebo N=91 ^[1] _{SEP} n (%)	
Infecciones e infestaciones			
Infecciones (p. ej., rinofaringitis, sinusitis, infección (vímica) de las vías respiratorias altas, amigdalitis, rinitis, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ótica, gastroenteritis, faringitis, neumonía, candidiasis vulvovaginal, etc.).	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Reacciones en el lugar de la inyección ¹	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muy frecuente
Pruebas complementarias			
Disminución del número de neutrófilos (≥ Grado 2) ²	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Frecuente
Disminución del número de plaquetas (≥ Grado 2) ³	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Infrecuente

¹ Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.

² Basado en 168 pacientes tratados con ILARIS y 79 pacientes que recibían placebo. Un paciente tuvo una infección de las vías respiratorias altas leve.

³ Basado en 169 pacientes tratados con ILARIS y 80 pacientes que recibían placebo. No se asoció con hemorragia.

Infecciones e infestaciones

Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

Población pediátrica

Entre los pacientes tratados con Ilaris, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Ilaris entre los pacientes pediátricos y la población general.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

SJIA

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 201 pacientes con SJIA de entre 2 y <20 años de edad. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotales de fase III (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos pivotales de pacientes con SJIA

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II		Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)			
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis, infección [vímica] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastorno gastrointestinal						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Reacciones en el lugar de la inyección*						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Anomalías de laboratorio (SJIA)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($< LIN$ y $> 75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) $> 3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes ≥ 65 años de edad no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

INTERACCIONES

No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-1 β , pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

La administración de otro bloqueante de la IL1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de canakinumab (Ilaris) no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Los resultados de un estudio de 56 semanas sin enmascaramiento en pacientes con CAPS de 4 años de edad o menos demostraron que todos los que recibieron vacunas inactivadas en el marco de programas de vacunación infantil desarrollaron títulos protectores de anticuerpos.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Se dispone de escasos datos sobre el uso del canakinumab en mujeres gestantes o con posibilidad de quedar embarazadas. Los estudios en animales no indican que Ilaris tenga efectos nocivos directos ni indirectos sobre la función reproductora (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconocen los riesgos para el feto y la madre. Como los estudios de reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta en el ser humano, el canakinumab debe administrarse a la gestante solamente en caso de clara necesidad.

Los estudios realizados en ratones con un anticuerpo murino dirigido contra la IL-1 β murina no han revelado efectos en el parto (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Lactancia

No se sabe si el canakinumab pasa a la leche humana. Los estudios de animales indican que un anticuerpo murino dirigido contra la IL-1 β murina no perjudica el desarrollo de las crías murinas lactantes y que dicho anticuerpo se transfiere a las crías (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

No se recomienda amamantar durante el tratamiento con Ilaris.

Fecundidad

No se han realizado estudios formales de los posibles efectos de Ilaris sobre la fecundidad humana.

El canakinumab no afectó la fecundidad de los tities (*C. jacchus*) machos. Un anticuerpo murino dirigido contra la IL-1 β murina no menoscabó la fecundidad de los ratones machos ni hembras (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Se tienen escasos antecedentes de sobredosis del medicamento. En los primeros ensayos clínicos, los pacientes y los voluntarios sanos recibieron dosis de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa o subcutánea sin que se registraran signos de toxicidad aguda. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar de cerca al paciente por si aparecen signos o síntomas de reacciones o efectos adversos y, si fuera necesario, instituir un tratamiento sintomático adecuado.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Clasificación ATC: Inhibidores de Interleukinas

Código ATC: L04AC08

Modo de acción

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano, de isotipo IgG1/ κ , dirigido contra la interleucina 1 beta (IL-1 β) humana. Se fija específicamente y con gran afinidad a la IL-1 β humana y neutraliza su actividad biológica al bloquear su interacción con los receptores de las IL-1, con lo cual impide la activación génica inducida por la IL-1 β y la producción de mediadores inflamatorios,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

como la interleucina-6 o la ciclooxigenasa-2. Por consiguiente, el canakinumab es un fármaco apto para tratar enfermedades caracterizadas por la sobreproducción local o general de IL-1 β .

Farmacodinamia

La producción excesiva de IL-1 β en las enfermedades inflamatorias puede causar una inflamación local o general, un aumento de la producción de la proteína C-reactiva (PCR) o del amiloide A sérico (AAS) y fiebre.

CAPS

Los pacientes con CAPS que presentan una sobreproducción desregulada de IL-1 β (la cual se manifiesta en forma de fiebre, fatiga, exantemas, artritis, leucocitosis intensa, trombocitosis y elevación de las proteínas de la fase aguda), responden rápidamente al canakinumab. Tras el tratamiento con canakinumab, las concentraciones de PCR y AAS, la leucocitosis y la trombocitosis se normalizan con rapidez.

SJIA

La artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) es una enfermedad autoinflamatoria grave producida por el sistema inmunitario innato a través de citocinas proinflamatorias, entre las que destaca la interleucina 1 beta (IL-1 β).

Las manifestaciones características de la SJIA son fiebre, exantema, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, poliserositis y artritis. El tratamiento con canakinumab produce una mejora rápida y duradera de las manifestaciones articulares y sistémicas de la SJIA, acompañada de una reducción significativa del número de articulaciones inflamadas, la resolución rápida de la fiebre y una disminución de las proteínas de la fase aguda de la inflamación en la mayoría de los pacientes (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Farmacocinética

Absorción

En los pacientes adultos con CAPS, la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de canakinumab se detecta aproximadamente 7 días después de la administración subcutánea de una dosis única de 150 mg. La vida media terminal es de 26 días en promedio. Un análisis farmacocinético efectuado en la población con CAPS, que incluía niños mayores de 2 años de edad, ha permitido calcular que la biodisponibilidad absoluta del canakinumab administrado por vía subcutánea es del 66%. Los parámetros que permiten valorar la exposición (como el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$) aumentan de forma

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

proporcional a la dosis en la gama de dosis de 0,30 a 10,0 mg/kg, administradas como infusión intravenosa, o de 150 a 600 mg, administradas como inyección subcutánea.

Distribución

El canakinumab se fija a la IL-1 β sérica. El volumen de distribución (V_{ss}) del canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 6,2 litros en un paciente con CAPS que pesa 70 kg, en 5,0 litros en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 kg y en 3,2 litros en un paciente con SJIA de 33 kg. El cociente de acumulación previsto fue 1,3 y 1,6 veces mayor tras 6 meses de administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 8 semanas y de 4 mg/kg cada 4 semanas, respectivamente (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Eliminación

La depuración (CL) del canakinumab depende del peso corporal. Se ha estimado en 0,17 litros/día en un paciente con CAPS que pesa 70 kg, en 0,14 litros/día en un paciente con síndrome de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) que pesa 55 kg y en 0,11 litros/día en un paciente con SJIA de 33 kg. Tras tomar en consideración las diferencias de peso corporal, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas del canakinumab entre los pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF y SJIA.

No hay indicios de que la administración repetida se asocie a una depuración acelerada ni a cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas del canakinumab. No se observan diferencias farmacocinéticas vinculadas al sexo biológico o la edad tras corregir los datos en función del peso corporal.

Población pediátrica

En los pacientes pediátricos mayores de 4 años de edad, las concentraciones máximas de canakinumab se registran entre 2 y 7 días después de la administración subcutánea de una dosis única de 150 mg o 2 mg/kg de canakinumab. La vida media terminal oscila entre 22,9 y 25,7 días, de forma similar a lo observado en los adultos. El análisis farmacocinético de una población con CAPS revela que la farmacocinética del canakinumab en los niños de 2 a <4 años de edad es similar a la de los pacientes mayores de 4 años de edad. Un análisis farmacocinético adicional reveló que la farmacocinética del canakinumab en 6 pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con CAPS era similar a la observada en niños de 2 años y más.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Las propiedades farmacocinéticas son similares en las poblaciones pediátricas con CAPS, síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) y SJIA.

En la SJIA, los parámetros de exposición (como el AUC y la $C_{máx}$) entre los grupos de 2 a <20 años de edad son comparables tras la administración subcutánea de 4 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas.

En los síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF), las concentraciones mínimas de los parámetros de exposición entre los grupos de 2 a <20 años de edad fueron comparables tras la administración subcutánea de 2 mg/kg de canakinumab cada 4 semanas.

Población geriátrica (mayores de 65 años)

No se observan variaciones en los parámetros farmacocinéticos, a juzgar por la depuración o los volúmenes de distribución, entre los pacientes geriátricos y los pacientes adultos menores de 65 años.

ESTUDIOS CLÍNICOS

CAPS

La eficacia y la inocuidad de Ilaris han sido demostradas en pacientes aquejados de síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS) con diversos grados de gravedad y de diferentes tipos (como FCAS/FCU, MWS y NOMID/CINCA).

En el estudio de fase I/II, el tratamiento con Ilaris empezó a actuar rápidamente y los síntomas desaparecieron o mejoraron de manera clínicamente significativa en el plazo de un día tras la administración. Parámetros de laboratorio tales como las concentraciones altas de PCR y AAS y las cifras elevadas de neutrófilos y trombocitos se normalizaron rápidamente a los pocos días de la inyección de Ilaris.

El estudio pivotal fue un ensayo multicéntrico de 48 semanas de duración, que se dividió en tres partes o períodos, a saber: un período sin enmascaramiento de 8 semanas (Parte I), seguido por un período de retirada aleatorizada con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 24 semanas (Parte II) y por otro período de tratamiento sin enmascaramiento de 16 semanas de duración (Parte III). El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia, la inocuidad y la tolerabilidad de Ilaris en pacientes con síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

- **Parte I:** El 97% de los pacientes mostraron una respuesta completa, tanto clínica como de los biomarcadores, al tratamiento con Ilaris (definida como un criterio que combinaba: un resultado igual o inferior al de grado mínimo en la valoración global por parte del médico de la afección autoinflamatoria y la afección cutánea, y unas concentraciones de PCR o AAS inferiores a 10 mg/l), que se observó en los 7 días posteriores al comienzo del tratamiento. Se registraron mejoras significativas en la valoración clínica, por parte del médico, de la actividad de la afección autoinflamatoria: valoración global de la actividad de la afección autoinflamatoria, valoración de la afección cutánea (erupción urticarial), artralgias, mialgias, cefaleas o migrañas, conjuntivitis, cansancio/malestar, valoración de otros síntomas relacionados y valoración de los síntomas por parte del paciente.
- **Parte II:** En el período del estudio pivotal en el que se procedió a la retirada del tratamiento, el criterio de valoración principal se definió como la recurrencia o la reagudización de la enfermedad, hecho que no ocurrió en ninguno (0%) de los pacientes asignados al grupo de Ilaris, pero sí en el 81% de los asignados aleatoriamente al grupo del placebo.
- **Parte III:** Los pacientes tratados con placebo en la Parte II que pasaron a tomar Ilaris (sin enmascaramiento) en la fase de ampliación del estudio experimentaron de nuevo una significativa mejoría clínica y serológica de la actividad de la enfermedad, comparable a la de los pacientes que habían recibido Ilaris sin interrupción.

Se llevaron a cabo dos estudios de fase III de larga duración, no comparativos y sin enmascaramiento. Uno de ellos fue un estudio de la inocuidad, tolerabilidad y eficacia del canakinumab en pacientes con CAPS. La duración total del tratamiento estuvo comprendida entre 6 meses y 2 años. El otro fue un estudio sin enmascaramiento en el que se evaluó la eficacia y la inocuidad del canakinumab en pacientes japoneses con CAPS durante 24 semanas, que tuvo una fase de ampliación de hasta 48 semanas. El objetivo principal era determinar el porcentaje de pacientes que no padecían recaídas a la semana 24, incluidos aquellos en los que se había aumentado la dosis.

Según el análisis de los datos de eficacia de ambos estudios, el 65,6% de los pacientes que no habían sido tratados anteriormente con canakinumab alcanzaron una respuesta completa con dosis de 150 mg o de 2 mg/kg, mientras que el 85,2% de los pacientes la lograron con cualquiera de las dosis. De los pacientes que recibieron dosis de 600 mg u 8 mg/kg (o incluso más altas), el 43,8% alcanzaron una respuesta completa. El porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta completa fue más bajo entre los que tenían entre 2 y <4 años (57,1%) que entre los pacientes pediátricos de más edad o los adultos. En el 89,3% de los pacientes que lograron una respuesta completa, esta se mantuvo sin recaídas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

La experiencia adquirida en pacientes que alcanzaron una respuesta completa tras aumentar la dosis hasta los 600 mg (8 mg/kg) cada ocho semanas indica que una dosis más elevada puede ser beneficiosa para los pacientes que no logren una respuesta completa o para los pacientes que, habiéndola logrado, no logren mantenerla con las dosis recomendadas (150 mg o 2 mg/kg en pacientes de peso corporal comprendido entre ≥ 15 kg y ≤ 40 kg). Se administró con mayor frecuencia una dosis aumentada a pacientes de entre 2 y < 4 años de edad y a pacientes con síntomas de NOMID/CINCA que a pacientes con FCAS o MWS.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos de Ilaris realizados en pacientes con síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS) participaron 80 pacientes pediátricos de entre 2 y 17 años de edad. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, la inocuidad y la tolerabilidad de Ilaris entre los pacientes pediátricos y la población completa aquejada de CAPS (constituida por pacientes adultos y pediátricos, $N = 211$). La mayoría de los pacientes pediátricos lograron una mejora de los síntomas clínicos y los valores de los marcadores objetivos de la inflamación (p. ej., el AAS y la PCR).

Se llevó a cabo un estudio de 56 semanas sin enmascaramiento para investigar la eficacia, inocuidad y tolerabilidad de Ilaris en pacientes pediátricos ≤ 4 años de edad con CAPS. El estudio evaluó a 17 pacientes (incluidos 6 menores de 2 años), utilizando dosis iniciales de 2 a 8 mg/kg. El estudio examinó asimismo el efecto del canakinumab en el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra vacunas infantiles convencionales. No se observaron diferencias de inocuidad ni de eficacia entre los pacientes menores de 2 años y aquellos de 2 años o más. Todos los pacientes que recibieron vacunas inactivadas en el marco de programas de vacunación infantil ($N=7$) desarrollaron títulos protectores de anticuerpos.

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

La eficacia y la seguridad de Ilaris para el tratamiento de TRAPS, HIDS/MKD y FMF se demostró en un solo estudio pivotal de 4 partes (N2301) que incluyó tres cohortes independientes según la enfermedad y en el que participaron 185 pacientes > 28 días de edad. En la Parte I, los pacientes mayores de 2 años de cada cohorte de enfermedad pasaron a un período de selección de 12 semanas durante el que se evaluó si se encontraban ante el inicio de la reagudización de la enfermedad. En la Parte II, los pacientes que presentaban un inicio de la reagudización fueron asignados aleatoriamente a dos grupos para un período de tratamiento de 16 semanas, con doble enmascaramiento y comparación con placebo, en el los pacientes recibían cada 4 semanas 150 mg de Ilaris (2 mg/kg para los pacientes ≤ 40 kg) por vía subcutánea o bien placebo según el grupo. Los pacientes que completaron 16 semanas de tratamiento y en los que se consideró que respondían al tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

volvieron a ser asignados aleatoriamente a dos grupos para un período de retirada del medicamento con doble enmascaramiento de 24 semanas (Parte III) en el que, según el grupo al que se les hubiera asignado, recibían o bien 150 mg de Ilaris (2 mg/kg para los pacientes ≤ 40 kg) por vía subcutánea o placebo cada 8 semanas. Todos los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris (2 mg/kg para los pacientes ≤ 40 kg) cada 8 semanas que no presentaron una reagudización pasaron a un período de

extensión del tratamiento sin enmascaramiento de 72 semanas (Parte IV), en el que recibieron 150 mg de Ilaris (2 mg/kg para los pacientes ≤ 40 kg) cada 8 semanas. En los pacientes tratados con Ilaris que presentaron una reagudización de la enfermedad se permitió que redujeran su intervalo de administración volviendo a los 150 mg cada 4 semanas, y posteriormente aumentarían gradualmente la dosis hasta 300 mg (4 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) cada 4 semanas en caso necesario. Los pacientes que, tras ser asignados al grupo del placebo para la Parte III en la segunda aleatorización, no presentaron una reagudización en dicha parte del estudio, pasaron a la Parte IV, pero no recibieron más tratamiento. Los pacientes que, tras ser asignados al grupo del placebo en la segunda aleatorización, presentaron una reagudización, pasaron al grupo de tratamiento sin enmascaramiento y recibieron 150 mg de Ilaris (2 mg/kg para los pacientes ≤ 40 kg) cada 8 semanas.

En la Parte II, los pacientes tratados con Ilaris cuya reagudización de la enfermedad no se resolvió o que presentaban una actividad persistente de la enfermedad desde el día 8 hasta el día 14 (VGM ≥ 2 o PCR > 10 mg/l sin una reducción de al menos un 40% desde el inicio) recibieron una dosis adicional de 150 mg (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg). Los pacientes tratados con Ilaris cuya reagudización de la enfermedad no se resolvió o que presentaban una actividad persistente de la enfermedad desde el día 15 hasta el día 28 (VGM ≥ 2 o PCR > 10 mg/l sin una reducción de al menos un 70% desde el inicio) recibieron una dosis adicional de 150 mg (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg). También se les aumentó la dosis gradualmente a los pacientes que recibían Ilaris en la Parte II y presentaban VGM ≥ 2 y PCR ≥ 30 mg/l el día 29 o posteriormente. Todos los pacientes que precisaron un aumento de la dosis continuaron recibiendo la dosis más elevada de 300 mg (o 4 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) cada 4 semanas.

El criterio principal de valoración de la eficacia del período de tratamiento aleatorizado (Parte II) fue el porcentaje de los pacientes que presentaban respuesta dentro de cada cohorte que el día 15 presentaban una resolución de la reagudización inicial de la enfermedad, y que no experimentaron una nueva reagudización durante el resto de las 16 semanas de tratamiento. La resolución de la reagudización inicial de la enfermedad se definió como tener una puntuación en la actividad de la enfermedad de la valoración global por parte del médico (VGM) < 2 («poca o ninguna presencia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

la enfermedad») y una PCR en un intervalo normal de valores (≤ 10 mg/l) o una reducción $\geq 70\%$ con respecto al inicio. Una nueva reagudización se definió como una puntuación en la VGM ≥ 2 («enfermedad leve, moderada o grave») y una PCR ≥ 30 mg/l. Los criterios secundarios de valoración, todos basados en los resultados en la semana 16 (fin de la Parte II), incluyeron el porcentaje de pacientes que alcanzaron una puntuación de la VGM < 2 , el porcentaje de pacientes con remisión serológica (definida como PCR ≤ 10 mg/l) y el porcentaje de pacientes con nivel de SAA normalizado (definido como SAA ≤ 10 mg/l).

En relación con el criterio principal de valoración de la eficacia, Ilaris fue superior al placebo en las 3 cohortes de enfermedad en cuanto al porcentaje de pacientes en los que se resolvió la reagudización inicial de la enfermedad en el día 15 y que no presentaron ninguna otra reagudización durante el resto de las 16 semanas de tratamiento. Ilaris también demostró una eficacia superior en comparación con el placebo en las 3 cohortes en cuanto a los criterios secundarios de valoración de VGM < 2 y PCR ≤ 10 mg/l. Un porcentaje más elevado de pacientes alcanzó una SAA normalizada (≤ 10 mg/l) en la semana 16 con el tratamiento de Ilaris en comparación con el placebo en las 3 cohortes. Además, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con TRAPS.

Aumento de la dosis

En un análisis exploratorio del criterio principal de valoración, el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en las 3 cohortes fue mayor si, en el primer mes, la dosis de los pacientes tratados con Ilaris aumentaba hasta 300 mg (o 4 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg de peso) cada 4 semanas.

TRAPS

En la cohorte de TRAPS ($n=46$), el 45,5% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris o 2 mg/kg alcanzaron una respuesta completa frente al 8,3% de los pacientes que recibían placebo ($p=0,005$). Para los criterios secundarios de valoración, el 45,5% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg de peso) alcanzaron la VGM < 2 («poca o ninguna presencia de la enfermedad») frente a un 4,2% de los pacientes que recibían placebo al final de la Parte II ($p = 0,0028$). Un 36,4% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg de peso) alcanzaron una remisión serológica (medida como PCR ≤ 10 mg/l) frente a un 8,3% de los pacientes que recibían placebo ($p = 0,0149$). El tratamiento con Ilaris normalizó los niveles de SAA (definidos como ≤ 10 mg/l) en un porcentaje significativamente mayor de los pacientes tratados con Ilaris (27,3%) en comparación con los pacientes que recibían placebo (0%) ($p = 0,0235$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Aumento de la dosis

El aumento de la dosis mejoró aún más el control de las reagudizaciones en los pacientes con TRAPS. Con el aumento de la dosis hasta 300 mg cada 4 semanas (o 4 mg/kg) antes del día 29, el porcentaje de pacientes con TRAPS tratados con Ilaris que resolvieron la reagudización inicial en el día 29 y no presentaron ninguna otra reagudización en 16 semanas aumentó hasta el 72,7%.

HIDS/MKD

En la cohorte de HIDS/MKD ($n=72$), el 35,1% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris o 2 mg/kg alcanzaron una respuesta completa frente al 5,7% de los pacientes que recibían placebo ($p=0,0020$). En cuanto a los criterios secundarios de valoración, el 46,0% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg de peso) alcanzaron la VGM < 2 («poca o ninguna presencia de la enfermedad») frente a un 5,7% de los pacientes que recibían placebo al final de la Parte II ($p = 0,0006$). Un 40,5% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg de peso) alcanzaron una remisión serológica (medida como PCR ≤ 10 mg/l) frente a un 5,7% de los pacientes que recibían placebo ($p = 0,0010$). El tratamiento con Ilaris normalizó los niveles de SAA (definidos como ≤ 10 mg/l) en un porcentaje significativamente mayor de los pacientes tratados con Ilaris (13,5%) que de los pacientes que recibían placebo (2,9%) ($p = 0,0778$).

Aumento de la dosis

El aumento de la dosis mejoró aún más el control de las reagudizaciones en los pacientes con HIDS/MKD. Con el aumento de la dosis hasta 300 mg cada 4 semanas (o 4 mg/kg) antes del día 29, el porcentaje de pacientes con HIDS/MKD tratados con Ilaris que resolvieron la reagudización inicial en el día 29 y no presentaron ninguna otra reagudización en 16 semanas aumentó hasta el 56,8%.

Pacientes pediátricos

Dos pacientes con HIDS/MKD no aleatorizados de entre 28 días y < 2 años de edad alcanzaron una resolución de la reagudización inicial el día 15. Además, uno de los pacientes no aleatorizados no experimentó una nueva reagudización a lo largo de la Parte II. Este paciente también alcanzó todos los criterios secundarios de valoración al final de la Parte II. El otro paciente sin aleatorizar interrumpió el tratamiento con Ilaris debido a un evento adverso durante la Parte II.

FMF

En la cohorte de FMF ($n=46$), el 61,3% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris o 2 mg/kg alcanzaron una respuesta completa frente al 6,3% de los pacientes que recibían placebo ($p < 0,0001$). En cuanto a los criterios secundarios de valoración, el 64,5% de los pacientes tratados con 150 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

de Ilaris (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg de peso) alcanzaron la VGM < 2 («poca o ninguna presencia de la enfermedad») frente a un 9,4% de los pacientes que recibían placebo al final de la Parte II ($p < 0,0001$). Un 67,7% de los pacientes tratados con 150 mg de Ilaris (o 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg de peso) alcanzaron una remisión serológica (medida como PCR ≤ 10 mg/l) frente a un 6,3% de los pacientes que recibían placebo ($p < 0,0001$). El tratamiento con Ilaris normalizó los niveles de SAA (definidos como ≤ 10 mg/l) en un porcentaje significativamente mayor de los pacientes tratados con Ilaris (25,8%) en que de los pacientes que recibían placebo (0%) ($p = 0,0286$).

Aumento de la dosis

El aumento de la dosis mejoró aún más el control de las reagudizaciones en los pacientes con FMF. Con el aumento de la dosis hasta 300 mg cada 4 semanas (o 4 mg/kg) antes del día 29, el porcentaje de pacientes con FMF tratados con Ilaris que resolvieron la reagudización inicial en el día 29 y no presentaron ninguna otra reagudización en 16 semanas aumentó hasta el 71,0%.

SJIA

La eficacia de Ilaris como tratamiento de la SJIA activa se evaluó en dos estudios pivotaes de fase III (G2305 y G2301). Participaron en dichos estudios pacientes de entre 2 y < 20 años de edad (edad media al inicio: 8,5 años) con diagnóstico confirmado de SJIA al menos 2 meses antes de su inscripción en el estudio (duración media de la enfermedad al inicio: 3,5 años). Los pacientes padecían de enfermedad activa definida como ≥ 2 articulaciones con artritis activa (número medio de articulaciones activas al inicio: 15,4), fiebre intermitente en agujas (temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$) documentada durante por lo menos 1 día en la semana anterior a la administración del medicamento de estudio, y PCR > 30 mg/l (intervalo normal de valores < 10 mg/l) (PCR media al inicio: 200,5 mg/l). Se dejó que los pacientes continuaran recibiendo su dosis estable de metotrexato, corticoesteroide o AINE como antes, salvo cuando se evaluó la disminución progresiva de la dosis de corticoesteroide según el diseño del estudio G2301 (véase a continuación).

Estudio G2305

El estudio G2305 fue un ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, de administración de dosis únicas y de 4 semanas de duración, en el que se evaluó la eficacia a corto plazo de Ilaris en 84 pacientes aleatorizados para recibir una dosis subcutánea única de 4 mg/kg de Ilaris o el placebo (43 pacientes recibieron Ilaris y 41 pacientes, el placebo). El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de Ilaris con respecto al placebo en cuanto al porcentaje de pacientes que obtenían como mínimo una mejora del 30% en los criterios de respuesta terapéutica del *American College of Rheumatology* (ACR) adaptados a la población pediátrica, que incluían tanto los criterios básicos de respuesta pediátrica del ACR (ACR30) como la ausencia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

fiebre (temperatura $\leq 38^{\circ}\text{C}$ en los 7 días precedentes) al día 15. Además, se evaluó la «enfermedad inactiva» (definida como la «ausencia de artritis activa, de fiebre, de exantema, de serositis y de hepatomegalia o linfadenopatía atribuibles a la SJA; PCR normal; y una evaluación global del médico que indicase la ausencia de actividad de la enfermedad»).

El ACR definió como «respuesta pediátrica» la mejora porcentual (del 30%, 50%, 70%, 90% o del 100%), con respecto al inicio, en 3 cualesquiera de los 6 criterios de valoración básicos, con un agravamiento $\geq 30\%$ en no más de uno de los criterios restantes. Dichos criterios de valoración básicos eran una evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico, una evaluación global del bienestar por parte del paciente o de sus padres, el número de articulaciones con artritis activa, el número de articulaciones con amplitud limitada de movimiento, la PCR y la capacidad funcional (Cuestionario de evaluación de la salud infantil o CHAQ).

Se satisficieron todos los criterios principales y secundarios de valoración. En la Tabla 3 se indica el porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de respuesta pediátrica del ACR y de enfermedad inactiva.

Tabla 3 **Respuesta pediátrica según criterios del ACR y estado de la enfermedad a los 15 y 29 días**

	Día 15		Día 29	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Enfermedad inactiva	33%	0%	30%	0%

La diferencia entre tratamientos presentaba un valor de $p \leq 0,0001$ en todas las puntuaciones del ACR; no se dispone de este dato en el caso de la enfermedad inactiva.

A los 15 y 29 días, el tratamiento con Ilaris mejoró los valores de los componentes básicos de los criterios de respuesta pediátricos del ACR en comparación con el placebo (Tabla 4). Ninguno de los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

pacientes tratados con Ilaris tenía fiebre al tercer día (día 3), mientras que el 86,8% de los pacientes tratados con placebo la padecían ($p=0,0098$).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

Tabla 4 Valor mediano (y diferencia porcentual mediana con respecto al inicio) de los componentes básicos de los criterios de respuesta pediátricos del ACR y del dolor al cabo de 15 y 29 días

Componente de los criterios de respuesta pediátricos del ACR	Al inicio		Día 15		Día 29	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris N=43	Placebo N=25	Ilaris N=38*	Placebo N=7
Articulaciones con artritis activa	10	7	2 (-67%)	9 (0%)	1 (-86%)	4 (-32%)
Articulaciones con amplitud limitada de movimiento	8	6	2 (-73%)	8 (0%)	2 (-83%)	2 (-33%)
PCR (mg/l)	141	137	10 (-91%)	99 (5%)	12 (-91%)	81 (-13%)
Puntuación de discapacidad del CHAQ	1,63	1,50	0,63 (-68%)	1,63 (-11%)	0,19 (-85%)	1,5 (20%)
Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico, EVA (mm)	67	66	20 (-69%)	56 (-5%)	11 (-83%)	28 (-38%)
Evaluación global del bienestar general por parte del paciente o de sus padres, EVA (mm)	63	61	15 (-73%)	65 (1%)	7 (-91%)	60 (-17%)
Puntuación del dolor del paciente, EVA (mm)	73	67	8 (-87%)	66 (15%)	7 (-89%)	56 (-12%)

EVA – Escala Visual Analógica (0-100 mm).

Un valor negativo significa que hubo mejoría con respecto al inicio.

*Se han tomado en cuenta únicamente los pacientes de los que se disponía de valores iniciales y de los valores de los días 15 y 29.

Estudio G2301

El estudio G2301 fue un estudio de retirada aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, acerca de la prevención de las reagudizaciones con Ilaris en pacientes con SJIA activa. El estudio se dividió en dos partes con sendos criterios de valoración principales independientes. Participaron en el estudio 177 pacientes que, en la Parte I, recibieron 4 mg de Ilaris/kg por vía subcutánea (s.c.) cada 4 semanas y, en la Parte II, 4 mg de Ilaris/kg por vía subcutánea (s.c.) cada 4 semanas, o el placebo cada 4 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Disminución progresiva de la dosis de corticoesteroide

La Parte I tuvo un diseño sin enmascaramiento para determinar si Ilaris permitía disminuir progresivamente la dosis de corticoesteroide en al menos el 25% de los pacientes que, en el momento de su ingreso en el estudio, utilizaban un corticoesteroide. El criterio principal de valoración de la Parte I se satisfizo. De los 128 pacientes que a su ingreso en el estudio tomaban corticoesteroides, 57 (el 45%) lograron disminuir progresivamente la dosis de corticoesteroide ($p < 0,0001$) y 42 (el 33%) suspendieron definitivamente su tratamiento corticoesteroideo. De los 92 pacientes que intentaron disminuir progresivamente la dosis de corticoesteroide, 57 (el 62%) lo lograron, de los que 42 (el 46%) suspendieron definitivamente el tratamiento; por otra parte, 24 (el 26%) de los pacientes que siguieron tomando un corticoesteroide redujeron la dosis del mismo a $\leq 0,2$ mg/kg/día (expresada en equivalentes de prednisona). En los pacientes que lograron reducir progresivamente la dosis de corticoesteroide, la dosis media inicial de corticoesteroide de 0,34 mg/kg/día (expresada en equivalentes de prednisona) se redujo a 0,05 mg/kg/día, lo cual representa una reducción media del 90%. De los pacientes que intentaron reducir la dosis de corticoesteroide tras ingresar en el estudio con una dosis equivalente de prednisona $\geq 0,5$ mg/kg/día ($N=28$), 15 (el 54%) redujeron la dosis en por lo menos 0,3 mg/kg, dando por resultado una dosis equivalente de prednisona de $\leq 0,5$ mg/kg/día, de los cuales 7 (el 25%) suspendieron definitivamente el tratamiento corticoesteroideo.

Tiempo transcurrido hasta la reagudización

La Parte II tuvo un diseño de retirada para demostrar que el tiempo transcurrido hasta la reagudización era mayor con Ilaris que con el placebo. El criterio principal de valoración de la Parte II se satisfizo. La probabilidad de padecer una reagudización en la Parte II fue estadísticamente menor con Ilaris que con el placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la reagudización fue de 236 días con el placebo y no pudo determinarse en el grupo de Ilaris debido a que menos del 50% de los pacientes tratados con Ilaris padecieron una reagudización durante el período de observación (máximo de >80 semanas). Ello significa que los pacientes del grupo de Ilaris presentaban una reducción estadísticamente significativa del 64% del riesgo relativo de padecer una reagudización en comparación con los del grupo del placebo (cociente de riesgos instantáneos de 0,36; IC del 95%: 0,17 a 0,75; $p=0,0032$).

Respuesta terapéutica según los criterios del ACR adaptados a la población pediátrica y componentes básicos de dichos criterios

Las mejoras en las respuestas según los criterios pediátricos del ACR y en cada uno de los componentes básicos de dichos criterios observadas durante el estudio G2305 (Tablas 3 y 4) también se observaron en la Parte I del estudio G2301 en la que Ilaris se administró sin enmascaramiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

En casi todos los pacientes tratados con Ilaris (139/141, el 98,6%) la fiebre se había resuelto al tercer día (día 3).

En 46 de los 120 pacientes (el 38,3%) que ingresaron al estudio con cifras bajas de hemoglobina, la cifra había aumentado hasta un valor normal en la última consulta de la Parte I del estudio.

Calidad de vida y otros criterios relacionados con la salud en los estudios G2305 y G2301

El tratamiento con Ilaris produjo mejoras rápidas, duraderas y clínicamente importantes en la calidad de vida y el desempeño diario de los pacientes.

En el estudio G2305, se observó una mejora estadísticamente significativa con respecto al inicio en la puntuación del CHAQ en los pacientes tratados con Ilaris en comparación con el placebo ($p=0,0002$), con una diferencia estimada de medias minimocuadráticas entre los grupos terapéuticos de -0,69, que es 3,6 veces mayor que la diferencia mínima clínicamente importante de -0,19. También se observaron mejoras estadísticamente significativas con Ilaris en la puntuación de la salud física del CHQ-PF50 y en la puntuación de la salud psicosocial del CHQ-PF50, con una diferencia estimada de medias minimocuadráticas entre los grupos de Ilaris y del placebo de 12,1 ($p=0,0012$) y 7,3 ($p=0,0017$), respectivamente.

En la Parte I del estudio G2301 (en la que se administró Ilaris sin enmascaramiento) se observaron mejoras similares en la puntuación del CHAQ y en cada una de las puntuaciones de la salud del Cuestionario de Salud Infantil de 50 ítems (CHQ-PF50) del estudio G2305. Desde el inicio hasta el final de la Parte I del estudio G2301 se obtuvo una mejora mediana de -0,88 (-79%) en la puntuación del CHAQ, de 21,8 (+74%) en la puntuación de la salud física del CHQ-PF50 y de 8,2 (+22%) en la puntuación de la salud psicosocial del CHQ-PF50.

Datos de las primeras 12 semanas de tratamiento del conjunto de estudios

Se agruparon los datos obtenidos durante las primeras 12 semanas de tratamiento con Ilaris en los estudios G2305 y G2301 y en los estudios de ampliación a fin de evaluar si la eficacia se mantenía. Se eligió un período de 12 semanas para minimizar cualquier efecto de reducción progresiva de la dosis de corticoesteroide y excluir la Parte II del estudio G2301. Tales datos revelaron que las mejoras observadas en las respuestas según los criterios pediátricos del ACR y en cada uno de los componentes básicos de dichos criterios eran similares a las que se observaron en los estudios individuales (Tabla 5). Los datos de eficacia fueron similares independientemente de la edad (2-<20 años), el sexo biológico, la duración de la enfermedad, la dosis inicial de corticoesteroide y la exposición previa a otras sustancias terapéuticas, como los anticuerpos monoclonales anti-IL-1ra o anti-IL-6r.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Tabla 5 Respuesta terapéutica según los criterios del ACR adaptados a la población pediátrica y mediana (diferencia porcentual mediana con respecto al inicio) en los componentes básicos de dichos criterios al cabo de 12 semanas de tratamiento con Ilaris (datos conjuntos)

Criterios de respuesta terapéutica del ACR adaptados a la población pediátrica Ilaris (N=178)		Componentes básicos de los criterios pediátricos de respuesta del ACR	Al inicio Ilaris (N=178)	12 semanas Ilaris (N=134)*
ACR30	70%	Articulaciones con artritis activa	10	0 (-100%)
ACR50	69%	Articulaciones con amplitud limitada de movimiento	9	1 (-86%)
ACR70	61%	Proteína C-reactiva (mg/l)	158	10 (-94%)
ACR90	49%	Puntuación de discapacidad del CHAQ	1,75	0,25 (-85%)
ACR100	30%	Evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico, EVA (mm)	70	3 (-96%)
Enfermedad inactiva	28%	Evaluación global del bienestar general por parte del paciente o de sus padres, EVA (mm)	63	5 (-92%)

EVA – Escala Visual Analógica (0-100 mm).

Un valor negativo significa que hubo mejoría con respecto al inicio.

*Se han tomado en cuenta únicamente los pacientes de los que se disponía de valores iniciales y de los valores de la semana 12.

Datos de uso a largo plazo

Ciento cuarenta y siete (147) pacientes participaron en el ensayo de ampliación de uso a largo plazo y recibieron 4 mg de canakinumab (Ilaris)/kg sin enmascaramiento administrados cada 4 semanas. A los pacientes que respondían bien y que no necesitaban corticoesteroides simultáneos se les permitió reducir la dosis de Ilaris a 2 mg/kg administrados cada 4 semanas.

En el momento en que se obtuvieron los resultados provisionales, 26 pacientes habían recibido al menos tres dosis consecutivas de 2 mg/kg (9 dosis medianas) durante una mediana de 224 días de exposición a la dosis reducida. Durante el período de administración de la dosis reducida se obtuvo una mejora del 100% en los criterios del ACR (ACR100) en los 26 pacientes.

Los resultados provisionales de 49 semanas de seguimiento (duración mediana) indicaron que, de los 40 pacientes (el 27%) que ingresaron en el estudio como «sujetos sin respuesta terapéutica» (<ACR30 pediátrico), el 58% (23/40) fueron capaces de alcanzar y mantener una respuesta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

pediátrica mínima (ACR30). De los 107 pacientes restantes (el 73%) que ingresaron en el estudio como «sujetos con respuesta terapéutica» (\geq ACR30 pediátrico), el 94% (101/107) seguían respondiendo y el 6% (6/107) habían dejado de responder ($<$ ACR30 pediátrico) en el momento en que se efectuó el análisis provisional. En 76 (el 52%) de los 147 pacientes que ingresaron en el estudio, la enfermedad era inactiva en el momento en que se realizó el análisis provisional. Además, el 43% (17/40) de los pacientes del estudio G2301 que no habían logrado reducir progresivamente la dosis de corticoesteroide pudieron hacerlo en este estudio, y diez de ellos (10/40, el 25%) lograron suspender definitivamente su tratamiento corticoesteroideo.

Inmunogenia

No se han observado reacciones anafilácticas en los pacientes tratados con Ilaris.

Se detectaron anticuerpos anticcanakinumábicos en cerca del 1,5% y del 3% de los pacientes que usaron Ilaris para el tratamiento de los CAPS y la SJIA, respectivamente. En la mayoría de los estudios clínicos de la SJIA se usó un ensayo de doble antígeno (*bridging assay*) extremadamente sensible. No se detectaron anticuerpos neutralizantes. No se observó una correlación clara entre la formación de anticuerpos y la respuesta clínica o la manifestación de eventos adversos.

No detectaron anticuerpos anticcanakinumábicos en los pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF tratados con dosis de 150 mg y 300 mg durante 16 semanas de tratamiento.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos de los estudios de reactividad cruzada, administración repetida, inmunotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y toxicidad en animales jóvenes realizados con el canakinumab o con un anticuerpo murino dirigido contra la IL-1 β murina no han revelado peligros especiales para el ser humano.

Como el canakinumab se une a la IL-1 β humana y a la del tití (*C. jacchus*) con afinidad similar, la seguridad de ese fármaco se ha estudiado en el tití. No se observaron efectos adversos cuando se administró canakinumab a los titíes dos veces por semana durante períodos de hasta 26 semanas, ni tampoco en un estudio sobre toxicidad embriofetal en titíes grávidas. Las concentraciones plasmáticas que fueron bien toleradas en animales eran al menos 42 veces superiores ($C_{m\acute{a}x}$) y 78 veces superiores (C_{media}) a las alcanzadas en los pacientes pediátricos con CAPS tratados con dosis clínicas de hasta 8 mg de canakinumab/kg por vía subcutánea cada ocho semanas. Las concentraciones plasmáticas que fueron bien toleradas en animales eran al menos 62 veces superiores ($C_{m\acute{a}x}$) y 104 veces superiores ($AUC_{promedio}$) a las alcanzadas en los pacientes pediátricos con SJIA tratados con dosis clínicas de canakinumab de hasta 4 mg/kg por vía subcutánea cada 4 semanas. Además, en los citados estudios no se detectaron anticuerpos contra el canakinumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Tampoco hubo signos de reactividad cruzada hística inespecífica tras la aplicación del canakinumab sobre tejidos humanos normales.

No se han realizado estudios formales de carcinogenia con el canakinumab.

En un estudio de desarrollo embriofetal en titíes, el canakinumab no produjo toxicidad materna, embriotoxicidad ni efectos teratógenos cuando se administró durante la organogénesis. Tampoco perjudicó el crecimiento fetal o neonatal cuando se administró durante la preñez (fase final), el parto y la lactancia (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

Un anticuerpo murino dirigido contra la IL-1 β murina no tuvo efectos indeseados en una serie completa de estudios del estadio juvenil o de la función reproductora efectuado en ratones. La elevada dosis utilizada en estos estudios era superior a la dosis que ha mostrado la máxima eficacia en lo que respecta a la actividad y la supresión de la IL-1 β .

Un estudio inmunotoxicológico llevado a cabo en ratones con un anticuerpo murino dirigido contra la IL-1 β murina reveló que la neutralización de la IL-1 β no modificaba los parámetros inmunitarios ni alteraba la función inmunitaria de esos animales.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Los viales sin abrir deben conservarse a una temperatura de entre \geq X °C y \leq X (según lo autorizado en el registro sanitario). No los congele. Manténgalos dentro del envase original para protegerlos de la luz.

Ilaris no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Ilaris debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Contenido de los envases

Liofilizado para solución inyectable: los envases contienen **X** vial de liofilizado.

Liofilizado y disolvente para solución inyectable (kit completo): los envases contienen **X** vial de **liofilizado** ~~liofilizado~~ para solución inyectable, **X** vial de disolvente para preparaciones inyectables,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

X jeringuilla de 1 mL para inyección, X aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad, X adaptadores para viales y X toallitas de limpieza.

Solución inyectable: X vial de solución inyectable.

La información puede diferir en algunos países.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN (LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE)

Ilaris, **lío­filizado** de 150 mg para solución inyectable, se suministra en un vial para uso único e individual. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Para reconstituir el contenido de un vial de Ilaris, inyecte despacio 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables con una jeringuilla de 1 ml y una aguja de 18 G o 21 G × 50 mm (2 pulgadas). Haga girar lentamente el vial en un ángulo de 45° durante aproximadamente 1 minuto y déjelo reposar durante 5 minutos. Después, póngalo suavemente boca abajo y de nuevo boca arriba, así diez veces. Evite tocar el tapón de goma con los dedos. Deje reposar el vial unos 15 minutos a temperatura ambiente. No lo sacuda. No lo utilice si la solución contiene partículas.

Golpee suavemente un lado del vial para eliminar del tapón todo resto de líquido. La solución debe estar exenta de partículas visibles y ser entre límpida y opalescente. Debe ser incolora o puede tener un ligero tinte amarillo parduzco. Si no se utiliza en los 60 minutos siguientes a su reconstitución, debe guardarse refrigerada (entre 2°C y 8°C) y usarse en un plazo de 24 horas.

Extraiga con cuidado el volumen necesario según la dosis que vaya a administrar e inyéctelo por vía subcutánea con una aguja de 27 G × 13 mm (0,5 pulgadas).

Evite la inyección en zonas de tejido cicatricial, que podría dar lugar a una exposición insuficiente a Ilaris.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN (SOLUCIÓN INYECTABLE)

Ilaris, 150 mg/1 ml solución inyectable, se suministra en un vial para uso único e individual. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Permita que el vial se atempere. La solución debe estar prácticamente exenta de partículas visibles y ser entre límpida y opalescente. Debe ser incolora o puede tener un ligero tinte amarillo parduzco. No utilice la solución si contiene partículas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Extraiga con cuidado el volumen necesario según la dosis que se vaya a administrar usando una aguja del calibre adecuado y una jeringuilla de 1 ml e inyéctelo por vía subcutánea con una aguja de 27 G x 13 mm (0,5 pulgadas). Una vez que se perfora el vial, se debe usar la solución inmediatamente.

Evite la inyección en zonas de tejido cicatricial, que podría dar lugar a una exposición insuficiente a Ilaris.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN (KIT COMPLETO)

Ilaris, liofilizado de 150 mg y disolvente para solución inyectable, se suministra en un vial para uso único e individual. Utilice únicamente el material provisto en el kit completo de Ilaris. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Aplice los adaptadores al vial de Ilaris y al de disolvente. Introduzca 1,0 ml de aire en el vial de disolvente y luego extraiga de éste 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables por medio de la jeringuilla incluida en el kit. Reconstituya el contenido del vial de Ilaris inyectando despacio el mililitro (1,0 ml) de agua para preparaciones inyectables que acaba de extraer del vial de disolvente. Haga girar lentamente el vial en un ángulo de 45° durante aproximadamente 1 minuto y déjelo reposar durante 5 minutos. Después, póngalo suavemente boca abajo y de nuevo boca arriba, así diez veces. Deje reposar el vial unos 15 minutos a temperatura ambiente. No lo sacuda. No lo utilice si la solución contiene partículas.

La solución no ha de contener partículas visibles ni estar turbia. Si no se utiliza en los 60 minutos siguientes a su reconstitución, debe guardarse refrigerada (entre 2°C y 8°C) y usarse en un plazo de 24 horas.

Extraiga con cuidado el volumen necesario según la dosis que vaya a administrar e inyéctelo por vía subcutánea con la aguja de seguridad incluida en el kit.

Evite la inyección en zonas de tejido cicatricial, que podría dar lugar a una exposición insuficiente a Ilaris.

Precauciones especiales de eliminación

Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores del procedimiento que deben seguir para desechar los viales, las jeringuillas y las agujas de conformidad con las normas locales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Tenga en cuenta que la preparación del liofilizado para solución inyectable y del liofilizado y el disolvente para la solución inyectable supone aproximadamente 30 minutos. La solución inyectable no precisa ningún tipo de preparación.

Cómo inyectarse Ilaris o cómo aplicar la inyección a su hijo

Si usted recibe tratamiento por CAPS o SJIA, una vez que le hayan explicado la técnica de inyección, podrá inyectarse Ilaris usted mismo o podrá inyectárselo a un niño que se encuentre a su cargo (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

- Usted y su médico deberán decidir de común acuerdo si va a ser usted quien se inyecte Ilaris o no.
- El médico o la enfermera le explicará cómo inyectarse Ilaris.
- No intente inyectarse Ilaris usted mismo si no le han explicado bien cómo hacerlo o no está seguro del procedimiento.
- Ilaris, como liofilizado de 150 mg para solución inyectable (vial para uso único), e Ilaris, como liofilizado de 150 mg y disolvente para solución inyectable (kit completo), son para uso individual únicamente. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.
- No reutilice nunca los restos de solución.

Instrucciones de uso de Ilaris, liofilizado para solución inyectable

Antes de empezar

- Busque un lugar cómodo y limpio.
- Lávese las manos con agua y jabón.
- Compruebe las fechas de caducidad del vial y las jeringuillas. No utilice el medicamento pasada la fecha de caducidad (último día del mes marcado en el vial).
- Utilice siempre agujas y jeringuillas nuevas y no desprecintadas. Evite tocar las agujas y la parte superior de los viales.

Lea íntegramente las presentes instrucciones antes de empezar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

Reúna los elementos necesarios

Incluido en el envase:



A

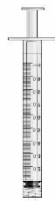
- A. Un vial de liofilizado de Ilaris para solución inyectable (manténgalo refrigerado a una temperatura de entre 2°C y 8°C).

No incluidos en el envase:



B

- B. Un vial de agua estéril para preparaciones inyectables («agua») (no lo refrigere).



C

- C. Una jeringuilla de 1,0 ml.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

- D. Una aguja de 18 G × 50 mm (2 pulgadas) para reconstituir el liofilizado («aguja de transferencia»).



D

- E. Una aguja de 27 G × 13 mm (0,5 pulgadas) para la inyección («aguja de inyección»).



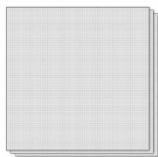
E

- F. Toallitas embebidas en alcohol.



F

- G. Toallitas de algodón limpias y secas.



G

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

- H. Una tirita o curita adhesiva.



H



I

- I. Un recipiente adecuado donde desechar las agujas, las jeringas y los viales usados (recipiente para objetos punzantes).

Reconstitución de Ilaris

1. Retire las tapas protectoras de los viales A y B sin tocar los tapones de goma. Limpie los tapones con la toallita embebida en alcohol (F).
2. Abra los envoltorios que contienen la jeringuilla (C) y la aguja de transferencia (D) (la mayor) y acople la aguja a la jeringuilla.



1

3. Retire con cuidado el capuchón de la aguja de transferencia y déjelo a un lado. Tire del émbolo hasta la marca de 1,0 ml para llenar la jeringuilla de aire. Inserte la aguja en el centro del tapón de goma del vial de agua (Figura 1).
4. Presione suavemente el émbolo hasta abajo para inyectar el aire en el vial.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

2




3



4a

5. Invierta el conjunto formado por el vial y la jeringuilla y colóquelo a la altura de sus ojos (Figura 2).
6. Asegúrese de que la punta de la aguja de transferencia esté cubierta por el agua y tire despacio del émbolo de la jeringuilla hasta sobrepasar ligeramente la marca de 1,0 ml. Si observa burbujas en el interior de la jeringuilla, elimínelas como le ha explicado el profesional sanitario o el farmacéutico.
7. Asegúrese de que la jeringuilla contenga 1,0 ml de agua y luego retire la aguja del vial. (Quedará un resto de agua en el vial.)
8. Inserte la aguja de transferencia en el centro del tapón del vial que contiene el liofilizado de Ilaris (A), teniendo cuidado de no tocar la aguja ni el tapón. Inyecte lentamente 1,0 ml de agua en el vial que contiene el liofilizado de Ilaris (Figura 3).
9. Retire cuidadosamente la jeringuilla y la aguja de transferencia del vial y vuelva a cubrir la aguja con el capuchón como le ha explicado el profesional sanitario o el farmacéutico.
10. Sin tocar el tapón de goma, haga girar lentamente el vial en un ángulo de unos 45 grados (sin sacudirlo) durante aproximadamente 1 minuto (Figura 4a). Déjelo reposar durante 5 minutos.
11. A continuación, póngalo suavemente boca abajo y de nuevo boca arriba, así diez veces, teniendo siempre cuidado de no tocar el tapón de goma (Figura 4b).
12. Deje reposar el vial unos 15 minutos a temperatura ambiente para obtener una solución transparente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL




4b

No lo sacuda. No lo utilice si la solución contiene partículas.

13. Asegúrese de que toda la solución esté en el fondo del vial. Si quedan gotas en el tapón de goma, golpee suavemente un lado del vial para desprenderlas. La solución debe ser entre límpida y opalescente y estar básicamente libre de partículas visibles. Debe ser incolora o puede tener un ligero tinte amarillo parduzco.

Si no se utiliza la solución en el plazo de 1 hora desde la reconstitución, debe guardarse refrigerada (entre 2°C y 8°C) y usarse en un plazo de 24 horas.


Preparación de la inyección



5

14. Con una nueva toallita embebida en alcohol, limpie el tapón de goma del vial que contiene la solución de Ilaris.

15. Vuelva a quitar el capuchón de la aguja de transferencia. Tire del émbolo de la jeringuilla hasta la marca de 1,0 ml para llenarla de aire. Inserte la aguja de la jeringuilla en el centro del tapón de goma del vial de la solución de Ilaris (Figura 5). Presione suavemente el émbolo hasta abajo para inyectar el aire en el vial. No inyecte aire en el medicamento.



6a

16. **No invierta** el vial unido a la jeringuilla (Figura 6a). Introduzca completamente la aguja en el vial hasta que toque el fondo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

17 Incline el vial de modo que pueda usted aspirar la cantidad de solución necesaria al interior de la jeringuilla (Figura 6b).
NOTA: La cantidad necesaria dependerá de la dosis que haya que administrar. El profesional sanitario que le atiende le indicará cuál es la cantidad que usted necesita.


18 Tire lentamente del émbolo hacia arriba y llene la jeringuilla con la solución de Ilaris hasta la marca que corresponda. Si hay burbujas de aire en la jeringuilla, elimínelas como le ha explicado el profesional sanitario. Asegúrese de que la jeringuilla contenga la cantidad correcta de solución.

19 Extraiga la jeringuilla y la aguja del vial (puede que quede algo de solución en el vial). Vuelva a cubrir la aguja de transferencia con el capuchón como le ha explicado el profesional sanitario o el farmacéutico. Quite la aguja de transferencia de la jeringuilla. Deseche la aguja de transferencia en el recipiente para objetos punzantes (I).

Abra el envoltorio de la aguja de inyección (E) y acople la aguja a la jeringuilla. Deje a un lado la jeringuilla.

Administración de la inyección

20 Elija una zona en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo, el abdomen o las nalgas para poner la inyección. No elija zonas de piel que presenten erupciones, laceraciones, hematomas o bultos. Evite inyectar en zonas de cicatrices, ya que esto podría dar lugar a una exposición insuficiente a la sustancia activa del medicamento (canakinumab). No inyecte en el interior de una vena.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

21 Limpie el lugar de la inyección con una nueva toallita embebida en alcohol. Deje secar la zona. Quite el capuchón de la aguja de inyección.

22 Pellizque suavemente la piel de la zona de la inyección. Sostenga la jeringuilla perpendicular a la piel (en un ángulo de 90 grados) y, con un único movimiento suave, introdúzcala por completo en la piel (Figura 7).

23 Mantenga la aguja entera dentro de la piel mientras presiona lentamente el émbolo de la jeringuilla hasta vaciar el contenido de esta (Figura 8). Suelte la piel pellizcada y extraiga la aguja. Deseche la aguja y la jeringuilla dentro del recipiente para objetos punzantes sin retirar la aguja ni volver a colocarle el capuchón.

Instrucciones de uso de Ilaris, liofilizado y disolvente para solución inyectable (kit completo):**Antes de empezar**

- Saque el kit completo del refrigerador y compruebe las fechas de caducidad del vial y de la jeringuilla, que figuran en la caja. No utilice el medicamento pasada la fecha de caducidad (último día del mes marcado en el vial).
- Deje el kit completo en reposo y sin abrir durante 15 minutos para que el contenido alcance la temperatura ambiente. No lo exponga al calor.
- Abra el envase externo y saque todo su contenido. Verifique que incluye todos los componentes que se muestran en el esquema que aparece a continuación. En caso de que algunos componentes falten o estén dañados, devuelva el kit completo al médico o al farmacéutico.
- Use siempre los componentes incluidos en el kit completo y evite tocar las agujas y la parte superior de los viales.
- Busque un lugar limpio en el que preparar y administrar la inyección.
- Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas con un paño limpio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Lea íntegramente las presentes instrucciones antes de empezar.

Contenido del kit completo de Ilaris



- a. Vial de liofilizado
- b. Vial de disolvente



- c. Jeringuilla de 1 ml
- d. Aguja con dispositivo de seguridad



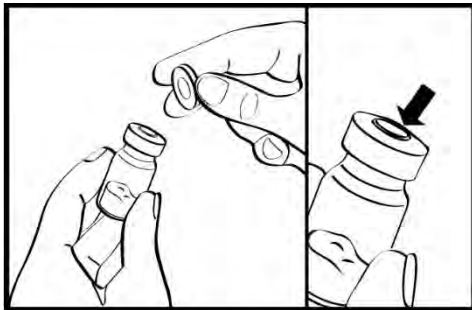
- e. Adaptador para viales (x2)



- f. Toallitas de limpieza (x4)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

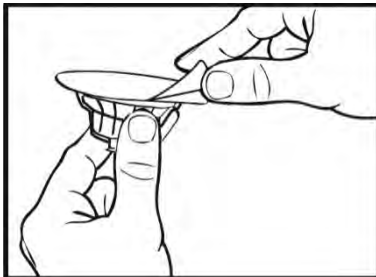
Reconstitución de Ilaris



Paso 1

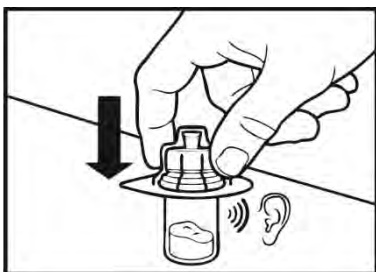
- Retire la tapa protectora del vial de liofilizado y utilice una toallita nueva para limpiar el tapón de goma.

Nota: Evite tocar el tapón de goma después de haberlo limpiado.

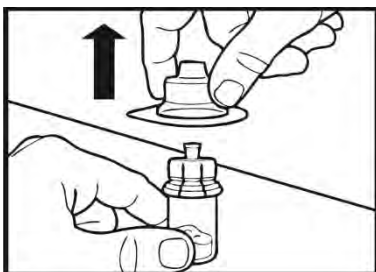


Paso 2

- Tome uno de los blísteres que contienen los adaptadores para viales y, sujetándolo con firmeza, retire por completo la película protectora que lo mantiene precintado. Tenga cuidado de no tocar en ningún momento el adaptador.
- No saque el adaptador de su blíster.



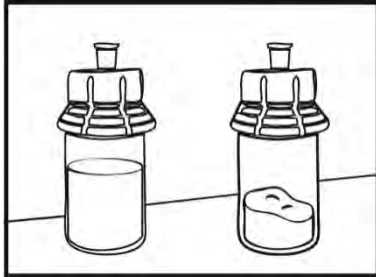
- Coloque el vial de liofilizado sobre una superficie plana.
- Tome el blíster que contiene el adaptador, sitúe el adaptador encima del vial de liofilizado y haga presión hasta que quede encajado con un chasquido.



- Mientras aguanta el vial, con la otra mano tome el blíster por su parte superior y tire de él hacia arriba para separarlo del adaptador.

Nota: Si ve que el adaptador de vial no está encajado en posición correcta, no lo toque. Vuelva a colocar el blíster sobre el adaptador y reajuste la posición de este.

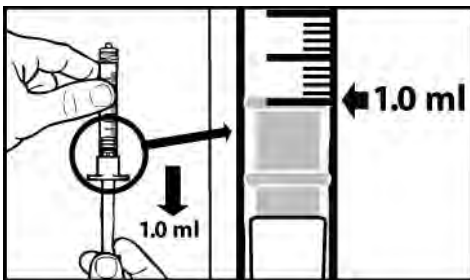
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL



Paso 3

- Ahora, repita los pasos 1 y 2 para encajar el segundo adaptador en el vial de disolvente que contiene el agua para preparaciones inyectables.

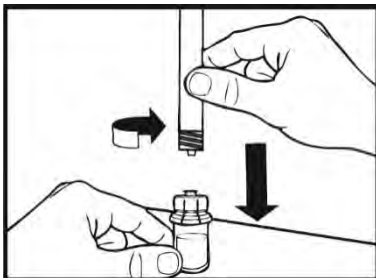
Nota: Ahora, los dos viales están preparados para su uso, cada uno con su adaptador conectado.



Paso 4

- Una vez que ha ensamblado ambos adaptadores a sus correspondientes viales, retire la película protectora que precinta el envase de la jeringuilla y extraiga esta.
- Con cuidado de no tocar la punta de la jeringuilla, tire del émbolo hacia abajo para aspirar 1,0 ml de aire al interior de la jeringuilla.

Nota: Al introducir 1,0 ml de aire en la jeringuilla se facilita la extracción de agua y se reduce la formación de burbujas.

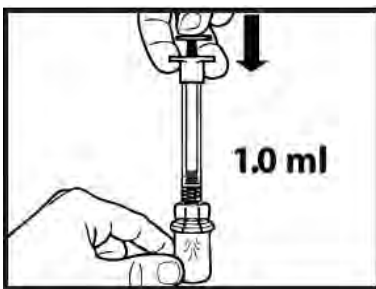


Paso 5

- Mientras sujeta el vial del disolvente, enrosque con suavidad la jeringuilla en el adaptador del vial. No aplique una fuerza excesiva.

Nota: Tenga cuidado de no tocar la punta de la jeringuilla ni el adaptador del vial.

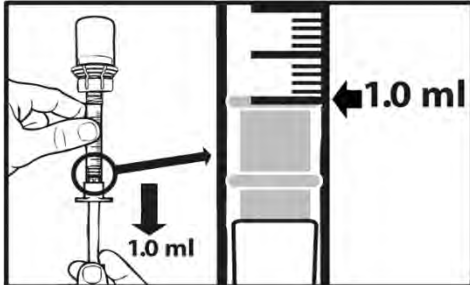
Todavía no necesita la aguja.



Paso 6

- Presione lentamente el émbolo de la jeringuilla hasta el fondo para introducir el 1,0 ml de aire en el vial del disolvente. Mantenga el émbolo en esta posición.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

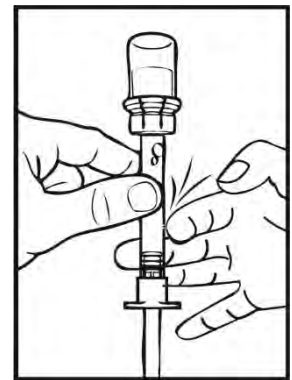


Paso 7

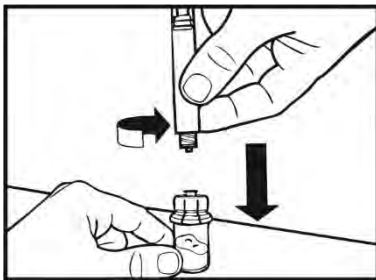
- Invierta la jeringuilla de manera que el vial de disolvente quede boca abajo y sitúela a la altura de los ojos. Tire lentamente del émbolo hacia abajo para aspirar 1,0 ml de agua al interior de la jeringuilla.
- Mantenga el vial en posición invertida y compruebe si en el interior de la jeringuilla hay burbujas grandes de aire.

Paso 8

- Elimine de la siguiente manera las burbujas grandes de aire que haya en la jeringuilla:
 1. Golpee con suavidad la jeringuilla para que las burbujas grandes de aire asciendan hasta arriba;
 2. Presione cuidadosamente el émbolo para expulsar las burbujas grandes hacia el interior del vial.
 3. Tire lentamente del émbolo hacia abajo hasta llegar nuevamente a la marca de 1,0 ml.
 4. Repita estos pasos hasta eliminar todas las burbujas grandes de aire.
- Verifique que la jeringuilla contiene 1,0 ml de agua. Mantenga el émbolo en su lugar y desenrosque la jeringuilla del vial mientras mantiene éste sobre una superficie plana y limpia para evitar que el contenido se derrame.



Nota: Quedará un resto de agua en el vial de disolvente.

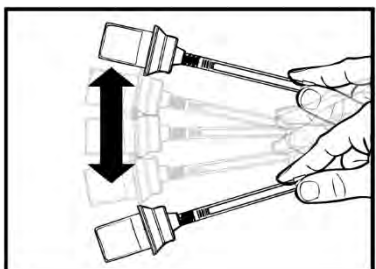
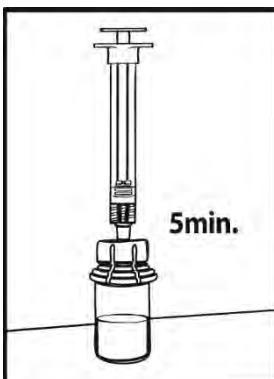
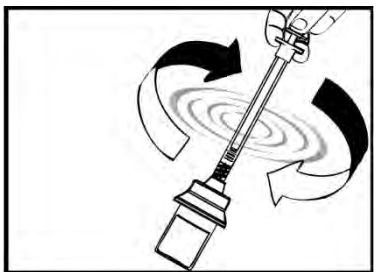
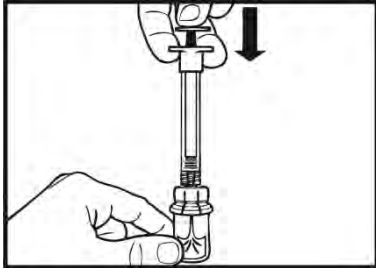


Paso 9

- Coloque el vial de liofilizado sobre una superficie limpia y plana.
- Mientras lo sujeta, enrosque la jeringuilla que contiene 1 ml de agua en el adaptador del vial. No aplique una fuerza excesiva.

Nota: Tenga cuidado de no tocar la punta de la jeringuilla ni la del vial con los dedos.

Todavía no necesita la aguja.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL****Paso 10**

- Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para introducir 1 ml de agua de la jeringuilla en el interior del vial de liofilizado. No desconecte todavía la jeringuilla.

Paso 11

- Con un movimiento circular, haga girar suavemente la jeringuilla unida al vial en un ángulo de unos 45 grados durante al menos 1 minuto. Tenga cuidado de no sacudir nunca el conjunto de la jeringuilla y el vial.

Paso 12

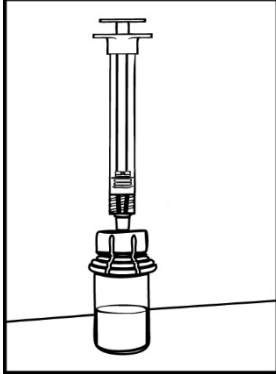
- Coloque el conjunto de la jeringuilla y el vial sobre una superficie plana y déjelo reposar durante 5 minutos.

Nota: No se preocupe si el émbolo se desplaza hacia arriba, ya que esto puede suceder debido a un ligero exceso de presión en el interior del vial.

Paso 13

- Al cabo de 5 minutos, presione el émbolo hasta el fondo de la jeringuilla.
- Manteniendo horizontal el conjunto formado por la jeringuilla y el vial, muévalo suavemente de arriba abajo 10 veces. Tenga cuidado de no sacudir nunca el conjunto de la jeringuilla y el vial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

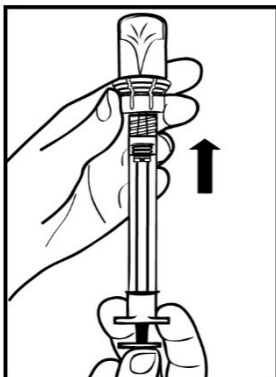
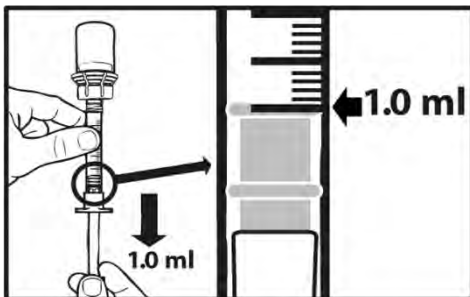


Paso 14

- Deje en reposo el conjunto del vial y la jeringuilla en posición vertical durante otros 15 minutos.
- Pasados los 15 minutos, sin sacudir, verifique que la solución no contiene partículas ni está turbia. Puede que haya espuma en la superficie de la solución; no se preocupe por ello y siga adelante con el proceso.
- Mientras persistan partículas deberá repetir el paso 13 y dejar en reposo el conjunto de la jeringuilla y el vial otros 5 minutos antes de verificar de nuevo si quedan partículas.
- Una vez que la solución ya no contenga partículas ni esté turbia, extraiga la dosis que le han prescrito tal como se muestra en el siguiente paso.

Nota: Si no se utiliza de inmediato después de la reconstitución, la solución debe guardarse refrigerada (entre 2°C y 8°C) y usarse en un plazo de 24 horas.

Preparación de la inyección

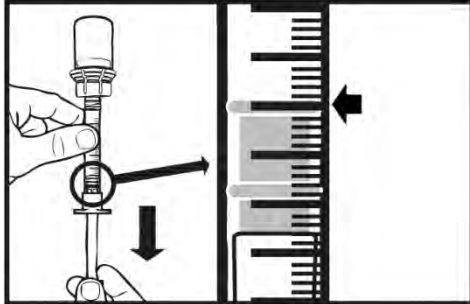


Paso 15

- Invierta el conjunto de la jeringuilla y el vial para que quede boca abajo y tire del émbolo para trasvasar 1,0 ml de la solución al interior de la jeringuilla. No separe todavía la jeringuilla del vial.
- Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para volver a introducir toda la solución en el vial.

Nota: Con este paso se garantiza que la solución esté totalmente mezclada y se reduce la formación de burbujas de aire.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL



Paso 16

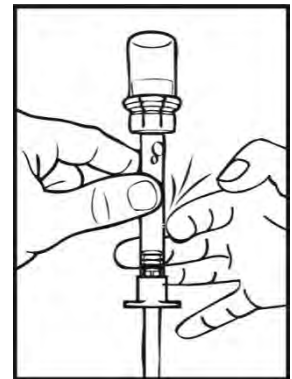
- Sitúe la jeringuilla a la altura de sus ojos y, de nuevo, tire lentamente del émbolo hacia abajo para extraer la cantidad de solución que necesita.

Nota: La cantidad necesaria dependerá de la dosis que haya que administrar. El médico le indicará la cantidad que usted necesita.

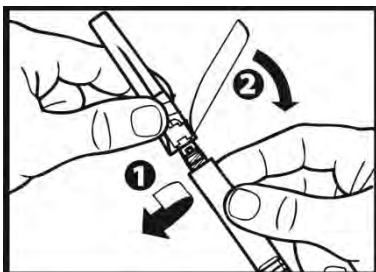
- Mantenga el vial boca abajo y observe si la solución contiene burbujas grandes de aire (puede que quede algo de solución en el vial).

Paso 17

- Elimine las burbujas grandes de aire de la solución de la siguiente manera:
 1. Golpee con suavidad la jeringuilla para que las burbujas grandes de aire asciendan hasta arriba;
 2. Presione cuidadosamente el émbolo para expulsar las burbujas grandes hacia el interior del vial.
 3. Tire lentamente del émbolo hacia abajo hasta llegar de nuevo a la marca de la dosis prescrita.
 4. Repita estos pasos hasta eliminar todas las burbujas grandes de aire.
- Verifique que la jeringuilla contiene la dosis prescrita. Mantenga el émbolo en su lugar y desenrosque la jeringuilla del vial mientras mantiene éste sobre una superficie plana y limpia para evitar que el contenido se derrame.
- Coloque la jeringuilla ya preparada sobre una superficie limpia y plana.



Nota: Tenga cuidado de no tocar la punta de la jeringuilla.



Paso 18

1. Extraiga la aguja de seguridad de su blíster y enrósquela en la jeringuilla ya preparada.

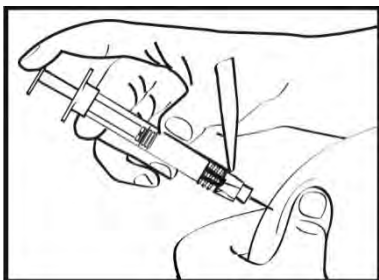
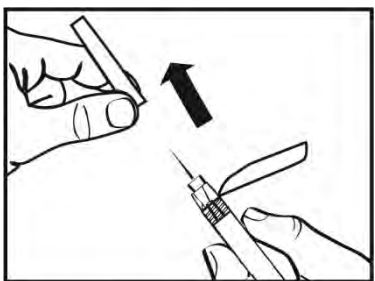
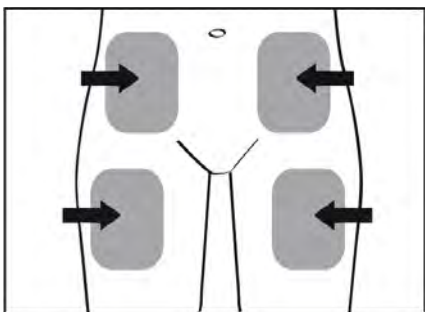
Nota: Tenga cuidado de no tocar el extremo de la aguja ni la punta de la jeringuilla.

2. Desplace el dispositivo de seguridad articulado hacia el cuerpo de la jeringuilla tal como se muestra en el dibujo.
- Ponga la jeringuilla sobre una superficie plana mientras limpia el sitio de la inyección.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Administración de la inyección

Sitios recomendados para alternar las inyecciones:



- Las áreas de color gris de este dibujo son los sitios recomendados para alternar las inyecciones de este tratamiento.
- Escoja un sitio de inyección en el abdomen o en la parte superior de un muslo y luego alterne con otro sitio diferente cada vez que inyecte el medicamento, con el fin de evitar una irritación de la zona. Nota: Si es necesario, también puede ponerse la inyección en la parte superior del brazo y en las nalgas.
- No inyecte nunca en un sitio en el que la piel esté irritada o inflamada.
- La inyección debe aplicarse en la capa grasa situada justo debajo la piel; véase el paso 20.

Paso 19

- Limpie con una toallita nueva la piel del sitio que haya escogido para la inyección.
- Tire del capuchón protector de la aguja y deje esta al descubierto. Tenga cuidado de no tocar ni doblar la aguja.

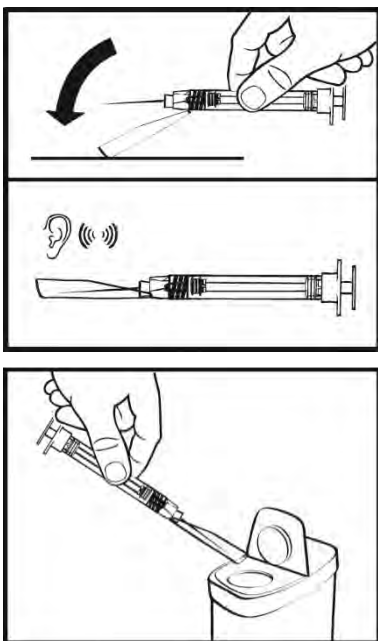
Paso 20

- Pellizque suavemente un pliegue de la piel en el sitio de la inyección.
- Sujete la jeringuilla como si fuese un lápiz e introduzca toda la aguja en el pliegue de la piel en ángulo recto.
- Presione suavemente el émbolo hasta el final para inyectar la dosis íntegra.
- Una vez que haya terminado de inyectar, espere 10 segundos antes de retirar la aguja del sitio de la inyección.

Nota: No frote la zona de inyección. En caso de que sangre, aplique una toallita de algodón limpia y seca sobre el sitio y presione suavemente durante 1 o 2 minutos. Luego, aplique un apósito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL

Después de la inyección



Paso 21

- Con mucho cuidado de no acercar los dedos a la punta de la aguja, active de inmediato el dispositivo de seguridad destinado a cubrir la aguja presionándolo sobre una superficie rígida (por ejemplo, una mesa). No lo haga con los dedos.
- Un chasquido le confirmará que el dispositivo de seguridad se ha activado correctamente.

Paso 22

- Deseche de inmediato los viales, la jeringuilla y la aguja usados introduciéndolos en el recipiente para objetos punzantes o siguiendo las instrucciones que le haya dado el médico, la enfermera o el farmacéutico.
- Mantenga el recipiente para objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Nota: No trate nunca de reutilizar ninguno de los componentes del kit.

Instrucciones de uso de Ilaris, solución inyectable:

Antes de empezar

- Busque un lugar cómodo y limpio.
- Lávese las manos con agua y jabón.
- Después de retirar el vial del frigorífico, compruebe las fechas de caducidad del mismo. No utilice el medicamento pasada la fecha de caducidad (último día del mes marcado en el vial).
- Deje el vial en reposo y sin abrir durante 10 minutos para que el contenido alcance la temperatura ambiente. No lo esponga al calor.
- Utilice siempre agujas y jeringuillas nuevas y no desprecintadas. Evite tocar las agujas y la parte superior del vial.

Lea íntegramente las presentes instrucciones antes de empezar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

Reúna los elementos necesarios



A

- A. Un vial de solución inyectable Ilaris (debe mantenerse refrigerado a una temperatura de entre 2°C y 8°C).



B

- B. Una jeringuilla de 1,0 ml.



C.

- C. Una aguja del calibre adecuado (p.ej. 21G o superior) con una longitud apropiada para retirar la solución («aguja para extracción»).



D

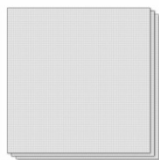
- D. Una aguja de 27 G × 13 mm (0,5 pulgadas) para la inyección («aguja de inyección»).



- E. Toallitas embebidas en alcohol.

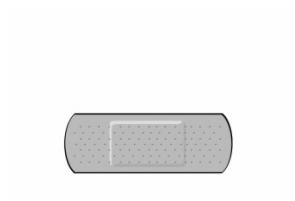
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**

E



F. Toallitas de algodón limpias y secas.

F



G. Una tirita o curita adhesiva.

G



H. Un recipiente adecuado donde desechar las agujas, las jeringas y los viales usados (recipiente para objetos punzantes).

H

Preparación de la inyección

1. Quite la tapa protectora del vial (A). No toque el tapón del vial. Limpie el tapón con la toallita embebida en alcohol (F).
2. Abra los envoltorios que contienen la jeringuilla (B) y la aguja de extracción (D) (la mayor) y acople la aguja a la jeringuilla.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL



1



2



3

3. Retire con cuidado el capuchón de la aguja de extracción y déjelo a un lado. Inserte la aguja de la jeringuilla en el centro del tapón de goma del vial de la solución de Ilaris (Figura 1).
4. Incline el vial de modo que pueda usted aspirar la cantidad de solución necesaria al interior de la jeringuilla (Figura 2). Tire lentamente del émbolo hacia arriba y llene la jeringuilla con la solución de Ilaris hasta la marca que corresponda. Si hay burbujas de aire en la jeringuilla, elimínelas como le ha explicado el profesional sanitario. Asegúrese de que la jeringuilla contenga la cantidad correcta de solución.

NOTA: La cantidad necesaria dependerá de la dosis que haya que administrar. El profesional sanitario que le atiende le indicará cuál es la cantidad que usted necesita.

5. Retire la aguja y la jeringuilla del vial y vuelva a tapar la aguja de extracción. Retire la aguja de extracción de la jeringuilla y deposítela en el recipiente para objetos punzantes. Abra el envoltorio de la aguja de inyección y acople la aguja a la jeringuilla. Administre la inyección inmediatamente después.
6. Elija una zona en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo, el abdomen o las nalgas para poner la inyección. No elija zonas de piel que presenten erupciones, laceraciones, hematomas o bultos. Evite inyectar en zonas de cicatrices, ya que esto podría dar lugar a una exposición insuficiente a la sustancia activa del medicamento (canakinumab). No inyecte en el interior de una vena.
7. Limpie el lugar de la inyección con una nueva toallita embebida en alcohol. Deje secar la zona. Quite el capuchón de la aguja de inyección.
8. Pellizque suavemente la piel de la zona de la inyección. Sostenga la jeringuilla perpendicular a la piel (en un ángulo de 90 grados) y, con un único movimiento suave, introdúzcala por completo en la piel (Figura 3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ILARIS SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/1 mL**



4

9. Mantenga toda la aguja dentro de la piel mientras presiona lentamente el émbolo de la jeringuilla hasta vaciar el contenido de esta (Figura 4). Suelte la piel pellizcada y extraiga la aguja. Deseche la aguja y la jeringuilla dentro del recipiente para objetos punzantes sin retirar la aguja ni volver a colocarle el capuchón.

Este prospecto se aprobó por última vez el: [específico de cada país].

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: marzo de 2016.

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza