

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ilaris 150 mg/ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 150 mg canakinumab\*.

Iedere ml oplossing bevat 150 mg canakinumab.

\* humaan monoklonaal antilichaam geproduceerd in muizenmyeloma Sp2/0 cellen door middel van recombinant-DNA-technologie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder tot opalescent en kleurloos tot enigszins bruingeel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Periodieke koortssyndromen

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende auto-inflammatoire periodieke koortssyndromen bij volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder:

#### Cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van cryopyrine-geassocieerde periodieke syndromen (CAPS), waaronder:

- Muckle-Wells syndroom (MWS),
- “Neonatal-onset multisystem inflammatory disease” (NOMID) / “chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome” (CINCA),
- Ernstige vormen van “familial cold autoinflammatory syndrome” (FCAS) / familiale koude urticaria (FCU) die meer tekenen en symptomen vertonen dan de door kou geïnduceerde urticariële huiduitslag.

#### Tumor necrosis factor-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS)

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van tumor necrosis factor (TNF)-receptor-geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS).

#### Hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD)

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van hyperimmunoglobulinemie-D-syndroom (HIDS)/mevalonaat-kinase-deficiëntie (MKD).

### Familiaire mediterrane koorts (FMF)

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van familiale mediterrane koorts (FMF). Ilaris dient zo nodig in combinatie met colchicine te worden gegeven.

Ilaris is ook geïndiceerd voor de behandeling van:

### Ziekte van Still

Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van actieve ziekte van Still, waaronder de ziekte van Still op volwassen leeftijd (*adult-onset Still's disease*, AOSD) en systemische juveniele idiopathische artritis (SJIA), bij patiënten van 2 jaar en ouder die een ontoereikende respons hadden op voorgaande behandeling met *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID's) en systemische corticosteroiden. Ilaris kan als monotherapie worden gegeven of in combinatie met methotrexaat.

### Jichtartritis

Ilaris is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van volwassen patiënten met frequente aanvallen van jichtartritis (ten minste 3 aanvallen in de voorgaande 12 maanden) bij wie non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) en colchicine gecontra-indiceerd zijn, niet worden verdragen of geen adequate respons geven, en bij wie herhaalde kuren met corticosteroiden niet geschikt zijn (zie rubriek 5.1).

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Voor CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en de ziekte van Still moet behandeling gestart worden door en onder toezicht staan van een gespecialiseerde arts, die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van de betreffende indicatie.

Voor jichtartritis dient de arts ervaring te hebben met het gebruik van biologische geneesmiddelen en moet Ilaris worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

### Dosering

#### CAPS: Volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder

De aanbevolen startdosis van canakinumab voor CAPS-patiënten is:

*Volwassenen, jongeren en kinderen in de leeftijd van  $\geq 4$  jaar:*

- 150 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht  $> 40$  kg
- 2 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht  $\geq 15$  kg en  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht  $\geq 7,5$  kg en  $< 15$  kg

*Kinderen in de leeftijd van 2 tot  $< 4$  jaar:*

- 4 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht  $\geq 7,5$  kg

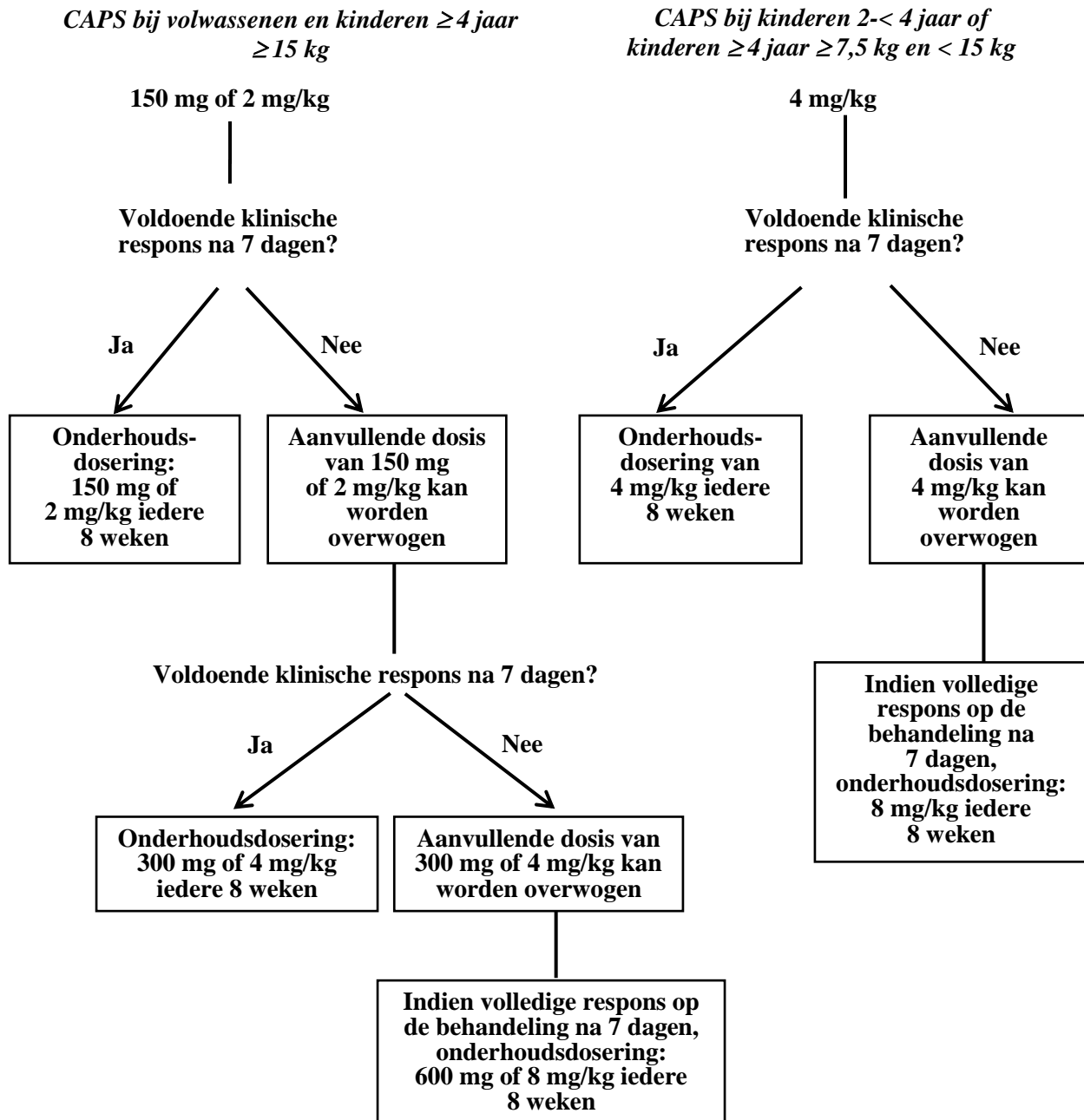
Deze dosis wordt iedere acht weken toegediend als een enkelvoudige dosering via subcutane injectie.

Indien bij patiënten met een startdosis van 150 mg of 2 mg/kg geen voldoende klinische respons (verdwijnen van huiduitslag en andere gegeneraliseerde ontstekings symptomen) is bereikt 7 dagen na de start van de behandeling, kan een tweede dosis canakinumab van 150 mg of 2 mg/kg overwogen worden. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling bereikt is, dient het geïntensiveerde doseringsregime van 300 mg of 4 mg/kg iedere 8 weken te worden aangehouden. Indien 7 dagen na deze verhoogde dosis geen voldoende respons is bereikt, kan een derde dosis canakinumab van 300 mg of

4 mg/kg worden overwogen. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling is bereikt, dient het aanhouden van het geïntensiveerde doseringsregime van 600 mg of 8 mg/kg iedere 8 weken te worden overwogen, gebaseerd op de individuele klinische beoordeling.

Indien bij patiënten met een startdosis van 4 mg/kg geen voldoende klinische respons is bereikt 7 dagen na de start van de behandeling, kan een tweede dosis canakinumab van 4 mg/kg worden overwogen. Als er vervolgens een volledige respons op de behandeling bereikt is, dient het aanhouden van het geïntensiveerde doseringsregime van 8 mg/kg iedere 8 weken te worden overwogen, gebaseerd op de individuele klinische beoordeling.

De klinische ervaring met doseringsintervallen van minder dan 4 weken of met doses van meer dan 600 mg of 8 mg/kg is beperkt.



TRAPS, HIDS/MKD en FMF: Volwassenen, jongeren en kinderen van 2 jaar en ouder

De aanbevolen startdosis van canakinumab voor patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF is:

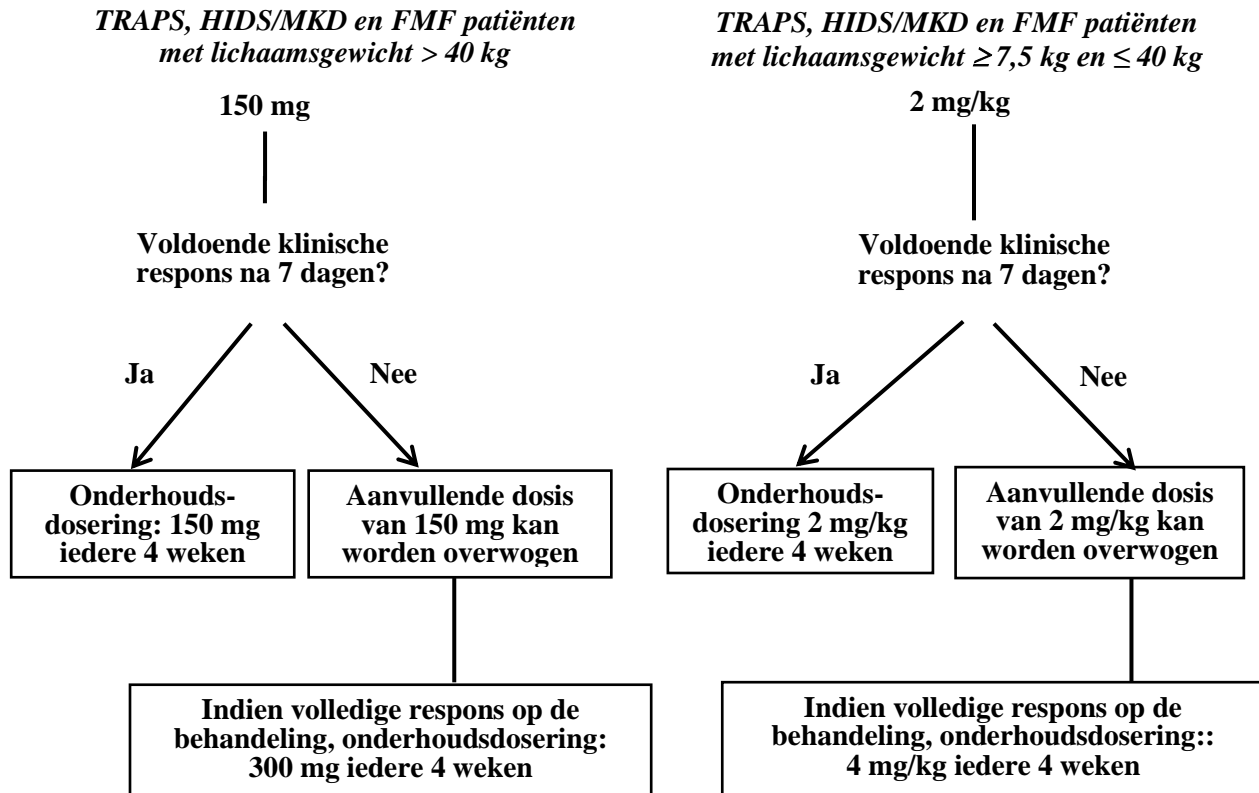
- 150 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg
- 2 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht  $\geq 7,5$  kg en  $\leq 40$  kg

Deze dosis wordt iedere 4 weken toegediend als een enkelvoudige dosering via subcutane injectie.

Indien 7 dagen na de start van de behandeling geen voldoende klinische respons is bereikt, kan een tweede dosis canakinumab van 150 mg of 2 mg/kg worden overwogen. Als er vervolgens een volledige

respons op de behandeling is bereikt, dient het geïntensiverde doseringsregime van 300 mg (of 4 mg/kg voor patiënten met een gewicht  $\leq 40$  kg) iedere 4 weken te worden aangehouden.

Voortzetting van de behandeling met canakinumab bij patiënten zonder klinische verbetering dient door de behandelend arts opnieuw te worden overwogen.



#### Ziekte van Still (SJIA en AOSD)

De aanbevolen dosis van canakinumab voor patiënten met de ziekte van Still met een lichaamsgewicht  $\geq 7,5$  kg is 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) iedere vier weken toegediend via subcutane injectie.

Voortgezette behandeling met canakinumab bij patiënten zonder klinische verbetering moet worden heroverwogen door de behandelend arts.

#### Jichtartritis

Behandeling van hyperurikemie met geschikte urinezuurverlagende therapie (ULT) dient te worden gestart of geoptimaliseerd. Canakinumab dient te worden gebruikt ten tijde van een aanval van jichtartritis.

De aanbevolen dosis canakinumab voor volwassen patiënten met jichtartritis is 150 mg subcutaan toegediend als een enkelvoudige dosis tijdens een aanval. Voor een maximaal effect dient canakinumab zo snel mogelijk na de start van de aanval van jichtartritis te worden toegediend.

Patiënten die niet reageren op de eerste behandeling dienen niet te worden herbehandeld met canakinumab. Bij patiënten die reageren en herbehandeling nodig hebben, dient er een tussentijd van ten minste 12 weken te zijn voordat een nieuwe dosis canakinumab toegediend mag worden (zie rubriek 5.2).

## Speciale populaties

### Pediatrische patiënten

#### *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF*

De veiligheid en werkzaamheid van canakinumab bij patiënten met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

#### *SJIA*

De veiligheid en werkzaamheid van canakinumab bij SJIA-patiënten jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Jichtartritis*

Er is geen relevante toepassing van canakinumab bij pediatrische patiënten voor de indicatie jichtartritis.

#### Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist.

#### Leverfunctiestoornis

Canakinumab is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Klinische ervaring bij dergelijke patiënten is echter beperkt.

## Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Geschikte injectieplaatsen zijn: bovenbeen, buik, bovenarm of billen. Het wordt aangeraden om bij iedere injectie een andere injectieplaats te kiezen om pijn te voorkomen. Vermijd beschadigde huid en plekken die gekneusd zijn of plekken met huiduitslag. Vermijd injectie in littekenweefsel aangezien dit tot een te lage blootstelling aan canakinumab zou kunnen leiden.

Elke injectieflacon is voor eenmalig gebruik door één patiënt, voor een enkele dosis.

Na de juiste training van de correcte injectietechniek mogen patiënten of hun verzorgers canakinumab injecteren als de arts vaststelt dat het geschikt is en als medische nazorg wordt gegeven waar nodig (zie rubriek 6.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer

van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Infecties

Canakinumab wordt in verband gebracht met een verhoogde incidentie van ernstige infecties. Daarom dienen patiënten gedurende en na behandeling met canakinumab zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van infecties. Artsen moeten voorzichtigheid betrachten als ze canakinumab toedienen aan patiënten met infecties, een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties.

#### *Behandeling van CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en de ziekte van Still (SJIA en AOSD)*

Canakinumab dient niet te worden gestart of voortgezet bij patiënten tijdens een actieve infectie die medische interventie vereist.

#### *Behandeling van jichtartritis*

Canakinumab dient niet te worden toegediend tijdens een actieve infectie.

Gelijktijdig gebruik van canakinumab met tumornecrosefactor (TNF)-remmers wordt niet aanbevolen, omdat dit het risico op ernstige infecties kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Enkele gevallen van ongebruikelijke of opportunistische infecties (waaronder aspergillose, atypische mycobacteriële infecties, herpes zoster) zijn gemeld tijdens de behandeling met canakinumab. Het oorzakelijke verband tussen canakinumab en deze gevallen kan niet worden uitgesloten.

### Screening op tuberculose

Bij ongeveer 12% van de CAPS-patiënten bij wie in klinische studies een gezuiverd eiwitderivaat (PPD)-huidtest gedaan is, leverden vervolgtesten tijdens behandeling met canakinumab een positief testresultaat op zonder dat er klinisch bewijs was voor een latente of actieve tuberculose-infectie.

Het is onbekend of het gebruik van interleukine-1 (IL-1)-remmers, zoals canakinumab, het risico op reactivering van tuberculose vergroot. Voor de start van de behandeling moeten alle patiënten geëvalueerd worden op zowel een actieve als een latente tuberculose-infectie. Met name bij volwassen patiënten dient deze evaluatie een gedetailleerde medische voorgeschiedenis te bevatten. De geschikte screeningstesten (bijv. tuberculinehuidtest, interferon gamma release assay of een röntgenfoto van de borstkas) dienen bij alle patiënten te worden uitgevoerd (lokale richtlijnen kunnen van toepassing zijn). Patiënten moeten streng gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van tuberculose gedurende en na de behandeling met canakinumab. Alle patiënten moeten geïnstrueerd worden om medisch advies te vragen, wanneer zich tekenen of symptomen voordoen die mogelijk op tuberculose wijzen (bijv. aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, lichte koorts) tijdens de behandeling met canakinumab. In het geval van een conversie van een negatieve naar een positieve PPD-test dient, met name bij patiënten met een hoog risico, een alternatieve manier van screening op een tuberculose-infectie overwogen te worden.

### Neutropenie en leukopenie

Neutropenie (absoluut aantal neutrofielen [ANC]  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) en leukopenie zijn gezien bij geneesmiddelen die IL-1 remmen, waaronder canakinumab. Behandeling met canakinumab mag niet gestart worden bij patiënten met neutropenie of leukopenie. Het wordt aanbevolen om de aantallen witte bloedcellen (WBC) inclusief de aantallen neutrofielen vast te stellen alvorens met de behandeling te starten en nogmaals na 1 tot 2 maanden. Voor chronische of herhaalde behandelingen wordt tevens aanbevolen om de aantallen WBC's regelmatig te bepalen gedurende de behandeling. Als een patiënt

neutropenisch of leukopenisch wordt, moet het aantal WBC's nauwkeurig gecontroleerd worden en dient overwogen te worden om de behandeling te beëindigen.

### Maligniteiten

Gevalen van maligniteiten zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met canakinumab. Het risico op het ontwikkelen van maligniteiten met een anti-interleukine (IL)-1 behandeling is onbekend.

### Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties bij de behandeling met canakinumab zijn gemeld. De meerderheid van deze gevallen was mild qua ernst. Tijdens de klinische ontwikkeling van canakinumab bij meer dan 2.600 patiënten werden geen anafylactoïde of anafylactische reacties gemeld die toe te schrijven waren aan behandeling met canakinumab. Het risico op ernstige overgevoeligheidsreacties, dat niet ongevoelig is voor injecteerbare eiwitten, kan echter niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.3).

### Leverfunctie

Er zijn voorbijgaande en asymptomatische gevallen van verhogingen van serumtransaminases of bilirubine gemeld in klinische studies (zie rubriek 4.8).

### Vaccinaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het risico op secundaire transmissie van een infectie door levende (verzwakte) vaccins bij patiënten die canakinumab krijgen. Daarom dienen levende vaccins niet samen met canakinumab gegeven te worden tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.5).

Voor de start van de behandeling met canakinumab wordt aanbevolen dat volwassen en pediatrische patiënten alle vaccinaties krijgen, zoals van toepassing, waaronder het pneumococcenvaccin en geïnactiveerd influenzavaccin (zie rubriek 4.5).

### Mutatie in het NLRP3 gen bij patiënten met CAPS

Klinische ervaring bij patiënten met CAPS zonder een bevestigde mutatie in het NLRP3 gen is beperkt.

### Macrofaagactivatiesyndroom bij patiënten met de ziekte van Still (SJIA en AOSD)

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met reumatische aandoeningen, in het bijzonder bij de ziekte van Still. Wanneer MAS optreedt of wordt vermoed, dient zo spoedig mogelijk het onderzoek en de behandeling te worden gestart. Artsen dienen oplettend te zijn bij symptomen van infectie of verergering van de ziekte van Still aangezien dit bekende veroorzakers zijn van MAS. Gebaseerd op de ervaring uit klinische studies lijkt canakinumab niet de incidentie van MAS te verhogen bij patiënten met de ziekte van Still, maar definitief uitsluitel kan niet worden gegeven.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interacties tussen canakinumab en andere geneesmiddelen zijn niet in formele studies onderzocht.

Een verhoogde incidentie van ernstige infecties is in verband gebracht met de toediening van een andere



IL-1-blokker in combinatie met TNF-remmers. Gebruik van canakinumab met TNF-remmers wordt niet aanbevolen, omdat dit het risico op ernstige infecties kan verhogen.

De expressie van CYP450-enzymen in de lever kan onderdrukt worden door cytokinen, zoals interleukine-1 bèta (IL-1 bèta), die chronische ontsteking stimuleren. De expressie van CYP450 kan daarom omgekeerd worden als een potente cytokine-remmende behandeling, zoals canakinumab geïntroduceerd wordt. Dit is klinisch relevant voor CYP450 substraten met een smalle therapeutische index waar de dosering individueel wordt aangepast. Bij de start van canakinumab bij patiënten die behandeld worden met dit type geneesmiddel dient een therapeutische controle van het effect of van de concentratie van het werkzaam bestanddeel uitgevoerd te worden en de individuele dosering van het geneesmiddel aangepast te worden zoals noodzakelijk.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van levende vaccinatie of de secundaire transmissie van een infectie door levende vaccins op patiënten die canakinumab krijgen. Daarom dienen levende vaccins niet samen met canakinumab gegeven te worden tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's. Mocht vaccinatie met levende vaccins geïndiceerd zijn na start van de behandeling met canakinumab, dan wordt het aanbevolen om minstens 3 maanden na de laatste canakinumab injectie en tot voor de volgende injectie te wachten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van een onderzoek bij gezonde volwassen proefpersonen toonden aan dat een enkele dosis van canakinumab 300 mg geen effect had op de inductie en persistentie van antilichaamresponsen na vaccinatie met influenzavaccins of met meningokokkenvaccins gebaseerd op geglycosyleerd eiwit.

De resultaten van een 56 weken durend open-label onderzoek bij CAPS-patiënten van 4 jaar en jonger toonden aan dat alle patiënten die niet-levende, standaard jeugd vaccinaties hadden gekregen beschermende antilichamniveaus ontwikkelden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met canakinumab en tot en met 3 maanden na de laatste dosis.

##### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van canakinumab bij zwangere vrouwen. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het risico voor de foetus/moeder is onbekend. Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger willen worden, dienen daarom alleen na een grondige batenrisicobeoordeling behandeld te worden.

De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat canakinumab de placenta passeert en in de foetus aangetoond kan worden. Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar, maar aangezien canakinumab een immunoglobuline klasse G (IgG1) is, wordt transplacentaire overgang bij de mens verwacht. De klinische gevolgen hiervan zijn onbekend. Toediening van levende vaccins aan pasgeborenen die *in utero* zijn blootgesteld aan canakinumab, wordt echter niet aanbevolen gedurende 16 weken volgend op de moeders laatste dosis canakinumab voor de geboorte. Vrouwen die tijdens de zwangerschap canakinumab hebben gekregen, moeten de instructie krijgen om de arts van de baby in te lichten voordat er vaccinaties worden gegeven aan hun pasgeborene.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of canakinumab in de moedermelk uitgescheiden wordt. Het besluit om borstvoeding te geven tijdens de behandeling met canakinumab dient daarom alleen na een grondige batenrisicobeoordeling genomen te worden.

Dierstudies hebben aangetoond dat een muizen-anti-muizen IL-1 bèta antilichaam geen ongewenste effecten had op de ontwikkeling bij zogende muizenpuppies en dat het antilichaam aan hen doorgegeven werd (zie rubriek 5.3).

## Vruchtbaarheid

Formele studies naar het mogelijke effect van canakinumab op de vruchtbaarheid van de mens zijn niet uitgevoerd. Canakinumab had geen effect op de mannelijke vruchtbaarheidsparameters bij zijde-ape (*C. jacchus*). Een muizen-anti-muizen IL-1 bèta antilichaam had geen ongewenste effecten op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke muizen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ilaris heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Behandeling met Ilaris kan leiden tot duizeligheid/vertigo of asthenie (zie rubriek 4.8). Patiënten die dergelijke klachten ondervinden tijdens de behandeling met Ilaris moeten wachten tot dit volledig verdwenen is, alvorens te rijden of machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren infecties voornamelijk van de bovenste luchtwegen. Er werd geen effect op het soort of de frequentie van bijwerkingen waargenomen bij langdurige behandeling.

Overgevoelighedsreacties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met canakinumab (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Opportunistische infecties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met canakinumab (zie rubriek 4.4).

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie categorie met de meest voorkomende eerst. De frequentie categorieën worden gedefinieerd gebruikmakend van de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1 Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm**

<b>MedDRA systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Indicaties: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, jichtartritis</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Luchtweginfecties (waaronder pneumonie, bronchitis, influenza, virale infectie, sinusitis, rhinitis, faryngitis, tonsillitis, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie) Oorinfectie Cellulitis Gastro-enteritis Urineweginfectie
Vaak	Vulvovaginale candidiasis
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid /vertigo
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Bovenbuikpijn <sup>1</sup>
Soms	Gastro-oesofageale refluxziekte <sup>2</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Reactie op plaats van injectie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Arthralgie <sup>1</sup>
Vaak	Pijn aan het skeletspierstelsel <sup>1</sup> Rugpijn <sup>2</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	Vermoeidheid/asthenie <sup>2</sup>
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak	Renale creatinineklaring verminderd <sup>1,3</sup> Proteïnurie <sup>1,4</sup> Leukopenie <sup>1,5</sup>
Vaak	Neutropenie <sup>5</sup>
Soms	Aantal bloedplaatjes verlaagd <sup>5</sup>
<sup>1</sup> Bij SJIA <sup>2</sup> Bij jichtartritis <sup>3</sup> Gebaseerd op geschatte creatinineklaring, meestal van voorbijgaande aard <sup>4</sup> Meestal zichtbaar als tijdelijke sporen tot 1+-positief bij dipstick test op urineproteïne <sup>5</sup> Zie verdere informatie hieronder	

### Ziekte van Still (SJIA en AOSD)

#### SJIA gepoolde analyse en AOSD

Een totaal van 445 SJIA-patiënten in de leeftijd van 2 tot < 20 jaar ontving canakinumab in klinische studies, inclusief 321 patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar, 88 patiënten in de leeftijd van 12 tot < 16 jaar en 36 patiënten in de leeftijd van 16 tot < 20 jaar. Een gepoolde veiligheidsanalyse van alle SJIA patiënten liet zien dat in de subgroep van jongvolwassen SJIA-patiënten in de leeftijd van 16 tot < 20 jaar het veiligheidsprofiel van canakinumab overeenkwam met dat van SJIA-patiënten jonger dan 16 jaar. Het veiligheidsprofiel van canakinumab met AOSD-patiënten is vergelijkbaar met wat geobserveerd was met SJIA-patiënten in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (GDE01T) met 36 volwassen patiënten (in de leeftijd van 22 tot 70 jaar).

## Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

### Langetermijgegevens en laboratoriumafwijkingen bij patiënten met CAPS

Gedurende klinische studies met canakinumab bij CAPS-patiënten namen de gemiddelde waarden voor hemoglobine toe en namen de gemiddelde waarden voor witte bloedcellen, neutrofielen en bloedplaatjes af.

Verhogingen van transaminases zijn zelden gezien bij CAPS-patiënten.

Asymptomatische en lichte verhogingen van serum bilirubine zijn gezien bij CAPS-patiënten die met Ilaris behandeld werden zonder gelijktijdige verhogingen van transaminases.

In de langdurige, open-label onderzoeken met dosisverhoging werden gevallen van infecties (gastro-enteritis, luchtweginfectie, bovensteluchtweginfectie), braken en duizeligheid vaker gemeld bij de groep met een dosering van 600 mg of 8 mg/kg dan bij groepen met een andere dosering.

### Laboratoriumafwijkingen bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF

#### *Neutrofielen*

Hoewel  $\geq$  graad 2 dalingen in het aantal neutrofielen voorkwam bij 6,5% van de patiënten (vaak) en graad 1 dalingen bij 9,5% van de patiënten voorkwam, zijn de dalingen meestal van voorbijgaande aard en is met neutropenie-geassocieerde infectie niet als een bijwerking vastgesteld.

#### *Bloedplaatjes*

Hoewel dalingen in het bloedplaatjesaantal ( $\geq$  graad 2) voorkwam bij 0,6% van de patiënten, is bloeding niet vastgesteld als een bijwerking. Lichte en voorbijgaande graad 1 dalingen in het aantal bloedplaatjes kwam bij 15,9% van de patiënten voor zonder een verband met bijwerkingen van bloedingen.

### Laboratoriumafwijkingen bij patiënten met SJIA

#### *Hematologie*

In het totale SJIA-programma werden tijdelijk verlaagde aantallen witte bloedcellen ( $WBC \leq 0,8 \times LLN$ ) gemeld bij 33 patiënten (16,5%).

In het totale SJIA-programma werden bij 12 patiënten (6,0%) voorbijgaande dalingen in absoluut aantal neutrofielen (ANC) tot minder dan  $1 \times 10^9/l$  gemeld.

In het totale SJIA-programma werden bij 19 patiënten (9,5%) voorbijgaande dalingen in het bloedplaatjesaantal ( $< LLN$ ) waargenomen.

#### *ALAT/ASAT*

In het totale SJIA-programma werden bij 19 patiënten (9,5%) een hoge ALAT en/of ASAT van  $> 3 \times$  bovengrens van normaal (ULN) gemeld.

### Laboratoriumafwijkingen bij patiënten met jichtartritis

#### *Hematologie*

Verlaagde aantallen witte bloedcellen ( $WBC \leq 0,8 \times$  de ondergrens van de normaalwaarde (LLN)) werden gemeld bij 6,7% van de patiënten behandeld met canakinumab vergeleken met 1,4% behandeld met triamcinolonacetonide. Dalingen in het absoluut aantal neutrofielen (ANC) tot minder dan  $1 \times 10^9/l$  werden gemeld bij 2% van de patiënten in de vergelijkende studies. Geïsoleerde gevallen van ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  werden ook waargenomen (zie rubriek 4.4).

Lichte ( $< LLN$  en  $> 75 \times 10^9/l$ ) en voorbijgaande dalingen in het bloedplaatjesaantal werden met een hogere

incidentie (12,7%) waargenomen met canakinumab in de actief-gecontroleerde klinische studies vergeleken met de comparator (7,7%) bij patiënten met jichtartritis.

#### *Urinezuur*

Stijgingen in de urinezuurspiegel (0,7 mg/dl na 12 weken en 0,5 mg/dl na 24 weken) werden na behandeling met canakinumab waargenomen in vergelijkende studies bij jichtartritis. In een andere studie bij patiënten die begonnen met ULT werden geen stijgingen in urinezuur waargenomen.

Urinezuurstijgingen werden niet gevonden in klinische studies bij patiëntgroepen zonder jichtartritis (zie rubriek 5.1).

#### *ALAT/ASAT*

Gemiddelde en mediane stijgingen in alanineaminotransferase (ALAT) van respectievelijk 3,0 U/l en 2,0 U/l en in aspartaataminotransferase (ASAT) van respectievelijk 2,7 U/l en 2,0 U/l van de uitgangssituatie tot het eind van de studie, werden waargenomen bij de groepen behandeld met canakinumab vergeleken met de groep(en) behandeld met triamcinolonacetonide. De incidentie van klinisch significante veranderingen ( $\geq 3x$  de bovengrens van de normaalwaarde) was hoger bij patiënten behandeld met triamcinolonacetonide (2,5% voor zowel ASAT als ALAT) vergeleken met patiënten behandeld met canakinumab (1,6% voor ALAT en 0,8% voor ASAT).

#### *Triglyceriden*

In actief-gecontroleerde jichtartritis-studies was er een gemiddelde stijging in triglyceriden van 33,5 mg/dl bij patiënten behandeld met canakinumab vergeleken met een geringe daling van -3,1 mg/dl met triamcinolonacetonide. De incidentie van patiënten met triglyceridestijgingen  $>5x$  de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) was 2,4% met canakinumab en 0,7% met triamcinolonacetonide. De klinische betekenis van deze waarneming is niet bekend.

#### Langetermijngegevens uit observationeel onderzoek

Een totaal van 243 CAPS-patiënten (85 pediatrie patiënten in de leeftijd van  $\geq 2$  tot  $\leq 17$  jaar en 158 volwassen patiënten van  $\geq 18$  jaar) werden behandeld met canakinumab in de normale klinische praktijk in een langetermijn registerstudie (gemiddelde duur van blootstelling aan canakinumab van 3,8 jaar). Het waargenomen veiligheidsprofiel van canakinumab na langetermijnbehandeling in deze setting kwam overeen met wat waargenomen is in interventionele studies bij CAPS-patiënten.

#### Pediatrie patiënten

Er waren 80 pediatrie CAPS-patiënten (2-17 jaar) die canakinumab kregen in de interventionele onderzoeken. Over het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in het veiligheids- en tolerantieprofiel van canakinumab bij pediatrie patiënten in vergelijking met de algemene CAPS-populatie (bestaande uit volwassen en pediatrie patiënten, N=211), met inbegrip van de totale frequentie en ernst van de infectieuze episoden. Bovensteluchtweginfecties waren de meest frequent gemelde gevallen van infectie.

Daarnaast werden 6 pediatrie patiënten jonger dan 2 jaar beoordeeld in een kleinschalig, open-label klinisch onderzoek. Het veiligheidsprofiel van canakinumab bleek vergelijkbaar te zijn met dat bij patiënten van 2 jaar en ouder.

Er waren 102 patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF (2-17 jaar) die canakinumab kregen in een 16 weken durende studie. Over het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van canakinumab bij pediatrie patiënten in vergelijking met de algemene populatie.

## Oudere patiënten

Er is geen significant verschil in het veiligheidsprofiel waargenomen bij patiënten in de leeftijd van  $\geq 65$  jaar.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Gerapporteerde gevallen van overdosering zijn beperkt. In vroege klinische studies kregen patiënten en gezonde vrijwilligers doses tot 10 mg/kg intraveneus of subcutaan toegediend zonder aanwijzingen voor acute toxiciteit.

In geval van een overdosering wordt het aanbevolen om de patiënt te monitoren op enige tekenen of symptomen van bijwerkingen en om onmiddellijk met passende symptomatische behandeling te beginnen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC08.

#### Werkingsmechanisme

Canakinumab is een humaan monoklonaal anti-humaan interleukine-1 bèta (IL-1 bèta) antilichaam van het IgG1/ $\kappa$  isotype. Canakinumab bindt met hoge affiniteit specifiek aan humaan IL-1 bèta en neutraliseert de biologische activiteit van humaan IL-1 bèta door de interactie met IL-1 receptoren te blokkeren en daardoor IL-1 bèta-geïnduceerde genactivatie en de productie van ontstekingsmediatoren te voorkomen.

#### Farmacodynamische effecten

##### *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF*

In klinische studies laten patiënten met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD en FMF, die een ongecontroleerde overproductie van IL-1 bèta hebben, een snelle en aanhoudende respons op de behandeling met canakinumab zien, bijvoorbeeld laboratoriumparameters zoals hoog C-reactief proteïne (CRP) en serumamyloïd A (SAA), hoge aantallen neutrofielen en trombocyten, en leukocytose normaliseerden snel.

##### *Ziekte van Still (SJIA en AOSD)*

De ziekte van Still op volwassen leeftijd en systemische juveniele idiopathische artritis zijn ernstige auto-inflammatoire ziekten, gedreven door pro-inflammatoire cytokines van het aangeboren immuunsysteem waarvan IL-1 bèta een belangrijke is.

Algemene kenmerken van SJIA en AOSD omvatten koorts, rash, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, polyserositis en artritis. Behandeling met canakinumab resulteerde in een snelle en aanhoudende verbetering van zowel de articulaire als de systemische kenmerken van SJIA met een significante afname van het aantal ontstoken gewrichten, het snel verdwijnen van koorts en een afname van de acute fase reactanten bij de meerderheid van de patiënten (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid).

### Jichtartritis

Een aanval van jichtartritis wordt veroorzaakt door urinezuurkristallen (mononatriumuraatmonohydraat) in het gewricht en het omliggende weefsel waardoor residerende macrofagen geactiveerd worden tot de productie van IL-1 bèta via het “NALP3-inflammasoom” complex. Activatie van macrofagen en gelijktijdige overproductie van IL-1 bèta leidt tot een acute pijnlijke ontstekingsreactie. Andere activatoren van het natuurlijke immuunsysteem, zoals endogene agonisten van toll-like receptoren, kunnen bijdragen aan de transcriptionele activatie van het IL-1 bèta gen waardoor een aanval van jichtartritis wordt geïnitieerd. Volgend op behandeling met canakinumab verdwijnen de inflammatoire markers CRP of SAA en verschijnselen van acute ontsteking (bijv. pijn, zwelling, roodheid) in het aangedane gewricht snel.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### CAPS

De werkzaamheid en veiligheid van canakinumab zijn bij in totaal 211 volwassen en pediatrie patiënten met een variërende mate van ernst van de ziekte en verschillende CAPS-fenotypen (waaronder FCAS/FCU, MWS en NOMID/CINCA) aangetoond. Alleen patiënten met een bevestigde NLRP3 mutatie waren geïncludeerd in de hoofdstudie.

In de fase I/II-studie had de behandeling met canakinumab een snel effect; de symptomen verdwenen of verbeterden op klinisch significante wijze binnen één dag na dosering. Laboratoriumparameters zoals een hoog CRP en SAA, hoge aantallen neutrofielen en bloedplaatjes normaliseerden snel binnen enkele dagen na injectie met canakinumab.

De hoofdstudie bestond uit een 48 weken durende, drie delen omvattende multicenter studie, bestaande uit een 8 weken durende open-label periode (Deel I), een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onthoudingsperiode (Deel II), gevolgd door een 16 weken durende open-label periode (Deel III). Het doel van de studie was om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van canakinumab (150 mg of 2 mg/kg iedere 8 weken) te beoordelen bij patiënten met CAPS.

- Deel I: Een volledige klinische respons en biomarkerrespons op canakinumab (gedefinieerd als de samenstelling van de algemene beoordeling door de arts van de auto-inflammatoire ziekte en huidziekte  $\leq$  minimaal en CRP of SAA waarden  $< 10$  mg/liter) was bij 97% van de patiënten waargenomen en verscheen binnen 7 dagen na start van de behandeling. Er werden significante verbeteringen bij de klinische beoordeling van de auto-inflammatoire ziekte-activiteit door de arts gezien: algemene beoordeling van de auto-inflammatoire ziekte-activiteit, beoordeling van de huidziekte (urticariële huiduitslag), artralgie, myalgie, hoofdpijn/migraine, conjunctivitis, vermoeidheid/malaise, beoordeling van andere gerelateerde symptomen en de beoordeling van de symptomen door de patiënt.
- Deel II: In de onthoudingsperiode van de hoofdstudie was het primaire eindpunt gedefinieerd als het deel van de patiënten met een terugval/opvlamming van de ziekte: geen (0%) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar canakinumab kreeg een opvlamming, vergeleken met 81% van de patiënten die gerandomiseerd waren naar de placebo.

- Deel III: Patiënten die in Deel II behandeld waren met de placebo en die een opvlamming hadden gekregen, kregen na toetreding in de open-label extensie met canakinumab opnieuw een klinische en serologische respons en behielden deze.

**Tabel 2 Samenvatting in tabelvorm van de werkzaamheid in de fase III-studie, cruciale placebogecontroleerde onthoudingsperiode (Deel II)**

<b>Fase III-studie, cruciale placebogecontroleerde onthoudingsperiode (Deel II)</b>			
	Canakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p- waarde
<b>Primair eindpunt (opflakking)</b>			
Deel van de patiënten met opflakking van de ziekte in Deel II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
<b>Inflammatoire markers*</b>			
C-reactief proteïne, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Serumamyloïd A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* gemiddelde (mediane) verandering vanaf het begin van Deel II			

Twee open-label, niet-gecontroleerde, langdurige fase III-onderzoeken werden uitgevoerd. Eén betrof een onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van canakinumab bij patiënten met CAPS. De totale duur van de behandeling varieerde van 6 maanden tot 2 jaar. Het andere was een open-label onderzoek met canakinumab om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen bij Japanse patiënten met CAPS gedurende 24 weken, met een verlengingsfase tot en met 48 weken. Het primaire doel was om te beoordelen hoeveel patiënten geen terugval hadden gehad in week 24, onder wie de patiënten bij wie de dosering was verhoogd.

In de voor deze twee onderzoeken samengevoegde analyse m.b.t. de werkzaamheid, bereikte 65,6% van de patiënten die niet eerder met canakinumab waren behandeld een volledige respons bij 150 mg of 2 mg/kg, terwijl 85,2% van de patiënten een volledige respons bereikte bij elke dosering. Van de patiënten die behandeld werden met 600 mg of 8 mg/kg (of nog meer), bereikte 43,8% een volledige respons. Patiënten van 2 tot < 4 jaar bereikten minder vaak een volledige respons (57,1%) dan oudere pediatrische en volwassen patiënten. Van de patiënten die een volledige respons bereikten, behield 89,3% deze respons zonder terugval.

Ervaringen van individuele patiënten die een complete respons bereikten na doseringsverhoging tot 600 mg (8 mg/kg) iedere 8 weken, duiden erop dat een hogere dosering werkzaam kan zijn bij patiënten die geen complete respons bereiken of die geen complete respons behouden bij de aanbevolen doseringen (150 mg of 2 mg/kg bij patiënten  $\geq 15$  kg en  $\leq 40$  kg). Een verhoogde dosis werd vaker toegediend aan patiënten van 2 tot < 4 jaar en aan patiënten met symptomen van NOMID/CINCA in vergelijking tot FCAS of MWS.

Een 6 jaar durende observationele registerstudie werd uitgevoerd om gegevens te genereren over de veiligheid en effectiviteit van behandeling met canakinumab op lange termijn bij pediatrische en volwassen CAPS-patiënten in de normale klinische praktijk. 243 CAPS-patiënten werden opgenomen in de studie (waaronder 85 patiënten onder de 18 jaar). Ziekte-activiteit werd beoordeeld als afwezig of licht/matig bij meer dan 90% van de patiënten op alle studietijdstippen na baseline, en mediane



serologische inflammatiemarkers (CRP en SAA) waren normaal (< 10 mg/liter) op alle studietijdstippen na baseline. Hoewel een dosisaanpassing nodig was bij ongeveer 22% van de patiënten die canakinumab kregen, werd de behandeling met canakinumab gestaakt vanwege een gebrek aan therapeutisch effect bij slechts een klein percentage van de patiënten (1,2%).

#### *Pediatische patiënten*

De interventionele CAPS-studies met canakinumab bevatten een totaal van 80 pediatische patiënten met een leeftijdsrange van 2 tot 17 jaar (ongeveer de helft van hen werd op basis van mg/kg behandeld). In het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in het werkzaamheids-, veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van canakinumab bij pediatische patiënten in vergelijking tot de algemene CAPS-populatie. De meerderheid van de pediatische patiënten bereikte verbetering in de klinische symptomen en objectieve inflammatiemarkers (bijv. SAA en CRP).

Een 56 weken durend open-label onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van canakinumab bij pediatische CAPS-patiënten in de leeftijd van  $\leq 4$  jaar te bepalen. Zeventien patiënten (onder wie 6 patiënten jonger dan 2 jaar) die op gewicht gebaseerde startdoses van 2-8 mg/kg kregen toegediend, werden beoordeeld. Het onderzoek beoordeelde ook het effect van canakinumab op de ontwikkeling van antilichamen tegen standaard jeugd vaccins. Er werden geen verschillen waargenomen in de veiligheid of werkzaamheid bij patiënten jonger dan 2 jaar vergeleken met patiënten van 2 jaar en ouder. Alle patiënten die niet-levende, standaard jeugd vaccinaties hadden gekregen (N=7) ontwikkelden beschermende antilichamniveaus.

#### TRAPS, HIDS/MKD en FMF

De werkzaamheid en veiligheid van canakinumab bij de behandeling van TRAPS, HIDS/MKD en FMF werden aangetoond in één 4 delen omvattende, fase III-hoofdstudie (N2301) bestaande uit drie afzonderlijke cohorten voor de ziekten.

- Deel I: In ieder ziektecohort begonnen patiënten van 2 jaar en ouder met een 12 weken durende screeningperiode. Tijdens deze periode werden zij beoordeeld op het begin van een opflakking van de ziekte.
- Deel II: Patiënten met beginnende opflakking werden gerandomiseerd naar een 16 weken durende, dubbelblinde en placebo gecontroleerde behandelperiode waarin zij iedere 4 weken subcutaan (s.c.) 150 mg canakinumab (2 mg/kg voor patiënten met een lichaamsgewicht  $\leq 40$  kg) of placebo kregen. Patiënten in de leeftijd  $> 28$  dagen maar  $< 2$  jaar mochten in de studie direct deelnemen in een open behandelingsarm van Deel II als niet-gerandomiseerde patiënten (en werden uitgesloten van de primaire werkzaamheidsanalyse).
- Deel III: Patiënten die 16 weken werden behandeld en geclassificeerd werden als responders, werden opnieuw gerandomiseerd naar een 24 weken durende, dubbelblinde onthoudingsperiode waarin zij iedere 8 weken s.c. canakinumab 150 mg (2 mg/kg voor patiënten  $\leq 40$  kg) of placebo kregen.
- Deel IV: Alle patiënten die in Deel III behandeld waren met canakinumab kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een 72 weken durende, open-label verlengingsperiode van de behandeling.

In totaal werden 185 patiënten van 28 dagen en ouder geïnccludeerd en in totaal werden 181 patiënten van 2 jaar en ouder gerandomiseerd in Deel II van het onderzoek.

Het primaire werkzaamheidseindpunt van de gerandomiseerde behandelingsperiode (Deel II) was het deel van de responders binnen elk cohort bij wie de tekenen van opflakking van de ziekte waren verdwenen op dag 15 en die geen nieuwe opflakking kregen gedurende de rest van de 16 weken durende behandelingsperiode (gedefinieerd als complete respons). Verdwijnen van de tekenen van opflakking van de ziekte was gedefinieerd als een score  $< 2$  ("minimale ziekte of geen ziekte") bij de algemene beoordeling door de arts van de ziekteactiviteit (*Physician's Global Assessment (PGA) of Disease*

*Activity*) en CRP binnen het normale bereik ( $\leq 10$  mg/l) of daling  $\geq 70\%$  vanaf baseline. Een nieuwe opflakking was gedefinieerd als een PGA-score  $\geq 2$  (“lichte, matige of ernstige ziekte”) en CRP  $\geq 30$  mg/l. Secundaire eindpunten, alle gebaseerd op week 16 resultaten (eind van Deel II), omvatten het deel van de patiënten die een PGA-score  $< 2$  behaalden, het deel van de patiënten met serologische remissie (gedefinieerd als CRP  $\leq 10$  mg/l) en het deel van de patiënten met een genormaliseerde SAA-spiegel (gedefinieerd als SAA  $\leq 10$  mg/l).

Voor het primaire werkzaamheidseindpunt was canakinumab beter dan placebo voor alle drie de ziektecohorten. Betere werkzaamheid van canakinumab vergeleken met placebo werd ook aangetoond voor de secundaire eindpunten van PGA  $< 2$  en CRP  $\leq 10$  mg/l in alle drie de cohorten. Een groter deel van de patiënten had op week 16 een genormaliseerde SAA ( $\leq 10$  mg/l) bij behandeling met canakinumab vergeleken met placebo in alle drie de cohorten, met een statistisch significant verschil bij TRAPS-patiënten (zie hieronder Tabel 3 met onderzoeksresultaten).

**Tabel 3 Samenvatting van de werkzaamheid in fase III-hoofdstudie, gerandomiseerde, placebogecontroleerde behandelingsperiode (Deel II) in tabelvorm**

<b>Fase III-hoofdstudie, gerandomiseerde, placebogecontroleerde behandelingsperiode (Deel II)</b>			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-waarde
<b>Primair eindpunt (opflakking ziekte) – Deel van de patiënten bij wie de tekenen van opflakking van de ziekte waren verdwenen op dag 15 en die geen nieuwe opflakking kregen gedurende de rest van de 16 weken durende behandelingsperiode</b>			
FMF	19/31 (61,29)	2/32 (6,25)	$< 0,0001^*$
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
<b>Secundaire eindpunten (ziekte- en inflammatoire markers)</b>			
Physician Global			
Assessment $< 2$			
FMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	$< 0,0001^{**}$
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
C-reactief proteïne $\leq 10$ mg/l			
FMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	$< 0,0001^{**}$
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
Serumamyloïd A $\leq 10$ mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=aantal responders; N=aantal evalueerbare patiënten			
* Geeft statistische significantie aan (eenzijdig) bij een niveau van 0,025 gebaseerd op de Fisher exact test			
** Geeft statistische significantie aan (eenzijdig) bij een niveau van 0,025 gebaseerd op het logistisch regressiemodel met respectievelijk behandelingsgroep en baseline PGA, CRP of SAA, als verklarende variabelen voor ieder cohort			

#### *Optitreren*

In Deel II van het onderzoek kregen patiënten behandeld met canakinumab met aanhoudende ziekteactiviteit binnen de eerste maand een aanvullende dosis van 150 mg (of 2 mg/kg voor patiënten

≤ 40 kg). Deze aanvullende dosis kon al vanaf 7 dagen na de eerste behandelingsdosis worden gegeven. Alle patiënten die opgetitreerd waren, bleven op de verhoogde dosis van 300 mg (of 4 mg/kg voor patiënten ≤ 40 kg) iedere 4 weken.

Een verkennende analyse van het primaire eindpunt toonde aan dat, bij patiënten die een inadequate respons hadden na de eerste dosis, optitreren binnen de eerste maand naar een dosis van 300 mg (of 4 mg/kg) iedere 4 weken de controle van opflakking verder verbeterde, de ziekteactiviteit verminderde en de CRP- en SAA-spiegels normaliseerde.

#### Pediatrische patiënten

Twee niet-gerandomiseerde HIDS/MKD-patiënten in de leeftijd > 28 dagen maar < 2 jaar werden in de studie geïncludeerd en kregen canakinumab. Bij één patiënt verdwenen de tekenen van opflakking van de ziekte op dag 15 na één dosis canakinumab 2 mg/kg te hebben gekregen, maar de behandeling werd onderbroken na de eerste dosis vanwege ernstige bijwerkingen (pancytopenie en leverfalen). Bij inclusie in het onderzoek had deze patiënt een geschiedenis van immune trombocytopenische purpura en een actieve medische aandoening van abnormale leverfunctie. De tweede patiënt kreeg een startdosis canakinumab 2 mg/kg en een aanvullende dosis van 2 mg/kg in week 3 en werd in week 5 opgetitreerd naar een dosis van 4 mg/kg iedere 4 weken toegediend tot aan het eind van Deel II van het onderzoek. Het verdwijnen van de tekenen van opflakking van de ziekte werd bereikt na 5 weken en de patiënt kreeg geen nieuwe opflakking tot aan het eind van Deel II van het onderzoek (week 16).

#### Ziekte van Still (SJIA en AOSD)

##### *SJIA*

De werkzaamheid van canakinumab bij de behandeling van actieve SJIA werd bepaald in twee fase III hoofdstudies (G2305 en G2301). De geïncludeerde patiënten waren 2 tot < 20 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 8,5 jaar en gemiddelde ziekte duur van 3,5 jaar bij aanvang) en hadden actieve ziekte gedefinieerd als ≥ 2 gewrichten met actieve artritis, koorts en verhoogd CRP.

##### *Studie G2305*

Studie G2305 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 4 weken durende studie om de kortetermijnwerkzaamheid van canakinumab te bepalen bij 84 patiënten gerandomiseerd naar een eenmalige dosis van 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) canakinumab of naar placebo. Het primaire doel was het deel van de patiënten dat op dag 15 een minimale verbetering van 30% bereikte in het pediatrische American College of Rheumatology (ACR) respons criterium, aangepast om de afwezigheid van koorts te includeren. Behandeling met canakinumab verbeterde alle pediatrische ACR-respons-scores in vergelijking met placebo op dag 15 en dag 29 (Tabel 4).

**Tabel 4** **Pediatrische ACR-respons en ziektestatus op dag 15 en dag 29**

	Dag 15		Dag 29	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Inactieve ziekte	33%	0%	30%	0%
Het verschil van behandeling was voor alle ACR-scores significant ( $p \leq 0,0001$ )				

De resultaten van de elementen van de aangepaste pediatrische ACR, die systemische en artritische

elementen omvatten, waren in overeenstemming met de totale resultaten van de ACR-respons. Op dag 15 was de mediane verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in het aantal gewrichten met actieve artritis en in beperkt bewegingsbereik respectievelijk -67% en -73% voor canakinumab (N=43) vergeleken met een mediane verandering van 0% en 0% voor placebo (N=41). De gemiddelde verandering in patiënt pijnscore (0-100 mm visuele analoge schaal) op dag 15 was -50,0 mm voor canakinumab (N=43) vergeleken met +4,5 mm voor placebo (N=25). De gemiddelde verandering in pijnscore bij de patiënten behandeld met canakinumab was in overeenstemming op dag 29.

#### *Studie G2301*

Studie G2301 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onthoudingsstudie naar preventie van opvlamming met canakinumab. De studie bestond uit twee delen met twee onafhankelijke primaire eindpunten (succesvolle dosisverlaging van steroïden en tijd tot opvlamming). In Deel I (open-label) werden 177 patiënten geïncludeerd, die iedere 4 weken 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) canakinumab kregen toegediend tot maximaal 32 weken. Patiënten in Deel II (dubbel-blind) kregen iedere 4 weken of canakinumab 4 mg/kg of placebo totdat 37 gevallen van opvlamming hadden plaatsgevonden.

#### *Dosisverlaging van corticosteroiden:*

Van de in totaal 128 patiënten die corticosteroiden gebruikten bij aanvang van Deel I, werd bij 92 patiënten geprobeerd de corticosteroiddosis te verlagen. Van de 92 patiënten die dosisverlaging geprobeerd hebben, waren 57 patiënten (62%) in staat hun corticosteroiddosis succesvol te verlagen en 42 (46%) zijn succesvol gestopt met corticosteroiden.

#### *Tijd tot opvlamming:*

Patiënten die canakinumab gebruikten in Deel II, hadden een 64% verlaagd risico op een opvlamming in vergelijking met de placebogroep (hazard ratio van 0,36; 95% BI: 0,17 tot 0,75; p=0,0032). Van de 100 patiënten die deelnamen aan Deel II, toegewezen aan placebo dan wel aan canakinumab, hadden 63 patiënten geen opvlamming gedurende de observatieperiode (tot maximaal 80 weken).

#### *Gezondheidgerelateerde en kwaliteit van leven resultaten uit studies G2305 en G2301*

Behandeling met canakinumab resulteerde in klinisch relevante verbeteringen in het fysieke functioneren en de kwaliteit van leven van patiënten. In studie G2305 was de verbetering in het kleinste kwadraten gemiddelde van de Childhood Health Assessment Questionnaire 0,69 voor canakinumab vs. placebo. Dit betekent 3,6 maal het minimale klinisch belangrijke verschil van 0,19 (p=0,0002). De mediane verbetering van de uitgangssituatie tot het eind van Deel I van studie G2301 was 0,88 (79%). In studie G2305 werden statistisch significante verbeteringen in de Child Health Questionnaire-PF50 scores gemeld voor canakinumab vs. placebo (fysiek p=0,0012; psychosociaal welzijn p=0,0017).

#### *Samengevoegde analyse m.b.t. de werkzaamheid*

Resultaten van de eerste 12 weken van de canakinumabbehandeling van studies G2305, G2301 en de extensiestudie zijn samengevoegd om het behoud van de werkzaamheid te bepalen. Deze resultaten laten vergelijkbare verbeteringen zien na 12 weken ten opzichte van de uitgangssituatie in de aangepaste pediatrie ACR-responsen en de verschillende onderdelen hiervan in vergelijking met die waargenomen in de placebogecontroleerde studie (G2305). Op week 12 waren de aangepaste pediatrie ACR30-, 50-, 70-, 90- en 100-responsen respectievelijk: 70%, 69%, 61%, 49% en 30%, en had 28% van de patiënten inactieve ziekte (N=178).

Bewijs uit de klinische studies, hoewel beperkt, suggereert dat patiënten die geen respons hebben op tocilizumab of anakinra mogelijk wel een respons krijgen op canakinumab.

#### *Studie G2301E1*

De in studies G2305 en G2301 waargenomen werkzaamheid werd behouden in de open-label,

langetermijnextensiestudie G2301E1. Van de 270 SJIA patiënten in de studie ontvingen 147 patiënten behandeling met canakinumab in studies G2305 or G2301 (Cohort I) en waren er 123 patiënten die geen canakinumab kregen (Cohort II). Patiënten in Cohort I werden behandeld voor een mediane duur van 3,2 jaar (tot 5,2 jaar) en patiënten in Cohort II werden behandeld voor een mediane duur van 1,8 jaar (tot 2,8 jaar). Alle patiënten ontvingen canakinumab 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) iedere 4 weken in de extensiestudie. In beide cohorten mochten patiënten die een goede respons vertoonden (retrospectief gedefinieerd als een aangepaste pediatrie ACR  $\geq$  90) en niet tegelijk corticosteroïden nodig hadden hun dosis canakinumab verlagen naar 2 mg/kg iedere 4 weken (62/270: 23%).

### Studie G2306

Studie G2306 was een open-label onderzoek om het behoud van de respons van canakinumab te beoordelen bij een dosisverlaging (2 mg/kg iedere 4 weken) of een verlengd doseringsinterval (4 mg/kg iedere 8 weken) bij SJIA-patiënten die iedere 4 weken canakinumab 4 mg/kg kregen. Vijfenzeventig patiënten in de leeftijd van 2 tot 22 jaar bij wie de ziekte gedurende ten minste 6 opeenvolgende maanden inactief was (klinische remissie) op monotherapie met canakinumab, waaronder patiënten die deze inactieve ziektestatus behielden met het staken van gelijktijdig gebruik van een corticosteroïd en/of methotrexaat gedurende ten minste 4 weken, werden gerandomiseerd naar canakinumab 2 mg/kg iedere 4 weken (N=38) of canakinumab 4 mg/kg iedere 8 weken (N=37). Na 24 weken was 71% (27/38) van de patiënten die een verlaagde dosis kreeg (2 mg/kg iedere 4 weken) en 84% (31/37) van de patiënten die behandeld werden volgens het verlengde doseringsinterval (4 mg/kg iedere 8 weken), in staat om een inactieve ziektestatus te behouden gedurende 6 maanden. Bij patiënten met een klinische remissie bij wie de dosis nogmaals werd verlaagd (1 mg/kg iedere 4 weken) of bij wie het doseringsinterval nogmaals werd verlengd (4 mg/kg iedere 12 weken) was respectievelijk 93% (26/28) en 91% (30/33) van de patiënten in staat om een inactieve ziektestatus te behouden gedurende 6 maanden. Patiënten die gedurende 6 extra maanden een inactieve ziektestatus behielden op de laagste dosering mochten stoppen met canakinumab. In totaal was 33% (25/75) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar een dosisverlaging of een verlengd doseringsinterval in staat om te stoppen met de behandeling met canakinumab en een inactieve ziektestatus te behouden gedurende 6 maanden. Het percentage bijwerkingen in beide behandelingsarmen was vergelijkbaar aan het percentage dat gezien werd bij patiënten behandeld met canakinumab 4 mg/kg iedere 4 weken.

### AOSD

De werkzaamheid van canakinumab 4 mg/kg (tot maximaal 300 mg) toegediend iedere 4 weken aan AOSD patiënten in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 36 patiënten (22 tot 70 jaar oud) en was vergelijkbaar met wat waargenomen is bij SJIA-patiënten. In studie GDE01T vertoonde een groter deel van de patiënten (12/18, 66,7%) in de canakinumabgroep dan in de placebogroep (7/17, 41,2%) een verbetering ten opzichte van baseline in 'Disease Activity Score' 28 'Erythrocyte Sedimentation Rate' (DAS28-ESR) van  $> 1,2$  in week 12, welke geen statistische significantie bereikte (odds ratio 2,86, behandelingsverschil [%] 25,49 [95% BI: 9,43, 55,80]). In week 4 hadden 7 van de 18 patiënten (38,9%) behandeld met canakinumab al DAS28-ESR remissie bereikt versus 2 van de 17 patiënten (11,8%) met placebo. Deze gegevens zijn consistent met de resultaten van een gepoolde werkzaamheidsanalyse van 418 SJIA patiënten waaruit bleek dat de werkzaamheid van canakinumab in een subset van patiënten met SJIA in de leeftijd van 16 tot  $< 20$  jaar (n=34) consistent was met de waargenomen werkzaamheid bij patiënten jonger dan 16 jaar (n=384).

### Jichtartritis

De werkzaamheid van canakinumab bij de behandeling van acute aanvallen van jichtartritis is aangetoond in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde studies bij patiënten met frequente jichtartritis ( $\geq 3$  aanvallen in de voorgaande 12 maanden) die niet in staat zijn NSAID's of colchicine te gebruiken (vanwege contra-indicatie, intolerantie of onvoldoende werkzaamheid). De onderzoeken bestonden uit 12 weken gevolgd door een 12 weken durende dubbelblinde extensie. In totaal

werden 225 patiënten behandeld met 150 mg canakinumab subcutaan en 229 patiënten werden behandeld met 40 mg triamcinolonacetonide (TA) intramusculair bij de start van de studie en daarna bij het ervaren van een nieuwe aanval. Het gemiddelde aantal aanvallen van jichtartritis in de voorgaande 12 maanden was 6,5. Meer dan 85% van de patiënten had comorbiditeit, waaronder hypertensie (60%), diabetes (15%), ischemische hartziekte (12%) en stadium  $\geq 3$  chronische nierziekte (25%). Voor ongeveer een derde van de geïncludeerde patiënten (76 [33,8%] in de canakinumabgroep en 84 [36,7%] in de triamcinolonacetonide-groep) was beschreven dat zij niet in staat zijn (intolerantie, contra-indicatie of onvoldoende respons) om NSAID's en colchicine te gebruiken. Gelijktijdige behandeling met ULT werd door 42% van de patiënten bij aanvang gemeld.

De co-primaire eindpunten waren: (i) jichtartritis pijnintensiteit (visueel analoge schaal, VAS) bij 72 uur na doseren en (ii) tijd tot de eerste nieuwe aanval van jichtartritis.

Voor de totale studiepopulatie was de pijnintensiteit statistisch significant lager voor 150 mg canakinumab vergeleken met triamcinolonacetonide na 72 uur. Canakinumab verlaagde ook het risico op volgende aanvallen (zie Tabel 5).

Werkzaamheidsresultaten bij een subgroep van patiënten, die niet in staat zijn NSAID's en colchicine te gebruiken en die ULT kregen, bij wie ULT heeft gefaald of die een contra-indicatie voor ULT hadden (N=101), waren consistent met de totale studiepopulatie met een significant verschil in pijnintensiteit na 72 uur (-10,2 mm,  $p=0,0208$ ) en in het verlagen van het risico op volgende aanvallen (Hazard ratio 0,39,  $p=0,0047$  na 24 weken) vergeleken met triamcinolonacetonide.

Werkzaamheidsresultaten voor een meer stringente subgroep beperkt tot de huidige gebruikers van ULT (N=62) zijn weergegeven in Tabel 5. Behandeling met canakinumab gaf een afname van pijn en verlaagde het risico op volgende aanvallen bij patiënten die ULT gebruiken en niet in staat zijn NSAID's en colchicine te gebruiken, alhoewel het waargenomen behandelingsverschil vergeleken met triamcinolonacetonide minder uitgesproken was dan bij de totale studiepopulatie.

**Tabel 5 Werkzaamheid in de totale studiepopulatie en in een subgroep van patiënten die momenteel ULT gebruiken en niet in staat zijn om NSAID's en colchicine te gebruiken**

<b>Werkzaamheidseindpunt</b>	<b>Totale studiepopulatie; N=454</b>	<b>Niet in staat om NSAID's en colchicine te gebruiken; op ULT N=62</b>
<b>Behandeling van aanvallen van jichtartritis gemeten door pijnintensiteit (VAS) na 72 uur</b>		
Kleinste kwadraten gemiddelde geschatte verschil met triamcinolonacetonide	-10,7	-3,8
BI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-waarde, eenzijdig	$p < 0,0001^*$	$p=0,2798$
<b>Verlaging risico op volgende aanvallen van jichtartritis gemeten door tijd tot eerste nieuwe aanval (24 weken)</b>		
Hazard ratio tot triamcinolonacetonide	0,44	0,71
BI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-waarde, eenzijdig	$p < 0,0001^*$	$p=0,2337$
* Aanduiding significante p-waarde $\leq 0,025$		

Veiligheidsresultaten toonden een verhoogde incidentie van bijwerkingen aan voor canakinumab vergeleken met triamcinolonacetonide, met 66% vs. 53% van de patiënten die een bijwerking heeft

gemeld en 20% vs. 10% van de patiënten die een bijwerking met betrekking tot infectie heeft gemeld gedurende 24 weken.

#### *Oudere patiënten*

In het algemeen was het werkzaamheids-, veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van canakinumab bij oudere patiënten in de leeftijd van  $\geq 65$  jaar vergelijkbaar met dat bij patiënten in de leeftijd van  $< 65$  jaar.

#### *Patiënten met urinezuurverlagende therapie (ULT)*

In klinische onderzoeken is canakinumab veilig toegediend met ULT. In de totale studiepoulatie hadden patiënten met ULT een minder uitgesproken behandelingsverschil voor zowel de afname van pijn als de verlaging van het risico op volgende aanvallen van jichtartritis vergeleken met patiënten zonder ULT.

#### Immunogeniciteit

Antilichamen tegen canakinumab werden waargenomen bij ongeveer 1,5%, 3% en 2% van de patiënten die met canakinumab werden behandeld voor respectievelijk CAPS, SJIA en jichtartritis. Er werden geen neutraliserende antilichamen gedetecteerd. Er werd geen duidelijke correlatie waargenomen tussen ontwikkeling van antilichamen en klinische respons of bijwerkingen.

Er werden geen antilichamen tegen canakinumab waargenomen bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF behandeld met doses van 150 mg en 300 mg gedurende 16 weken behandeling.

#### Pediatrische patiënten

De houder van de handelsvergunning heeft vier pediatrische implementatieplannen afgerond voor canakinumab (respectievelijk voor CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD en TRAPS). Deze productinformatie is gewijzigd om de resultaten van deze studies met canakinumab bij pediatriche patiënten op te nemen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met canakinumab in alle subgroepen van pediatriche patiënten met jichtartritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### CAPS

#### Absorptie

De piekserumconcentratie van canakinumab ( $C_{max}$ ) werd bij volwassen CAPS-patiënten ongeveer 7 dagen na een enkelvoudige subcutane toediening van 150 mg bereikt. De gemiddelde terminale halfwaardetijd was 26 dagen. Gemiddelde waarden voor  $C_{max}$  en  $AUC_{inf}$  waren 15,9  $\mu\text{g/ml}$  en 708  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$  na een enkele subcutane dosis van 150 mg bij een typische volwassen CAPS-patiënt (70 kg). De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediende canakinumab werd geschat op 66%. Blootstellingsparameters (zoals  $AUC$  en  $C_{max}$ ) namen dosisgerelateerd toe over het dosisbereik van 0,30 tot 10,0 mg/kg gegeven als een intraveneuze infusie of van 150 tot 600 mg als een subcutane injectie. De voorspelde steady-state blootstellingswaarden ( $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{,ss,8w}$ ) na subcutane toediening van 150 mg (of respectievelijk 2 mg/kg) iedere 8 weken waren licht verhoogd bij de gewichtscategorie 40-70 kg (6,6  $\mu\text{g/ml}$ , 24,3  $\mu\text{g/ml}$ , 767  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ) in vergelijking tot de gewichtscategorieën  $< 40$  kg (4,0  $\mu\text{g/ml}$ , 19,9  $\mu\text{g/ml}$ , 566  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ) en  $> 70$  kg (4,6  $\mu\text{g/ml}$ , 17,8  $\mu\text{g/ml}$ , 545  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ). De verwachte accumulatie ratio na 6 maanden was 1,3-voudig bij subcutane toediening van 150 mg canakinumab iedere 8 weken.

### Distributie

Canakinumab bindt aan serum IL-1 bèta. Het distributievolume ( $V_{ss}$ ) van canakinumab varieerde overeenkomstig het lichaamsgewicht en werd geschat op 6,2 liter bij een CAPS-patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg.

### Eliminatie

De schijnbare klaring (CL/F) van canakinumab neemt toe met het lichaamsgewicht. Deze werd geschat op 0,17 l/d bij een CAPS-patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg en 0,11 l/d bij een SJIA-patiënt met een lichaamsgewicht van 33 kg. Na correctie voor verschillen in lichaamsgewicht, werden er geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van canakinumab tussen CAPS- en SJIA-patiënten.

Er was geen aanwijzing voor een versnelde klaring of tijdsafhankelijke verandering in de farmacokinetische eigenschappen van canakinumab na herhaalde toediening. Er werden geen geslachts- of leeftijdsgerelateerde farmacokinetische verschillen gezien na correctie voor lichaamsgewicht.

### TRAPS, HIDS/MKD en FMF

De biologische beschikbaarheid bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF is niet onafhankelijk bepaald. De schijnbare klaring (CL/F) bij patiënten met TRAPS, HIDS/MKD en FMF met een lichaamsgewicht van 55 kg (0,14 l/d) was vergelijkbaar met CAPS-patiënten met een lichaamsgewicht van 70 kg (0,17 l/d). Het schijnbare distributievolume (V/F) was 4,96 l bij een lichaamsgewicht van 55 kg.

Na herhaalde toediening van 150 mg iedere 4 weken, werd de minimale concentratie na 16 weken ( $C_{min}$ ) geschat op  $15,4 \pm 6,6$  µg/ml. De geschatte steady-state  $AUC_{tau}$  was  $636,7 \pm 260,2$  µg\*d/ml.

### Ziekte van Still (SJIA en AOSD)

De biologische beschikbaarheid bij patiënten met SJIA is niet onafhankelijk bepaald. De schijnbare klaring per kg lichaamsgewicht (CL/F per kg) was vergelijkbaar tussen patiënten met SJIA en CAPS (0,004 l/d per kg). Het schijnbare distributievolume per kg (V/F per kg) was 0,14 l/kg. Een geringe hoeveelheid farmacokinetiekgegevens bij patiënten met AOSD suggereren vergelijkbare farmacokinetiek van canakinumab in vergelijking met patiënten met SJIA en andere patiëntenpopulaties.

Na herhaalde toediening van 4 mg/kg gedurende 4 weken was de accumulatieverhouding van canakinumab 1,6-voudig bij SJIA patiënten. Steady-state werd na 110 dagen bereikt. De totaal voorspelde gemiddelden ( $\pm$ SD) voor  $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ , en  $AUC_{ss4w}$  waren respectievelijk  $14,7 \pm 8,8$  µg/ml,  $36,5 \pm 14,9$  µg/ml en  $696,1 \pm 326,5$  µg\*d/ml.

De  $AUC_{ss4w}$  in iedere leeftijdsgroep was 692, 615, 707 en 742 µg\*d/ml voor respectievelijk 2-3, 4-5, 6-11 en 12-19 jaar oud. Wanneer gestratificeerd werd naar gewicht, werd een lagere (30-40%) mediaanwaarde voor blootstelling voor  $C_{min,ss}$  (11,4 versus 19 µg/ml) en  $AUC_{ss}$  (594 versus 880 µg\*d/ml) voor de lagere lichaamsgewichtscategorie ( $\leq 40$  kg) versus de hogere lichaamsgewichtscategorie ( $> 40$  kg) waargenomen.

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische modellering analyse was de farmacokinetiek van canakinumab bij jongvolwassen SJIA-patiënten in de leeftijd van 16 tot 20 jaar vergelijkbaar met die bij patiënten jonger dan 16 jaar. De voorspelde steady-state blootstellingswaarden bij een dosis van 4 mg/kg (maximaal 300 mg) bij patiënten ouder dan 20 jaar waren vergelijkbaar met die bij SJIA-patiënten jonger dan 20 jaar.



### Jichtartritis-patiënten

De biologische beschikbaarheid bij patiënten met jichtartritis is niet onafhankelijk bepaald. De schijnbare klaring per kg lichaamsgewicht (CL/F per kg) was vergelijkbaar tussen patiënten met jichtartritis en met CAPS (0,004 l/d/kg). De gemiddelde blootstelling bij een typische jichtartritis-patiënt (93 kg) na een enkele subcutane dosis van 150 mg ( $C_{max}$ : 10,8 µg/ml en  $AUC_{inf}$ : 495 µg\*d/ml) was lager dan bij een typische CAPS-patiënt van 70 kg (15,9 µg/ml en 708 µg\*d/ml). Dit is consistent met de waargenomen toename in CL/F met het lichaamsgewicht.

De verwachte accumulatieverhouding was 1,1-voudig na subcutane toediening van 150 mg canakinumab iedere 12 weken.

### Pediatrische patiënten

Piekconcentraties van canakinumab traden op tussen 2 en 7 dagen ( $T_{max}$ ) na enkelvoudige subcutane toediening van 150 mg of 2 mg/kg canakinumab bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 jaar en ouder. De terminale halfwaardetijd varieerde van 22,9 tot 25,7 dagen; dit was vergelijkbaar met de farmacokinetische eigenschappen zoals gezien bij volwassenen. Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische modellering analyse was de farmacokinetiek van canakinumab bij kinderen van 2 tot < 4 jaar vergelijkbaar met die bij patiënten van 4 jaar en ouder. De subcutane absorptiesnelheid werd geschat te dalen met de leeftijd en bleek het snelst te zijn bij de jongste patiënten. Dienovereenkomstig was de  $T_{max}$  korter (3,6 dagen) in jongere SJIA-patiënten (2-3 jaar) vergeleken met oudere SJIA-patiënten (12-19 jaar;  $T_{max}$  6 dagen). De biologische beschikbaarheid ( $AUC_{ss}$ ) werd niet beïnvloed.

Een aanvullende farmacokinetiekanalyse toonde aan dat de farmacokinetiek van canakinumab bij 6 pediatriche CAPS-patiënten jonger dan 2 jaar vergelijkbaar was met de farmacokinetiek bij pediatriche patiënten van 2-4 jaar oud. Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische modellering analyse waren de verwachte blootstellingen na een dosis van 2 mg/kg vergelijkbaar tussen de pediatriche leeftijdsgroepen met CAPS, maar waren deze ongeveer 40% lager bij pediatriche patiënten met een zeer laag lichaamsgewicht (bijv. 10 kg) dan bij volwassen patiënten (150 mg dosis). Dit is in overeenstemming met de waargenomen hogere blootstelling bij de hogere lichaamsgewichtsgroepen bij patiënten met CAPS.

Bij TRAPS, HIDS/MKD en FMF waren blootstellingsparameters (dalconcentraties) vergelijkbaar tussen de verschillende leeftijdsgroepen van 2 tot < 20 jaar na subcutane toediening van canakinumab 2 mg/kg iedere 4 weken.

Farmacokinetische eigenschappen zijn gelijk bij pediatriche patiënten met CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF en SJIA.

### Oudere patiënten

Er werd geen verandering in farmacokinetische parameters waargenomen gebaseerd op klaring of het distributievolumen tussen oudere patiënten en volwassen patiënten in de leeftijd <65 jaar.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van kruisreactiviteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, immunotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen formele carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met canakinumab.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Histidine  
Histidine hydrochloride monohydraat  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na de eerste opening gebruikt te worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Oplossing voor injectie in een injectieflacon (type I glas) met een stop (gelamineerd chlorobutylrubber) en een flip-off kapje (aluminium).

Verpakkingen bevatten 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Ilaris 150 mg/ml oplossing voor injectie wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig, individueel gebruik.

#### Instructies voor toediening

Laat de injectieflacon vóór injectie opwarmen tot kamertemperatuur. De oplossing dient nagenoeg vrij te zijn van zichtbare deeltjes en helder tot opalescent. De oplossing dient kleurloos te zijn of een enigszins bruingele tint. Zuig voorzichtig het benodigde volume op afhankelijk van de toe te dienen dosis met een 18 G of 21 G x 2 inch naald (of vergelijkbaar, zoals verkrijgbaar in de handel) en een 1 ml spuit. Wanneer het benodigde volume is opgezogen, doe de dop weer op de naald en verwijder de naald gebruikt voor het

opzuigen van de spuit en bevestig een 27 G x 0,5 inch naald (of vergelijkbaar, zoals verkrijgbaar in de handel) om de oplossing onmiddellijk subcutaan te injecteren.

#### Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/564/004

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2009

Datum van laatste verlenging: 06 juni 2019

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

30 januari 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.