

Departamento de registro farmacéutico

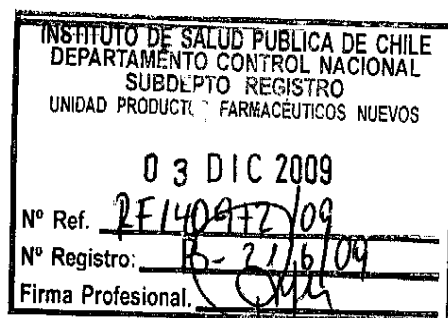
ILARIS®

(canakinumab / ACZ 885)

Polvo para solución inyectable, 150 mg/mL

~~Prospecto internacional~~ **Folleto de información al profesional**

Creador del IPL: Ravi Shah
Autor del CDS: Haimin Bürgin-Liang
Aprobación por el GLC: 12 de noviembre de 2008
Fecha de distribución: 25 de noviembre de 2008
Número de referencia: No procede
Versión del documento: Final



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

ILARIS®

Inhibidor de la interleucina.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Polvo para solución inyectable.

El polvo es un liofilizado blanco sólido.

Principio activo

Cada vial contiene 150 mg de canakinumab.

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal recombinado íntegramente humano producido en células del hibridoma murino Sp2/0.

Excipientes

Sacarosa, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80 y agua para inyectables.

INDICACIONES

ILARIS está indicado en el tratamiento de adultos y niños de 4 años de edad o mayores de esa edad que padecen síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), tales como:

- el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), o urticaria familiar inducida por el frío (FCU),
- el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y
- la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), o síndrome neurocutáneoarticular crónico de la infancia (CINCA).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis de ILARIS recomendada en los CAPS es de 150 mg en los pacientes con peso corporal superior a 40 kg, y de 2 mg/kg en los pacientes con peso corporal de entre 15 kg y 40 kg.

Se administra cada 8 semanas como dosis única por vía subcutánea.

Si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria (resolución de la erupción y otros síntomas inflamatorios generalizados) una vez transcurridos 7 días desde el inicio del

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

tratamiento, puede considerarse una segunda dosis de Ilaris de 150 mg ó 2 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se consigue una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener el régimen con dosis elevadas de 300 mg y 4 mg/kg. No se dispone de experiencia con dosis > 600 mg cada 8 semanas. La experiencia clínica con intervalos de dosis inferiores a 4 semanas es limitada.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal, aunque la experiencia clínica en estos casos es escasa.

Disfunción hepática

No se ha estudiado el uso de ILARIS en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos

Debido a la inexistencia de datos clínicos, no se recomienda el uso de ILARIS en niños de menos de 4 años ni de peso inferior a 15 kg.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos, aunque la experiencia clínica en estos casos es escasa.

Método de administración

Inyección subcutánea.

Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse ILARIS si el médico lo considera conveniente y reciben el seguimiento médico necesario (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

CONTRAINDICACIONES

~~Ninguna.~~

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones graves activas

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones graves

ILARIS puede asociarse a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser cautelosos al administrar ILARIS a pacientes con infecciones o antecedentes de infecciones recurrentes o trastornos subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones. No se debe iniciar el tratamiento con ILARIS en pacientes con infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han registrado infecciones, predominantemente de las vías respiratorias superiores y a veces graves, con más frecuencia en los pacientes tratados con ILARIS que en los tratados con placebo. Todas las infecciones han respondido al tratamiento habitual. Durante el tratamiento con ILARIS no se han registrado infecciones oportunistas ni inusuales.

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).

Inmunodepresión

Se desconoce el riesgo de aparición de neoplasias malignas con el tratamiento con antagonistas de la interleucina (IL)-1. No se puede descartar dicho riesgo en pacientes tratados con ILARIS.

Prueba cutánea PPD (derivado proteico purificado)

En aproximadamente el 12% de los pacientes con CAPS sometidos a una prueba cutánea PPD en los ensayos clínicos, la prueba de seguimiento durante el tratamiento con Ilaris dio un resultados positivo sin que existiera evidencia clínica de una infección tuberculosa latente o activa. Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse la existencia de tuberculosis activa y latente en todos los pacientes. Especialmente en pacientes adultos, esta evaluación debe incluir una historia médica detallada y las pruebas diagnósticas adecuadas. Deben controlarse los síntomas y signos de tuberculosis en los pacientes durante y después del tratamiento con Ilaris. En el caso de la conversión de un resultado de negativo a positivo en la prueba cutánea PPD, en pacientes con un riesgo alto deben considerarse otras medidas alternativas para la determinación de la infección por tuberculosis.

Neutropenia

Se ha observado frecuentemente neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $< 1,5 \times 10^9 / l$) con otro medicamento que inhibe la IL-1 utilizado en una población de pacientes distinta de la de CAPS (artritis reumatoide). Se observó frecuentemente neutropenia en pacientes con artritis reumatoide (no es una indicación autorizada) a los que se administró

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ilaris por vía subcutánea en los ensayos clínicos. No deberá iniciarse el tratamiento con Ilaris en pacientes con neutropenia. Se recomienda controlar el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento, después de 1 o 2 meses, y periódicamente después mientras continúe el tratamiento con Ilaris. Si un paciente sufre neutropenia, deberá controlarse estrechamente el RAN y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Procesos malignos

Se desconoce el riesgo de desarrollo de procesos malignos con el tratamiento con antiinterleukinas (IL)-1. No puede excluirse un riesgo potencial en pacientes tratados con Ilaris.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos con ILARIS no se han descrito reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan dichas reacciones, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

Función hepática

En los estudios clínicos se han notificado casos raros de elevaciones moderadas, transitorias y asintomáticas de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina.

Vacunaciones

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos junto con ILARIS (véase el apartado INTERACCIONES).

Mutación en el gen NLRP3

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de las reacciones adversas

En ensayos clínicos con y sin enmascaramiento se han tratado con ILARIS aproximadamente ~~700~~ **830** pacientes con CAPS u otras enfermedades, así como voluntarios sanos. **Se dispone de los datos de seguridad de 104 pacientes con CAPS.** Durante el programa clínico se han notificado ~~15~~ **10** reacciones adversas **graves** presuntamente relacionadas con el fármaco, **según el investigador, de las cuales las más frecuentes fueron infecciones (3) y vértigo (2).** Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en todos los estudios de pacientes con

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

CAPS han sido las infecciones de las vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. El tratamiento a largo plazo no ha tenido repercusiones en el tipo ni en la frecuencia de las reacciones adversas.

~~Setenta y ocho~~ **Ciento cuatro** pacientes adultos y pediátricos con CAPS (FCAS/FCU, MWS y NOMID/CINCA) han recibido ILARIS en ensayos clínicos. La inocuidad del canakinumab en comparación con el placebo se ha investigado en un ensayo clínico fundamental de fase III consistente en un periodo sin enmascaramiento de 8 semanas (parte I), seguido de un periodo de 24 semanas de retirada aleatorizada, con doble enmascaramiento y controlada con placebo (parte II), **y un período abierto de 16 semanas con canakinumab (parte III)**. Todos los pacientes fueron tratados con 150 mg de ILARIS por vía subcutánea, o 2 mg/kg si tenían un peso corporal entre 15 kg y 40 kg (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico fundamental en pacientes con CAPS

	Ensayo clínico de fase III		
	Parte I	Parte II	
	Canakinumab n=35	Canakinumab n=15	Placebo n=16
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	4 (11,4%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)
Infecciones urinarias	0	2 (13,3%)	0
Infecciones de las vías respiratorias superiores	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)
Infecciones víricas	0	2 (13,3%)	0
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Reacciones en el sitio de la inyección	3 (8,6%)	2 (13,4%)	1 (6,3%)

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

		Parte I	Parte II		Parte III
		Canakinumab n=35	Canakinumab n=15	Placebo n=16	Canakinumab n=31
Infecciones e infestaciones					
Muy frecuentes	Nasofaringitis	4 (11,4%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	4 (12,9%)
Frecuentes	Infección del tracto urinario	0	2 (13,3%)	0	1 (3,2%)
	Infección del tracto respiratorio superior	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
	Infección vírica	3 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (18,8%)	1 (3,2%)
Trastornos del oído y del laberinto					
Muy frecuentes	Vértigo*	2 (5,8%)	0	0	3 (9,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección [#]	3 (8,6%)	2 (13,3%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
# Solicitada a través de los cuestionarios médicos					
* Todas las reacciones se resolvieron a pesar del tratamiento continuo con Ilaris					

Se notificaron vértigos en el 6 a 13% de los pacientes que participaron en los estudios sobre los CAPS, y en algunos casos se consideraron graves. Todos los casos se resolvieron a pesar de la continuación del tratamiento con ILARIS.

Se han notificado casos que sugieren reacciones de hipersensibilidad con Ilaris en pacientes tratados con canakinumab en ensayos clínicos. La mayoría de estos casos fueron de carácter moderado. No se han descrito reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Durante los ensayos clínicos con canakinumab aumentaron los valores medios de hemoglobina y disminuyeron los de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. Estos cambios fueron posiblemente debidos a un descenso en la inflamación y no se consideraron relevantes clínicamente.

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

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

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad observadas en ~~15~~ **23** pacientes pediátricos (de 4 a 17 años) con CAPS fueron similares a las registradas en los adultos. Concretamente, la frecuencia y la gravedad globales de los episodios infecciosos registrados en los pacientes pediátricos fueron similares a

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

las observadas en la población adulta. Las infecciones notificadas con más frecuencia fueron las de las vías respiratorias superiores.

INTERACCIONES

No se han efectuado estudios formales para investigar las interacciones entre ILLARIS y otros medicamentos.

La administración de otro bloqueante de la IL-1 junto con inhibidores del TNF se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de ILLARIS e inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

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

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con ILLARIS. Por consiguiente, no se deben administrar vacunas elaboradas con microbios vivos junto con ILLARIS. Se recomienda que, en la medida de lo posible, los pacientes, tanto pediátricos como adultos, completen todas las vacunaciones recomendadas por las directrices actuales antes de iniciar el tratamiento con ILLARIS.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los datos sobre el uso del canakinumab en gestantes son escasos. Los estudios realizados en animales no indican que ejerza efectos reproductivos nocivos directos ni indirectos (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconocen los riesgos para el feto y la madre. Como los estudios sobre la reproducción en animales no siempre permiten predecir la respuesta en el ser humano, el canakinumab debe administrarse a la gestante solamente cuando sea estrictamente necesario. **Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Ilaris y hasta 3 meses después de la última dosis.**

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Parto

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

Lactancia

No se sabe si el canakinumab se excreta en la leche humana. Los estudios realizados en animales han demostrado que un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina no tuvo efectos indeseables en el desarrollo de las crías murinas lactantes y que dicho anticuerpo había sido transferido a ellas (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

No se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con ILARIS.

Fecundidad

No se han realizado estudios formales sobre los potenciales efectos de ILARIS en la fecundidad humana.

El canakinumab no tuvo efectos en la fecundidad del tití (*Callithrix jacchus*) macho. Un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina no tuvo efectos indeseables en la fecundidad de los ratones machos o hembras (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y manejar máquinas puede verse disminuida por alguno de los síntomas asociados al CAPS. Los paciente que experimenten vértigo durante el tratamiento con Ilaris deben esperar a que el síntoma remita antes de conducir o manejar maquinaria.

SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal íntegramente humano, de isotipo IgG1/kappa, dirigido contra la interleucina-1 beta (IL-1 β) humana. Se une específicamente y con gran afinidad a la IL-1 β humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de su interacción con los receptores de IL-1 β , con lo cual impide la activación génica inducida por la IL-1 β y la producción de mediadores inflamatorios como la interleucina-6 o la ciclooxigenasa-2. Por

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

consiguiente, el canakinumab es apto para tratar enfermedades caracterizadas por la hiperproducción local o sistémica de IL-1 β .

Propiedades farmacodinámicas

La producción excesiva de IL-1 β en las enfermedades inflamatorias causa una inflamación local o sistémica, un aumento de la producción de los marcadores inflamatorios proteína C-reactiva (PCR) o amiloide A sérico (AAS), y fiebre. Los pacientes con CAPS –quienes presentan una hiperproducción irrestricta de IL-1 β , manifestada 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 rápidamente.

Propiedades farmacocinéticas

En pacientes adultos con CAPS la concentración sérica máxima (C_{max}) de canakinumab se registró aproximadamente 7 días después de la administración subcutánea de una dosis única de 150 mg. La semivida terminal fue de 26 días. Según los resultados de un análisis farmacocinético poblacional, la biodisponibilidad absoluta estimada tras la administración subcutánea de canakinumab fue del 70%. El aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (V_{ss}) del canakinumab variaron en función del peso corporal, y sus valores estimados para un paciente de 70 kg con CAPS fueron de 0,174 l/día y 6,01 l, respectivamente. La razón de acumulación esperada fue de 1,3 veces tras 6 meses de administración subcutánea de 150 mg de canakinumab cada 8 semanas. Los parámetros de la exposición (como la AUC y la C_{max}) aumentaron proporcionalmente a la dosis en el intervalo de dosis entre 0,30 y 10,0 mg/kg administrados en infusión intravenosa, o entre 150 y 300 mg administrados en inyección subcutánea. Tras la administración repetida no se observaron indicios de aceleración del aclaramiento ni cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas del canakinumab. Después de corregir los datos en función del peso corporal no se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo ni la edad.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos, las concentraciones máximas de canakinumab se registraron 2 a 7 días después de la administración subcutánea de una dosis única de 150 mg o 2 mg/kg de canakinumab. La semivida terminal osciló entre 22,9 y 25,7 días, y las propiedades farmacocinéticas fueron similares a las observadas en los adultos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del canakinumab en pacientes con diferentes fenotipos de CAPS (FCAS/FCU, MWS y NOMID/CINCA) y distintos grados de gravedad de la enfermedad. **En el estudio pivotal sólo incluyeron pacientes con mutación NLRP3 confirmada.**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

En el estudio de fase I/II, los efectos del tratamiento con canakinumab se manifestaron de inmediato, produciendo la desaparición o una mejoría clínica significativa de los síntomas al día siguiente de la administración. Los datos analíticos, tales como la elevación de la PCR y el AAS, la neutrofilia o la trombocitosis, se normalizaron rápidamente unos días después de la inyección de canakinumab.

El estudio fundamental fue un estudio multicéntrico de 48 semanas de duración, dividido en tres partes: un periodo de 8 semanas de tratamiento sin enmascaramiento (parte I), un periodo de 24 semanas de retirada del tratamiento aleatorizada, con doble enmascaramiento y controlada con placebo (parte II), y un nuevo periodo de 16 semanas de tratamiento sin enmascaramiento (parte III). El objetivo del estudio consistió en evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del canakinumab en pacientes con CAPS.

- Parte I: en el 97% de los pacientes se observó en un plazo de 7 días tras el inicio del tratamiento una respuesta completa al canakinumab, tanto clínica como de los biomarcadores (definida como una combinación de una valoración global de la enfermedad autoinflamatoria y cutánea por parte del médico igual o inferior a mínima, y concentraciones de PCR o AAS inferiores a 10 mg/l). Se observaron mejorías significativas de la valoración clínica de la actividad autoinflamatoria de la enfermedad por parte del médico —valoración global de la actividad autoinflamatoria de la enfermedad, valoración de la actividad cutánea (erupción urticarial), de las artralgias, mialgias, cefaleas/migrañas, conjuntivitis y fatiga/malestar, valoración de otros síntomas conexos— y de la valoración de los síntomas por el paciente.
- Parte II: en el periodo del estudio fundamental en el que se procedió a la retirada aleatorizada del tratamiento, el criterio de valoración principal se definió como la recidiva/rebote de la enfermedad, hecho que no ocurrió en ninguno (0%) de los pacientes asignados al tratamiento con canakinumab, pero sí en el 81% de los asignados al tratamiento con placebo.
- Parte III: los pacientes tratados con placebo en la parte II que participaron en la fase de extensión del tratamiento con canakinumab mostraron nuevamente una mejoría significativa, tanto clínica como serológica, de la actividad de la enfermedad, similar a la de los pacientes tratados continuamente con canakinumab.

En los cuatro primeros pacientes tratados continuamente con canakinumab se observó una eficacia sostenida durante más de tres años.

No se han detectado anticuerpos anticakinumabicos en pacientes con CAPS tratados con este fármaco.

La experiencia adquirida en casos aislados en los que la dosis se aumentó hasta un máximo de 300 mg (4 mg/kg en los pacientes de peso entre 15 kg y 40 kg) indica que dosis más elevadas pueden ser beneficiosas en pacientes en los que no se alcance una respuesta completa o no se logre mantenerla con las dosis recomendadas (150 mg, o 2 mg/kg en pacientes de peso entre 15 kg y 40 kg).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Población pediátrica

En los ensayos clínicos sobre el canakinumab en los CAPS participaron ~~45~~ **23** pacientes pediátricos de 4 a 17 años (~~7 adolescentes tratados con 150 mg y 8 niños de peso entre 15 kg y 40 kg tratados con 2 mg/kg~~) **(aproximadamente la mitad de ellos han sido tratados en base a mg/Kg)**. En general, la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del canakinumab en los pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en los adultos.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos de los estudios preclínicos sobre reactividad cruzada, administración repetida, inmunotoxicidad, toxicidad reproductiva y toxicidad en animales jóvenes realizados con el canakinumab o con un anticuerpo murino anti-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 del tití (*C. jacchus*) con una afinidad similar, la seguridad del fármaco se ha estudiado en el tití. No se han observado efectos indeseables del canakinumab tras su administración al tití dos veces por semana durante periodos de hasta 26 semanas, ni tampoco en un estudio sobre la toxicidad embriofetal en titíes preñadas con exposiciones 125 veces superiores a las concentraciones clínicas alcanzadas en el ser humano. Además, en estos estudios no se detectaron anticuerpos frente al canakinumab, y tampoco se observó reactividad cruzada tisular inespecífica cuando se aplicó canakinumab a tejidos humanos normales.

No se han realizado estudios formales sobre el potencial cancerígeno del canakinumab.

En un estudio sobre el desarrollo embriofetal realizado en el tití, el canakinumab no presentó toxicidad materna, embriotoxicidad ni efectos teratógenos cuando se administró a lo largo del periodo organogénico. Además, no produjo efectos adversos sobre el crecimiento fetal ni neonatal cuando se administró a lo largo de la fase final de la preñez, el parto y la lactancia (véase el apartado EMBARAZO Y LACTANCIA).

No se observaron efectos indeseables de un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina en una serie completa de estudios reproductivos y juveniles realizados en el ratón. La alta dosis utilizada en estos estudios fue superior a la dosis de máxima eficacia con respecto a la supresión y a la actividad de la IL-1 β .

En un estudio inmunotoxicológico con un anticuerpo murino anti-IL-1 β murina se observó que la neutralización de la IL-1 β no altera los parámetros inmunológicos ni causa deterioro de la función inmunitaria en el ratón.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

CONSERVACIÓN

Los viales sin abrir deben mantenerse a una temperatura de 2 °C a 8 °C, sin congelarlos. Consérvense en el envase original para protegerlos de la luz.

ILARIS no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

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

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Para reconstituir los viales de ILARIS, inyecte lentamente 1,0 ml de agua para inyectables con una jeringa de 1 ml y una aguja de 18 G x 50 mm (2"). Inclíne el vial a 45°, muévelo suavemente en círculos durante 1 minuto aproximadamente, y déjelo reposar durante 5 minutos. Después póngalo suavemente boca abajo y de nuevo boca arriba diez veces. Evite tocar el tapón de goma con los dedos. Deje reposar el vial durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente hasta que la solución se vuelva transparente. No lo agite y no lo utilice si observa partículas en la solución.

Golpee suavemente un lado del vial para separar el líquido que pueda haber quedado adherido al tapón. La solución no debe presentar partículas visibles y debe ser transparente u opalescente. **La solución puede ser incolora o presentar un ligero color pardo amarillo. Si la solución presenta un color pardo evidente, no debe utilizarse.** Si no se va a administrar la solución ~~en los 60 minutos siguientes a la reconstitución~~ **inmediatamente**, debe guardarse en el refrigerador (entre 2 °C y 8 °C) y utilizarse en las 24 horas siguientes.

Extraiga cuidadosamente el volumen necesario, dependiendo de la dosis que se vaya a administrar (entre 0,2 ml y 1,0 ml) e inyéctelo por vía subcutánea con una aguja de 27 G x 13 mm (0,5").

Se recomiendan los siguientes lugares de inyección: muslo superior, abdomen, brazo superior o glúteos. Deben evitarse las áreas de piel lesionada, con hematomas o con erupciones. Evite la inyección en zonas de tejido cicatricial, pues ello puede condicionar una exposición insuficiente a ILARIS.

ILARIS 150 mg/ml en polvo para solución inyectable se suministra en viales de uso único. Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las disposiciones locales.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Instrucciones de uso de ILARIS

Tenga en cuenta que la preparación de la inyección tarda aproximadamente 30 minutos.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Cómo inyectarse ILARIS usted mismo

Tras recibir las instrucciones pertinentes sobre la técnica de inyección, puede inyectarse ILARIS usted mismo.

- La decisión de si será usted mismo quien se inyecte ILARIS deben tomarla conjuntamente usted y el médico.
- El médico o el enfermero le indicarán cómo inyectarse ILARIS.
- No intente inyectarse ILARIS si no ha recibido instrucción adecuada para ello o no está seguro de cómo hacerlo.

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 si ha pasado la fecha de caducidad (último día del mes marcado en el vial).
- Utilice siempre agujas y jeringuillas nuevas y no abiertas. Evite tocar las agujas y la parte superior de los viales.

Lea las instrucciones en su totalidad antes de empezar.

Reúna el instrumental necesario

Incluido en el envase:

- A. Un vial de ILARIS en polvo para solución inyectable (manténgalo refrigerado).

No incluido en el envase:

- B. Un vial de agua estéril para inyección (“agua”) (no lo refrigere).
- C. Una jeringuilla de 1,0 ml.
- D. Una aguja de 18 G x 50 mm (2”) para reconstituir el polvo (“aguja de transferencia”).
- E. Una aguja de 27 G x 13 mm (0,5”) para inyectarse (“aguja de inyección”).
- F. Algodón impregnado en alcohol.
- G. Algodón limpio y seco.
- H. Esparadrapo.
- I. Un envase adecuado (a prueba de pinchazos) en el que tirar las agujas, jeringuillas y viales usados.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Reconstitución de ILARIS

1. Retire los tapones protectores de los viales A y B sin tocar los tapones de goma. Limpie los tapones de goma con un algodón impregnado en alcohol (F).
2. Abra los envoltorios que contienen la jeringuilla (C) y la aguja de transferencia (D) (la mayor) y coloque la aguja en la jeringuilla.
3. Retire con cuidado el tapón de la aguja de transferencia y déjelo a un lado. Tire del émbolo hasta la marca de 1,0 ml, llenando la jeringuilla de aire. Introduzca la aguja en el vial de agua por el centro del tapón de goma.
4. Empuje suavemente el émbolo, inyectando el aire en el vial.
5. Déle la vuelta al vial con la jeringuilla y acérquelos al nivel de los ojos.
6. Asegúrese de que la punta de la aguja de transferencia está cubierta por el agua y tire lentamente del émbolo de la jeringuilla hasta un poco después de la marca de 1,0 ml. Si ve que la jeringuilla contiene burbujas, elimínelas tal como se lo haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico.
7. Asegúrese de que la jeringuilla contiene 1,0 ml de agua y retire la aguja del vial. (Todavía quedará agua en el vial).
8. Introduzca la aguja de transferencia por el centro del vial de polvo de ILARIS (A), teniendo cuidado de no tocar la aguja ni el tapón de goma. Inyecte lentamente 1,0 ml de agua en el vial que contiene el polvo de ILARIS.
9. Retire cuidadosamente del vial la jeringuilla con la aguja de transferencia y vuelva a colocar el tapón de la aguja tal como se lo haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico.

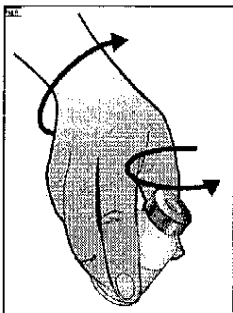


Fig.1

10. Sin tocar el tapón de goma, incline el vial en un ángulo de 45 grados y muévalo suavemente en círculos (sin agitarlo) durante aproximadamente 1 minuto (Figura 1). Déjelo reposar durante 5 minutos.
11. A continuación póngalo suavemente boca abajo y de nuevo boca arriba diez veces, teniendo siempre cuidado de no tocar el tapón de goma.
12. Déjelo reposar durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente hasta que la solución se vuelva transparente. No lo agite, y no lo utilice si la solución contiene partículas.
13. Asegúrese de que toda la solución está en el fondo del vial. Si quedaran gotas en el tapón de goma, golpee suavemente un lado del vial para desprenderlas. La solución debe estar transparente y sin partículas visibles.

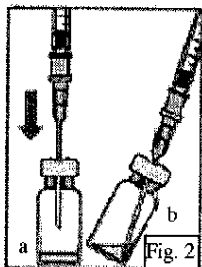
Si no va a utilizar la solución en la hora siguiente a la mezcla, guárdela en el refrigerador (entre 2 °C y 8 °C) y utilícela en las 24 horas

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

siguientes.

Preparación de la inyección

14. Limpie el tapón de goma del vial que contiene la solución de ILARIS con un nuevo algodón impregnado en alcohol.
15. Vuelva a quitarle el tapón a la aguja de transferencia. Tire del émbolo de la jeringuilla hasta la marca de 1,0 ml, llenándola de aire. Introduzca la aguja de la jeringuilla en el vial de la solución de ILARIS por el centro del tapón de goma. Empuje suavemente el émbolo hasta el fondo, inyectando aire en el vial, pero no en la medicación.



16. No le dé la vuelta al vial con la jeringuilla (Figura 2a). Introduzca la aguja completamente en el vial hasta que toque el fondo.
17. Inclíne el vial de modo que pueda aspirar hacia el interior de la jeringuilla la cantidad de solución necesaria (Figura 2b).
NOTA: La cantidad necesaria depende de la dosis que se vaya a administrar (entre 0,2 ml y 1,0 ml). El profesional sanitario que le atiende le dirá cuál es la cantidad que necesita.
18. Tire lentamente del émbolo, llenando la jeringuilla con la solución de ILARIS hasta la marca que corresponda (entre 0,2 y 1,0 ml). Si hay burbujas de aire en la jeringuilla, elimínelas tal como se lo haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico. Asegúrese de que la jeringuilla contiene la cantidad adecuada de solución.
19. Extraiga del vial la jeringuilla con la aguja. (Es posible que quede algo de solución en el interior del vial.) Vuelva a colocar el tapón de la aguja de transferencia tal como se lo haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico. Extraiga la aguja de transferencia de la jeringuilla. Introduzca la aguja de transferencia en el contenedor a prueba de pinchazos (I).
20. Abra el envoltorio de la aguja de inyección (E), coloque la aguja en la jeringuilla y póngalas a un lado.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Administración de la inyección

21. Elija un lugar de inyección en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo, el abdomen o las nalgas. No utilice una zona con piel no intacta, erupción cutánea, equimosis o bultos. Evite la inyección en zonas de tejido cicatricial, pues ello puede condicionar una exposición insuficiente a ILARIS. Evite la inyección en el interior de una vena.
22. Limpie el lugar de inyección con un nuevo algodón impregnado en alcohol. Deje que la zona se seque. Retire el tapón de la aguja de inyección.
23. Pellizque suavemente la piel de la zona de inyección. Sostenga la jeringuilla perpendicularmente a la piel y con un único movimiento suave introdúzcala completamente en la piel.
24. Mantenga la aguja dentro de la piel mientras empuja el émbolo de la jeringuilla hasta que se vacíe. Suelte la piel pellizcada y retire la aguja. Tire la aguja con la jeringuilla al contenedor a prueba de pinchazos sin extraer la aguja ni volver a colocarle el tapón.

Después de la inyección

25. No frote la zona de inyección. Si sangra, aplique un algodón limpio y seco sobre la zona y presione suavemente durante 1 o 2 minutos, o hasta que deje de sangrar. Después aplique un esparadrapo (H).
26. Tire las agujas y la jeringuilla al contenedor de seguridad a prueba de pinchazos o como le haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico. Nunca vuelva a utilizar las mismas agujas ni jeringuillas.
27. Tire los viales de agua y solución de ILARIS (con el contenido que todavía puedan tener) tal como le haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico. Ni el agua ni la solución deben volver a utilizarse después de la inyección. Nunca recicle ni tire los viales, agujas o jeringuillas en la basura doméstica.

Mantenga el contenedor de objetos punzantes fuera del alcance de los niños. Térelo como se lo haya explicado el profesional sanitario que le atiende o el farmacéutico.

Fabricante:

Véase el envase exterior.

Prospecto internacional

Información publicada en: noviembre de 2008

® ~~marca registrada~~

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**