

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ILARIS 150 mg/ml enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 150 mg canakinumab içermektedir.

Canakinumab fare hibridoma Sp2/0 hücrelerinde ekspresyonu yapılan bir rekombinant insan monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Çözelti berrak ila opalesandır ve renksiz ila hafif kahverengimsi sarı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Periyodik ateş sendromları

ILARIS, yetişkinlerde, adölesanlarda ve 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda aşağıdaki otoenflamatuvar periyodik ateş sendromlarının tedavisinde endikedir:

Kriyopirin ilişkili Periyodik Sendromlar (CAPS)

ILARIS, vücut ağırlığı 7,5 kg ve üzerinde olan 2 yaş ve üstü çocuk ve yetişkinlerde Kriyopirin ilişkili Periyodik Sendromların (CAPS) tedavisinde endikedir:

- Ailevi Soğuk Otoenflamatuvar Sendrom (FCAS) / Ailevi Soğuk Ürtiker (FCU)
- Muckle-Wells Sendromu (MWS)

ILARIS, Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık (NOMID) / Kronik İnfantil Nörolojik, Kütanöz, Artiküler Sendrom (CINCA) tedavisinde endikedir.

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF)

ILARIS, kolşisine dirençli FMF olgularında endikedir. ILARIS, uygunsa, kolşisin ile kombinasyon halinde verilmelidir.

ILARIS ayrıca Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (SJİA) tedavisinde de endikedir:

Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (SJİA)

ILARIS nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve sistemik kortikosteroidler ile önceki tedaviye yeterince yanıt vermemiş 2 yaş ve üzerindeki hastalarda aktif Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (SJİA) tedavisi için endikedir. ILARIS monoterapi olarak veya metotreksat ile kombinasyon halinde verilebilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, ilgili endikasyonun tanı ve tedavisinde uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CAPS

Yetişkinler, ergenler ve 2 yaş veya üzeri çocuklar

CAPS hastaları için ILARIS'in önerilen başlangıç dozu

Yetişkinler, ergenler ve ≥ 4 yaşındaki çocuklar

- Vücut ağırlığı > 40 kg olan hastalar için 150 mg
- Vücut ağırlığı ≥ 15 kg ve ≤ 40 kg olan hastalar için 2 mg/kg
- Vücut ağırlığı $\geq 7,5$ kg ve ≤ 15 kg olan hastalar için 4 mg/kg

2 ila <4 yaşındaki çocuklar:

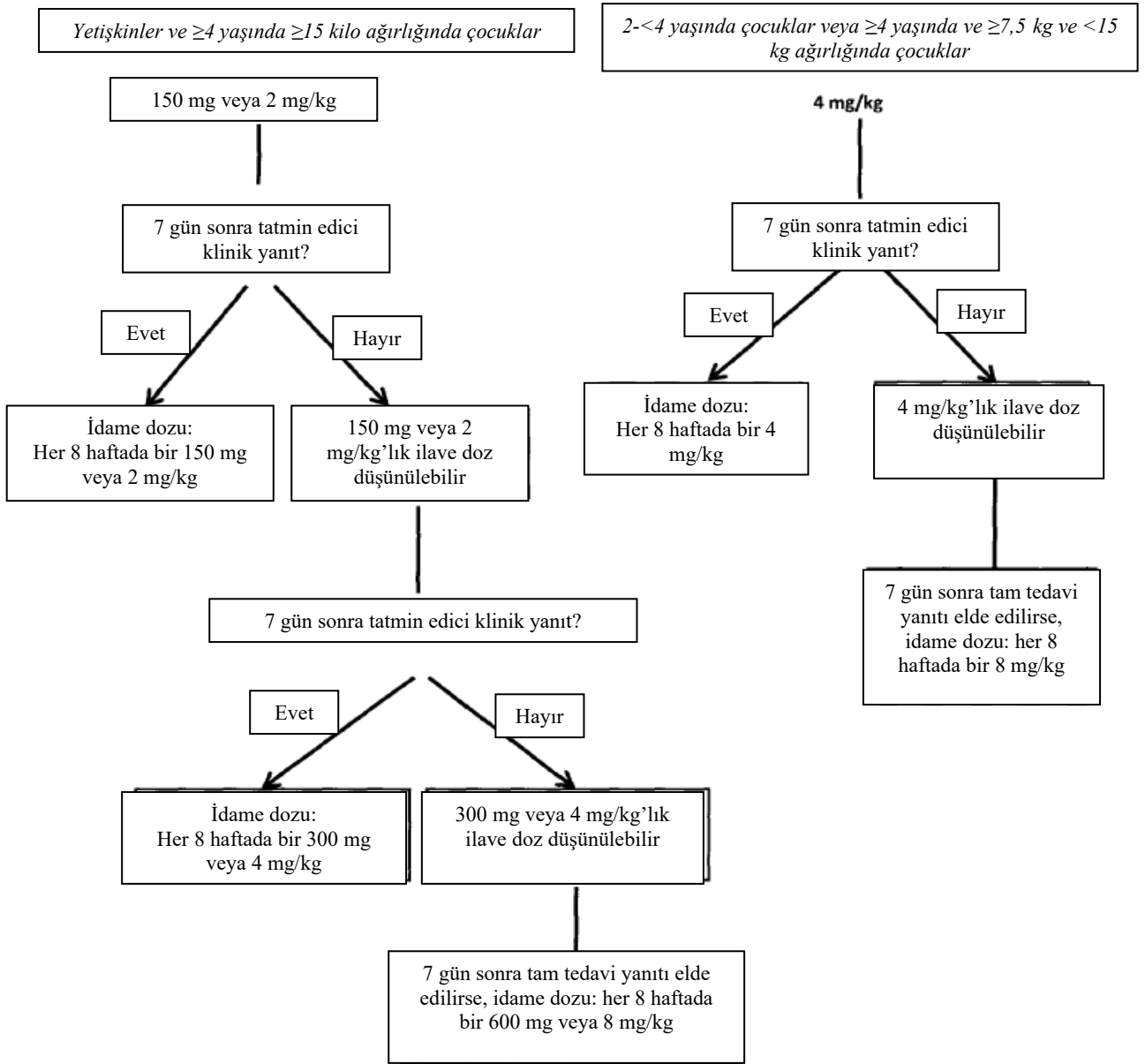
- Vücut ağırlığı $\geq 7,5$ kg olan hastalar için 4 mg/kg

Bu, her sekiz haftada bir subkutan enjeksiyonla tekli doz olarak uygulanır.

Başlangıç dozu 150 mg veya 2 mg/kg olan hastalar için, tedavinin başlatılmasından 7 gün sonra tatmin edici bir klinik yanıt (döküntü ve diğer jeneralize inflamatuvar semptomlarda düzelme) elde edilmezse, 150 mg veya 2 mg/kg'da ikinci bir ILARIS dozu düşünülebilir. Ardından tam tedavi yanıtı elde edilirse her 8 haftada bir 300 mg veya 4 mg/kg'lık yoğun doz uygulama rejimi sürdürülmelidir. Dozun bu şekilde artırılmasından 7 gün sonra tatmin edici bir klinik yanıt elde edilmezse, 300 mg veya 4 mg/kg'da üçüncü bir ILARIS dozu düşünülebilir. Ardından tam tedavi yanıtı elde edilirse, bireysel klinik yargı temelinde her 8 haftada bir 600 mg veya 8 mg/kg'lık yoğun doz uygulama rejimi sürdürülmelidir.

Başlangıç dozu 4 mg/kg olan hastalar için, tedavinin başlatılmasından 7 gün sonra tatmin edici bir klinik yanıt elde edilmezse, 4 mg/kg'da ikinci bir ILARIS dozu düşünülebilir. Ardından tam tedavi yanıtı elde edilirse, bireysel klinik yargı temelinde her 8 haftada bir 8 mg/kg'lık yoğun doz uygulama rejimi sürdürülmelidir.

4 haftadan kısa aralıklarda veya 600 mg ya da 8 mg/kg üzerindeki dozlarda doz uygulama ile klinik deneyim kısıtlıdır.



FMF

Yetişkinler, ergenler ve 2 yaş veya üzeri çocuklar

FMF hastalarında önerilen canakinumab başlangıç dozu aşağıdaki gibidir:

- Vücut ağırlığı > 40 kg olan hastalar için 150 mg
- Vücut ağırlığı ≥ 7,5 kg ve ≤ 40 kg olan hastalar için 2 mg/kg

Bu doz, subkutan enjeksiyon yoluyla tek bir doz olarak dört haftada bir uygulanır.

Tedavi başladıktan 4 ay sonra tatmin edici bir klinik ve laboratuvar yanıt elde edilmezse, Canakinumab dozu her 4 haftada bir 300 mg (veya vücut ağırlığı ≤ 40 kg olan hastalar için 4 mg/kg) olacak şekilde arttırılmış doza geçilebilir.

Klinik iyileşme olmayan hastalarda canakinumab tedavisine devam edilmesi, tedaviyi sürdüren hekim tarafından yeniden değerlendirilmelidir.

SJİA

Vücut ağırlığı $\geq 7,5$ kg olan SJİA'lı hastalar için önerilen ILARIS dozu her dört haftada bir subkutan enjeksiyon ile uygulanan 4 mg/kg'dır (maksimum 300 mg'a kadar). Klinik düzelme olmayan hastalarda ILARIS ile tedaviye devam, tedavi eden doktor tarafından yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

İlaç deri altına enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Enjeksiyon tekniği ile ilgili uygun eğitim verildikten sonra, hekim uygun görürse ve gerektiği durumlarda tıbbi takiple birlikte hasta veya hastanın bakımı ile ilgilenen kişi ILARIS'i enjekte edebilir (bkz. Bölüm 6.6).

Sulandırılmış çözeltinin hazırlanması ve kullanılması ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla beraber, bu hastalardaki klinik deneyim sınırlıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel olarak yapılmış klinik çalışma mevcut değildir. Canakinumab bir insan IgG immünoglobulini olduğundan, karaciğer yetmezliğinin canakinumab farmakokinetikini etkilemesi beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

ILARIS'in 2 yaş altındaki CAPS, FMF'li hastalar ile SJİA'lı hastalarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmakla birlikte pozolojiye ilişkin bir öneride bulunulamaz.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, bu hastalardaki klinik deneyim sınırlıdır.

65 yaş üstü hastalarda klinik deneyim sınırlı olduğundan dikkatli olunması tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ILARIS, etkin madde ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Aktif, ciddi enfeksiyon (bkz Bölüm 4.4)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik:

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Enfeksiyonlar:

ILARIS ciddi enfeksiyon insidansının artması ile bağlantılıdır. Bu nedenle, ILARIS tedavisi sırasında ve sonrasında enfeksiyon bulguları ve belirtileri için hasta dikkatlice kontrol edilmelidir. Enfeksiyonlu, nüksetmiş enfeksiyon öyküsü bulunan ya da hastayı enfeksiyona yatkın hale getiren durumların gözlemlendiği hastalara ILARIS uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Tıbbi girişim gerektiren aktif bir enfeksiyonun gözlemlendiği hastalarda ILARIS ile tedaviye başlanmamalı ya da devam edilmemelidir.

ILARIS tedavisi sırasında izole olağandışı veya fırsatçı enfeksiyon vakaları (aspergilloz, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, herpes zoster dahil) bildirilmiştir. ILARIS'in bu olaylarla nedensel ilişkisi olasılık dışı bırakılamamaktadır.

ILARIS'in tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri ile birlikte kullanılması önerilmemektedir; çünkü bu ciddi enfeksiyon riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Tüberküloz taraması :

Klinik çalışmalarda bir PPD deri testi ile test edilmiş CAPS hastalarının yaklaşık %12'sinde, ILARIS tedavisi sırasında latent ya da aktif bir tüberküloz enfeksiyonu ile ilgili klinik kanıta rastlanmasa da, takip testinde pozitif bir sonuç elde edilmiştir.

ILARIS gibi interlökin-1 (IL-1) inhibitörlerinin kullanılmasının tüberküloz için reaktivasyon riskini artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Tedavi başlamadan önce, tüm hastalar hem aktif hem de latent tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Özellikle yetişkinlerde bu değerlendirme detaylı bir tıbbi öyküyü kapsamalıdır. Uygun tarama testleri (örn., tüberkülin deri testi, interferon gama salınım analizi [IGRA] veya göğüs röntgeni) tüm hastalarda yürütülmelidir (yerel öneriler uygulanabilir). Hastalar ILARIS tedavisi sırasında ve sonrasında tüberküloz işaret ve semptomları açısından yakından takip edilmelidir. Tüm hastalar ILARIS tedavisi sırasında tüberkülozu düşündüren belirti veya semptomların (örn., persistan öksürük, kilo kaybı, subfebril vücut sıcaklığı) ortaya çıkması durumunda tıbbi öneriye başvurmaları için yönlendirilmelidir. PPD testinin negatiften pozitive dönmesi durumunda, özellikle yüksek riskli hastalarda tüberküloz enfeksiyonu için alternatif tarama yöntemleri düşünülmelidir.

Nötropeni ve lökopeni:

ILARIS'in de dahil olduğu IL-1'i inhibe eden ilaçlar ile nötropeni (mutlak nötrofil sayımı [ANC] < 1,5 x 10⁹/L) ve lökopeni gözlenmiştir. Nötropenisi ya da lökopenisi olan hastalarda ILARIS tedavisi başlatılmamalıdır. Nötrofil sayımları dahil beyaz kan hücrelerinin tedavi başlatılmadan önce ve tedaviden 1 ila 2 ay sonra değerlendirilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Kronik ya da tekrarlayan tedaviler için, beyaz kan hücrelerinin periyodik olarak tedavi süresince değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer hasta nötropenik ya da lökopenik olursa, beyaz kan hücreleri sayımı yakından izlenmeli ve tedavinin bırakılması düşünülmelidir.

Malig niteler:

ILARIS ile tedavi edilen hastalarda malignite olayları bildirilmiştir. Anti-interlökin (IL-1) tedavisi ile malignitelerin gelişme riski bilinmemektedir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

ILARIS tedavisi ile aşırı duyarlılık reaksiyonları kaydedilmiştir. Bu vakaların çoğunluğu hafif şiddettedir. ILARIS için 2600'ün üzerinde hasta ile yapılan klinik geliştirme sırasında, hiç bir anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyon kaydedilmemiştir. Diğer yandan, enjekte edilen proteinler için nadir olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları riski göz ardı edilemez. (bkz. Bölüm 4.3).

Hepatik fonksiyon:

Klinik çalışmalarda geçici ve asemptomatik olarak serum transaminaz ya da bilirubin düzeylerinde yükselme vakaları kaydedilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Aşılar:

ILARIS alan hastalarda canlı aşılar aracılığıyla ikincil enfeksiyon bulaşması ile ilgili veri mevcut değildir. Bu nedenle, yararların açık bir şekilde risklerden daha ağır basmadığı durumlarda, ILARIS ile eş zamanlı olarak canlı aşılar uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

ILARIS tedavisi başlatılmadan önce, yetişkin ve pediyatrik hastalara pnömokokkal aşı ve inaktive grip aşısı da dahil olmak üzere önerilmiş olan tüm aşılar uygulanmalıdır.

CAPS hastalarında NLRP3 genindeki mutasyon:

NLRP3 geninde doğrulanmış bir mutasyonun olmadığı CAPS hastalarından elde edilen deneyim sınırlıdır.

SJİA'lı hastalarda makrofaj aktivasyon sendromu:

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) özellikle SJİA olmak üzere romatoid durumların görüldüğü hastalarda gelişebilecek yaşamı tehdit eden, bilinen bir hastalıktır. Eğer MAS oluşursa veya bundan şüphe edilirse, değerlendirme ve tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Hekimler MAS'ı tetiklediği bilindiğinden, enfeksiyon ve SJİA ağırlaşmasına ilişkin semptomlara dikkat etmelidir. Klinik çalışma deneyimine dayalı olarak ILARIS, SJİA'lı hastalarda MAS insidansını artırır görünmemekle birlikte, kesin bir sonuç çıkarılamamaktadır.

Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç reaksiyonu (DRESS):

Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç reaksiyonu, özellikle sistemik juvenil idiyopatik artritli (SJİA) hastalarda olmak üzere, ILARIS ile tedavi edilen hastalarda seyrek sıklıkla bildirilmiştir. Bu durum ölümcül olabileceğinden DRESS'li hastaların hastaneye yatırılması gerekebilir. DRESS belirti ve semptomları mevcutsa ve alternatif bir etiyoloji belirlenemiyorsa, ILARIS yeniden uygulanmamalı ve farklı bir tedavi düşünülmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ILARIS ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler resmi çalışmalarda incelenmemiştir.

Başka bir IL-1 blokörü ile TNF inhibitörlerinin birlikte uygulandığı durumda ciddi enfeksiyon insidansının yükseldiği bildirilmiştir. ILARIS'in TNF inhibitörleri ile birlikte kullanılması önerilmez; çünkü bu durum ciddi enfeksiyon riskini arttırabilir.

Karaciğer CYP450 enzimlerinin ekspresyonu, IL-1 beta gibi kronik enflamasyonu uyaran sitokinler tarafından baskılanabilir. Böylece, canakinumab gibi güçlü sitokin inhibitör tedavisi uygulandığında CYP450 ekspresyonu geri döndürülebilir. Bu, dozun kişiye göre ayarlandığı dar bir terapötik indekse sahip CYP450 substratları için klinik açıdan önemlidir. Bu tip bir tıbbi ürünle tedavi edilen hastalarda canakinumabın başlatılmasını takiben, etki ya da ilaç etken maddesinin konsantrasyonu terapötik olarak izlenmeli ve tıbbi ürünün dozu kişiye göre gerekli oldukça ayarlanmalıdır.

ILARIS alan hastalarda canlı aşıların etkileri ya da canlı aşılar aracılığıyla ikincil enfeksiyon bulaşması ile ilgili veri mevcut değildir. Bu nedenle yararların açık bir şekilde risklerden daha ağır basmadığı durumlarda, ILARIS ile eş zamanlı olarak canlı aşılar uygulanmamalıdır. ILARIS tedavisi başlatıldıktan sonra canlı aşılarla aşılama yapılacaksa, son ILARIS enjeksiyonundan sonra ve bir sonrakinden önce en az 3 ay beklenmesi önerilmektedir (bkz bölüm 4.4).

Eğer mümkünse, ILARIS ile tedavi başlatılmadan önce pediyatrik ve yetişkin hastaların tüm immünizasyonlarının tamamlanması önerilmektedir (bkz Bölüm 4.4).

Sağlıklı yetişkin insanlarda yapılan bir çalışmanın sonuçları, ILARIS'in 300 mg'lık tek dozunun, grip ve meningococcus bazlı glikolize protein aşıları ile bağışıklama sonrasında antikor cevaplarının başlamasını ve devamlılığını etkilemediğini göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

4 yaş ve daha küçük CAPS hastalarında yapılan 56 haftalık, açık etiketli bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, standart bakım kapsamındaki canlı olmayan çocukluk dönemi aşıları yapılmış tüm hastalarda koruyucu antikor düzeylerinin geliştiğini göstermiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon).

ILARIS tedavisi süresince ve son dozu takiben 3 ay etkili kontraseptif kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Canakinumab'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkileri bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvan üreme çalışmalarında her zaman insandaki yanıt öngörülemediğinden, ILARIS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe olan ya da gebe kalmayı planlayan kadınlar sadece yarar-risk değerlendirmesinden sonra tedavi edilmelidir.

Hayvan çalışmaları, canakinumabın plasentayı geçtiğini ve fetüste saptanabildiğini göstermektedir. İnsanda herhangi bir veri mevcut değildir, ancak canakinumab G sınıfından (IgG1) bir immünoglobulin olduğundan, insanda transplasental geçiş beklenir. Bunun klinik etkisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, rahimde canakinumaba maruz kalan yeni doğan bebeklere, annenin doğumdan önceki son canakinumab dozunu takip eden 16 hafta boyunca canlı aşı uygulanması önerilmez. Gebelik sırasında canakinumab alan kadınlara, yeni doğan bebeklerine herhangi bir aşı yapılmadan önce bebeğin sağlık uzmanına bilgi vermeleri talimatı verilmelidir.

Laktasyon

Canakinumab'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar canakinumab'ın süt ile atıldığını göstermektedir. Hayvan çalışmaları, bir mürin anti-mürin IL-1 beta antikorunun emzirilen fare yavrularının gelişimi üzerinde herhangi bir istenmeyen etki yaratmadığını ve antikorun yavrulara geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ILARIS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve ILARIS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Fertilite

ILARIS'in insan fertilitesi üzerindeki potansiyel etkisi ile ilgili resmi çalışmalar yapılmamıştır. Canakinumabın marmosetlerdeki (*C. jacchus*) erkek fertilite parametreleri üzerinde bir etkisi

bulunmamıştır. Bir mürin anti-mürin IL-1 beta antikorunun erkek ve dişi farelerin fertilitesi üzerinde istenmeyen bir etkisi bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ILARIS ile tedavi baş dönmesi/vertigo ya da asteniye sebep olarak araç ve makine kullanma yeteneğini azaltabilir. ILARIS tedavisi sırasında bu tarz semptomlar yaşayan hastalar araç ve makine kullanmadan önce bu durumun tamamen ortadan kalkmasını beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları başlıca üst solunum yolu olmak üzere enfeksiyonlardır. Ciddi enfeksiyonlar gözlenmekle birlikte, olayların çoğu hafif ila orta şiddettedir. Doz ve tedavi süresinin advers ilaç reaksiyonlarının tip ya da sıklığı üzerinde bir etkisi olmamıştır.

ILARIS ile tedavi edilen hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

ILARIS ile tedavi edilen hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İstenmeyen etkiler MedDRA sistemi organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları ilk sırada en yaygın olan yer alacak şekilde sıklık kategorisine göre sınıflandırılır. Sıklık kategorileri şu düzen kullanılarak belirlenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden yola çıkılarak tahmin edilemiyor). İstenmeyen etkiler her bir sıklık grubunda azalan ciddiyete göre verilmiştir.

CAPS, FMF ve SJIA'da advers olayların tablo halinde özeti

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Endikasyonlar: CAPS, FMF, SJIA
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok Yaygın	Solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni, bronşit, influenza, viral enfeksiyon, sinüzit, rinit, farenjit, tonsilit, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu) Kulak enfeksiyonu Selülit Gastroenterit İdrar yolu enfeksiyonu
Yaygın	Vulvovajinal kandidiyazis
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş dönmesi/vertigo
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Karın ağrısı (üst) ¹
Deri ve deri altı doku hastalıkları	

Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın	Eklem ağrısı ¹
Yaygın	Müsküloskeletal ağrı ¹
Araştırmalar	
Çok yaygın	Azalmış kreatinin renal klirensi ^{1, *} Proteinüri ^{1, #} Lökopeni ^{1, ##}
Yaygın	Nötropeni ^{##}
Yaygın olmayan	Trombosit sayımında azalma ^{##}
¹ SJIA'da * tahmini kreatinin klirensine dayalı, çoğu geçicidir # çoğu daldırma çubuğu ile geçici eser miktarda ila 1+ pozitif üriner proteini temsil eder # # Daha fazla bilgi için aşağı bakınız	

SJIA havuzlanmış analizi

Klinik çalışmalarda 2 ila <12 yaş arası 321 hasta, 12 ila <16 yaş arası 88 hasta ve 16 ila <20 yaş arası 36 hasta dahil olmak üzere 2 ila <20 yaş arası toplam 445 SJIA hastası ILARIS almıştır. Tüm SJIA hastalarının havuzlanmış bir güvenlik analizi, 16 ila <20 yaşları arasındaki genç yetişkin SJIA hastalarının alt kümesinde, ILARIS'in güvenlik profilinin, 16 yaşından küçük SJIA hastalarında gözlenenlerle tutarlı olduğunu göstermiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

CAPS hastalarında uzun vadeli veriler ve laboratuvar anormallikleri

CAPS hastaları üzerinde ILARIS ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar sırasında, hemoglobinin için ortalama değerler artmış ve lökosit, nötrofil ve trombosit değerleri azalmıştır.

CAPS hastalarında nadiren transaminaz yükselmeleri gözlenmiştir.

ILARIS ile tedavi edilmiş CAPS hastalarında, transaminazlarda eş zamanlı yükselmeler olmaksızın serum bilirubinde asemptomatik ve hafif yükselmeler gözlenmiştir.

Doz yükseltme ile birlikte yapılan uzun vadeli, açık etiketli çalışmalarda, enfeksiyon (gastroenterit, solunum yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu), kusma ve sersemlik, diğer doz grupları ile karşılaştırıldığında 600 mg ya da 8 mg/kg doz grubunda daha sık bildirilmiştir.

FMF hastalarında laboratuvar anormallikleri

Nötrofiller

Hastaların % 6,5'inde (yaygın) nötrofil sayısında $\geq$ Derece 2 seviyesine düşme ve hastaların % 9,5'inde Derece 1 seviyesine düşme meydana gelmiş olmakla birlikte, düşüşler genellikle geçicidir ve nötropeni ile ilişkili enfeksiyon bir advers reaksiyon olarak tanımlanmamıştır.

Trombositler

Hastaların % 0,6'sında trombosit sayısında düşüş ($\geq$ Derece 2) meydana gelmiş olmakla birlikte, kanama bir advers reaksiyon olarak tanımlanmamıştır. Trombositlerde hafif ve geçici

Derece 1 seviyesine düşüş hastaların % 15,9’unda meydana gelmiş ancak ilişkili herhangi bir kanama advers olayı olmamıştır.

SJIA hastalarında laboratuvar anormallikleri

Hematoloji

SJIA programının genelinde, 33 hastada (%16,5) lökosit (WBC) sayımlarında geçici azalma ($\leq 0,8 \times \text{LLN}$) bildirilmiştir.

SJIA programının genelinde, 12 hastada (%6) mutlak nötrofil sayımlarında (ANC) $1 \times 10^9/\text{L}$ ’den daha düşük düzeylere geçici azalmalar bildirilmiştir.

SJIA programının genelinde, 19 hastada (%9,5) trombosit sayımlarında geçici azalmalar ($<\text{LLN}$) gözlenmiştir.

ALT/AST

SJIA programının genelinde, 19 hastada (%9,5) $> 3 \times$ normalin üst sınırı (ULN) düzeyinde yüksek ALT ve/veya ALT bildirilmiştir.

Gözlemsel çalışmadan uzun süreli veriler

Toplam 243 CAPS hastası (≥ 2 ila ≤ 17 yaş arası 85 pediatrik hasta ve 18 yaş ve üzeri 158 erişkin hasta), uzun süreli bir kayıt çalışmasında (ortalama 3.8 yıl canakinumab maruziyeti) rutin klinik uygulamada canakinumab ile tedavi edilmiştir. Canakinumabın bu ortamda uzun süreli tedaviyi takiben gözlemlenen güvenlik profili, CAPS hastalarında yapılan girişimsel çalışmalarda gözlemlenen profillerle tutarlı olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Çalışmalara dahil edilmiş 80 pediatrik CAPS hastası (2-17 yaşları arasında) bulunmaktadır. Genel olarak, genel CAPS popülasyonu ile karşılaştırıldığında (yetişkin ve pediatrik hastalardan oluşmaktadır, $N=211$), pediatrik hastalarda enfeksiyon epizotlarının sıklığı ve şiddeti de dahil olmak üzere ILARIS’in güvenlik ve tolerabilite profilinde klinik açıdan anlamlı farklılıklar yoktur. Üst solunum yolu enfeksiyonları en sık bildirilen enfeksiyon olaylarıdır.

16 haftalık bir çalışmada canakinumab alan 102 TRAPS, HIDS/MKD ve FMF hastası (2-17 yaş) yer almıştır. Genel olarak, genel popülasyona kıyasla pediatrik hastalarda canakinumabın güvenlik ve tolere edilebilirlik profilinde klinik olarak anlamlı bir fark olmamıştır.

Yaşlı popülasyon

65 yaş ve üzeri hastalarda gözlenen güvenlik profilinde anlamlı farklılıklar yoktur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı

Aşırı doz ile deneyim sınırlıdır. Erken klinik çalışmalarda, hastalar ve sağlıklı gönüllüler akut toksisite kanıtına rastlanmaksızın intravenöz veya subkutan yolla uygulanan 10 mg/kg ’a varan yüksek dozlar almıştır.

Doz aşımı durumunda hastanın advers reaksiyonlar veya etkilerin semptomları veya belirtileri açısından izlenmeleri ve gerekli olduğunda uygun semptomatik tedavinin başlatılması önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresanlar, interlökin inhibitörleri

ATC Kodu: L04AC08

Etki mekanizması

Canakinumab, IgG1/κ izotipinin tamamen insan monoklonal bir anti-human interlökin-1 beta (IL-1 beta) antikoruudur. Canakinumab yüksek bir afinite ile spesifik olarak insan IL-1 betaya bağlanır ve insan IL-1 betanın biyolojik aktivitesini onun IL-1 reseptörleri ile etkileşimini engelleyerek nötralize eder; bu şekilde IL-1 beta ile indüklenen gen aktivasyonu ve inflamatuvar medyatörlerin üretimi engellenir.

Farmakodinamik etkiler

CAPS ve FMF:

Klinik çalışmalarda, kontrolsüz aşırı IL-1 beta üretimine sahip CAPS ve FMF hastaları canakinumab ile tedaviye hızlı ve sürekli bir yanıt göstermiştir. (Örneğin; yüksek C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) yüksek nötrofil ve trombosit sayıları ve lökositoz hızla normale dönmüştür.)

SJİA:

Sistemik Jüvenil İdiopatik Artrit başlıca IL-1-beta olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinler aracılığıyla doğal immünitenin neden olduğu şiddetli bir otoinflamatuvar hastalıktır.

SJİA'nın yaygın özellikleri ateş, döküntü, hepatosplenomegali, lenfadenopati, poliserozit ve artrittir. Canakinumab ile tedavi, SJİA'nın hem artiküler hem de sistemik özelliklerinde hızlı ve kalıcı bir iyileşme sağlamış ve buna çoğu hastada inflamasyonlu eklem sayısında anlamlı bir azalma, ateşte hızlı düzelme ve akut faz reaktanlarında azalma eşlik etmiştir (bkz. Klinik etkililik ve güvenlilik).

Klinik etkililik ve güvenlilik

CAPS:

Canakinumab etkililiği ve güvenliliği, çeşitli şiddetlerde hastalığa ya da farklı CAPS fenotiplerine (FCAS/FCU, MWS ve NOMID/CINCA gibi) sahip 211 yetişkin ve pediyatrik hastalarda gösterilmiştir. Sadece NLRP3 mutasyonu doğrulanmış hastalar pivotal çalışmalara dahil edilmiştir.

Faz I/II çalışmada, canakinumab tedavisinin etkileri hemen ortaya çıkmış ve doz uygulamasından bir gün sonra semptomlar ortadan kalkmış ya da semptomlarda klinik olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Yüksek CRP ve SAA gibi laboratuvar parametreleri, yüksek nötrofil ve trombosit sayıları, canakinumab enjeksiyonundan sonraki birkaç gün içinde hızlıca normale dönmüştür.

Pivotal çalışma, 48 haftalık, üç bölümlü çok merkezli bir çalışmadır; yani, 8 haftalık açık etiketli dönem (Kısım I), 24 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bırakma dönemi (Kısım II) ve bunu takip eden 16 haftalık açık etiketli dönem (Kısım III). Çalışmanın amacı, CAPS'li hastalarda canakinumabın (her 8 haftada 150 mg ya da 2 mg/kg) etkililik, güvenlilik ve tolere edilebilirliğinin değerlendirilmesidir.

Kısım I: Tedavi başlatıldıktan sonra 7 gün içinde, hastaların %97'sinde canakinumaba tam bir klinik yanıt ve biyomarker yanıtı (hekimin otoinflamatuvar ve cilt hastalığı üzerindeki bileşik değerlendirmesi $\leq$ minimal ve CRP ya da SAA değerleri < 10 mg/litre olarak tanımlanmıştır) gözlenmiştir. Hekimin otoinflamatuvar hastalık aktivitesi ile ilgili klinik değerlendirmesinde anlamlı iyileşmeler olmuştur: genel otoinflamatuvar hastalık aktivitesi değerlendirmesi, cilt hastalığı (ürtiker tipi cilt döküntüsü), artralji, miyalji, baş ağrısı/migren, konjonktivit, yorgunluk/huzursuzluk değerlendirmesi, diğer bağlantılı semptomlarla ilgili değerlendirme, hastanın semptom değerlendirmesi.

Kısım II: Pivotal çalışmanın bırakma döneminde, birincil sonlanım noktası hastaların hastalık nüksü/alevlenme oranı olarak tanımlanmıştır; canakinumaba randomize hastaların hiçbirinde (%0) alevlenme görülmezken, plaseboya randomize edilenlerin %81'inde alevlenme meydana gelmiştir.

Kısım III: Kısım II'de plaseboyla tedavi edilmiş ve canakinumab tedavisinin uygulandığı açık etiketli uzatma dönemine kaydolmuş hastalarda da, sürekli canakinumab ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, hastalık aktivitesinde anlamlı klinik ve serolojik iyileşmeler meydana gelmiştir.

Faz III çalışma, pivotal plasebo kontrollü geri çekme dönemi (II. Kısım) gözlenen etkililiğin tablo haline getirilmiş özeti

Faz III çalışma, pivotal plasebo kontrollü geri çekme dönemi (II. Kısım)			
	Canakinumab n = 15	Plasebo n = 16	p-değeri
Birincil sonlanım noktası (alevlenme) II. Kısımda hastalık alevlenmesinin olduğu hastaların oranı	0 (%0)	13 (%81)	$< 0,001$
İnflamatuvar belirteçler*			
C-reaktif protein, mg/l	1,1 (0,4)	19,93(10,5)	$< 0,001$
Serum amiloid A, mg/l	2,27 (-0,2)	71,09(14,35)	0,002
* II. Kısımın başlangıcına göre ortalama (medyan) değişim			

İki açık etiketli, kontrollü olmayan, uzun vadeli faz III çalışma yürütülmüştür. Biri, CAPS hastalarında canakinumaba ilişkin bir güvenlilik, tolerabilite ve etkililik çalışmasıdır. Toplam tedavi süresi 6 ay ila 2 yıl arasında değişmiştir. Diğeri Japon CAPS hastalarında 48 haftaya varan uzatma fazı ile birlikte, 24 hafta boyunca etkililik ve güvenliliği değerlendirmek üzere canakinumab ile yürütülen açık etiketli bir çalışmadır. Birincil hedef dozun artırıldığı hastalar da dahil olmak üzere 24. haftada relapssız hasta oranını değerlendirmektir.

Bu iki çalışma için birleştirilmiş etkililik analizinde, daha önce canakinumab ile tedavi edilmemiş hastaların %65,6'sı 150 mg veya 2 mg/kg'da tam yanıt elde ederken, hastaların %85,2'si hiçbir dozda tam yanıt elde etmemiştir. 600 mg veya 8 mg/kg (veya hatta daha yüksek) ile tedavi edilen hastalardan %43,8'i tam yanıt elde etmiştir. Daha büyük pediyatrik ve yetişkin hastalara kıyasla 2 ila <4 yaşındaki daha az hasta tam yanıt (%57,1) elde etmiştir. Tam yanıt elde eden hastalardan %89,3'ünde yanıt relapssız korunmuştur.

Dozun her 8 haftada bir 600 mg'a (8 mg/kg) artırılmasını takiben tam yanıt elde eden bireysel hastalardan edinilen deneyim, önerilen dozlar ile (≥ 15 kg ve ≤ 40 kg ağırlığındaki hastalar için 150 mg veya 2 mg/kg) tam yanıt elde etmeyen ya da tam yanıtı koruyamayan hastalarda daha yüksek bir dozun faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Artırılmış bir doz FCAS veya MWS'ye kıyasla NOMID/CINCA semptomları olan hastalara ve 2 ila <4 yaşındaki hastalara daha sık uygulanmıştır.

Rutin klinik uygulamada pediatrik ve yetişkin CAPS hastalarında ILARIS tedavisinin uzun süreli güvenliliği ve etkililiği hakkında veri sağlamak için 6 yıllık bir gözlemsel veritabanı çalışması yapılmıştır. Çalışmaya 243 CAPS hastası dahil edilmiştir (18 yaşından küçük 85 hasta dahil). Hastalık aktivitesi, çalışmadaki tüm başlangıç sonrası zaman noktalarında hastaların % 90'ından fazlasında mevcut değil veya hafif/orta dereceli olarak değerlendirilmiştir ve ortalama serolojik enflamasyon belirteçleri (CRP ve SAA) başlangıç sonrası tüm zaman noktalarında normaldir (<10 mg / litre). ILARIS alan hastaların yaklaşık % 22'sinde doz ayarlaması gerekmesine rağmen, terapötik etkinin olmaması nedeniyle hastaların sadece küçük bir bölümü (%1,2) ILARIS'i kesmiştir.

Pediyatrik popülasyon

ILARIS ile yürütülen CAPS çalışmaları 2 ila 17 yaş aralığında toplamda 80 pediatrik hasta içermiştir (yaklaşık yarısı mg/kg bazında tedavi edilmiştir). Genelde, genel CAPS popülasyonuna kıyasla pediatrik hastalarda ILARIS'in etkililik, güvenlilik ve tolerabilite profilinde klinik olarak anlamlı farklar söz konusu değildir. Pediatrik hastaların çoğu klinik semptomlarda ve objektif enflamasyon belirteçlerinde (örn., SAA ve CRP) iyileşme elde etmiştir.

4 yaş ve altındaki pediatrik CAPS hastalarında canakinumabın etkililiğini, güvenliliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için 56 haftalık, açık etiketli bir çalışma yapılmıştır. 2-8 mg/kg'lık ağırlığa dayalı başlangıç dozları kullanılarak 17 hasta (2 yaşın altındaki 6 hasta dahil) değerlendirilmiştir. Çalışmada ayrıca canakinumabın standart çocukluk aşılara karşı antikorların gelişimi üzerindeki etkisi de incelenmiştir. 2 yaşın altındaki hastalarda, 2 yaş ve üzerindeki hastalara kıyasla güvenlilik veya etkililik açısından hiçbir fark gözlemlenmemiştir. Canlı olmayan, standart bakım çocukluk aşıları alan tüm hastalarda (N=7) koruyucu antikor seviyeleri gelişmiştir.

FMF:

Canakinumabın TRAPS, HIDS/MKD ve FMF tedavisi için etkililiği ve güvenliliği, üç ayrı hastalık kohortundan oluşan tek, pivotal, faz III, 4 kısımlı bir çalışmada (N2301) gösterilmiştir.

- Kısım I: Her hastalık kohortunda 2 yaş ve üzerindeki hastalar, hastalık alevlenmesinin başlangıcı açısından değerlendirildikleri 12 haftalık bir tarama periyoduna girmişlerdir.
- Kısım II: Alevlenme başlangıcındaki hastalar, 16 haftalık çift kör, plasebo kontrollü bir tedavi periyoduna randomize edilmiş, bu süre boyunca 4 haftada bir 150 mg canakinumab (vücut ağırlığı ≤ 40 kg olan hastalar için 2 mg/kg) subkutan (s.c.) veya plasebo almışlardır. 28 günden büyük ancak 2 yaşından küçük hastaların, randomize olmayan hastalar olarak doğrudan Kısım II'nin açık koluna çalışmaya girmelerine izin verilmiştir (ve birincil etkinlik analizinden çıkarılmışlardır).
- Kısım III: 16 haftalık tedaviyi tamamlayan ve yanıt verenler olarak sınıflandırılan hastalar, 24 haftalık, çift-kör geri çekme periyodu için her 8 haftada bir canakinumab 150 mg (≤ 40 kg hastalar için 2 mg/kg) S.C. veya plasebo almak üzere yeniden randomize edilmiştir.
- Kısım IV: Canakinumab ile tedavi edilen tüm Kısım III hastaları, 72 haftalık açık etiketli bir tedavi uzatma periyoduna girmeye uygun olmuşlardır.

28 günlük ve üzeri yaşta toplam 185 hasta çalışmaya alınmış ve çalışmanın II. kısmına 2 yaş ve üzeri toplam 181 hasta randomize edilmiştir.

Randomize tedavi periyodunun (Kısım II) birincil etkililik sonlanım noktası, her bir kohort içinde 15. günde başlangıçtaki hastalık alevlenmesi düzelen ve 16 haftalık tedavi döneminin geri kalanında yeni bir alevlenme yaşamayan (tam bir yanıt olarak tanımlanır) yanıt veren hasta oranıdır. Başlangıçtaki hastalık alevlenmesinin düzelmesi, Hekimin Hastalık Aktivitesi Küresel Değerlendirmesi (PGA) < 2 (“minimum veya hastalık yok”) ve CRP’nin normal aralıkta (<10 mg/L) olması veya başlangıça göre azalmanın $\geq$ %70 olması olarak tanımlanmıştır. Yeni alevlenme, PGA skoru $\geq$ 2 (“hafif, orta veya şiddetli hastalık”) ve CRP $\geq$ 30 mg/L olarak tanımlanmıştır. Tamamı 16. hafta sonuçlarına (Kısım II’nin sonu) dayanan ikincil sonlanım noktaları, PGA skoru < 2 olan hastaların oranını, serolojik remisyona giren hastaların oranını (CRP $\leq$ 10 mg/L olarak tanımlanır) ve normalleştirilmiş SAA düzeyine sahip hastaların oranını (SAA $\leq$ 10 mg/L olarak tanımlanır) içermiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası açısından canakinumab, üç hastalık kohortunun tümü için plasebodan üstün olmuştur. Canakinumab ayrıca her üç kohortta da PGA < 2 ve CRP $\leq$ 10 mg/L ikincil sonlanım noktalarında plaseboya kıyasla üstün etkililik göstermiştir. Her üç kohortta plaseboya kıyasla canakinumab tedavisi ile 16. haftada daha yüksek hasta oranlarında SAA normalize olmuş (<10 mg/L), TRAPS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir (aşağıda, çalışma sonuçlarını içeren Tabloya bakınız).

Faz III çalışmanın pivotal, randomize, plasebo kontrollü tedavi periyodunda (Kısım II) etkililiğinin tablo halinde özeti

Faz III çalışmanın pivotal, randomize, plasebo kontrollü tedavi periyodu (Kısım II)			
	Canakinumab n/N (%)	Plasebo n/N (%)	p değeri
Birincil sonlanım noktası (hastalık alevlenmesi) - 15. günde başlangıçtaki hastalık alevlenmesinde düzelmeye olan ve 16 haftalık tedavi periyodunun geri kalanında yeni bir alevlenme yaşamayan hastaların oranı			
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*
İkincil sonlanım noktaları (hastalık ve enflamatuvar belirteçler)			
Hekimin Global Değerlendirmesi < 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-reaktif protein $\leq$ 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**
Serum amiloid 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=yanıt verenlerin sayısı; N=değerlendirilebilir hasta sayısı			
*, Fisher kesin testine göre 0,025 seviyesinde istatistiksel önemi (tek taraflı) gösterir			

**** her kohort için açıklayıcı değişkenler olarak sırasıyla tedavi grubu ve başlangıç PGA, CRP veya SAA ile lojistik regresyon modeline dayalı olarak 0.025 seviyesinde istatistiksel önemi (tek taraflı) gösterir**

Doz yükseltme

Çalışmanın II. kısmında, hastalığı aktif devam eden canakinumab ile tedavi edilen hastalar, ilk ay içinde 150 mg'lık (veya ≤ 40 kg hastalar için 2 mg/kg) ek bir doz almıştır. Bu ek doz, ilk tedavi dozundan en erken 7 gün sonra uygulanabilmiştir. Dozu yükseltilen tüm hastalar, her 4 haftada bir 300 mg'lık (veya ≤ 40 kg hastalar için 4 mg/kg) artan dozda kalmıştır.

Birincil sonlanım noktasının keşifsel analizinde, ilk dozdan sonra yetersiz yanıt alan hastalarda, ilk ay içinde 4 haftada bir 300 mg (veya 4 mg/kg) doza yükseltmenin alevlenme kontrolünü daha da artırdığı, hastalık aktivitesinin azaldığı ve CRP ve SAA seviyelerini normalleştirdiği gözlemlenmiştir.

Pediyatrik hastalar:

Yaşları > 28 gün ve < 2 yıl olan randomize olmayan iki HIDS/MKD hastası çalışmaya dahil edilmiş ve canakinumab almıştır. Bir hastada tek doz 2 mg/kg canakinumab aldıktan sonra 15. günde başlangıçtaki alevlenme düzelmiş fakat hasta, bu ilk dozdan sonra ciddi advers olaylar (pansitopeni ve karaciğer yetmezliği) nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Bu hastanın, çalışma başlangıcında immün trombositopenik purpura öyküsü ve anormal hepatik fonksiyonları vardı. İkinci hasta canakinumab 2 mg/kg başlangıç dozu ve 3. haftada 2 mg/kg ek dozu almıştır ve 5. haftada, çalışmanın II. kısmının sonuna 4 haftada bir 4 mg/kg dozu alacak şekilde titre edilmiştir. Hastalık alevlenmesi 5. haftada düzelmiştir ve hasta çalışmanın II. kısmının sonunda (16. hafta) herhangi bir yeni alevlenme yaşamamıştır.

SJIA:

ILARIS'in aktif SJIA tedavisi için etkililiği iki pivotal çalışmada (G2305 ve G2301) değerlendirilmiştir. Kaydedilen hastalar 2 ila 20 yaşın altındadır (başlangıçta ortalama yaş 8,5 ve ortalama hastalık süresi 3,5 yıl) ve aktif artritli ≥ 2 eklem, ateş ve yükselmiş CRP ile tanımlanan aktif hastalığa sahiptir.

Çalışma G2305:

Çalışma G2305 4 mg/kg'lık (300 mg'a kadar) tek bir subkutan ILARIS dozu veya plasebo kullanımına randomize edilmiş 84 hastada ILARIS'in kısa vadeli etkililiğini değerlendirmek üzere yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü, tek dozlu, 4 haftalık bir çalışmadır (43 hasta ILARIS ve 41 hasta plasebo kullanmıştır). Bu çalışmanın primer amacı, 15. günde ateş görülmemesini (ateş $\leq 38^{\circ}\text{C}$) içerecek şekilde uyarlanmış pediyatrik ACR—(Amerikan Romatoloji Derneği) yanıt kriterlerinde en az %30 iyileşme elde eden hasta oranı açısından ILARIS'in plaseboya karşı üstünlüğünü göstermektir.

Ayrıca “inaktif hastalık” (SJIA'ya bağlanabilecek aktif artrit, ateş, döküntü, serozit, hepatomegali veya lenfadenopati yokluğu, normal CRP ve hekimin, hastalık aktivitesine işaret etmeyen genel değerlendirmesi olarak tanımlanır) değerlendirilmiştir.

Pediyatrik ACR yanıtları 6 temel sonuç değişkeninin 3'ünde başlangıca göre yüzde iyileşme (%30, %50, %70, %90 ve %100) ve geri kalan değişkenlerden >1 'inde $\geq$ %30 kötüleşme olarak tanımlanır. Temel sonuç değişkenleri hekimin genel hastalık aktivitesi değerlendirmesi, ebeveynin veya hastanın genel sağlık değerlendirmesi, aktif artrit görülen eklem sayısı, kısıtlı

hareket açıklığına sahip eklem sayısı, CRP ve fonksiyonel kapasiteyi (Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi – CHAQ) içermiştir.

Tüm primer ve sekonder sonlanım noktaları karşılanmıştır. Pediatrik ACR yanıtı ve inaktif hastalığa göre hasta yüzdesi aşağıda sunulmaktadır.

ILARIS tedavisi, 15 ve 29. günlerde plasebo ile karşılaştırıldığında tüm pediatrik ACR yanıt puanlarını iyileştirmiştir.

15. ve 29. günde pediatrik ACR yanıtı ve hastalık durumu

	15. gün		29. gün	
	ILARIS N=43	Plasebo N=41	ILARIS N=43	Plasebo 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
İnaktif hastalık	%33	%0	%30	%0

Tüm ACR skorları için tedavi farklılığı $p \leq 0,0001$ olup, inaktif hastalık için mevcut değildir.

Sistemik ve artritik bileşenleri içeren uyarlanmış pediatrik ACR bileşenleri için bulgular genel yanıt bulguları ile tutarlıdır. 15. günde, aktif artrit ve kısıtlı hareket açıklığı görülen eklem sayısında başlangıca göre medyan değişiklik ILARIS için (n=43) sırasıyla %67 ve %73 iken, plasebo için (N=41) medyan değişiklik %0 ve %0'dır. 15. günde hasta ağrı skorundaki ortalama değişiklik (0 100 mm görsel analog ölçeği) plasebo (N=25) için +4.5 mm'ye kıyasla ILARIS (N=43) için 50 mm'dir. ILARIS ile tedavi edilen hastalarda ağrı skorunda ortalama değişiklik 29. günde tutarlıdır.

Çalışma G2301:

Çalışma G2301 aktif SJIA'lı hastalarda ILARIS ile alevlenmelerin önlenmesine ilişkin randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir geri çekme çalışmasıdır. Çalışma iki bağımsız primer sonlanım noktasına sahip iki ana kısımdan (steroidlerin aşamalı olarak başarılı bir şekilde kesilmesi ve alevlenmeye kadar geçen süre) oluşmuştur. Kısım I'e (açık etiket) 177 hasta kaydedilmiş ve 32 haftaya kadar 4 haftada bir uygulanan 4 mg/kg (300 mg'a kadar) ILARIS almıştır. Kısım II'deki (çift kör) hastalar, 37 alevlenme olayı meydana gelene kadar her 4 haftada bir ILARIS 4 mg/kg ya da plasebo almıştır.

Kortikosteroid dozunun azaltılması

Kısım I'de kortikosteroid kullanan 128 hastadan 92'si kortikosteroid azaltma girişiminde bulunmuş, 57'sinde (%62) kortikosteroidler başarılı bir şekilde azaltılmış, 42'si (%46) kortikosteroid kullanmayı bırakmıştır.

Alevlenmeye kadar geçen süre

Kısım II'de canakinumab alan hastalarda alevlenme riski plasebo grubuna kıyasla %64 azalmıştır (tehlike oranı: 0,36; %95 GA: 0,17 ila 0,75; $p=0,0032$). Plasebo veya canakinumaba

atanmış olmaları fark etmeksizin, Kısım II'ye giren 100 hastanın 63'ü gözlem süresi boyunca (maksimum 80 haftaya kadar) bir alevlenme yaşamamıştır.

Çalışma G2305 ve G2301'de sağlıklı bağlantılı yaşam kalitesi sonuçları:

ILARIS ile tedavi edilen hastaların yaşam kalitesi ve günlük işlev gösterme kapasitelerinde hızlı, kalıcı ve klinik olarak ilgili iyileşmelerle sonuçlanmıştır. Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi En Küçük Kareler ortalamalarındaki iyileşme plaseboya karşı ILARIS için 0,69 olup, bu değer 0,19'luk minimum klinik olarak önemli farkın 3,6 katını temsil etmektedir ($p= 0,0002$). Çalışma G2301'in I. Kısımının sonunda başlangıca göre medyan iyileşme 0,88'dir (%79). Çalışma G2305'te plaseboya karşı ILARIS için Çocuk Sağlık Anketi-PF50 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler bildirilmiştir (fiziksel $p= 0,0012$; psikososyal sağlık $p = 0,0017$).

Havuzlanmış etkililik analizi:

Çalışma G2305, G2301 ve uzatma çalışmalarından ILARIS tedavisinin ilk 12 haftasına ilişkin veriler, etkililiğin korunup korunmadığını değerlendirmek üzere birleştirilmiştir. Bu veriler pediatrik ACR yanıtları ve her bir pediatrik ACT temel bileşeninde ayrı ayrı çalışmalarda gözlenene benzer iyileşmeleri göstermiştir. 12. haftada uyarlanmış pediatrik ACR30, 50, 70, 90 ve 100 cevapları sırasıyla %70, %69, %61, %49 ve %30' du, hastaların %28' inde inaktif hastalık mevcuttu (N=178).

Sınırlı olmasına rağmen, klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar tocilizumab veya anakinraya cevap vermeyen hastaların canakinumaba cevap verebileceğini göstermiştir.

Çalışma G2301E1:

G2305 ve G2301 çalışmalarında gözlemlenen etkililik, açık etiketli uzun süreli uzatma çalışması G2301E1'de korunmuştur. Çalışmadaki 270 SJIA hastasının 147'si, G2305 veya G2301 (Kohort I) çalışmalarında canakinumab ile tedavi görmüştür ve 123 hasta önceden hiç canakinumab kullanmamıştır (Kohort II). Kohort I'deki hastalar ortalama 3,2 yıl (5,2 yıla kadar) ve Kohort II'deki hastalar ortalama 1,8 yıl (2,8 yıla kadar) süreyle tedavi edilmiştir. Uzatma çalışmasında, tüm hastalar 4 haftada bir 4 mg/kg (maksimum 300 mg'a kadar) canakinumab almıştır. Her iki kohortta da, iyi kontrollü yanıt veren hastaların (geriye dönük olarak uyarlanmış pediatrik ACR ≥ 90 olarak tanımlanır) ve eş zamanlı kortikosteroid gerektirmeyen hastaların canakinumab dozlarını 4 haftada bir 2 mg/kg'a düşürmelerine izin verilmiştir (62/270; %23).

Çalışma G2306:

Çalışma G2306, 4 haftada bir 4 mg/kg canakinumab alan SJIA hastalarında ILARIS dozunun azaltılması (4 haftada bir 2 mg/kg) veya doz aralığının uzatılması (8 haftada bir 4 mg/kg) ile tedavi yanıtının sürdürülmesini değerlendirme amaçlı açık etiketli bir çalışmadır. En az 4 hafta boyunca eşzamanlı kortikosteroid ve/veya metotreksat kullanımının kesilmesiyle inaktif hastalık durumunu sürdürebilen hastalar dahil olmak üzere canakinumab monoterapisi ile arka arkaya en az 6 ay boyunca inaktif hastalık durumunu sürdüren (klinik remisyon) 2 ila 22 yaşları arasındaki 75 hasta, 4 haftada bir 2 mg/kg canakinumab (N=38) veya her 8 haftada bir 4 mg/kg canakinumab (N=37) almak üzere randomize edilmiştir. 24 hafta sonra, azaltılmış doz (4 haftada bir 2 mg/kg) alan hastaların %71'i (27/38) ve uzatılmış doz aralığı uygulanan hastaların %84'ü (31/37) (8 haftada bir 4 mg/kg) 6 ay boyunca inaktif hastalık durumunu koruyabilmiştir. Daha fazla doz azaltma (4 haftada bir 1 mg/kg) veya doz aralığı uzatma (12 haftada bir 4 mg/kg) ile devam eden ve klinik remisyonunda olan hastaların %93'ü (26/28) ve %91'i (30/33) 6 ay boyunca inaktif hastalık durumunu koruyabilmiştir. Bu en düşük doz rejiminde 6 ay daha inaktif hastalık durumunu koruyan hastaların canakinumabı kesmesine izin verilmiştir. Genel olarak, doz azaltma veya doz aralığı uzatma kollarına randomize edilen hastaların %33'ü (25/75)

canakinumab tedavisini sonlandırmayı ve 6 ay boyunca inaktif hastalık durumunu korumayı başarmıştır. Her iki tedavi kolundaki advers olayların oranı, 4 haftada bir 4 mg/kg ILARIS ile tedavi edilen hastalarda görülen orana benzer olmuştur.

İmmünojenisite:

CAPS ve SJİA için ILARIS ile tedavi edilen hastaların sırasıyla yaklaşık %1,5 ve %3'ünde ILARIS'e antikor gelişmiştir. SJİA klinik çalışmalarının çoğunda daha yüksek duyarlılığa sahip köprüleme analizi kullanılmıştır. Nötralizan antikor tespit edilmemiştir. Antikor gelişimi ile klinik yanıt veya advers olaylar arasında belirgin bir korelasyon gözlenmemiştir.

16 haftalık tedavi boyunca 150 mg ve 300 mg'lık dozlarla tedavi edilen TRAPS, HIDS/MKD ve FMF hastalarında hastalarında canakinumaba karşı antikor gözlemlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

CAPS

Emilim:

Pik serum canakinumab konsantrasyonu (C_{maks}), yetişkin CAPS hastalarında 150 mg'lık tek bir subkutan uygulamadan yaklaşık 7 gün sonra meydana gelmiştir. Ortalama terminal yarı ömür 26 gündür. Tipik bir yetişkin CAPS hastasında (70 kg) tek bir subkutan 150 mg dozdan sonra C_{maks} ve EAA_{inf} için ortalama değerler 15,9 mcg / mL ve 708 mcg *d / mL olarak belirlenmiştir. CAPS popülasyonunda yürütülen popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, cilt altı yoldan uygulanan canakinumabın mutlak biyoyararlanımı %66 olarak hesaplanmıştır. Maruziyet parametreleri (EAA ve C_{maks}) intravenöz infüzyon olarak verilen 0,3 ila 10 mg/kg veya subkutan enjeksiyon olarak verilen 150 ila 600 mg doz aralığında dozla orantılı olarak artmıştır. 8 haftada bir 150 mg (ya da 2 mg/kg) subkutan uygulamadan sonra öngörülen kararlı durum maruziyet değerleri ($C_{min,ss}$, $C_{maks,ss}$, $EAA_{ss,8w}$) <40 kg (4 mcg / mL, 19,9 mcg / mL, 566 mcg *d/mL) ve >70 kg (4,6 mcg / mL, 17,8 mcg / mL, 545 mcg *d/mL) kilo kategorileri ile karşılaştırıldığında 40-70 kg kilo kategorisinde (6,6 mcg / mL, 24,3 mcg / mL, 767 mcg *d/mL) biraz daha yüksek olmuştur. 6 ay boyunca 8 haftada bir 150 mg subkutan canakinumab uygulamasını takiben beklenen birikim oranı 1,3 kattır.

Dağılım

Canakinumab serum IL-1 beta'ya bağlanır. Canakinumabın dağılım hacmi (V_{ss}) vücut ağırlığına göre değişmiştir. Vücut ağırlığı 70 kg olan bir CAPS hastasında 6,2 litre olduğu tahmin edilmiştir.

Eliminasyon

Canakinumabın belirgin klirensi (CL/F) vücut ağırlığı ile artmaktadır. Bu değer, vücut ağırlığı 70 kg olan bir CAPS hastasında 0,17 L/gün, vücut ağırlığı 33 kg olan bir SJİA hastasında 0,11 L/gün olarak hesaplanmıştır. Vücut ağırlığı farklılıkları hesaba katıldıktan sonra, CAPS ve SJİA hastaları arasında canakinumabın farmakokinetik özellikleri açısından klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Canakinumabın farmakokinetik özelliklerinde, tekrarlanan uygulama sonrasında hızlandırılmış klirens veya zamana bağlı değişiklik belirtisi yoktur. Vücut ağırlığı için düzeltme yapıldıktan sonra cinsiyet veya yaşa bağlı farmakokinetik farklılık gözlenmemiştir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum

Tekrarlı uygulamayı takiben canakinumabın farmakokinetik parametrelerinde hızlanmış klirens ya da zamana bağlı değişim işaretlerine rastlanmamıştır. Vücut ağırlığına göre düzeltme yapıldıktan sonra, cinsiyet ya da yaşa bağlı farmakokinetik değişiklikler gözlenmemiştir.

FMF

FMF hastalarında biyoyararlanım bağımsız olarak belirlenmemiştir. 55 kg (0,14 L/d) vücut ağırlığındaki FMF popülasyonundaki görünür klirens (CL/F), 70 kg (0,7 L/d) vücut ağırlığındaki CAPS popülasyonu ile benzerdir. Görünür dağılım hacmi (V/F), 55 kg vücut ağırlığında 4,96 L bulunmuştur.

4 haftada bir 150 mg'lık tekrarlanan subkutan uygulamadan sonra 16. haftadaki canakinumab minimum konsantrasyonu (C_{min}) $15,4 \pm 6,6$ µg/mL olarak hesaplanmıştır. Tahmini kararlı durum EAA_{tau} , $636,7 \pm 260,2$ µg*d/mL bulunmuştur.

SJIA

SJIA hastalarında biyoyararlanım bağımsız olarak belirlenmemiştir. Kg vücut ağırlığı başına belirgin klirens (kg başına CL/F) SJIA ve CAPS popülasyonunda benzerdir (kg başına 0,004 L/d). Kg başına belirgin dağılım hacmi (kg başına V/F) 0,14 L/kg'dır.

4 haftada bir 4 mg/kg tekrarlı uygulamadan sonra, SJIA hastalarında canakinumab birikim oranı 1,6 kat olmuştur. Kararlı duruma 110 gün sonra ulaşılmıştır. $C_{min,ss}$, $C_{maks,ss}$ ve EAA_{ss4w} için genel öngörülen ortalama ($\pm$ SD) sırasıyla $14,7 \pm 8,8$ mcg / mL, $36,5 \pm 14,9$ mcg / mL ve $696,1 \pm 326,5$ mcg*d/ mL olarak belirlenmiştir.

Her yaş grubundaki EAA_{ss4w} , 2-3, 4-5, 6-11 ve 12-19 yaşları için 692, 615, 707 ve 742 mcg *d/ mL 'dir. Ağırlığa göre sınıflandırıldığında, daha yüksek vücut ağırlığı (>40 kg) kategorisi ile karşılaştırıldığında, daha düşük vücut ağırlığı kategorisinde (≤ 40 kg), $C_{min,ss}$ (11,4 karşısında 19 mcg/ mL) ve EAA_{ss} (594 karşısında 880 mcg*d/ mL) için daha düşük bir (%30-40) medyan maruziyet gözlenmiştir.

Popülasyon farmakokinetik modelleme analizine dayanarak, 16 ila 20 yaş arasındaki genç yetişkin SJIA hastalarındaki canakinumab farmakokinetiği, 16 yaşından küçük hastalardakine benzerdir. 20 yaşın üzerindeki hastalarda 4 mg/kg (maksimum 300 mg) doz düzeyinde öngörülen canakinumab kararlı durum maruziyetleri, 20 yaşın altındaki SJIA hastalarında gözlenenle benzer olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

4 yaş ve üstü pediyatrik hastalarda tek bir subkutan canakinumab 150 mg veya 2 mg/kg uygulamasının ardından 2 ila 7 gün (T_{maks}) arasında canakinumab pik konsantrasyonlara ulaşılmıştır. Terminalin yarı ömür, yetişkinlerde gözlenen farmakokinetik özelliklere benzer şekilde 22,9 ila 25,7 gün arasındadır. Popülasyon farmakokinetik modelleme analizine dayanarak, 2-4 yaş arası çocuklardaki canakinumabın farmakokinetiği, 4 yaş ve üstü hastalardakine benzerdir. Subkutan emilim oranının yaşla birlikte azaldığı ve en genç hastalarda en hızlı olduğu görülmüştür. Buna göre, daha genç SJIA hastalarında (2-3 yıl) T_{maks} , daha yaşlı SJIA hastalarına (12-19 yıl; T_{maks} 6 gün) göre daha kısa olmuştur (3.6 gün). Biyoyararlanım (EAA_{ss}) etkilanmemiştir.

İlave bir farmakokinetik analiz, 2 yaşın altındaki 6 pediyatrik CAPS hastasındaki canakinumabın farmakokinetiğinin 2-4 yaş arası pediyatrik hastalarda gözlenen

farmakokinetiğe benzer olduğunu göstermiştir. Popülasyon farmakokinetik modelleme analizine dayanarak, 2 mg/kg'lık bir dozdan sonra beklenen maruziyetler CAPS pediatrik yaş grupları boyunca benzerdir; ancak çok düşük vücut ağırlığına sahip pediatrik hastalarda (örneğin, 10 kg) yetişkin hastalardakine (150 mg doz) göre yaklaşık %40 daha düşüktür. Bu, CAPS hastalarında daha yüksek vücut ağırlığı gruplarında daha yüksek maruziyetlerin olduğuna dair gözlemlerle tutarlıdır.

FMF'de, 4 haftada bir 2 mg/kg canakinumab subkutan uygulamasının ardından 2 ila < 20 yaş arasındaki yaş gruplarında maruziyet parametreleri (çukur konsantrasyonlar) benzer bulunmuştur.

Farmakokinetik özellikler CAPS, FMF ve SJIA pediatrik popülasyonlarında benzerdir.

Yaşlı popülasyon

Yaşlı hastalar ve 65 yaşın altındaki yetişkin hastalar arasında klirens dayalı farmakokinetik parametreler açısından değişiklik gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, çapraz reaktivite, tekrarlanan doz toksisitesi, immünotoksosite, üreme ve gelişme toksisitesi ile ilgili geleneksel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Canakinumab ile resmi karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

L-histidin

L-histidin HCl monohidrat

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları mevcut olmadığından, bu tıbbi ürün uygulanırken diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Mikrobiyolojik bir perspektiften, ürün ilk defa açıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri klorobutil kauçuk tıpalı, Al/PP flip-off kapaklı, 1 mL çözelti içeren, 2 ml'lik renksiz tip I cam flakon

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürün ya da artık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

ILARIS 150 mg/ml enjeksiyonluk çözelti bireysel kullanıma yönelik tek kullanımlık bir flakonda tedarik edilir.

Uygulama talimatları

Uygulamadan önce flakonun oda sıcaklığına gelmesine izin verin. Çözelti, görünür partikül içermemeli ve berrak ila opalesan olmalıdır. Çözelti, renksiz olmalıdır veya hafif kahverengimsi-sarı bir renk tonuna sahip olabilir. 18 G veya 21 G x 2 inç iğne (veya piyasada mevcut bir benzeri) ve 1 mL lik bir enjektör yoluyla uygulanacak olan doza bağlı olarak gerekli hacmi dikkatli bir şekilde çekiniz. Gerekli hacim çekildikten sonra, ilaç çekme iğnesinin başlığını yerine takarak enjektörden çıkarın ve derhal ilacı subkutan yoldan enjekte etmek için 27 G x 0,5 inç'lik bir iğneyi (veya piyasada mevcut bir benzeri) enjektöre takın.

Bertaraf

Flakon tek kullanımlıktır. Geriye kalan hacim enjeksiyondan hemen sonra atılmalıdır. Hastalar veya onların bakıcıları, flakonların, enjektörlerin ve iğnelerin yerel gerekliliklere uygun şekilde imha edilmesine yönelik prosedürler konusunda eğitilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/507

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

08.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ