

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ilaris[®], 150 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: kanakinumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 150 mg kanakinumaba*.

Jedan mL rastvora sadrži 150 mg kanakinumaba.

* humano monoklonsko antitelo proizvedeno u ćelijama mišijeg mijeloma Sp2/0 primenom rekombinantne DNK tehnologije.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (injekcija).

Bistar do opalescentan i bezbojan do blago smeđkasto-žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sindromi periodičnih groznica

Lek Ilaris je indikovano za lečenje sledećih autoinflamatornih sindroma periodičnih groznica kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta 2 i više godina:

Periodični sindromi povezani sa kriopirinom

Lek Ilaris je indikovano za lečenje periodičnih sindroma povezanih sa kriopirinom (engl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) koji uključuju:

- *Muckle-Wells*-ov sindrom (MWS);
- Neonatalnu multisistemsku zapaljensku bolest (engl. *neonatal-onset multisystem inflammatory disease*, NOMID) / hronični infantilni neurokutani artikularni sindrom (engl. *chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome*, CINCA);
- Teške oblike porodičnog autoinflamatornog sindroma povezanog sa hladnoćom (engl. *familial cold autoinflammatory syndrome*, FCAS) / porodične urtikarije povezane sa hladnoćom (engl. *familial cold urticaria*, FCU) koje imaju izraženije znake i simptome nego kod hladnoćom uzrokovanog urtikarijskog kožnog osipa.

Periodični sindrom povezan sa receptorom faktora nekroze tumora (engl. Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome, TRAPS)

Lek Ilaris je indikovano za lečenje periodičnog sindroma povezanog sa receptorom faktora nekroze tumora (engl. tumour necrosis factor, TNF)(TRAPS).

Sindrom hiperimunoglobulina D (engl. hyperimmunoglobulin D syndrome, HIDS)/nedostatak mevalonat kinaze (engl. mevalonate kinase deficiency, MKD)

Lek Ilaris je indikovano za lečenje sindroma hiperimunoglobulina D (HIDS)/nedostatka mevalonat kinaze (MKD).

Porodična mediteranska groznica (engl. Familial Mediterranean fever, FMF)

Lek Ilaris je indikovano za lečenje porodične mediteranske groznice (FMF). Lek Ilaris treba primenjivati u kombinaciji s kolhicinom, ako je primereno.

Lek Ilaris je takođe indikovano za lečenje sedećih bolesti:

Stilova bolest

Lek Ilaris je indikovano za lečenje aktivne Stillove bolesti uključujući Stillovu bolest kod odraslih (engl. adult-onset Still's disease, AOSD) i sistemski juvenilni idiopatski artritis (engl. systemic juvenile idiopathic arthritis, SJIA) kod pacijenata uzrasta 2 i više godina koji nisu imali odgovarajući odgovor na prethodnu terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) i sistemskim kortikosteroidima. Lek Ilaris se može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom.

Artritis izazvan gihtom

Lek Ilaris je indikovano za simptomatsko lečenje odraslih pacijenata s učestalim napadima artritisa izazvanog gihtom (najmanje 3 napada u prethodnih 12 meseci) kod kojih je primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i kolhicina kontraindikovana, ili kod pacijenata koji ih ne podnose, ili kod kojih ne daju odgovarajući terapijski odgovor, kao i kod kojih ponavljani ciklusi primene kortikosteroida nisu primenjivi (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Za CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i Stillovu bolest, lečenje treba da započne i nadgleda lekar specijalista sa iskustvom u dijagnostici i lečenju relevantne indikacije.

Za artritis izazvan gihtom, lekar treba da ima iskustva s primenom bioloških lekova i lek Ilaris treba da primenjuje zdravstveni radnik.

Doziranje

CAPS: Odrasli, adolescenti i deca uzrasta 2 i više godina

Preporučena početna doza kanakinumaba za pacijente sa CAPS je:

Odrasli, adolescenti i deca uzrasta ≥ 4 godine:

- 150 mg za pacijente telesne mase > 40 kg
- 2 mg/kg za pacijente telesne mase ≥ 15 kg i ≤ 40 kg
- 4 mg/kg za pacijente telesne mase $\geq 7,5$ kg i < 15 kg

Deca uzrasta od 2 do < 4 godine:

- 4 mg/kg za pacijente telesne mase $\geq 7,5$ kg

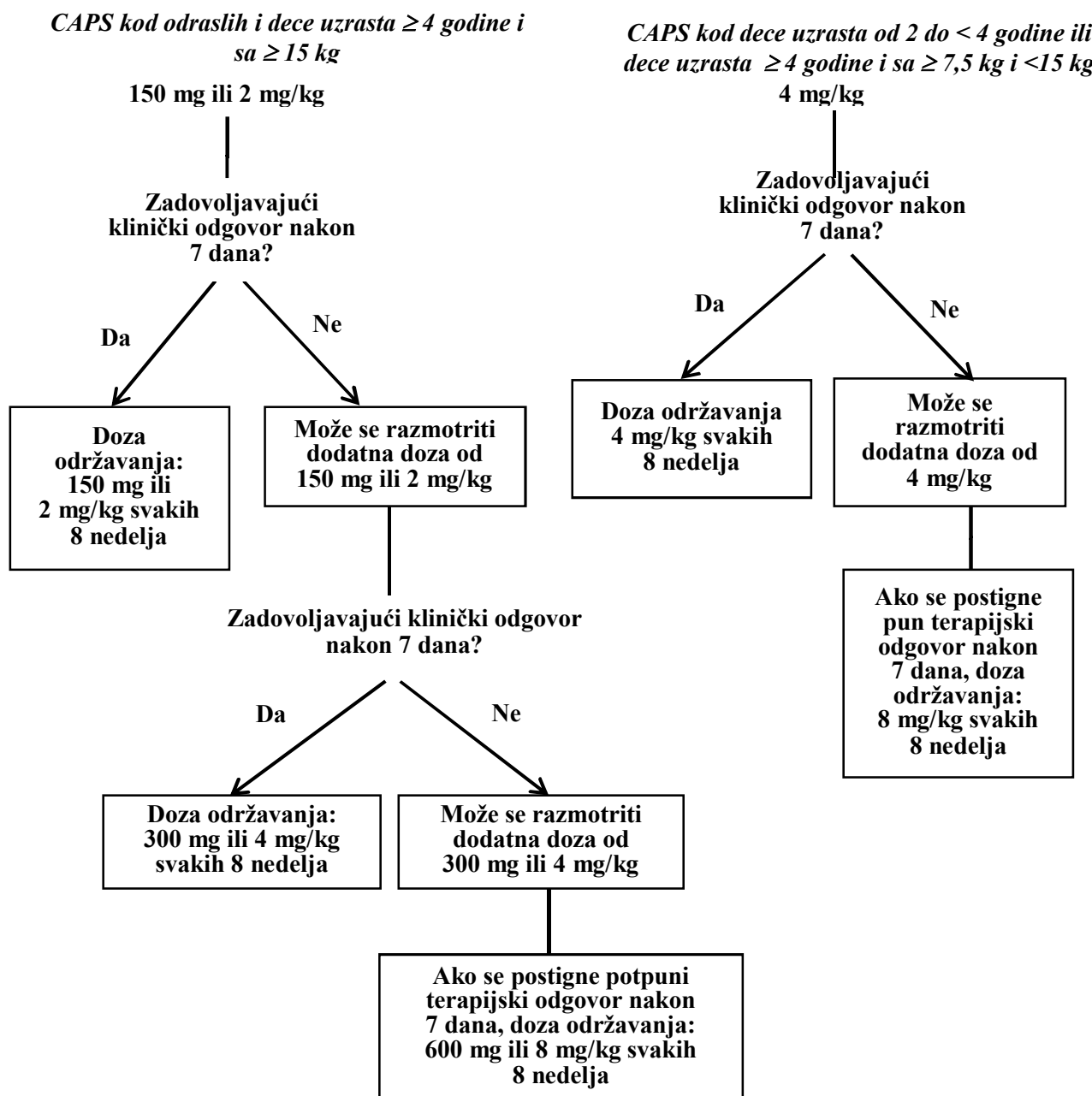
Jedna doza se primenjuje svakih osam nedelja kao supkutana injekcija.

Kod pacijenata sa početnom dozom od 150 mg ili 2 mg/kg, ako se nakon 7 dana od početka lečenja ne postigne zadovoljavajući klinički odgovor (povlačenje osipa i drugih simptoma generalizovanog zapaljenja), može se razmotriti druga doza kanakinumaba od 150 mg ili 2 mg/kg. Ako se naknadno postigne potpuni

terapijski odgovor, intenzivirani režim doziranja od 300 mg ili 4 mg/kg potrebno je održavati svakih 8 nedelja. Ako se 7 dana nakon te povećane doze ne postigne zadovoljavajući klinički odgovor, može se razmotriti treća doza kanakinumaba od 300 mg ili 4 mg/kg. Ako se naknadno postigne pun terapijski odgovor, potrebno je razmotriti održavanje intenziviranog režima doziranja od 600 mg ili 8 mg/kg svakih 8 nedelja, na osnovu individualne kliničke procene.

Za pacijente s početnom dozom od 4 mg/kg, ako se 7 dana od početka lečenja ne postigne zadovoljavajući klinički odgovor, može se razmotriti druga doza kanakinumaba od 4 mg/kg. Ako se naknadno postigne pun terapijski odgovor, potrebno je razmotriti održavanje intenziviranog režima doziranja od 8 mg/kg svakih 8 nedelja, na osnovu individualne kliničke procene.

Klinička iskustva sa doziranjem u intervalima kraćim od 4 nedelje ili pri dozama iznad 600 mg ili 8 mg/kg su ograničena.



TRAPS, HIDS/MKD i FMF: Odrasli, adolescenti i deca uzrasta 2 i više godina

Preporučena početna doza kanakinumaba kod pacijenata sa TRAPS, HIDS/MKD i FMF iznosi:

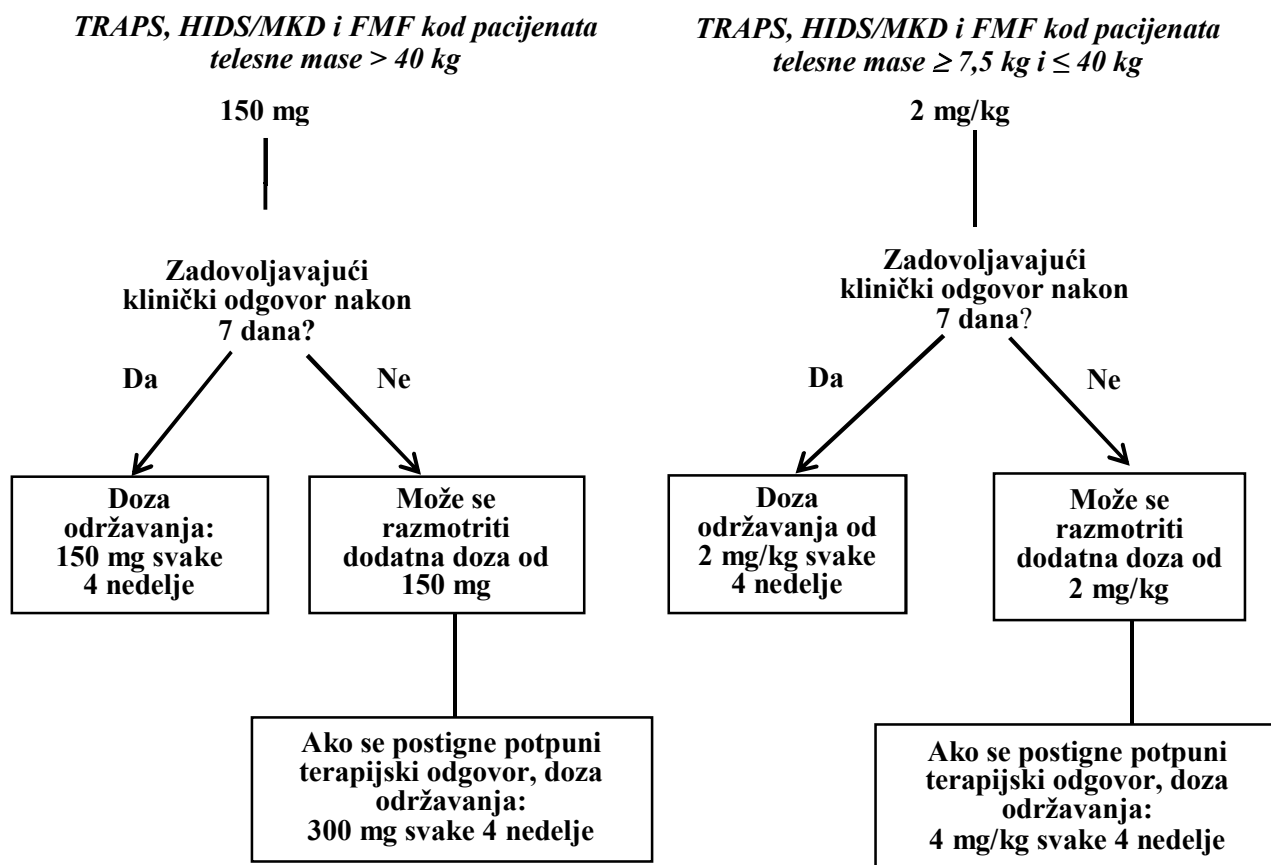
- 150 mg za pacijente telesne mase > 40 kg

- 2 mg/kg za pacijente telesne mase $\geq 7,5$ kg i ≤ 40 kg

Jedna doza se primenjuje svake četiri nedelje kao supkutana injekcija.

Ako se 7 dana nakon početka lečenja ne postigne zadovoljavajući klinički odgovor, može se razmotriti druga doza kanakinumaba od 150 mg ili 2 mg/kg. Ako se naknadno postigne pun terapijski odgovor, intenzivirani režim doziranja od 300 mg (ili 4 mg/kg za pacijente sa telesnom masom ≤ 40 kg) je potrebno održavati svake 4 nedelje.

Lekar koji sprovodi lečenje treba da razmotri hoće li se nastaviti lečenje kanakinumabom pacijenata bez kliničkog poboljšanja.



Stilova bolest (SJIA i AOSD)

Preporučena doza kanakinumaba kod pacijenata sa Stillovom bolešću i telesnom masom $\geq 7,5$ kg je 4 mg/kg (do maksimalno 300 mg), koja se primenjuje svake četiri nedelje supkutanom injekcijom. Ordinirajući lekar treba da razmotri hoće li se lečenje kanakinumabom nastaviti kod pacijenata bez kliničkog poboljšanja.

Artritis izazvan gihtom

Potrebno je započeti ili optimizovati kontrolu hiperurikemije odgovarajućom terapijom za snižavanje urata (engl. *urate lowering therapy*, ULT). Kanakinumab treba primenjivati po potrebi za lečenje napada artritisa izazvanog gihtom.

Preporučena doza kanakinumaba za odrasle pacijente sa artritisom izazvanim gihtom je 150 mg i primenjuje se supkutano kao jednokratna doza u toku napada. Za postizanje maksimalnog efekta, kanakinumab treba primeniti što je pre moguće nakon nastupanja napada artritisa izazvanog gihtom.

Pacijenti koji ne odgovore na početno lečenje se ne smeju ponovno lečiti kanakinumabom. Kod pacijenata kod kojih se javi odgovor, a kojima je potrebno ponovno lečenje, treba da prođe najmanje 12 nedelja pre primene sledeće doze kanakinumaba (videti odeljak 5.2).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Bezbednost i efikasnost kanakinumaba kod pacijenata sa CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF mladih od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim ne mogu se dati preporuke o doziranju.

SJIA

Bezbednost i efikasnost kanakinumaba kod pacijenata sa SJIA mladih od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Artritis izazvan gihtom

Nema relevantne primene kanakinumaba u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji artritisa izazvanog gihtom.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre

Kanakinumab nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Nije moguće dati preporuke o doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, klinička iskustva kod ovih pacijenata su ograničena.

Način primene

Za supkutanu primenu.

Sledeća mesta su pogodna za primenu injekcije: gornji deo butina, abdomen, nadlaktica ili zadnjica. Preporučuje se da se odabere drugo mesto primene injekcije svaki put kada se lek injektuje kako bi se izbegla bolnost. Treba izbegavati oštećenu kožu i područja s modricama ili područja pokrivena osipom. Injektovanje u ožiljno tkivo treba izbegavati jer bi to moglo da rezultuje nedovoljnom izloženošću kanakinumabu.

Svaka bočica je namenjena za jednokratnu primenu jedne doze, jednom pacijentu.

Nakon odgovarajuće obuke iz pravilne tehnike davanja injekcije, pacijenti ili njihovi negovatelji mogu da primenjuju kanakinumab samo ako njihov lekar smatra da je to primereno, uz odgovarajuće medicinsko praćenje prema potrebi (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Aktivne, teške infekcije (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, treba jasno evidentirati naziv i broj serije primenjenog leka.

Infekcije

Kanakinumab je povezan sa povećanom incidencom ozbiljnih infekcija. Stoga kod pacijenata treba pratiti moguću pojavu znakova i simptoma infekcije tokom i nakon lečenja kanakinumabom. Lekari moraju oprezno postupati kad kanakinumab primenjuju pacijentima sa infekcijama, rekurentnim infekcijama u anamnezi ili postojećim stanjima zbog kojih bi mogli biti podložniji infekcijama.

Lečenje CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i Stillove bolesti (SJIA i AOSD)

Lečenje kanakinumabom se ne sme započeti ili nastaviti kod pacijenata tokom aktivne infekcije koja zahteva medicinsku intervenciju.

Lečenje artritisa izazvanog gihtom

Kanakinumab se ne sme primenjivati u toku aktivne infekcije.

Istovremena primena kanakinumaba s inhibitorima tumor nekrozirajućeg faktora (TNF) se ne preporučuje jer bi to moglo da poveća rizik od ozbiljnih infekcija (videti odeljak 4.5).

Tokom lečenja kanakinumabom zabeleženi su izolovani slučajevi neuobičajenih ili oportunističkih infekcija (uključujući aspergilozu, atipične mikobakterijske infekcije, herpes zoster). Ne može se isključiti uzročna veza između tih događaja i kanakinumaba.

Skrining na tuberkulozu

Kod otprilike 12% pacijenata sa CAPS koji su bili testirani PPD (prečišćeni proteinski derivat) kožnim testom u kliničkim ispitivanjima, naknadno testiranje je dalo pozitivan rezultat tokom lečenja kanakinumabom bez kliničkih dokaza latentne ili aktivne infekcije tuberkulozom.

Nije poznato da li primena inhibitora interleukina-1 (IL-1) kao što je kanakinumab, povećava rizik od reaktivacije tuberkuloze. Pre početka terapije kod svih pacijenata se mora proceniti da li postoji aktivna ili latentna infekcija tuberkulozom. Naročito kod odraslih pacijenata, ova procena mora uključivati detaljnu anamnezu. Odgovarajuće skrining testove (npr. tuberkulinski kožni test, test otpuštanja interferona gama ili rentgenski snimak pluća) treba sprovesti kod svih pacijenata (mogu se primeniti lokalne preporuke). Pacijente treba pažljivo pratiti na moguće znakove i simptome tuberkuloze tokom i nakon lečenja kanakinumabom. Sve pacijente treba uputiti da potraže lekarsku pomoć, ukoliko se u toku lečenja kanakinumabom pojave znaci i simptomi koji upućuju na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak telesne mase, subfebrilna temperatura). U slučaju prelaza iz negativnog u pozitivan PPD test, naročito kod visokorizičnih pacijenata, potrebno je razmotriti druge načine skrininga na infekciju tuberkulozom.

Neutropenija i leukopenija

Neutropenija (apsolutni broj neutrofila [ABN] $<1,5 \times 10^9/L$) i leukopenija su zabeleženi kod primene lekova koji inhibiraju IL-1, uključujući kanakinumab. Lečenje kanakinumabom se ne sme započeti kod pacijenata sa neutropenijom ili leukopenijom. Preporučuje se utvrđivanje broja leukocita (Lkc) uključujući broj neutrofila pre početka lečenja i ponovo nakon 1 do 2 meseca. Za hroničnu ili ponovljene terapije takođe se preporučuje utvrđivanje broja Lkc periodično tokom lečenja. Ako se kod pacijenata javi neutropenija ili leukopenija, broj Lkc treba pažljivo kontrolisati i razmotriti prekid lečenja.

Maligne bolesti

Zabeležena je pojava malignih bolesti kod pacijenata lečenih kanakinumabom. Rizik od razvoja malignih bolesti uz terapiju protiv interleukina (IL)-1 nije poznat.

Reakcije preosetljivosti

Zabeležene su reakcije preosetljivosti tokom lečenja kanakinumabom. Većina ovih događaja je bila blaga po težini. Tokom kliničkog razvoja kanakinumaba, kod više od 2600 pacijenata nisu zabeležene anafilaktoidne

ili anafilaktičke reakcije koje se mogu pripisati lečenju kanakinumabom. Međutim, rizik od teških reakcija preosetljivosti, koji nije neuobičajen kod primene injektabilnih proteina, se ne može isključiti (videti odeljak 4.3).

Funkcija jetre

U kliničkim ispitivanjima su zabeleženi prolazni i asimptomatski slučajevi povećanja nivoa transaminaza ili bilirubina u serumu (videti odeljak 4.8).

Vakcinacije

Nema dostupnih podataka o riziku od sekundarnog prenosa infekcije živim (atenuisanim) vakcinama kod pacijenata koji primaju kanakinumab. Zato žive vakcine ne treba primenjivati istovremeno s kanakinumabom, osim ukoliko koristi očigledno ne prevazilaze rizike (videti odeljak 4.5).

Pre započinjanja terapije kanakinumabom, preporučuje se da odrasli i pedijatrijski pacijenti prime sve vakcine, prema potrebi, uključujući vakcinu protiv pneumokoka i inaktiviranu vakcinu protiv gripa (videti odeljak 4.5).

Mutacija gena NLRP3 kod pacijenata sa CAPS

Kliničko iskustvo je ograničeno kod pacijenata sa CAPS bez potvrđene mutacije u genu NLRP3.

Sindrom aktivacije makrofaga kod pacijenata sa Stillovom bolešću (SJIA i AOSD)

Sindrom aktivacije makrofaga (engl. *macrophage activation syndrome*; MAS) je poznat, životno ugrožavajući poremećaj koji se može razviti kod pacijenata s reumatskim bolestima, naročito Stillovom bolešću. Ukoliko se pojavi MAS ili postoji sumnja na njega, potrebno je što pre započeti s procenom i lečenjem. Lekari moraju da obrate pažnju na simptome infekcije ili pogoršanja Stillove bolesti, budući da su to poznati okidači za MAS. Na osnovu iskustava iz kliničkih ispitivanja, čini se da kanakinumab ne povećava incidencu MAS kod pacijenata sa Stillovom bolešću, ali se ne mogu doneti konačni zaključci.

Reakcija na lek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) je retko prijavljena kod pacijenata lečenih lekom Ilaris, pretežno kod pacijenata sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritismom (sJIA). Pacijentima sa reakcijom DRESS može biti potrebna hospitalizacija jer ovo stanje može dovesti do smrtnog ishoda. Ako su prisutni znakovi i simptomi reakcije DRESS pa nije moguće utvrditi drugu etiologiju, primena leka Ilaris se ne sme nastaviti i potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije između kanakinumaba i drugih lekova nisu bile ispitivane u formalnim kliničkim ispitivanjima.

Povećana incidencija ozbiljnih infekcija je povezana s primenom drugog blokatora IL-1 u kombinaciji s TNF inhibitorima. Primena kanakinumaba s TNF inhibitorima se ne preporučuje zato što bi mogla da poveća rizik od nastanka ozbiljnih infekcija.

Ekspresiju CYP450 enzima jetre mogu potisnuti citokini koji stimulišu hroničnu upalu, poput interleukina-1 beta (IL-1 beta). Stoga se ekspresija CYP450 može vratiti nakon uvođenja potentnog leka za inhibiciju citokina, kao što je kanakinumab. To je klinički relevantno za supstrate CYP450 s malim terapijskim indeksom gde se doza individualno prilagođava. Kod započinjanja terapije kanakinumabom kod pacijenata koji se leče ovom vrstom lekova, potrebno je pratiti efekte terapije ili koncentracije aktivne supstance i po potrebi prilagoditi individualnu dozu leka.

Nema dostupnih podataka o dejstvu živih vakcina ili o sekundarnom prenosu infekcije putem živih vakcina kod pacijenata koji primaju kanakinumab. Zato žive vakcine ne treba davati istovremeno s kanakinumabom, osim ako koristi jasno ne premašuju rizike. Ako je vakcinacija živim vakcinama indicirana nakon početka lečenja kanakinumabom, preporuka je da se sačeka najmanje 3 meseca nakon poslednje injekcije kanakinumaba, a pre sledeće (videti odeljak 4.4).

Rezultati ispitivanja kod zdravih odraslih ispitanika su pokazali da jednokratna doza kanakinumaba od 300 mg nije uticala na indukciju i perzistenciju odgovora antitela nakon vakcinacije vakcinom protiv gripa ili vakcine protiv meningokoka zasnovanom na glikozilovanom proteinu.

Rezultati 56-nedeljnog, otvorenog kliničkog ispitivanja kod pacijenata sa CAPS uzrasta od 4 godine i mlađih je pokazalo da su se kod svih pacijenata koji su primili nežive, standardne dečije vakcine razvili zaštitni nivoi antitela.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene treba da koriste efektivnu kontracepciju tokom lečenja kanakinumabom, kao i do 3 meseca nakon poslednje doze.

Trudnoća

Postoji ograničena količina podataka o primeni kanakinumaba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Rizik po fetus/majku nije poznat. Žene koje su trudne ili koje žele da zatrudne se zato smeju lečiti tek nakon opsežne procene koristi i rizika.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da kanakinumab prolazi placentu i može se otkriti u fetusu. Nema dostupnih podataka za ljude, ali kako je kanakinumab imunoglobulin G klase (IgG1), očekuje se prolaz kroz placentu žena. Nije poznato kakav klinički efekat to može da ima. Međutim, primena živih vakcina kod novorođenčadi izložene kanakinumabu *in utero* se ne preporučuje tokom 16 nedelja nakon poslednje doze kanakinumaba koju je majka primila pre porođaja. Žene koje su primile kanakinumab tokom trudnoće treba uputiti da o tome obaveste detetovog lekara i medicinsku sestru pre nego što novorođenče primi bilo koju vakcinu.

Dojenje

Nije poznato da li se kanakinumab izlučuje u majčino mleko. Odluku o tome da li se može dojititi tokom lečenja kanakinumabom treba doneti tek nakon opsežne procene koristi i rizika.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da antitelo na mišji IL-1 beta nije imalo neželjenih dejstava na razvoj mladunaca miševa i da se antitelo prenelo na njih (videti odeljak 5.3).

Plodnost

Nisu sprovedena formalna ispitivanja potencijalnog uticaja kanakinumaba na plodnost kod ljudi. Kanakinumab nije uticao na parametre plodnosti marmozeta mužjaka (*C. jacchus*). Antitelo na mišji IL-1 beta nije imalo neželjenih dejstava na plodnost mužjaka ili ženki miševa (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Ilaris ima manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Lečenje lekom Ilaris može izazvati vrtoglavicu/vertigo ili asteniju (videti odeljak 4.8). Pacijenti koji primete ove simptome tokom

lečenja lekom Ilaris moraju čekati da se oni u potpunosti povuku pre upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na lek su bile infekcije pretežno gornjeg dela respiratornog sistema. Nije uočen uticaj na vrstu ili učestalost neželjenih reakcija na lek pri dugotrajnom lečenju.

Kod pacijenata lečenih kanakinumabom zabeležene su reakcije preosetljivosti (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Kod pacijenata lečenih kanakinumabom zabeležene su oportunističke infekcije (videti odeljak 4.4).

Tabelarni spisak neželjenih reakcija

Neželjene reakcije navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Unutar svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće reakcije navedene prve. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek definisana je na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1 **Tabelarni spisak neželjenih reakcija**

MedDRA klasifikacija sistema organa	Indikacije: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artritis izazvan gihtom
Infekcije i infestacije	
Veoma često	infekcije respiratornog sistema (uključujući pneumoniju, bronhitis, grip, virusnu infekciju, sinuzitis, rinitis, faringitis, tonzilitis, nazofaringitis, infekciju gornjeg dela respiratornog sistema) infekcija uha celulitis gastroenteritis infekcija urinarnog sistema
Često	vulvovaginalna kandidijaza
Poremećaji nervnog sistema	
Često	vrtoglavica/vertigo
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	bol u gornjem delu abdomena ¹
Povremeno	bolest gastroezofagealnog refluksa ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često	reakcija na mestu primene injekcije
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma često	artralgija ¹
Često	mišićno-koštana bol ¹ bol u leđima ²
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	umor/astenija ²
Ispitivanja	
Veoma često	smanjeni bubrežni klirens kreatinina ^{1,3}

	proteinurija ^{1,4} leukopenija ^{1,5}
Često	neutropenija ⁵
povremeno	smanjen broj trombocita ⁵
¹ Kod SJIA-e ² Kod artritisa izazvanog gihtom ³ Na osnovu procenjenog klirensa kreatinina su uglavnom bili prolazni ⁴ Najzastupljeniji prolazni trag do 1+ pozitivnih proteina u urinu dobijeno pomoću test trake ⁵ Videti u nastavku za dodatne informacije	

Stilova bolest (SJIA i AOSD)

Objedinjeno ispitivanje SJIA i AOSD

Ukupno 445 pacijenata sa SJIA uzrasta od 2 do < 20 godina je primilo kanakinumab u kliničkim ispitivanjima, uključujući 321 pacijenta uzrasta od 2 do < 12 godina, 88 pacijenata uzrasta od 12 do < 16 godina i 36 pacijenata uzrasta od 16 do < 20 godina. Objedinjena analiza bezbednosti svih pacijenata sa SJIA je pokazala da je u podgrupi mladih pacijenata sa SJIA uzrasta od 16 do < 20 godina, bezbednosni profil kanakinumaba bio u skladu s onim što je zabeleženo kod pacijenata sa SJIA mlađih od 16 godina. Bezbednosni profil kanakinumaba kod pacijenata sa AOSD u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju (GDE01T) na 36 odraslih pacijenata (uzrasta od 22 do 70 godina) bio je sličan onom koji je zabeležen kod pacijenata sa SJIA.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Dugoročni podaci i odstupanje od normalnih laboratorijskih vrednosti kod pacijenata sa CAPS

Tokom kliničkih ispitivanja sa kanakinumabom kod pacijenata s CAPS, srednje vrednosti hemoglobina su povećane, a leukocita, neutrofila i trombocita su smanjene.

Povećanje transaminaza je retko zabeleženo kod pacijenata sa CAPS.

Asimptomatska i blaga povećanja koncentracije bilirubina u serumu su zabeležena kod pacijenata sa CAPS, lečenih kanakinumabom, bez istovremenog povećanja transaminaza.

U dugoročnim, otvorenim kliničkim ispitivanjima sa povećanjem doze, prijavljeni su događaji infekcija (gastroenteritis, infekcija respiratornog sistema, infekcija gornjeg dela respiratornog sistema), povraćanja i vrtoglavice sa većom učestalošću u grupi koja je primala dozu od 600 mg ili 8 mg/kg nego u grupama koje su primale druge doze.

Odstupanje od normalnih laboratorijskih vrednosti kod pacijenata sa TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Neutrofili

Iako su se smanjenja broja neutrofila \geq stepena 2 javila kod 6,5% pacijenata (često), a smanjenja stepena 1 kod 9,5% pacijenata, smanjenja su uglavnom prolazna pa infekcija povezana s neutropenijom nije utvrđena kao neželjena reakcija.

Trombociti

Iako su se smanjenja broja trombocita (\geq stepena 2) javila kod 0,6% pacijenata, krvarenje nije utvrđeno kao neželjena reakcija. Blaga i prolazna smanjenja broja trombocita stepena 1 su se javila kod 15,9% pacijenata bez bilo kakvih povezanih neželjenih događaja krvarenja.

Odstupanje od normalnih laboratorijskih vrednosti kod pacijenata sa SJIA

Hematologija

U celokupnom programu za SJIA, prolazna smanjenja broja leukocita (Lkc) $\leq 0,8 \times$ DGN su zabeležena kod 33 pacijenta (16,5%).

U celokupnom programu za SJIA, prolazna smanjenja apsolutnog broja neutrofila (ABN) na manje od $1 \times 10^9/L$ su zabeležena kod 12 pacijenata (6,0%).

U celokupnom programu za SJIA, prolazna smanjenja broja trombocita (< DGN) su zabeležena kod 19 pacijenata (9,5%).

ALT/AST

U celokupnom programu za SJIA, zabeleženi su visoke vrednosti ALT i/ili AST > 3 x gornja granica normale (GGN) kod 19 pacijenata (9,5%).

Odstupanje od normalnih laboratorijskih vrednosti kod pacijenata s artritisa izazvanim gihtom

Hematologija

Smanjenje broja leukocita (Lkc) $\leq 0,8$ x donje granice normale (DGN) je primećeno kod 6,7% pacijenata lečenih kanakinumabom u poređenju sa 1,4% lečenih triamcinolon acetomidom. Smanjenje apsolutnog broja neutrofila (ABN) na manje od $1 \times 10^9/L$ je zabeleženo kod 2% pacijenata u komparativnim ispitivanjima. Izolovani slučajevi broja ABN $< 0,5 \times 10^9/L$ su takođe su zabeleženi (videti odeljak 4.4).

Blaga (<DGN i $> 75 \times 10^9/L$) i prolazna smanjenja broja trombocita su zabeležena uz veću incidencu (12,7%) sa kanakinumabom u aktivno kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u poređenju sa komparatorom (7,7%) kod pacijenata s artritisa izazvanom gihtom.

Mokraćna kiselina

Povećanja koncentracije mokraćne kiseline (0,7 mg/dL nakon 12 nedelja i 0,5 mg/dL nakon 24 nedelja) su uočena nakon lečenja kanakinumabom u komparativnim ispitivanjima artritisa izazvanog gihtom. U drugom ispitivanju, sprovedenom na pacijentima koji su započinjali lečenje sa ULT, nisu zabeležena povećanja koncentracije mokraćne kiseline. Povećanja koncentracije mokraćne kiseline nisu bila zabeležena u kliničkim ispitivanjima u populacijama bez artritisa izazvanog gihtom (videti odeljak 5.1).

ALT/AST

Srednje povećanje vrednosti alanin transaminaze (ALT) od 3,0 U/L i medijana povećanja od 2,0 U/L kao i srednje povećanje aspartat transaminaze (AST) od 2,7 U/L i medijana povećanja od 2,0 U/L, od početka do kraja ispitivanja, zabeleženo je u grupama lečenim kanakinumabom u poređenju sa grupom (grupama) lečenom triamcinolon acetomidom, međutim, incidenca klinički značajnih promena (≥ 3 x gornja granica normale) je bila veća kod pacijenata lečenih triamcinolon acetomidom (2,5% i za AST i za ALT) u poređenju sa pacijentima na terapiji kanakinumabom (1,6% za ALT i 0,8% za AST).

Trigliceridi

U aktivno kontrolisanim ispitivanjima artritisa izazvanog gihtom, kod pacijenata na terapiji kanakinumabom, došlo je do srednjeg povećanja triglicerida od 33,5mg/dL, u poređenju sa skromnim smanjenjem od -3,1 mg/dL s triamcinolon acetomidom. Incidenca pacijenata s povišenjima triglicerida > 5 x gornja granica normale (GGN) je bila 2,4% s kanakinumabom i 0,7% s triamcinolon acetomidom. Nije poznat klinički značaj ovog opažanja.

Dugoročni podaci iz opservacionog ispitivanja

U dugoročnom registracionom ispitivanju ukupno 243 pacijenata sa CAPS (85 pedijatrijskih pacijenata uzrasta ≥ 2 do ≤ 17 godina i 158 odraslih pacijenata uzrasta ≥ 18 godina) je primalo kanakinumab u rutinskoj kliničkoj praksi (srednja vrednost vremena izloženosti kanakinumabu je bila 3,8 godina). Bezbednosni profil kanakinumaba uočen tokom dugoročnog lečenja u ovom režimu, bio je skladu sa profilom zabeleženim u intervencijskim ispitivanjima kod pacijenata sa CAPS.

Pedijatrijska populacija

U intervencionu ispitivanju je bilo uključeno 80 pedijatrijskih pacijenata sa CAPS koji su primali kanakinumab (uzrasta od 2 do 17 godina). Nije bilo klinički relevantnih razlika u profilu bezbednosti i podnošljivosti kanakinumaba kod pedijatrijskih bolesnika u poređenju s celokupnom populacijom pacijenata sa CAPS (koju čine odrasli i pedijatrijski pacijenti, N=211), što uključuje celokupnu učestalost i težinu infektivnih epizoda. Najčešće zabeležene infekcije su bile infekcije gornjeg dela respiratornog sistema.

Uz to, 6 pedijatrijskih pacijenata mlađih od 2 godine je procenjivano u malom otvorenom kliničkom ispitivanju. Bezbednosni profil kanakinumaba se pokazao kao sličan onome kod pacijenata uzrasta od 2 i više godina.

Bilo je 102 pacijenta obolelih od TRAPS, HIDS/MKD i FMF (uzrasta 2-17 godina) koji su primali kanakinumab u 16-nedeljnom ispitivanju. Nije bilo klinički značajnih razlika u profilu bezbednosti i podnošljivosti kanakinumaba kod pedijatrijskih pacijenata u poređenju s ukupnom populacijom.

Starija populacija

Nema značajne razlike u bezbednosnom profilu uočenom kod pacijenata starosti od ≥ 65 godina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeno iskustvo sa predoziranjem je ograničeno. U ranom stadijumu kliničkih ispitivanja, pacijenti i zdravi dobrovljci su primili doze od najviše 10 mg/kg, primenjene intravenski ili supkutano, bez znakova akutne toksičnosti.

U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje pacijenata zbog moguće pojave znakova ili simptoma neželjenih reakcija i blagovremeno započinjanje odgovarajućeg simptomatskog lečenja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori interleukina

ATC šifra: L04AC08

Mehanizam djelovanja

Kanakinumab je humano monoklonsko antitelo protiv humanog interleukina-1 beta (IL-1 beta) izotipa IgG1/ κ . Kanakinumab se sa visokim afinitetom specifično vezuje za humani IL-1 beta i neutrališe biološku aktivnost humanog IL-1 beta tako što blokira njegovu interakciju s receptorima IL-1, sprečavajući aktivaciju gena koju indukuje IL-1 beta i stvaranje medijatora zapaljenja.

Farmakodinamsko dejstvo

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

U kliničkim ispitivanjima pacijenti sa CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF koji imaju nekontrolisano prekomerno stvaranje IL-1 beta pokazuju brzi i održani odgovor na terapiju kanakinumabom, tj. povratak na

normalne vrednosti laboratorijskih parametara poput C-reaktivnog proteina (CRP) i serumskog amiloida A (SAA), visokog broja neutrofila i trombocita i leukocitoze.

Stillova bolest (SJIA i AOSD)

Stillova bolest kod odraslih i sistemski juvenilni idiopatski artritis su teške autoinflamatorne bolesti, koje stimuliše urođeni imunitet pomoću proinflamatornih citokina, od kojih je ključni IL-1-beta.

Uobičajene karakteristike SJIA i AOSD uključuju groznicu, osip, hepatosplenomegaliju, limfadenopatiju, poliserozitis i artritis. Lečenje kanakinumabom je rezultiralo brzim i održanim poboljšanjem artikularnih i sistemskih karakteristika SJIA uz značajno smanjenje broja zglobova sa inflamacijom, brzo povlačenje groznice (povišene telesne temperature) i smanjenje reaktanata akutne faze kod većine pacijenta (videti odeljak Klinička efikasnost i bezbednost).

Artritis izazvan gihtom

Napad artritisa izazvanog gihtom uzrokuju kristali urata (mononatrijum urat monohidrat) u zglobu i okolnom tkivu, što stimuliše rezidentne makrofage na stvaranje IL-1 beta preko „NALP3 inflamazom“ kompleksa. Aktivacija makrofaga i istovremeno prekomerno stvaranje IL-1 beta za posledicu imaju akutni bolni zapaljenski odgovor. Drugi aktivatori urođenog imunog sistema, kao što su endogeni agonisti receptora sličnih Tollu, mogu doprineti aktivaciji transkripcije IL-1 beta gena i započeti napad artritisa izazvanog gihtom. Nakon lečenja kanakinumabom markeri zapaljenja CRP ili SAA i znakovi akutnog zapaljenja (npr. bol, oticanje, crvenilo) se brzo povlače u zahvaćenom zglobu.

Klinička efikasnost i bezbednost

CAPS

Efikasnost i bezbednost kanakinumaba su dokazani kod ukupno 211 odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa različitim nivoima težine bolesti i različitim fenotipovima CAPS (uključujući FCAS/FCU, MWS i NOMID/CINCA). Samo pacijenti sa potvrđenim NLRP3 mutacijama su bili uključeni u pivotalnu studiju.

U ispitivanju faze I/II, lečenje kanakinumabom je imalo brz početak dejstva, uz nestanak ili klinički značajno poboljšanje simptoma u roku od jednog dana od primanja doze. Laboratorijski parametri poput CRP-a i SAA, visok broj neutrofila i trombocita, brzo su se normalizovali u roku od nekoliko dana od primanja injekcije kanakinumaba.

Pivotalna studija se sastojala od 48-dnevnog, trodelnog, multicentričnog ispitivanja, tj. 8-nedeljnog otvorenog perioda (I deo), 24-nedeljnog randomizovanog, dvostruko slepog, placebom kontrolisanog perioda obustave (II deo), nakon kojeg je usledilo 16-nedeljni otvoreni period (III deo). Cilj ispitivanja je bila procena efikasnosti, bezbednosti i podnošljivosti kanakinumaba (150 mg ili 2 mg/kg svakih 8 nedelja) kod pacijenata sa CAPS.

- I deo: Pun klinički odgovor i odgovor biomarkera na kanakinumab (definisano kao spoj ukupne procene autoinflamatorne i kožne bolesti lekara \leq minimalnog i vrednosti CRP ili SAA <10 mg/L) zabeležen je kod 97% pacijenata i pojavio se u roku od 7 dana od početka lečenja. Značajna poboljšanja su uočena u lekarskoj kliničkoj proceni aktivnosti autoinflamatorne bolesti: ukupna procena aktivnosti autoinflamatorne bolesti, procena kožne bolesti (urtikarijski kožni osip), artralgiya, mijalgija, glavobolja/migrena, konjunktivitis, umor/malaksalost, procena drugih povezanih simptoma i procena simptoma od strane pacijenta.
- II deo: U periodu obustave u pivot ispitivanju primarna parametar praćenja je bio definisan kao udeo pacijenata s relapsom/razbuktavanjem bolesti: nijedan (0%) od pacijenata randomizovanih na kanakinumab nije imao razbuktavanje bolesti u poređenju s 81% pacijenata randomiziranih na placebo.
- III deo: Pacijenti lečeni placebom u II delu koji su imali razbuktavanje bolesti i održali klinički i serološki odgovor nakon ulaska u otvoreni produžetak lečenja kanakinumabom.

Tabela 2 Tabelarni sažetak efikasnosti u ispitivanju faze III, pivotalni placebo kontrolisan period obustave (II deo)

Ispitivanje faze III, pivotalni placebo kontrolisan period obustave (II deo)			
	Kanakinumab	Placebo	p-vrednost
	N=15 n(%)	N=16 n(%)	
Primarni parametar praćenja (razbuktavanje bolesti)			
Udeo pacijenata s razbuktavanjem bolesti u II delu	0 (0%)	13 (81%)	<0,001
Markeri zapaljenja*			
C-reativni protein, mg/L	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	<0,001
Serumski amiloid A, mg/L	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* srednja (medijana) promena od početka II dela			

Sprovedena su dva otvorena, nekontrolisana, dugoročna ispitivanja faze III. Jedno je bilo ispitivanje bezbednosti, podnošljivosti i efikasnosti kanakinumaba kod pacijenata sa CAPS. Ukupno trajanje lečenja je bilo od 6 meseci do 2 godine. Drugo je bilo otvoreno ispitivanje sa kanakinumabom za ocenjivanje efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata japanske nacionalnosti sa CAPS tokom 24 nedelje, s fazom produžetka u trajanju do 48 nedelja. Primarni cilj je bio ocenjivanje udela pacijenata koji su bez relapsa nakon 24 nedelje, uključujući i pacijente kojima je doza povećana.

U objedinjenoj analizi efikasnosti ova dva ispitivanja, 65,6% pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni kanakinumabom postiglo je pun terapijski odgovor pri dozi od 150 mg ili 2 mg/kg, dok je 85,2% pacijenata postiglo pun terapijski odgovor pri bilo kojoj dozi. Od pacijenata lečenih dozom od 600 mg ili 8 mg/kg (ili čak i većom), 43,8% postiglo je pun terapijski odgovor. Manje pacijenata uzrasta od 2 do <4 godine je postiglo pun terapijski odgovor (57,1%) u poređenju sa starijim pedijatrijskim i odraslim pacijentima. Od pacijenata koji su postigli pun odgovor, 89,3% je održalo odgovor bez relapsa.

Iskustvo s pojedinačnim pacijentima koji su postigli pun odgovor nakon povećanja doze na 600 mg (8 mg/kg) svakih 8 nedelja upućuje na to da bi viša doza mogla biti korisna kod pacijenata koji ne postignu pun odgovor ili ne održavaju pun odgovor s preporučenim dozama (150 mg ili 2 mg/kg za pacijente ≥ 15 kg i ≤ 40 kg). Povećana doza primenjivala se češće kod pacijenata uzrasta od 2 do <4 godine i kod pacijenata sa simptomima NOMID/CINCA u poređenju sa FCAS ili MWS.

Sprovedeno je 6-godišnje opservaciono registraciono ispitivanje kako bi se dobili podaci o dugoročnoj bezbednosti i efikasnosti lečenja kanakinumabom pedijatrijskih i odraslih pacijenata sa CAPS u rutinskoj kliničkoj praksi. Ispitivanje je uključivalo 243 pacijenta sa CAPS (uključujući 85 pacijenata mlađih od 18 godina). Aktivnost bolesti je bila ocenjena kao odsutna ili blaga/umerena kod više od 90% pacijenata u svim ispitivanim vremenskim tačkama nakon početka ispitivanja i medijana seroloških inflamatornih markera (CRP i SAA) je bila normalna (<10 mg/L) u svim ispitivanim vremenskim tačkama nakon početka. Iako je oko 22% pacijenata koji su primali kanakinumab trebalo prilagođavanje doze, samo je mali procenat pacijenata (1,2%) prestao da uzima kanakinumab zbog izostanka terapijskog efekta.

Pedijatrijska populacija

Intervenciono ispitivanje CAPS sa kanakinumabom su uključivala ukupno 80 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 17 godina (oko polovina njih je bila lečena na osnovu mg/kg). Nije bilo klinički relevantnih razlika u profilima efikasnosti, bezbednosti i podnošljivosti kanakinumaba kod pedijatrijskih pacijenata u poređenju s celokupnom populacijom obolelih od CAPS. Većina pedijatrijskih pacijenata je postigla poboljšanje kliničkih simptoma i objektivnih markera inflamacije (npr. SAA i CRP).

Sprovedeno je 56-nedeljno, otvoreno ispitivanje kako bi se ocenila efikasnost, bezbednost i podnošljivost kanakinumaba kod pedijatrijskih pacijenata sa CAPS uzrasta od ≤ 4 godine. Bilo je ocenjeno sedamnaest pacijenata (uključujući 6 pacijenata mlađih od 2 godine) uz početne doze od 2-8 mg/kg zasnovano na

telesnoj masi. U ispitivanju je ocenjivan i efekat kanakinumaba na razvoj antitela na standardne dečije vakcine. Nisu uočene razlike u bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata mlađih od 2 godine u poređenju s pacijentima uzrasta od 2 i više godina. Kod svih pacijenata koji su primili nežive, standardne dečije vakcine (N=7) su se razvili zaštitni nivoi antitela.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Bezbednost i efikasnost kanakinumaba za lečenje TRAPS, HIDS/MKD i FMF dokazane su u jednom pivotalnom četvorodelnom studijom faze III (N2301) koje se sastojalo od tri zasebne kohorte prema bolesti.

- I deo: pacijenti u svakoj kohorti prema bolesti uzrasta od 2 i više godina ušli su u 12-nedeljni period skrininga tokom koga se kod njih ocenjivao nastup razbuktavanja bolesti.
- II deo: pacijenti su kod nastupa razbuktavanja bolesti bili randomizovani u 16-nedeljni dvostruko slepi, placebo kontrolisan period lečenja tokom koga su primali ili 150 mg kanakinumaba (2 mg/kg za pacijente telesne mase ≤ 40 kg) supkutano (s.c.) ili placebo svake 4 nedelje. Pacijenti uzrasta >28 dana, ali <2 godine su smeli da se uključe u ispitivanje direktno u otvorenu grupu u II delu kao nerandomizovani pacijenti (i bili su isključeni iz primarne analize efikasnosti).
- III deo: pacijenti koji su završili 16 nedelja lečenja i kategorisani su kao pacijenti s odgovorom, ponovo su randomizovani u 24-nedeljni, dvostruko slepi period obustave tokom koga su primali kanakinumab 150 mg (2 mg/kg za pacijente ≤ 40 kg) s.c. ili placebo svakih 8 nedelja.
- IV deo: svi pacijenti iz III dela lečeni kanakinumabom mogli su se uključiti u 72-nedeljno otvoreno produženje ispitivanja.

Ukupno je bilo uključeno 185 pacijenata uzrasta od 28 dana i starijih, a ukupno 181 pacijenat uzrasta od 2 i više godina je bio randomizovan u II deo ispitivanja.

Primarni parametar efikasnosti u randomizovanom periodu lečenja (II deo) bio je udeo pacijenata s odgovorom u svakoj kohorti kod kojih se povuklo razbuktavanje osnovne bolesti do 15. dana i kod kojih nije došlo do ponovnog razbuktavanja tokom ostatka 16-nedeljnog perioda lečenja (definisano kao pun terapijski odgovor). Povlačenje razbuktavanja osnovne bolesti je bilo definisano kao aktivnost bolesti prema opštoj proceni lekara (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) od < 2 („minimalna bolest ili bez bolesti“) i CRP unutar normalnog raspona (≤ 10 mg/L) ili smanjenje $\geq 70\%$ u odnosu na početnu vrednost. Novo razbuktavanje bilo je definisano kao PGA ≥ 2 („blaga, umerena ili teška bolest“) i CRP ≥ 30 mg/L. Sekundarni parametri praćenja, zasnovan na rezultatima iz 16. nedelje (kraj II dela), uključivali su udeo pacijenata koji su postigli PGA od < 2 , udeo pacijenata sa serološkom remisijom (definisano kao CRP ≤ 10 mg/L) i udeo pacijenata sa normalizovanim vrednostima SAA (definisano kao SAA ≤ 10 mg/L).

Kada se radi o primarnom parametru praćenja, kanakinumab je bio superioran u odnosu na placebo za sve tri kohorte prema bolesti. Kanakinumab je ujedno pokazao i superiornu efikasnost u odnosu na placebo za sekundarne parametre praćenja PGA < 2 i CRP ≤ 10 mg/L u sve tri kohorte. Veći udeo pacijenata je imao normalizovani SAA (≤ 10 mg/L) u 16. nedelji uz lečenje kanakinumabom u poređenju sa placebo u sve tri kohorte, uz statistički značajnu razliku zabeleženu kod pacijenata sa TRAPS (videti Tabelu 3 sa rezultatima ispitivanja u nastavku).

Tabela 3 Tabelarni sažetak efikasnosti u ispitivanju faze III, pivot, randomizovan, placebo kontrolisan period lečenja (II deo)

Ispitivanje faze III, pivot, randomizovan, placebo kontrolisan period lečenja (II deo)			
	Kanakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-vrednost
Primarni parametar praćenja (razbuktavanje bolesti) – Udeo pacijenata kod kojih se povuklo razbuktavanje osnovne bolesti do 15. dana i koji nisu imali novo razbuktavanje tokom ostatka 16-nedeljnog perioda lečenja			
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*
Sekundarni parametri praćenja (markeri bolesti i zapaljenja)			
Opšta procena lekara <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-reaktivni protein ≤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**
Serumski amiloid A ≤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=broj pacijenata sa odgovorom; N=broj pacijenata koje je bilo moguće oceniti			
* označava statističku značajnost (jednostrano) pri 0,025 na osnovu Fisherovog egzaktnog testa			
** označava statističku značajnost (jednostrano) pri 0,025 na osnovu modela logističke regresije s terapijskom grupom odnosno početnim PGA-om, CRP-om ili SAA-om, kao opisnim varijablama za svaku kohortu			

Postupno povećanje doze

U II delu ispitivanja, pacijenti lečeni kanakinumabom koji su imali perzistentnu aktivnost bolesti, primili su dodatnu dozu od 150 mg (ili 2 mg/kg za pacijente ≤ 40 kg) unutar prvog meseca. Ta dodatna doza se mogla dati već 7 dana nakon prve doze u lečenju. Svi pacijenti kojima je postupno povećana doza ostali su na povećanoj dozi od 300 mg (ili 4 mg/kg za pacijente ≤ 40 kg) svake 4 nedelje.

U eksploratornoj analizi primarnog parametra praćenja zapaženo je da je kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom nakon prve doze, postupno povećanje doze unutar prvog meseca do doze od 300 mg (ili 4 mg/kg) svake 4 nedelje dodatno poboljšalo kontrolu razbuktavanja, smanjilo aktivnost bolesti i normalizovalo vrednost CRP-a i SAA.

Pedijatrijski pacijenti:

Dva nerandomizovana pacijenta s HIDS/MKD-om uzrasta od >28 dana ali < 2 godine bila su uključena u ispitivanje i primala kanakinumab. Kod jednog pacijenta razbuktavanje osnovne bolesti se povuklo do 15. dana nakon jednokratne doze kanakinumaba od 2 mg/kg, ali je pacijent prekinuo lečenje nakon te prve doze zbog ozbiljnih neželjenih događaja (pancitopenija i insuficijencija jetre). Ovaj pacijent je kod uključivanja u ispitivanje u anamnezi imao imunu trombocitopenijku purpuru i aktivno medicinsko stanje poremećene jetrene funkcije. Drugi pacijent je primio početnu dozu kanakinumaba od 2 mg/kg i dodatnu dozu od 2 mg/kg u 3. nedelji, te mu je doza postepeno povećana u 5. nedelji da bi primao dozu od 4 mg/kg koja se primenjuje svake 4 nedelje do kraja II dela ispitivanja. Povlačenje razbuktavanja bolesti je postignuto do 5. nedelje i pacijent nije imao novo razbuktavanje bolesti na kraju II dela ispitivanja (16. nedelja).

Stilova bolest (SJIA i AOSD)

SJIA

Efikasnost kanakinumaba u lečenju aktivne SJIA je procenjena u dva ključna ispitivanja faze III (G2305 i G2301). Uključeni pacijenti su bili uzrasta od 2 do < 20 godine (srednja vrednost od 8,5 godina i srednje trajanje bolesti 3,5 godine na početku) te imali aktivnu bolest definisanu kao ≥ 2 zglobova s aktivnim artritisom, groznicom i povišenim CRP-om.

Ispitivanje G2305

Ispitivanje G2305 je bilo randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisano, 4-nedeljno ispitivanje kojim je ocenjivana kratkoročna efikasnost kanakinumaba kod 84 pacijenta randomiziranih na primanje jednokratne doze od 4 mg/kg (do 300 mg) kanakinumaba ili placeba. Primarni cilj je bio udeo pacijenata 15. dana koji su postigli poboljšanje od najmanje 30% u odgovoru prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) prilagođenom da uključuje izostanak groznice. Lečenje kanakinumabom je poboljšalo sve rezultate pedijatrijskog ACR odgovora u poređenju s placebom 15. i 29. dana (Tabela 4).

Tabela 4 Pedijatrijski ACR odgovor i status bolesti 15. i 29. dana

	15. dan		29. dan	
	Kanakinumab N=43	Placebo N=41	Kanakinumab 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%
Neaktivna bolest	33%	0%	30%	0%
Razlika između terapija za sve ACR odgovore je bila značajna ($p \leq 0,0001$)				

Rezultati za komponente prilagođenog pedijatrijskog ACR odgovora koje su uključivale sistemske i artrične komponente su bili u skladu s ukupnim rezultatima ACR odgovora. 15. dana, medijana promene od početne vrednosti u broju zglobova s aktivnim artritisom i ograničenim rasponom pokreta bio je -67% odnosno -73% za kanakinumab (N=43), u poređenju s medijanom promene od 0% odnosno 0% za placebo (N=41). Srednja promena u pacijentovim rezultatima za bol (vizelna analogna skala 0-100 mm) 15. dana bila je -50,0 mm za kanakinumab (N=43), u poređenju s +4,5 mm za placebo (N=25). Srednja promena u rezultatu za bol kod pacijenata lečenih kanakinumabom je bila dosledna 29. dana.

Ispitivanje G2301

Ispitivanje G2301 je bilo randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje sprečavanja naglih pogoršanja kanakinumabom s fazom obustave aktivne terapije. Ispitivanje se sastojalo od dva dela s dva nezavisna primarna parametra praćenja (uspešno smanjenje doze steroida i vreme do naglog pogoršanja bolesti). U prvi deo (otvoreni), je bilo uključeno 177 pacijenata koji su primali 4 mg/kg (do 300 mg) kanakinumaba primenjenog svake 4 nedelje u trajanju do 32 nedelje. Pacijenti u drugom delu (dvostruko slepom) su primali ili kanakinumab 4 mg/kg ili placebo svake 4 nedelje dok se nije dogodilo 37 događaja razbuktavanja bolesti.

Smanjivanje doze kortikosteroida:

Od ukupno 128 pacijenta koji su ušli u prvi deo uzimajući kortikosteroide, 92 je pokušalo da smanji dozu kortikosteroida. Pedeset sedam (62%) od 92 pacijenata koji su pokušali da smanje dozu uspešno je smanjilo svoju dozu kortikosteroida, a 42 (46%) je prestalo da uzima kortikosteroide.

Vreme do naglog pogoršanja bolesti:

Pacijenti koji su uzimali kanakinumab u drugom delu imali su za 64% smanjeni rizik od naglog pogoršanja bolesti u poređenju s placebo grupom (HA 0,36; 95% CI: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). Šezdeset tri od 100 pacijenata koji su se uključili u drugi deo, bez obzira na to da li im je bio dodeljen placebo ili kanakinumab, nije osetilo naglo pogoršanje bolesti tokom perioda posmatranja (najviše do 80 nedelja).

Ishodi povezani sa zdravljem i kvalitetom života u ispitivanjima G2305 i G2301

Lečenje kanakinumabom je rezultiralo klinički relevantnim poboljšanjima u telesnoj funkciji i kvalitetu života pacijenata. U ispitivanju G2305, poboljšanje na upitniku za procenu zdravstvenog stanja kod dece (engl. *Childhood Health Assessment Questionnaire*) izračunato metodom najmanjih kvadrata je bilo 0,69 za kanakinumab u odnosu na placebo, što predstavlja vrednost 3,6 puta veću od najmanje klinički važne razlike od 0,19 ($p=0,0002$). Medijana poboljšanja od početne vrednosti do kraja prvog dela ispitivanja G2301 je bio 0,88 (79%). Statistički značajna poboljšanja u rezultatima upitnika o zdravlju deteta PF50 (engl. *Child Health Questionnaire-PF50*) bila su zabeležena uz kanakinumab u odnosu na placebo u ispitivanju G2305 (telesna $p=0,0012$; psihosocijalna dobrobit $p=0,0017$).

Objedinjena analiza efikasnosti

Podaci o prvih 12 nedelja lečenja kanakinumabom iz ispitivanja G2305, G2301 i produžetka ispitivanja bili su objedinjeni da bi se ocenilo održavanje efikasnosti. Ti su podaci pokazali poboljšanja od početne vrednosti do 12. nedelje u prilagođenim pedijatrijskim ACR odgovorima i njegovim komponentama slična onima uočenim u placebo kontrolisanom ispitivanju (G2305). Nakon 12 nedelja, prilagođeni pedijatrijski odgovori ACR30, 50, 70, 90 i 100 su bili: 70%, 69%, 61%, 49% odnosno 30%, a 28% pacijenata je imalo neaktivnu bolest (N=178).

Iako ograničeni, dokazi iz kliničkih ispitivanja upućuju na to da bi pacijenti koji nemaju odgovor na tocilizumab ili anakinru mogli imati odgovor na kanakinumab.

Ispitivanje G2301E1

Efikasnost uočena u ispitivanjima G2305 i G2301 održala se u otvorenom dugoročnom produžetku ispitivanja G2301E1. Od 270 pacijenata sa SJIA u ispitivanju, 147 pacijenata je lečeno kanakinumabom u ispitivanjima G2305 ili G2301 (kohorta I), a 123 pacijenta nisu primala kanakinumab (kohorta II). Pacijenti u kohorti I su bili lečeni sa medijanom trajanja od 3,2 godine (do 5,2 godine), a pacijenti u kohorti II su bili lečeni sa medijanom trajanja od 1,8 godina (do 2,8 godina). U produžetku ispitivanja, svi pacijenti su primali 4 mg/kg kanakinumaba (do najviše 300 mg) svake 4 nedelje. U obe kohorte, pacijenti koji su imali dobro kontrolisani odgovor (retrospektivno definisan kao prilagođeni pedijatrijski ACR ≥ 90) i kod kojih nije bila potrebna istovremena primena kortikosteroida su smeli da smanje dozu kanakinumaba na 2 mg/kg svake 4 nedelje (62/270; 23%).

Ispitivanje G2306

Ispitivanje G2306 je bilo otvoreno ispitivanje za ocenjivanje održavanja odgovora na lečenje sa smanjenjem doze kanakinumaba (2 mg/kg svake 4 nedelje) ili produžavanjem intervala doziranja (4 mg/kg svakih 8 nedelja) kod pacijenata sa SJIA-om koji su primali kanakinumab 4 mg/kg svake 4 nedelje. Sedamdeset pet pacijenata uzrasta od 2 do 22 godine koji su održali status neaktivne bolesti najmanje 6 uzastopnih meseci (kliničku remisiju) s monoterapijom kanakinumabom, uključujući pacijente koji su uspeali da održe status neaktivne bolesti prekidom istovremenog korišćenja kortikosteroida i/ili metotreksata najmanje 4 nedelje, bili su randomizovani na primanje 2 mg/kg kanakinumaba svake 4 nedelje (N=38) ili 4 mg/kg kanakinumaba svakih 8 nedelja (N=37). Nakon 24 nedelja, 71% (27/38) pacijenata koji su primali smanjenu dozu (2 mg/kg svake 4 nedelje) i 84% (31/37) pacijenata koji su imali produženi interval doziranja (4 mg/kg svakih 8 nedelja) je uspelo da održi status neaktivne bolesti 6 meseci. Od pacijenata u kliničkoj remisiji koji su nastavili s dodatnim smanjenjem doze (1 mg/kg svake 4 nedelje) ili produženjem intervala doziranja (4 mg/kg svakih 12 nedelja), 93% (26/28), odnosno 91% (30/33) pacijenata je uspelo da održi status neaktivne bolesti tokom 6 meseci. Pacijenti koji su održali status neaktivne bolesti dodatnih 6 meseci u ovom najmanjem režimu doziranja su smeli da prekinu lečenje kanakinumabom. 33% (25/75) pacijenata randomizovanih na smanjenje doze ili produženje intervala doziranja uspeali su da prekinu lečenje kanakinumabom i održe status neaktivne bolesti tokom 6 meseci. Procenat neželjenih događaja u obe grupe lečenja je bila slična procentu kod pacijenata lečenih kanakinumabom u dozi od 4 mg/kg svake 4 nedelje.

AOSD

Efikasnost kanakinumaba 4 mg/kg (do najviše 300 mg) primenjenog svake 4 nedelje kod pacijenata sa AOSD-om u randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju na 36 pacijenata (od 22 do 70 godina) bila je uporediva s onom uočenom kod pacijenata sa SJIA. U ispitivanju GDE01T veći

procenat pacijenata (12/18; 66,7%) u grupi koja je primala kanakinumab nego u grupi koja je primala placebo (7/17; 41,2%) je pokazao poboljšanje u odnosu na početnu vrednost rezultata aktivnosti bolesti 28 za procenat sedimentacije eritrocita (engl. *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*, DAS28-ESR) od > 1,2 u 12. nedelji, što nije uspeo postići statistički značaj *odds ratio*, OR 2,86, terapijska razlika [%] 25,49 [95% CI: 9,43; 55,80]). Do 4. nedelje, 7 od 18 pacijenata (38,9%) lečenih kanakinumabom već je uspeo postići DAS28-ESR remisiju u odnosu na 2 od 17 pacijenta (11,8%) na placebo. Ovi podaci su u skladu s rezultatima objedinjene analize efikasnosti 418 bolesnika sa SJIA-om koja je pokazala da je efikasnost kanakinumaba u podgrupi pacijenata sa SJIA uzrasta od 16 do < 20 godina (n=34) bila u skladu s efikasnošću zabeleženom kod pacijenata mlađih od 16 godina (n=384).

Artritis izazvan gihtom

Efikasnost kanakinumaba za lečenje akutnih napada artritisa izazvanog gihtom je dokazana u dva multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, aktivno kontrolisana ispitivanja kod pacijenata s učestalim artritiskom izazvanim gihtom (≥ 3 napada u prethodnih 12 meseci) koji nisu mogli da koriste NSAIL ili kolhicin (zbog kontraindikacije, intolerancije ili nedostatka efikasnosti). Ispitivanja su trajala 12 nedelja, nakon čega je usledio dvostruko slepi produžetak od 12 nedelja. Ukupno 225 pacijenata je lečeno kanakinumabom u dozi od 150 mg primenjenim supkutano, a 229 pacijenata je lečeno triamcinolon acetomidom (TA) primenjenim intramuskularno 40 mg na početku ispitivanja, kao i nakon toga u slučaju novog napada. Srednja vrednost broja napada artritisa izazvanog gihtom u prethodnih 12 meseci bio je 6,5. Više od 85% pacijenata je imalo komorbiditete koji su uključivali hipertenziju (60%), šećernu bolest (15%), ishemijsku bolest srca (12%) i hroničnu bolest bubrega stadijuma ≥ 3 (25%). Približno jedna trećina uključenih pacijenata (76 [33,8%] u grupi koja je primala kanakinumab i 84 [36,7%] u grupi koja je primala triamcinolon acetomid) imala je dokumentovanu nemogućnost (zbog intolerancije, kontraindikacija ili nedostatka odgovora) primene NSAIL-a i kolhicina. Istovremeno lečenje lekovima za snižavanje urata (ULT) je bilo zabeleženo kod 42% pacijenata prilikom uključivanja u ispitivanje.

Dodatni primarni parametri praćenja su bili: (I) intenzitet bola artritisa izazvanog gihtom (vizuelna analogna skala, VAS) 72 sata nakon doze i (II) vreme do prvog novog napada artritisa izazvanog gihtom.

Za celokupnu ispitivanu populaciju intenzitet bola je bio statistički značajno niži za kanakinumab 150 mg u poređenju s triamcinolon acetomidom nakon 72 sata. Kanakinumab je takođe smanjio rizik od naknadnih napada (videti Tabelu 5).

Rezultati efikasnosti u podgrupi pacijenata koji nisu mogli da koriste NSAIL i kolhicin i koji su primali ULT, nisu imali odgovor uz ULT ili su imali kontraindikaciju na ULT (N=101) bili su u skladu s onima za celokupnu ispitivanu populaciju, uz statistički značajnu razliku u poređenju s triamcinolon acetomidom u intenzitetu bola nakon 72 sata (-10,2 mm, $p=0,0208$) i u smanjenju rizika od naknadnih napada (*hazard ratio* 0,39, $p=0,0047$ nakon 24 nedelje).

Rezultati efikasnosti za striktniju podgrupu ograničenu na aktuelne korisnike ULT-a (N=62) su prikazani u Tabeli 5. Lečenje kanakinumabom je indukovalo smanjenje bola i smanjilo rizik od naknadnih napada kod pacijenta koji koriste ULT i koji ne mogu koristiti ni NSAIL niti kolhicin, iako je uočena terapijska razlika u poređenju s triamcinolon acetomidom bila manje izražena nego u celokupnoj ispitivanoj populaciji.

Tabela 5 Efikasnost za celokupnu ispitivanu populaciju i u podgrupi pacijenata koji trenutno koriste ULT i koji ne mogu da koriste ni NSAIL niti kolhicin

Parametar praćenja efikasnosti	Celokupna ispitivana populacija; N=454	Ne mogu koristiti ni NSAIL ni kolhicin; na ULT-u N=62
Lečenje napada artritisa izazvanog gihtom mereno intenzitetom bola (VAS) nakon 72 h		
Srednja vrednost razlike procenjena metodom najmanjih kvadrata u odnosu na triamcinolon acetamid	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-vrednost, jednostrana	p<0,0001*	p=0,2798
Smanjenje rizika od naknadnih napada artritisa izazvanog gihtom mereno vremenom do prvog novog razbuktavanja bolesti (24 nedelja)		
<i>Hazard ratio</i> HR u odnosu na triamcinolon acetamid	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-vrednost, jednostrana	p<0,0001*	p=0,2337
* Označava značajnu p-vrednost $\leq 0,025$		

Rezultati bezbednosti pokazali su povećanu incidencu neželjenih događaja za kanakinumab u poređenju s triamcinolon acetamidom, pri čemu je 66% u odnosu na 53% pacijenata prijavilo bilo koji neželjeni događaj i 20% u odnosu na 10% pacijenata prijavilo neželjeni događaj infekcije tokom 24 nedelje.

Starija populacija

Profil efikasnosti, bezbednosti i podnošljivosti kanakinumaba kod starijih pacijenata starosti od ≥ 65 godina je bio uporediv s onim kod pacijenata starosti od <65 godina.

Pacijenti na terapiji za snižavanje urata (ULT)

U kliničkim ispitivanjima kanakinumab se bezbedno primenjivao uz ULT. U celokupnoj ispitivanoj populaciji pacijenti koji su primali ULT su imali manje izraženu terapijsku razliku kako u smanjenju bola tako i u smanjenju rizika od naknadnih napada artritisa u poređenju s pacijentima koji nisu primali ULT.

Imunogenost

Antitela na kanakinumab su uočena kod otprilike 1,5%, 3% i 2% pacijenata lečenih kanakinumabom zbog CAPS, SJIA kao i kod 2% pacijenata lečenih kanakinumabom zbog artritisa izazvanog gihtom. Nisu bila uočena neutrališuća antitela. Nije bila uočena nikakva prividna veza između razvoja antitela i kliničkog odgovora ili neželjenih događaja.

Nije bilo antitela na kanakinumab opaženih kod pacijenata sa TRAPS, HIDS/MKD i FMF lečenih dozama od 150 mg i 300 mg tokom 16 nedelja lečenja.

Pedijatrijska populacija

Nosilac dozvole za lek je dovršio četiri Plana pedijatrijskih ispitivanja za kanakinumab (za CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD odnosno TRAPS). Ovaj sažetak je ažuriran kako bi uključivao rezultate ispitivanja sa kanakinumabom u pedijatrijskoj populaciji.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja kanakinumaba u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa artritisom izazvanim gihtom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

CAPS

Resorpcija

Do maksimalne koncentracije kanakinumaba u serumu (C_{max}) je došlo približno 7 dana nakon jednokratne supkutane primene 150 mg kod odraslih pacijenata sa CAPS. Srednja vrednost poluživota bila je 26 dana. Srednje vrednosti za C_{max} i PIK_{inf} nakon jednokratne supkutane doze od 150 mg kod tipičnog odraslog pacijenta sa CAPS (70 kg) su bile 15,9 mikrograma/mL i 708 mikrograma*d/mL. Apsolutna bioraspoloživost supkutano primenjenog kanakinumaba se procenjivala na 66%. Parametri izloženosti (kao što su PIK i C_{max}) povećali su se proporcionalno dozi u rasponu doze od 0,30 do 10,0 mg/kg primenjenih kao intravenska infuzija ili od 150 do 600 mg kao supkutana injekcija. Predviđene vrednosti izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $PIK_{ss,8w}$) nakon supkutane primene 150 mg (odnosno 2 mg/kg) svakih 8 nedelja bile su nešto više u kategoriji telesne mase od 40-70 kg (6,6 mikrograma/mL, 24,3 mikrograma/mL, 767 mikrograma *d/mL) u poređenju sa kategorijama telesne mase od < 40 kg (4,0 mikrograma/mL, 19,9 mikrograma/mL, 566 mikrograma*d/mL) i > 70 kg (4,6 mikrograma/mL, 17,8 mikrograma /mL, 545 mikrograma*d/mL). Očekivani nivo akumulacije bio je 1,3 puta veći nakon 6 meseci supkutane primene 150 mg kanakinumaba svakih 8 nedelja.

Distribucija

Kanakinumab se vezuje za IL-1 beta u serumu. Volumen distribucije (V_{ss}) kanakinumaba je bio različit zavisno od telesne mase. Procenjeno je da iznosi 6,2 L kod pacijenata sa CAPS telesne mase od 70 kg.

Eliminacija

Prividni klirens (CL/F) kanakinumaba se povećava sa telesnom masom. Procenjeno je da iznosi 0,17 L/d kod pacijenata sa CAPS telesne mase od 70 kg te 0,11 L/d kod pacijenata sa SJIAa telesne mase od 33 kg. Nakon što se uzmu u obzir razlike u telesnoj masi, nisu bile uočene značajne razlike u farmakokinetičkim svojstvima kanakinumaba između pacijenata sa CAPS i onih sa SJIA.

Nije bilo naznaka ubrzanog klirensa ili vremenski-zavisne promene u farmakokinetičkim svojstvima kanakinumaba nakon ponovljene primene. Nisu bile uočene nikakve farmakokinetičke razlike povezane sa polom ili uzrastom nakon korekcije za telesnu masu.

TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Bioraspoloživost kod pacijenata s TRAPS, HIDS/MKD i FMF nije nezavisno utvrđena. Prividni klirens (CL/F) u populaciji s TRAPS, HIDS/MKD i FMF pri telesnoj masi od 55 kg (0,14 L/d) bio je uporediv s populacijom sa CAPS pri telesnoj masi od 70 kg (0,17 L/d). Prividni volumen distribucije (V/F) bio je 4,96 L pri telesnoj masi od 55 kg.

Nakon ponovljene supkutane primene 150 mg svake 4 nedelje, procenjeno je da minimalna koncentracija kanakinumaba u 16. nedelji (C_{min}) iznosi $15,4 \pm 6,6$ mikrograma/mL. Procenjeni PIK_{tau} u stanju dinamičke ravnoteže bio je $636,7 \pm 260,2$ mikrograma*d/mL.

Stilova bolest (SJIA i AOSD)

Bioraspoloživost kod pacijenata sa SJIA nije još nezavisno utvrđena. Prividni klirens po kg telesne mase (CL/F po kg) bio je uporediv između populacije sa SJIA i one sa CAPS (0,004 L/d po kg). Prividni volumen distribucije po kg (V/F po kg) bio je 0,14 L/kg. Retki farmakokinetički podaci kod pacijenata sa AOSD upućuju na to da je farmakokinetika kanakinumaba slična onoj kod pacijenata sa SJIA i u drugim populacijama pacijenata.

Nakon ponovljene primene 4 mg/kg svake 4 nedelje nivo akumulacije kanakinumaba je bio 1,6 puta veći kod pacijenata sa SJIA. Stanje dinamičke ravnoteže je bilo postignuto nakon 110 dana. Ukupne predviđene srednje vrednosti ($\pm SD$) za $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ i PIK_{ss4w} su bile $14,7 \pm 8,8$ mikrograma/mL, $36,5 \pm 14,9$ mikrograma/mL odnosno $696,1 \pm 326,5$ mikrograma*d/mL.

PIK_{ss} u svakoj uzrasnoj grupi je bio 692, 615, 707 odnosno 742 mikrograma*d/mL za uzrasne grupe 2-3, 4-5, 6-11, odnosno 12-19 godina. Kada se stratifikuje prema telesnoj masi, uočen je niži (30-40%) medijan izloženosti za C_{min,ss} (11,4 naspram 19 mikrograma/mL) i PIK_{ss} (594 naspram 880 mikrograma*d/mL) za nižu kategoriju telesne mase (≤ 40 kg) u poređenju s višom kategorijom telesne mase (> 40 kg).

Na osnovu analize populacijskog farmakokinetičkog modelovanja, farmakokinetika kanakinumaba kod mladih osoba sa SJIA starosti od 16 do 20 godina je bila slična onoj kod pacijenata mladih od 16 godina. Predviđeno izlaganje kanakinumabu u stanju dinamičke ravnoteže pri doziranju od 4 mg/kg (maksimum 300 mg) kod pacijenata starijih od 20 godina je bilo uporedivo sa onim kod pacijenata sa SJIA mladih od 20 godina.

Populacija sa artritismom izazvanim gihtom

Bioraspoloživost kod pacijenata sa artritismom izazvanim gihtom nije još nezavisno utvrđena. Prividni klirens po kg telesne mase (CL/F po kg) je bio uporediv između populacije sa artritismom izazvanim gihtom i populacije sa CAPS (0,004 L/d/kg). Srednja izloženost kod tipičnog pacijenta sa artritismom izazvanim gihtom (93 kg) nakon jednokratne supkutane doze od 150 mg (C_{max}: 10,8 mikrograma/ml i PIK_{inf}: 495 mikrograma*d/mL) je bila niža nego kod tipičnog pacijenta sa CAPS telesne mase od 70 kg (15,9 mikrograma/mL i 708 mikrograma*d/mL). To je u skladu sa povećanjem CL/F uočenom s povećanjem telesne mase.

Očekivani nivo akumulacije je bio 1,1 puta veći nakon supkutane primene 150 mg kanakinumaba svakih 12 nedelja.

Pedijatrijska populacija

Maksimalne koncentracije kanakinumaba su se javile između 2 do 7 dana (T_{max}) nakon jednokratne supkutane primene kanakinumaba 150 mg ili 2 mg/kg kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 4 godine i više. Poluvreme života je bilo 22,9 do 25,7 dana, što je slično farmakokinetičkim svojstvima uočenim kod odraslih osoba. Na osnovu analize populacionog farmakokinetičkog modelovanja, farmakokinetika kanakinumaba kod dece uzrasta od 2 do < 4 godine bila je slična onoj kod pacijenata uzrasta od 4 i više godina. Procenjeno je da se brzina supkutane apsorpcije smanjuje sa starenjem, a čini se da je najbrža kod najmlađih pacijenata. U skladu sa tim, T_{max} je bilo kraće (3,6 dana) kod mladih pacijenata sa SJIA (2-3 godine) u poređenju sa starijim pacijentima sa SJIA-om (12-19 godina; T_{max} 6 dana). Nije bilo uticaja na bioraspoloživost (PIK_{ss}).

Dodatna farmakokinetička analiza je pokazala da je farmakokinetika kanakinumaba u 6 pedijatrijskih pacijenata sa CAPS mladih od 2 godine bila slična farmakokinetici kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2-4 godine. Na osnovu analize populacionog farmakokinetičkog modelovanja, očekivana izloženost nakon doze od 2 mg/kg je bila uporediva po pedijatrijskim grupama sa CAPS, bila je otprilike 40% niža kod pedijatrijskih pacijenata vrlo niske telesne mase (npr. 10 kg) u odnosu na odrasle pacijente (doza od 150 mg). To je ujednačeno sa opažanjima više izloženosti u grupama sa većom telesnom masom kod pacijenata sa CAPS.

Kod TRAPS, HIDS/MKD i FMF, parametri izloženosti (najniže koncentracije) su bili uporedivi među starosnim grupama od 2 do <20 godina starosti nakon supkutane primene kanakinumaba od 2 mg/kg svake 4 nedelje.

Farmakokinetička svojstva su slična u pedijatrijskim populacijama sa CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA.

Starija populacija

Nisu uočene promene u farmakokinetičkim parametrima na osnovu klirensa ili volumena distribucije između starijih pacijenata i odraslih pacijenata starosti <65 godina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja ukrštene reaktivnosti, toksičnosti ponovljenih doza, imunotoksičnosti, ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti

Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenosti sa kanakinumabom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol;
Histidin;
Histidin-hidrochlorid, monohidrat;
Polisorbat 80;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lek se ne sme primenjivati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Sa mikrobiološkog gledišta, lek se mora primeniti odmah nakon prvog otvaranja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica (staklo tipa I) s čepom (laminirana hlorobutilna guma) i *flip-off* poklopcem (aluminijum) u kojoj se nalazi rastvor za injekciju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Ilaris 150 mg/mL rastvor za injekciju dostupan je u bočici za jednokratnu upotrebu namenjen individualnoj upotrebi.

Uputstvo za primenu

Pustite da se bočica zagreje do sobne temperature pre primene injekcije. Rastvor treba da bude bez vidljivih čestica i bistar do opalescentan. Rastvor treba da bude bezbojan ili da ima blago smeđkasto-žutu nijansu. Koristeći iglu od 18 G ili 21 G x 50 mm (ili sličnu, u zavisnosti od toga šta je dostupno na tržištu) i špric od 1 mL, pažljivo izvucite potrebnu zapreminu u zavisnosti od doze koja se primenjuje. Nakon što izvučete potrebnu zapreminu, vratite poklopac i uklonite iglu za izvlačenje sa šprica i pričvrstite iglu od

27 G x 13 mm (ili sličnu, u zavisnosti od toga šta je dostupno na tržištu) da biste odmah supkutano ubrizgali rastvor.

Odlaganje

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Noví Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02557-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.09.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2022.