

1. IME ZDRAVILA

Ilaris 150 mg/ml raztopina za injiciranje

Ilaris 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ilaris 150 mg/ml raztopina za injiciranje v viali

Ena viala vsebuje 150 mg kanakinumaba v 1 ml.

Ilaris 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg kanakinumaba v 1 ml.

Kanakinumab je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz celic mišjega mieloma Sp2/0 s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

Raztopina za injiciranje vsebuje 0,4 mg/ml polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (injekcijski peresnik SensoReady).

Raztopina je bistra do opalescentna in brezbarvna do rahlo rjavorumene barve s pH približno 6,5 in osmolalnostjo od 350 do 450 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Periodični vročinski sindromi

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje naslednjih avtoinflamatornih periodičnih vročinskih sindromov pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več:

S kriopirinom povezani periodični sindromi

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov (CASP - cryopyrin-associated periodic syndromes), kar vključuje naslednje sindrome:

- Muckle-Wellsov sindrom (MWS),
- multisistemsko vnetno bolezen z začetkom pri novorojenčku (NOMID - neonatal-onset multisystem inflammatory disease) / kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom pri dojenčku (CINCA - chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome),
- hude oblike familiarnega avtoinflamatornega sindroma zaradi mraza (FCAS - familial cold autoinflammatory syndrome) / familiarne urtikarije na mraz (FCU - familial cold urticaria). Pri tej obliki znaki in simptomi presegajo tiste pri urtikariji, ki jo povzroča izpostavljenost mrazu.

Periodični sindrom povezan z receptorjem za tumor nekrotizirajoči factor (TNF) (TRAPS - tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome)

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje periodičnega sindroma, ki je povezan z receptorjem za TNF (TRAPS).

Sindrom hiperglobulinemije D (HIDS - hyperimmunoglobulin D syndrome)/pomanjkanje mevalonat kinaze (MKD-mevalonate kinase deficiency)

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje sindroma hiperglobulinemije D (HIDS)/pomanjkanja mevalonat kinaze (MKD).

Družinska mediteranska vročica (FMF - familial Mediterranean fever)

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje družinske mediteranske vročice (FMF). Priporočeno je, da zdravilo Ilaris dajete v kombinaciji s kolhicinom, če je to za bolnika ustrezno.

Zdravilo Ilaris je indicirano tudi za zdravljenje naslednjih dveh bolezni:

Stillova bolezen

Zdravilo Ilaris je indicirano za zdravljenje aktivne Stillove bolezni, ki vključuje Stillovo bolezen z začetkom v odrasli dobi (AOSD - adult-onset Still's disease) in sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis), pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več in pri katerih ni prišlo do zadostnega odziva na predhodno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) in sistemskimi kortikosteroidi. Zdravilo Ilaris je mogoče dajati samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom.

Urični artritis

Zdravilo Ilaris je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih bolnikov s pogostimi napadi uričnega artritisa (z najmanj 3 napadi v predhodnih 12 mesecih), pri katerih je uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in kolhicina kontraindicirana, jih bolnik ne prenaša ali ne povzročajo zadostnega odziva, in pri katerih ponavljajoči se ciklusi zdravljenja s kortikosteroidi niso primerni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri sindromih CAPS, TRAPS, HIDS/MKD in FMF ter Stillovi bolezni mora zdravljenje uvesti in nadzirati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z odkrivanjem in zdravljenjem omenjenih indikacij.

Pri uričnem artritisu mora imeti zdravnik izkušnje z uporabo bioloških zdravil, zdravilo Ilaris pa mora bolniku aplicirati usposobljen zdravstveni delavec.

Odmerjanje

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS): odrasli, mladostniki in otroci, stari 2 leti ali več
Priporočeni začetni odmerki kanakinumaba za bolnike s CAPS so:

Odrasli, mladostniki in otroci, ki so stari ≥ 4 leta:

- 150 mg za bolnike s telesno maso > 40 kg
- 2 mg/kg za bolnike s telesno maso ≥ 15 kg in ≤ 40 kg
- 4 mg/kg za bolnike s telesno maso $\geq 7,5$ kg in < 15 kg

Otroci, ki so stari od 2 do < 4 leta:

- 4 mg/kg za bolnike s telesno maso $\geq 7,5$ kg

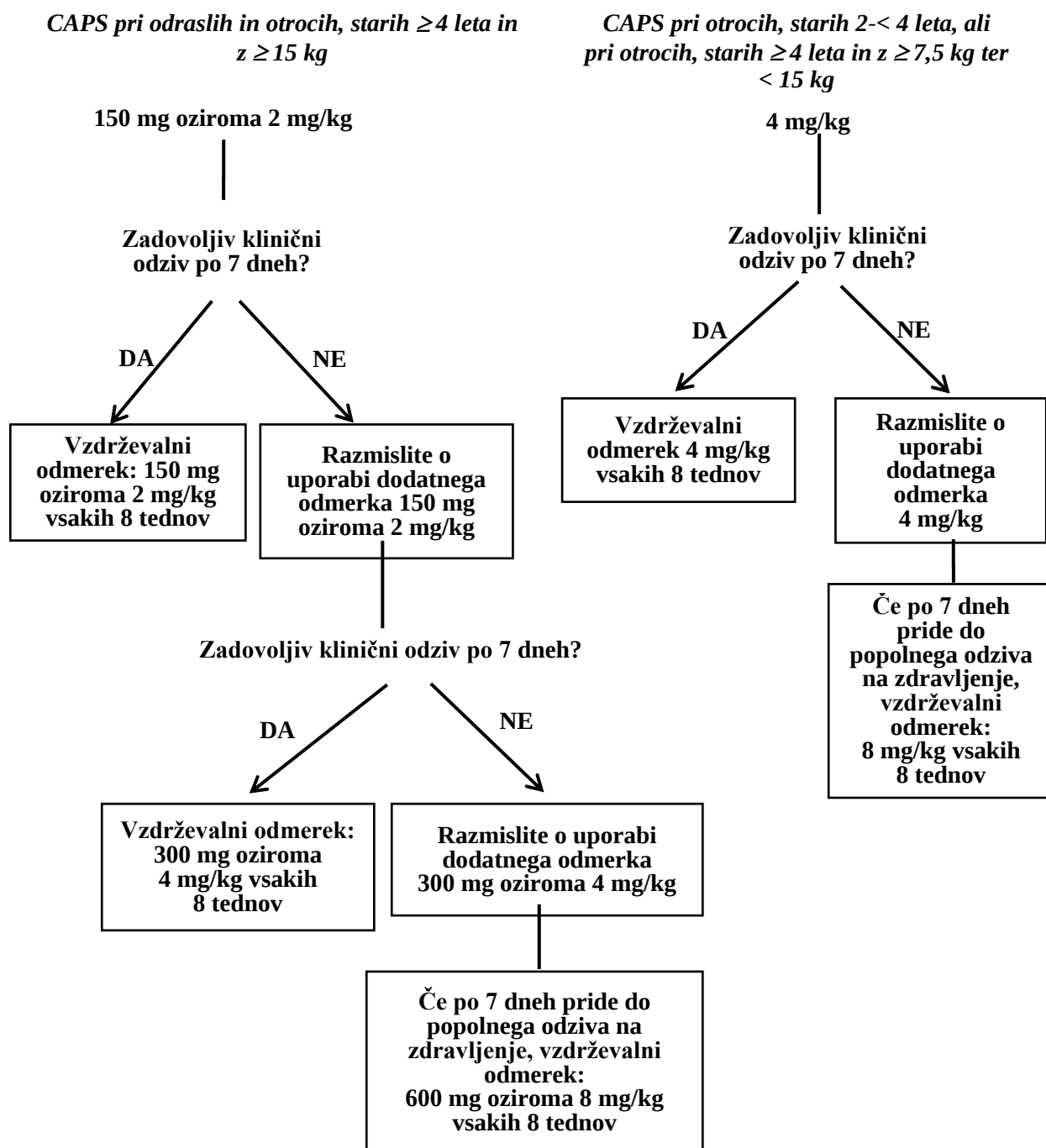
Bolniki vsakih osem tednov prejmejo en odmerek s subkutano injekcijo.

Če pri bolnikih z začetnim odmerkom 150 mg ali 2 mg/kg 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva (do izginotja izpuščaja in drugih generaliziranih simptomov vnetja), je mogoče razmisliti o uporabi drugega odmerka 150 mg oziroma 2 mg/kg kanakinumaba. Če po

drugem odmerku zdravila pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba vzdrževati intenzivnejši režim odmerjanja s 300 mg oziroma 4 mg/kg vsakih 8 tednov. Če ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva 7 dni po tem zvišanju odmerka, je mogoče razmisliti o uporabi tretjega odmerka 300 mg oziroma 4 mg/kg kanakinumaba. Če po tem odmerku zdravila pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba na podlagi individualne klinične presoje razmisliti o vzdrževanju intenzivnejšega režima odmerjanja s 600 mg oziroma 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Če pri bolnikih z začetnim odmerkom 4 mg/kg 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva, je mogoče razmisliti o uporabi drugega odmerka 4 mg/kg kanakinumaba. Če po drugem odmerku zdravila pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba na podlagi individualne klinične presoje razmisliti o vzdrževanju intenzivnejšega režima odmerjanja z 8 mg/kg vsakih 8 tednov.

Kliničnih izkušenj z odmerjanjem v intervalih, ki so krajši od 4 tednov, in z uporabo odmerkov nad 600 mg oziroma 8 mg/kg je malo.



Sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF: odrasli, mladostniki in otroci, stari 2 leti ali več

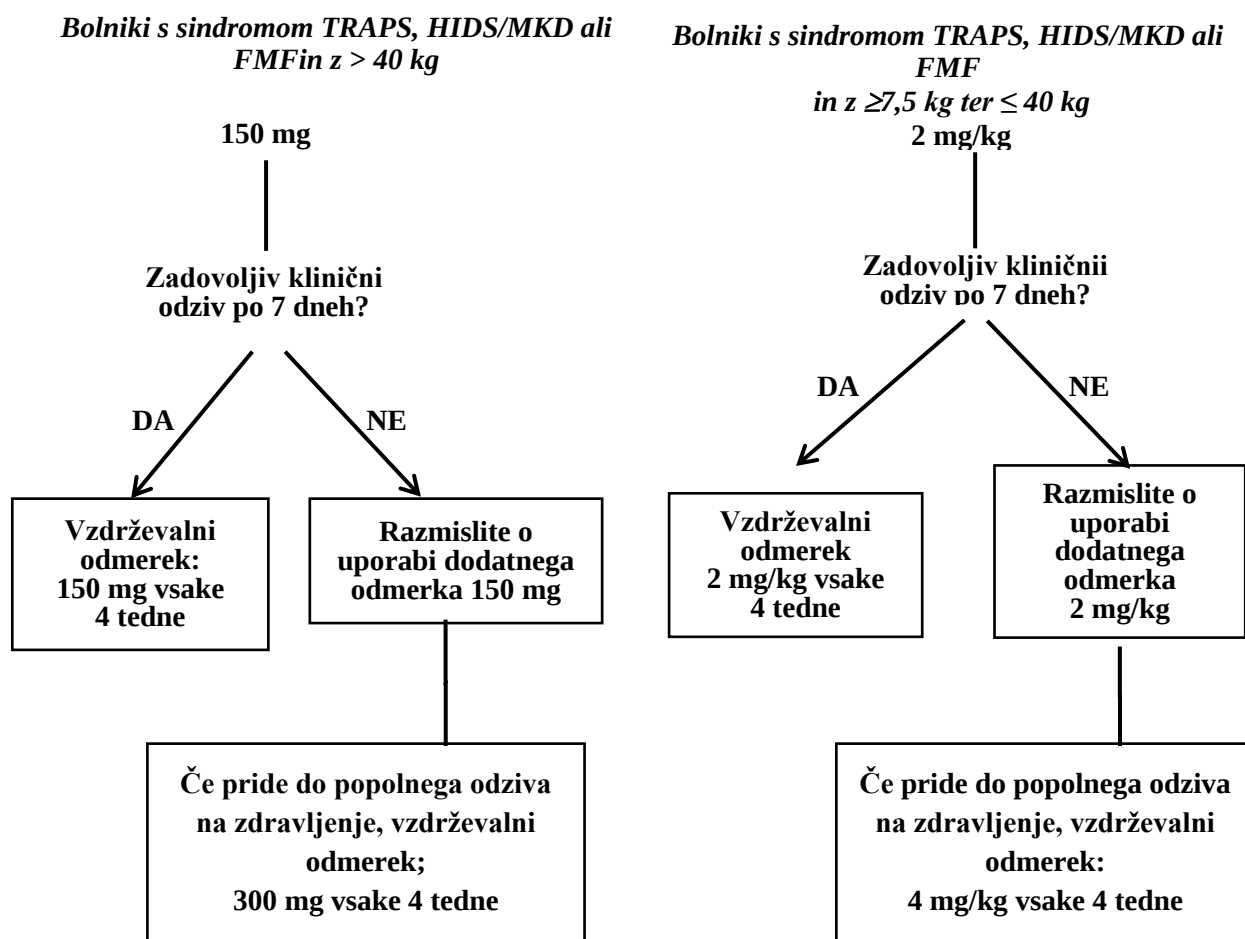
Priporočeni začetni odmerek kanakinumaba za bolnike, ki imajo sindrome TRAPS, HIDS/MKD ali FMF je:

- 150 mg za bolnike s telesno maso > 40 kg
- 2 mg/kg za bolnike s telesno maso $\geq 7,5$ kg in ≤ 40 kg

Bolniki vsake štiri tedne prejmejo en odmerek s subkutano injekcijo.

Če pri bolnikih 7 dni po začetku zdravljenja ne pride do zadovoljivega kliničnega odziva, razmislite o uporabi drugega odmerka 150 mg oziroma 2 mg/kg kanakinumaba. Če po tem pride do popolnega odziva na zdravljenje, je treba vzdrževati intenzivnejši režim odmerjanja s 300 mg (oziroma 4 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) vsake 4 tedne.

Pri bolnikih, pri katerih ne pride do kliničnega izboljšanja, je priporočeno, da lečeči zdravnik pretehta smiselnost nadaljnega zdravljenja s kanakinumabom.



Stillova bolezen (SIJA in AOSD)

Priporočeni odmerek kanakinumaba za bolnike s Stillovo boleznijo s telesno maso $\geq 7,5$ kg je 4 mg/kg (do največ 300 mg), ki jih bolnik dobi vsake štiri tedne s subkutano injekcijo. Pri bolnikih, pri katerih ne pride do kliničnega izboljšanja, je priporočeno, da lečeči zdravnik pretehta smiselnost nadaljnega zdravljenja s kanakinumabom.

Urični artritis

Bolniku je treba uvesti ali prilagoditi zdravljenje hiperurikemije z zdravili za zmanjševanje količine urata. Kanakinumab je treba uporabljati le po potrebi za zdravljenje napadov uričnega artritisa.

Priporočeni odmerek kanakinumaba za odrasle bolnike z určnim artritisom je 150 mg, ki ga prejmejo subkutano kot enkratni odmerek v času napada. Za doseganje največjega učinka je priporočeno, da bolnik prejme kanakinumab čimprej po začetku napada určnega artritisa.

Priporočeno je, da bolniki, ki se ne odzovejo na začetno zdravljenje, kanakinumaba ne prejmejo ponovno. Bolniki, ki se odzovejo in potrebujejo ponovno zdravljenje, lahko prejmejo naslednji odmerek kanakinumaba šele po preteku najmanj 12 tednov (glejte poglavje 5.2).

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščene injekcije pri bolnikih s CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF ali Stillovo boleznijo (AOSD ali SJIA) je injekcijo treba dati čimprej, ne da bi čakali na naslednji načrtovani odmerek. Naslednje odmerke je treba dajati v priporočenih intervalih.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ter FMF

Varnost in učinkovitost kanakinumaba pri bolnikih, ki imajo CAPS ali katerega od sindromov TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in so stari manj kot 2 leti, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Sistemiški juvenilni idiopatski artritis (SJIA)

Varnost in učinkovitost kanakinumaba pri bolnikih, ki imajo SJIA in so stari manj kot 2 leti, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Urični artritis

Kanakinumab ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo určnega artritisa.

Starejši

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Okvara jeter

Uporabe kanakinumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno, vendar je na voljo le malo kliničnih izkušenj z uporabo zdravila pri takih bolnikih.

Kartica za bolnika

Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Ilaris, morajo biti seznanjeni s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila in bolnike/skrbnike obvestiti o Kartici bolnika, v kateri je pojasnjeno, kaj storiti v primeru pojava kakršnega koli simptoma okužbe ali sindroma aktivacije makrofagov (angleško *macrophage activation syndrome*, s kratico MAS) ali v primeru cepljenj pred zdravljenjem. Zdravnik bo vsakemu bolniku/skrbniku izročil Kartico za bolnika.

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Za injiciranje so primerna naslednja mesta: zgornji del stegna, trebuh, nadlaket ali zadnjica. Priporočeno je, da vsakokrat, ko injicirate zdravilo, izberete drugo mesto injiciranja, s čimer lahko preprečite bolečino. Izogibati se je treba predelom, kjer je koža poškodovana oziroma kjer je na koži modrica ali izpuščaj. Izogibati se je treba injiciranju zdravila v brazgotino, ker bi lahko prišlo do prenizke koncentracije kanakinumaba v telesu.

Viala

Posamezna viala je namenjena za enkratno uporabo pri posameznem bolniku za odmerjanje enega odmerka.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF in Stillova bolezen (AOSD in SJIA)

Bolniki ali njihovi skrbniki smejo sami injicirati kanakinumab, če so se naučili pravilne tehnike injiciranja in če zdravnik presodi, da je to za njih primerno, in kasneje na ustrezen način preveri, če tako zdravljenje pri bolnikih pravilno poteka (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede apliciranja zdravila glejte poglavje 6.6.

Napolnjen injekcijski peresnik

Injekcijskega peresnika se ne sme stresati.

Posamezen napolnjen injekcijski peresnik je namenjen za enkratno uporabo pri posameznem bolniku za odmerjanje enega odmerka.

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF in Stillova bolezen (AOSD in SJIA)

Odrasli bolniki, mladostniki, stari 12 let ali več in s telesno maso nad 40 kg, ali njihovi skrbniki smejo sami injicirati kanakinumab, če so se naučili pravilne tehnike injiciranja in če zdravnik presodi, da je to za njih primerno, in kasneje na ustrezen način preveri, če tako zdravljenje pri bolnikih pravilno poteka. Mladostniki bodo morda pri samoinjiciranju potrebovali nadzor odraslega skrbnika (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Kanakinumab je povezan s povečano pojavnostjo resnih okužb. Bolnike je treba med zdravljenjem s kanakinumabom in po njem skrbno spremljati glede znakov in simptomov okužb (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti previdni, kadar dajejo kanakinumab bolnikom z okužbo, z anamnezo ponavljajočih se okužb ali z boleznijo, zaradi katere so bolniki nagnjeni k okužbam.

Zdravljenje bolnikov s sindromi CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in bolnikov s Stillovo boleznijo (SJIA in AOSD)

Bolnik v času aktivne okužbe, zaradi katere potrebuje zdravniško pomoč, ne sme začeti oziroma nadaljevati z zdravljenjem s kanakinumabom.

Zdravljenje uričnega artritisa

V času aktivne okužbe bolnik ne sme prejemati kanakinumaba.

Sočasna uporaba kanakinumaba in zaviralcev tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF – tumor necrosis factor) ni priporočljiva, ker lahko poveča tveganje za resne okužbe (glejte poglavje 4.5).

V času zdravljenja s kanakinumabom so poročali o posameznih primerih neobičajnih ali oportunističnih okužb (kar vključuje aspergilozo, atipične okužbe z mikobakterijami, herpes zoster). Vzročne povezave med temi dogodki in kanakinumabom ne moremo izključiti.

Presejanje za tuberkulozo

Pri približno 12 % bolnikov, ki imajo katerega od s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov in so jim v kliničnih preskušanjih izvedli kožni test s PPD (s prečiščenim proteinskim derivatom), je pri kontrolnem testiranju v času zdravljenja s kanakinumabom prišlo do pozitivnih rezultatov, ne da bi imeli bolniki klinične znake latentne ali aktivne tuberkuloze.

Ni znano, ali uporaba zaviralcev interlevkina-1 (zaviralcev IL-1), kot je kanakinumab, povečuje tveganje za reaktivacijo tuberkuloze. Pred začetkom zdravljenja je treba vse bolnike pregledati glede prisotnosti tako aktivne kot latentne oblike tuberkuloze. Zlasti pri odraslih bolnikih je priporočeno, da tak pregled vključuje podrobno zdravstveno anamnezo. Pri vseh bolnikih je priporočeno izvesti ustrezne presejalne teste (na primer tuberkulinski kožni test, gama interferonske teste ali rentgensko slikanje pljuč; v skladu z lokalnimi priporočili). Bolnike je treba med zdravljenjem s kanakinumabom in po njem natančno spremljati glede znakov in simptomov tuberkuloze. Vsem bolnikom je treba naročiti, naj obiščejo zdravnika, če v času zdravljenja s kanakinumabom opazijo znake ali simptome, ki bi kazali na tuberkulozo (na primer trdovraten kašelj, zmanjševanje telesne mase, subfebrilne temperature). Če pri bolniku pride do konverzije iz negativnega v pozitiven rezultat testa s PPD, velja zlasti pri bolnikih s povečanim tveganjem razmisliti o presejalnem pregledu glede okužbe z bacilom tuberkuloze.

Nevtropenija in levkopenija

Nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$) in levkopenijo so pogosto opazili pri uporabi zdravil, ki zavirajo IL-1, med katere sodi tudi kanakinumab. Pri bolnikih z nevtropenijo ali levkopenijo se zdravljenja s kanakinumabom ne sme uvesti. Določanje števila levkocitov vključno s številom nevtrofilcev je priporočeno pred začetkom zdravljenja in nato spet 1 do 2 meseca po začetku zdravljenja. V primeru kroničnega ali večkratnega zdravljenja je priporočeno določati število levkocitov v rednih presledkih med zdravljenjem. Če pride do nevtropenije ali levkopenije, je treba pri bolniku skrbno spremljati število levkocitov in razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Maligne bolezni

Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, so poročali o malignih zapletih. Obseg tveganja za razvoj malignih bolezni pri zdravljenju z antagonistom interlevkina 1 (IL-1) ni znan.

Preobčutljivostne reakcije

Pri zdravljenju s kanakinumabom so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Večinoma je šlo za blago izražene primere. V času kliničnega razvoja kanakinumaba pri več kot 2600 bolnikih niso poročali o primerih anafilaktoidnih ali anafilaktičnih reakcij, ki bi jih lahko pripisali zdravljenju s kanakinumabom. Kljub temu pa tveganja za hude preobčutljivostne reakcije ni mogoče izključiti, saj pri proteinih, ki so primerni za injiciranje, te niso redek pojav (glejte poglavje 4.3).

Jetrna funkcija

V kliničnih preskušanjih so poročali o prehodnih in asimptomatskih zvišanih koncentracij aminotransferaz ali bilirubina v serumu (glejte poglavje 4.8).

Cepjenja

O tveganju za sekundarni prenos okužbe z živim (atenuiranim) cepivom pri bolnikih, ki prejema kanakinumab, ni razpoložljivih podatkov, zato v času zdravljenja s kanakinumabom bolniki ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, razen če koristi nedvomno presegajo tveganje (glejte poglavje 4.5).

Priporočeno je, da odrasli in pediatrični bolniki že pred začetkom zdravljenja s kanakinumabom opravijo vsa cepjenja, ki jih potrebujejo, tudi cepljenje proti pnevmokoku in cepljenje z inaktiviranim virusom gripe (glejte poglavje 4.5).

Mutacija gena NLRP3 pri bolnikih s CAPS

Kliničnih izkušenj pri bolnikih s CAPS brez potrjene mutacije gena NLRP3 je malo.

Sindrom aktivacije makrofagov pri bolnikih s Stillovo boleznijo (SIJA in AOSD)

Sindrom aktivacije makrofagov (MAS - macrophage activation syndrome) je znana, življenjsko nevarna motnja, do katere lahko pride pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi, zlasti s Stillovo boleznijo. Če pride do razvoja sindroma aktivacije makrofagov ali je postavljen sum nanj, je treba čimprej začeti s preiskavami in zdravljenjem. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome okužbe ali poslabšanja Stillove bolezni, saj so to znani sprožilci sindroma aktivacije makrofagov. Po izkušnjah iz kliničnih študij ne kaže, da bi kanakinumab povečal pogostnost sindroma aktivacije makrofagov pri bolnikih s Stillovo boleznijo, vendar dokončnega zaključka ni mogoče podati.

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ilaris, so redko poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), zlasti pri bolnikih s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA). Bolniki z DRESS morda potrebujejo hospitalizacijo, saj je to stanje lahko usodno. Kadar so prisotni znaki in simptomi DRESS ter če ni mogoče ugotoviti druge etiologije, se zdravilo Ilaris ne sme ponovno uporabiti in razmisliti je treba o drugi vrsti zdravljenja.

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,4 mg polisorbata 80 v 1 ml raztopine za injiciranje. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Bolniku/skrbniku je treba naročiti, naj pove zdravniku, če ima kakršno koli poznano alergijo ali jo ima njegov otrok.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja kanakinumaba in drugih zdravil niso raziskovali s formalnimi študijami.

Uporaba drugega zaviralca IL-1 v kombinaciji z zaviralci TNF je bila povezana s povečano incidenco resnih okužb. Uporaba kanakinumaba z zaviralci TNF ni priporočena, saj bi lahko povečala tveganje za resne okužbe.

Citokini, ki spodbujajo kronično vnetje, na primer interleukin-1 beta (IL-1 beta), lahko zavirajo izražanje jetrnih encimov s CYP450. Tako lahko pri uvedbi zdravljenja z močnim zaviralcem citokinov, kot je kanakinumab, pride do ponovno povečanega izražanja CYP450. To je klinično pomembno pri substratih CYP450 z ozkim terapevtskim oknom, katerih odmerjanje je treba prilagajati posameznemu bolniku. Pri bolnikih, ki se zdravijo s to vrsto zdravil, je priporočeno ob začetku zdravljenja s kanakinumabom spremljati terapevtski učinek ali koncentracijo učinkovine in, če je treba, posameznemu bolniku ustrezno prilagoditi odmerek zdravila.

O vplivu na cepljenje z živimi cepivi ali na sekundarni prenos okužb z živimi cepivi pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, ni podatkov. Iz tega razloga v času zdravljenja s kanakinumabom bolniki ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, razen če koristi nedvomno odtehtajo tveganja. Če je cepljenje z živim cepivom indicirano po začetku zdravljenja s kanakinumabom, je priporočeno s cepljenjem počakati vsaj 3 mesece po zadnji injekciji kanakinumaba in zdravljenje s kanakinumabom nadaljevati šele 3 mesece po cepljenju (glejte poglavje 4.4).

Rezultati študije pri zdravih odraslih so pokazali, da enkratni odmerek kanakinumaba 300 mg ni vplival na indukcijo in trajnost protitelesnih odzivov po cepljenju s cepivom proti gripi oziroma s cepivom proti meningokoku, ki vsebuje glikozilirane proteine.

Rezultati 56-tedenske odprte študije pri bolnikih s CAPS, ki so bili stari 4 leta ali manj, so pokazali, da se je pri vseh bolnikih, ki so bili cepljeni z neživimi cepivi po standardnem programu cepljenja v otroški dobi, razvila zaščitna raven protiteles.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Priporočeno je, da ženske med zdravljenjem s kanakinumabom in do 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi kanakinumaba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Tveganje za plod/mater ni znano. Ženske, ki so noseče ali želijo zanositi, je zato priporočeno zdraviti šele po temeljitem razmisleku o razmerju med tveganji in koristmi.

Rezultati študij na živalih kažejo, da kanakinumab prehaja preko placente in pri plodu doseže merljivo koncentracijo. Pri ljudeh o tem ni na voljo nobenih podatkov, vendar je mogoče pričakovati, da kanakinumab pri ljudeh prehaja preko placente, saj je imunoglobulin razreda G. Klinični pomen tega dejstva ni znan, vendar novorojenčkom, ki so bili *in utero* izpostavljeni kanakinumabu, ni priporočeno dajati živih cepiv 16 tednov po tem, ko je mati prejela zadnji odmerek kanakinumaba pred porodom. Priporočeno je, da ženske, ki v času nosečnosti prejemajo kanakinumab, o tem obvestijo otrokovega zdravnika, preden novorojenček prejme katerokoli cepivo.

Dojenje

Ni znano, ali se kanakinumab izloča v materino mleko. Zato je priporočeno, da se odločitev za dojenje v času zdravljenja s kanakinumabom sprejme šele po temeljitem razmisleku o razmerju med tveganji in koristmi.

Študije na živalih so pokazale, da glodalsko protitelo proti glodalskemu IL-1 beta ni imelo neželenih učinkov na razvoj dojenih mišjih mladičev in da je to protitelo prehajalo k mladičem (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Formalnih študij možnega vpliva kanakinumaba na plodnost pri ljudeh niso izvajali. Kanakinumab pri marmozetkah (*C. jacchus*) ni vplival na parametre moške plodnosti. Glodalsko protitelo proti glodalskemu IL-1 beta ni škodljivo vplivalo na plodnost niti pri mišjih samcih niti pri samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ilaris ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravljenje ze zdravilom Ilaris lahko povzroča omotičnost/vrtoglavico ali splošno oslabeledost (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih med zdravljenjem z zdravilom Ilaris prihaja do tovrstnih simptomov, morajo počakati, da ti popolnoma izzvenijo, preden začnejo opravljati naloge, ki zahtevajo presojo ali motorične sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najbolj pogosti neželeni učinki so bile okužbe zlasti zgornjih dihal. Pri dologotrajnejšem zdravljenju niso opazili bistvenih razlik glede vrste in pogostnosti neželenih učinkov.

Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, so poročali o oportunističnih okužbah (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po kategorijah pogostnosti, pri čemer so najbolj pogosti navedeni najprej. Skupine pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Tabelarni pregled neželenih učinkov

Organski sistem po klasifikaciji MedDRA	Indikacije: sindromi CAPS, TRAPS, HIDS/MKD in FMF, SJIA, urični artritis
Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužbe dihal (kar vključuje pljučnico, bronhitis, gripo, virusno okužbo, sinusitis, rinitis, faringitis, tonzilitis, nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal) okužba ušesa flegmona gastroenteritis okužba sečil
pogosti	vulvovaginalna kandidoza
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost/vrtoglavica
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	bolečine v zgornjem delu trebuha ¹
občasni	gastro-ezofagealna refluksna bolezen ²
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	artralgija ¹
pogosti	mišično-skeletne bolečine ¹ bolečine v hrbtu ²
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost/astenija ²
Preiskave	
zelo pogosti	znižana vrednost ledvičnega očistka kreatinina ^{1,3} proteinurija ^{1,4} levkopenija ^{1,5}
pogosti	nevtropenija ⁵
občasni	znižano število trombocitov ⁵
¹ pri SJIA ² pri uričnem artritisu ³ glede na ocenjen očistek kreatinina, večinoma so bile vrednosti zvišane le prehodno ⁴ večina izvidov je pomenila prehodno prisotnost beljakovin v urinu v sledih oziroma do vrednosti 1+ na testnem lističu ⁵ za več podatkov glejte spodaj	

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Analiza združenih podatkov bolnikov s SJIA in podatki bolnikov z AOSD

V kliničnih študijah je prejelo kanakinumab skupno 445 bolnikov, ki so imeli SJIA in so bili stari od 2 do < 20 let, kar vključuje 321 bolnikov, starih od 2 do < 12 let, 88 bolnikov, starih od 12 do < 16 let, in 36 bolnikov, starih od 16 do < 20 let. Analiza združenih podatkov za oceno varnosti vseh bolnikov s SJIA je pokazala, da je bil v podskupini mladih odraslih bolnikov s SJIA, ki so bili stari od 16 do ≤20 let varnostni profil kanakinumaba podoben kot pri tistih bolnikih s SJIA, ki so bili stari manj kot 16 let. Varnostni profil kanakinumaba pri bolnikih z AOSD v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (GDE01T) s 36 odraslimi bolniki (stari od 22 do 70 let) je bil podoben kot pri bolnikih s SJIA.

Opis izbranih neželenih učinkov

Dolgoročni podatki in patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih s CAPS

V kliničnih preskušanjih s kanakinumabom pri bolnikih s CAPS so se njihove vrednosti hemoglobina zvišale, vrednosti levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov pa znižale.

Pri bolnikih s CAPS so redko opazili zvišanje koncentracij aminotransferaz.

Pri bolnikih s CAPS, ki so prejeli kanakinumab, so opazili asimptomatsko blago zvišanje koncentracije bilirubina v serumu brez sočasnega zvišanja koncentracij aminotransferaz.

V dolgoročnih odprtih študijah s stopnjevanjem odmerkov so o dogodkih, ki so obsegali okužbe (gastroenteritis, okužbe dihal, okužbe zgornjih dihal), bruhanje in omotičnost, poročali pogosteje v skupinah bolnikov, ki so prejeli odmerke 600 mg oziroma 8 mg/kg, kot v skupinah z drugimi odmerki.

Patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih s sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF

Nevtrofilci

Do znižanja števila nevtrofilcev stopnje ≥ 2 je prišlo pri 6,5 % bolnikov (pogosto), do znižanja stopnje 1 pa pri 9,5 % bolnikov, vendar so bila ta znižanja večinoma prehodna, med neželenimi učinki pa niso opazili z nevtropenijo povezanih okužb.

Trombociti

Do znižanja števila trombocitov stopnje ≥ 2 je prišlo pri 0,6 % bolnikov, vendar med neželenimi učinki niso opazili krvavitev. Pri 15,9 % bolnikov je prišlo do blagega in prehodnega znižanja števila trombocitov stopnje 1 brez neželenih krvavitev, ki bi bile povezane s tem.

Patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih s SJIA

Hematološki izvidi

V celotnem programu študij SJIA so o prehodno znižanem številu levkocitov na $\leq 0,8$ -kratnik spodnje meje normalnih vrednosti poročali pri 33 bolnikih (16,5 %).

V celotnem programu študij SJIA so o prehodnem znižanju absolutnega števila nevtrofilcev na manj kot $1 \times 10^9/l$ poročali pri 12 bolnikih (6,0 %).

V celotnem programu študij SJIA so prehodno znižanje koncentracije trombocitov (pod spodnjo mejo normalnih vrednosti) opazili pri 19 bolnikih (9,5 %).

Alanin-aminotransferaza (ALT)/aspartat-aminotransferaza (AST)

V celotnem programu študij SJIA so o zvišanih vrednostih ALT in/ali AST na > 3 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti poročali pri 19 bolnikih (9,5 %).

Patološki laboratorijski izvidi pri bolnikih z určnim artritisom

Hematološki izvidi

O znižanem številu levkocitov (vrednostih, ki so bile enake ali nižje kot 0,8-kratnik spodnje meje normalnih vrednosti) so poročali pri 6,7 % bolnikov, ki so prejeli kanakinumab, v primerjavi z 1,4 % bolnikov, ki so prejeli triamcinolon acetamid. V primerjalnih preskušanjih so poročali o znižanju absolutnega števila nevtrofilcev na manj kot $1 \times 10^9/l$ pri 2 % bolnikov. Opažali so tudi posamezne primere absolutnega števila nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.4).

V aktivno kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih z určnim artritisom so blaga (pod spodnjo mejo normalnih vrednosti in pod $> 75 \times 10^9/l$) in prehodna znižanja števila trombocitov opažali z večjo pogostnostjo (12,7 %) pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, kot pri tistih, ki so prejeli primerjalno zdravilo (7,7 %).

Sečna kislina

V primerjalnih preskušanjih pri bolnikih z určnim artritisom so po zdravljenju s kanakinumabom opažali zvišanje koncentracije sečne kisline (za 0,7 mg/dl po 12 tednih in za 0,5 mg/dl po 24 tednih). V drugi študiji pri bolnikih, ki so začeli zdravljenje z zdravili, ki znižujejo količino urata, niso opažali zvišanja koncentracije sečne kisline. Zvišanja koncentracije sečne kisline niso opažali v kliničnih preskušanjih pri populacijah brez určnega artritisa (glejte poglavje 5.1).

Vrednosti ALT/AST

V skupinah bolnikov, ki so prejeli kanakinumab, so ob koncu študije zabeležili zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) povprečno za 3,0 U/l oziroma mediano za 2,0 U/l in aspartat-aminotransferaze (AST) povprečno za 2,7 U/l oziroma mediano za 2,0 U/l od izhodiščnih vrednosti v primerjavi z eno ali več skupinami bolnikov, ki so prejeli triamcinolon acetamid. Pri tem pa je bila pogostnost klinično pomembnih sprememb (na vrednost, ki je bila enaka ali višja od 3-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti) večja pri bolnikih, ki so prejeli triamcinolon acetamid (2,5 % tako za AST kot za ALT), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kanakinumab (1,6% za ALT in 0,8 % za AST).

Trigliceridi

V aktivno kontroliranih preskušanjih pri bolnikih z určnim artritisom je pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, prišlo do povprečnega zvišanja vrednosti trigliceridov za 33,5 mg/dl v primerjavi z zmernim znižanjem za -3,1 mg/dl pri bolnikih, ki so prejeli triamcinolon acetamid. Pri bolnikih s kanakinumabom je bila pogostnost zvišanja na več kot 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti 2,4 %, pri bolnikih s triamcinolon acetamidom pa 0,7 %. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Dolgoročni podatki iz opazovalne študije

V dolgoročni registrski študiji so v okviru rutinske klinične prakse s kanakinumabom zdravili skupno 243 bolnikov s CAPS (85 pediatričnih bolnikov v starosti od ≥ 2 do ≤ 17 let in 158 odraslih bolnikov, starih ≥ 18 let) s povprečno 3,8 let izpostavljenosti kanakinumabu. Varnostni profil kanakinumaba, ki so ga opažali pri dolgotrajnem zdravljenju v navedenih pogojih, se je ujemal z opažanji v intervencijskih študijah pri bolnikih s CAPS.

Pediatrična populacija

V intervencijskih študijah je kanakinumab prejelo 80 pediatričnih bolnikov s CAPS (starih 2-17 let). Klinično pomembnih razlik glede varnostnih lastnosti in učinkovitosti kanakinumaba pri pediatrični populaciji v primerjavi s celotno populacijo bolnikov s CAPS (ki jo sestavljajo odrasli in pediatrični bolniki, N=211) ni bilo, kar velja tudi za pogostnost vseh okužb in njihovo resnost. Od okužb so najbolj pogosto poročali o okužbah zgornjih dihal.

Poleg tega so v majhni odprti klinični študiji ocenjevali tudi uporabo pri 6 pediatričnih bolnikih, ki so bili stari manj kot 2 leti. Pokazalo se je, da so bile varnostne lastnosti kanakinumaba podobne kot pri bolnikih, ki so stari 2 leti ali več.

V 16-tedenski študiji sta kanakinumab prejela 102 bolnika s sindromom TRAPS, HIDS/MKD ali FMF (stara 2-17 let). V celoti niso opazili klinično pomembnih razlik glede varnostnih lastnosti in prenosljivosti kanakinumaba pri pediatričnih bolnikih v primerjavi s celotno populacijo.

Populacija starejših

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso opazili bistvene razlike v varnostnem profilu zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o izkušnjah s prevelikim odmerjanjem so omejeni. V zgodnjih kliničnih preskušanjih so bolniki in zdravi prostovoljci intravensko ali subkutano prejeli odmerke do 10 mg/kg brez znakov akutne toksičnosti.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika opazovati glede morebitnih znakov in simptomov neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC08

Mehanizem delovanja

Kanakinumab je humano monoklonsko protitelo proti humanemu interlevkinu-1 beta (IL-1 beta) izotipa IgG1/κ. Kanakinumab se z veliko afiniteto specifično veže na humani interlevkin-1 beta in onemogoča njegovo biološko delovanje tako, da zavira njegovo interakcijo z receptorji za IL-1, s tem pa prepreči z IL-1 beta sproženo aktivacijo genov in tvorbo vnetnih mediatorjev.

Farmakodinamični učinki

Sindromi CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ter FMF

V kliničnih študijah je pri bolnikih, ki so imeli katerega od sindromov CAPS, TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in nenadzorovano prekomerno tvorbo IL-1 beta, prišlo do hitrega in dolgotrajnega odziva na zdravljenje s kanakinumabom, kar pomeni, da so se pri njih laboratorijski parametri, kot so koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP), serumskega amiloida A (SAA) in zvišano število nevtrofilcev ter trombocitov in levkocitoza hitro vrnili na normalne vrednosti.

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Stillova bolezen z začetkom v odrasli dobi in sistemski juvenilni idiopatski artritis sta hudi avtoimnetni bolezni, pri katerih ima poglavitno vlogo prirojena imunost, in sicer provnetni citokini, med katerimi je najbolj pomemben IL-1-beta.

Med pogostimi znaki sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa in Stillove bolezni z začetkom v odrasli dobi so zvišana telesna temperatura, izpuščaj, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, poliserozitis in artritis. Zdravljenje s kanakinumabom je omogočilo hitro in trajno izboljšanje tako sklepnih kot sistemskih znakov SJIA, in sicer se je pri večini bolnikov bistveno zmanjšalo število vnetih sklepov, prišlo je do hitrega znižanja zvišane telesne temperature in znižanja vrednosti beljakovin akutne faze (glejte Klinična učinkovitost in varnost).

Urični artritis

Napad uričnega artritisa sprožijo uratni kristali (natrijev urat monohidrat) v sklepih in okolnem tkivu, ki aktivirajo tamkajšnje makrofage, da začno s pomočjo kompleksa "inflammasom NALP3" izdelovati IL-1 beta. Aktivacija makrofagov in spremljajoče prekomerno nastajanje IL-1 beta povzročita boleč akutni vnetni odziv. V transkripcijsko aktivacijo gena za IL-1 beta, ki sproži napad uričnega artritisa, so lahko vpleteni tudi drugi aktivatorji prirojenega imunskega sistema, kot so endogeni agonisti "toll-like" receptorjev. Po zdravljenju s kanakinumabom so se vrednosti označevalcev vnetja C-reaktivnega proteina (CRP) oziroma serumskega amiloida (SAA) v kratkem času znižale, znaki akutnega vnetja (na primer bolečina, oteklina in rdečina) v prizadetih sklepih pa so se hitro umirili.

Klinična učinkovitost in varnost

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS)

Varnost in učinkovitost kanakinumaba so dokazali pri skupno 211 odraslih in pediatričnih bolnikih z različnimi stopnjami izraženosti in z različnimi fenotipskimi oblikami bolezni s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov (CAPS), vključno s sindromi FCAS/FCU, MWS in NOMID/CINCA. V ključno študijo so bili vključeni samo bolniki s potrjeno mutacijo NLRP3.

V študiji faze I/II je zdravljenje s kanakinumabom začelo hitro delovati, tako da so simptomi izzveneli ali se klinično pomembno izboljšali v enem dnevu po odmerjanju. Laboratorijski parametri, kot so visoke koncentracije CRP, SAA, nevtrofilcev in trombocitov, so se hitro normalizirale v nekaj dneh po injekciji kanakinumaba.

Ena ključnih študij je bila multicentrična in je obsegala 48-tedensko zdravljenje v treh različnih obdobjih: 8-tedensko odprto zdravljenje (1. obdobje), 24-tedensko randomizirano dvojno slepo, s placebom kontrolirano obdobje opuščanja zdravila (2. obdobje), temu pa je sledilo 16-tedensko odprto zdravljenje (3. obdobje). Namen študije je bil oceniti učinkovitost, varnost in prenašanje kanakinumaba (150 mg oziroma 2 mg/kg vsakih 8 tednov) pri bolnikih s CAPS.

- 1. obdobje: Popoln klinični odziv na kanakinumab in odziv z biološkimi označevalci (opredeljen kot malo aktivna ali neaktivna tako avtoimunska kot kožna bolezen glede na zdravnikovo celotno oceno hkrati s koncentracijami CRP ali SAA, nižjimi od 10 mg/liter) so opazili pri 97 % bolnikov, do takega odziva pa je prišlo v 7 dneh od začetka zdravljenja. Pomembno izboljšanje so opazili pri zdravnikovi klinični oceni aktivnosti avtoimunske bolezni: pri celotni oceni aktivnosti avtoimunske bolezni, pri oceni kožne bolezni (urtikarijski izpuščaj), artralgijske, mialgijske, glavobola/migrene, konjunktivitisa, utrujenosti/splošnega slabega počutja, pri oceni drugih povezanih simptomov in pri bolnikovi oceni simptomov.
- 2. obdobje: V obdobju opuščanja zdravila te ključne študije je bil primarni cilj opazovanja opredeljen kot delež bolnikov s ponovitvijo/zagonom bolezni: do ponovnega zagona ni prišlo pri nobenem (0 %) od bolnikov, ki so bili randomizirani na uporabo kanakinumaba, v primerjavi z 81 % bolnikov, ki so bili randomizirani na uporabo placeba.

- 3. obdobje: Pri bolnikih, ki so v 2. obdobju prejeli placebo in pri katerih je prišlo do zagona bolezni, je po vključitvi v podaljšanje z odprtim zdravljenjem s kanakinumabom ponovno prišlo do kliničnega in serološkega odziva, ki se je tudi ohranil.

Preglednica 2 Tabelaričen povzetek učinkovitosti v preskušanjih faze III: v obdobju s placebom kontroliranega opuščanja zdravila (v 2. obdobju)

Preskušanja faze III: obdobje s placebom kontroliranega opuščanja zdravila (2. obdobje)			
	kanakinumab N=15 n (%)	placebo N=16 n (%)	vrednost p
primarni cilj opazovanja (zagon bolezni)			
delež bolnikov z zagonom bolezni v 2. obdobju	0 (0 %)	13 (81 %)	< 0,001
vnetni označevalci*			
C-reaktivni 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
* povprečje (mediana) spremembe od začetka 2. obdobja			

Izvedli so dve odprti nekontrolirani dolgoročni študiji faze III. V prvi od obeh so proučevali varnost, prenašanje in učinkovitost kanakinumaba pri bolnikih s CAPS. V celoti je zdravljenje trajalo od 6 mesecev do 2 let. Druga študija je bila odprta, v njej pa so ocenjevali učinkovitost in varnost uporabe kanakinumaba pri japonskih bolnikih s CAPS najprej 24 tednov, nato pa še v podaljšanju študije do skupaj 48 tednov. Primarni cilj študije je bil oceniti delež bolnikov, pri katerih v 24 tednih ni prišlo do ponovitve bolezni, pri čemer so upoštevali tudi tiste bolnike, ki so jim odmerke zvišali.

Rezultati analize podatkov o učinkovitosti iz obeh navedenih študij, kažejo, da je pri odmerjanju 150 mg oziroma 2 mg/kg prišlo do popolnega odziva pri 65,6 % bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni s kanakinumabom, pri kateremkoli odmerku pa je do popolnega odziva prišlo pri 85,2 % bolnikov. Med bolniki, ki so prejeli 600 mg ali 8 mg/kg (ali celo več), je do popolnega odziva prišlo pri 43,8 %. Med bolniki, ki so bili stari od 2 do < 4 leta, je do popolnega odziva prišlo pri manjšem deležu bolnikov (57,1 %) kot med starejšimi pediatričnimi in odraslimi bolniki. Med bolniki, pri katerih je prišlo do popolnega odziva, jih je 89,3 % ohranilo odziv brez ponovitve bolezni.

Izkušnje pri posameznih bolnikih, pri katerih je prišlo do popolnega odziva po zvišanju odmerka na 600 mg (8 mg/kg) vsakih 8 tednov, kažejo, da višji odmerki lahko koristijo bolnikom, pri katerih pri uporabi priporočenih odmerkov (150 mg oziroma 2 mg/kg za bolnike s telesno maso ≥ 15 kg in ≤ 40 kg) ni prišlo do popolnega odziva ali pa se ta ni ohranil. Odmerke so pogosteje zvišali bolnikom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta, in bolnikom s sindromom NOMID/CINCA v primerjavi z bolniki, ki so imeli sindrom FCAS ali MWS.

Za pridobitev podatkov o dolgoročni varnosti in učinkovitosti zdravljenja s kanakinumabom pri pediatričnih in odraslih bolnikih s CAPS v okviru rutinske klinične prakse so izvedli 6-letno opazovalno registrsko študijo. Študija je zajemala 243 bolnikov s CAPS (vključno s 85 bolniki, ki so bili stari manj kot 18 let). Pri več kot 90 % bolnikov so v študiji, pri vseh časovnih točkah opazovanja po izhodiščnem, ocenili aktivnost bolezni kot odsotno ali blago/zmerno, mediane vrednosti seroloških označevalcev vnetja (CRP in SAA) pa so bile normalne (< 10 mg/liter) pri vseh časovnih točkah opazovanja po izhodiščnem. Čeprav je med bolniki, ki so prejeli kanakinumab, potrebovalo prilagajanje odmerjanja približno 22 % bolnikov, je le majhen odstotek bolnikov (1,2 %) prekinil zdravljenje s kanakinumabom zaradi nezadostnega terapevtskega učinka.

Pediatrična populacija

Intervencijska preskušanja zdravljenja periodičnih sindromov, povezanih s kriopirinom (CAPS), s kanakinumabom so vključevala skupno 80 pediatričnih bolnikov v starosti od 2 do 17 let (približno polovica teh bolnikov je prejela odmerke zdravila na osnovi mg/kg telesne mase). Skupno ni bilo klinično pomembnih razlik glede učinkovitosti, varnosti in prenašanja kanakinumaba pri pediatričnih

bolnikih v primerjavi s celotno populacijo bolnikov s CAPS. Pri večini pediatričnih bolnikov je prišlo do izboljšanja kliničnih simptomov in vrednosti objektivnih označevalcev vnetja (na primer SAA in CRP).

Za oceno učinkovitosti, varnosti in prenašanja kanakinumaba pri pediatričnih bolnikih s CAPS, ki so stari 4 leta ali manj, so izvedli 56-tedensko odprto študijo. Uporabo zdravila z začetnim odmerjanjem od 2 do 8 mg/kg glede na telesno maso so ocenjevali pri sedemnajstih bolnikih (med katerimi je bilo 6 bolnikov starih manj kot 2 leti). V študiji so ocenjevali tudi vpliv kanakinumaba na razvoj protiteles po cepljenju v okviru standardnega programa cepljenja v otroški dobi. Pri tem niso opazili nobenih razlik glede varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 2 leti; v primerjavi z bolniki, ki so bili stari 2 leti ali več. Pri vseh bolnikih, ki so prejeli neživa cepiva po standardnem programu cepljenja v otroški dobi (N=7), se je razvila zaščitna raven protiteles.

Sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF

Učinkovitost in varnost kanakinumaba pri zdravljenju sindromov TRAPS, HIDS/MKD in FMF so dokazovali v eni sami ključni študiji faze III (študiji N2301), ki je bila razdeljena na 4 obdobja in je vključevala tri ločene kohorte glede na vrsto bolezni:

- 1. obdobje: bolniki, ki so bili stari 2 leti ali več, so v vsaki kohorti vstopili v 12-tedensko obdobje presejanja, v katerem so pri bolnikih ovrednotili nastop zagona bolezni;
- 2. obdobje: ob nastopu zagona so bolnike randomizirali v 16-tedensko obdobje dvojno slepega, s placebom kontroliranega zdravljenja, v katerem so subkutano prejeli bodisi kanakinumab v odmerku 150 mg (oziroma 2 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) ali placebo vsake 4 tedne. Bolnike, ki so bili stari > 28 dni, a manj kot 2 leti, so vključili v študijo neposredno v 2. obdobje, in sicer v skupino z odprtim zdravljenjem kot nerandomizirane bolnike (njihovi podatki niso bili vključeni v primarno analizo učinkovitosti).
- 3. obdobje: bolnike, ki so zaključili 16 tednov zdravljenja in so bili opredeljeni kot odzivni bolniki, so randomizirali v 24-tedensko dvojno slepo obdobje opuščanja zdravila, v katerem so subkutano prejeli kanakinumab v odmerku 150 mg (oziroma 2 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) ali placebo vsakih 8 tednov.
- 4. obdobje: vsi bolniki, ki so v 3. obdobju prejeli kanakinumab, so bili primerni za vstop v 72-tedensko obdobje podaljšanja z odprtim zdravljenjem.

Skupno so v študijo vključili 185 bolnikov, ki so bili stari 28 dni ali več, v 2. obdobje študije pa so randomizirali skupno 181 bolnikov, ki so bili stari 2 leti ali več.

Primarni cilj študije za oceno učinkovitosti v obdobju randomiziranega zdravljenja (v 2. obdobju) je bil za vsako od kohort delež bolnikov z odzivom, pri katerih so do 15. dne izzveneli njihovi značilni znaki in simptomi zagona, v preostanku 16-tedenskega obdobja zdravljenja pa ni prišlo do novega zagona (kar je bilo opredeljeno kot popolni odziv). Prenehanje značilnih znakov in simptomov zagona je bilo opredeljeno z oceno < 2 na lestvici zdravnikove splošne ocene (PGA-Physician's Global Assessment) na lestvici aktivnosti bolezni (kar pomeni "minimalna aktivnost ali odsotnost bolezni") in vrednostjo CRP v okviru normalnih vrednosti (≤ 10 mg/l) ali znižanjem vrednosti CRP za ≥ 70 % od izhodiščne. Nov zagon je bil opredeljen z oceno ≥ 2 na lestvici PGA (kar pomeni "blaga, zmerna ali huda aktivnost bolezni") in vrednostjo CRP ≥ 30 mg/l. Vsi sekundarni cilji študije so izhajali iz rezultatov 16 tednov zdravljenja (ob zaključku 2. obdobja) in so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli oceno < 2 na lestvici PGA, delež bolnikov s serološko remisijo (opredeljeno z vrednostjo CRP ≤ 10 mg/l) in delež bolnikov z normalizacijo vrednosti SAA (opredeljeno z vrednostjo SAA ≤ 10 mg/l).

Pri primarnem cilju študije je bil kanakinumab boljši od placeba v vseh treh kohortah. Kanakinumab je bil v vseh treh kohortah bolj učinkovit od placeba tudi pri sekundarnih ciljih študije: pri doseganju ocene < 2 na lestvici PGA in vrednosti CRP ≤ 10 mg/l. V vseh treh kohortah je do konca 16. tedna prišlo do normalizacije vrednosti SAA (≤ 10 mg/l) pri večjem deležu bolnikov s kanakinumabom kot pri tistih s placebom, pri čemer so statistično značilno razliko opazili pri bolnikih s sindromom TRAPS (glejte spodaj rezultate v preglednici 3).

Preglednica 3 Tabelaričen povzetek učinkovitosti v obdobju randomiziranega, s placebom kontroliranega zdravljenja (v 2. obdobju) ključne študije faze III

Ključna študija faze III: obdobje randomiziranega, s placebom kontroliranega zdravljenja (2. obdobje)			
	kanakinumab n/N (%)	placebo n/N (%)	vrednost p
Primarni cilj študije (zagon bolezni) – delež bolnikov pri katerih so do 15. dne izzveneli njihovi značilni znaki in simptomi zagona, v preostanku 16-tedenskega obdobja zdravljenja pa ni prišlo do novega zagona			
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 cilji študije (označevalci bolezni in vnetja)			
Zdravnikova splošna ocena < 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=število bolnikov z odzivom; N=število bolnikov, ki so bili primerni za vrednotenje			
* pomeni statistično značilnost (enosmerno) za raven verjetnosti 0,025 na osnovi Fisherejevega eksaktnega testa			
** pomeni statistično značilnost (enosmerno) za raven verjetnosti 0,025 na osnovi modela logistične regresije, v katerem so način zdravljenja in izhodiščne vrednosti ocene PGA, CRP ter SAA pojasnjevalne spremenljivke v posamezni kohorti			

Zviševanje odmerka

V 2. obdobju študije so bolniki, ki so prejeli kanakinumab, aktivnost bolezni pa se jim pri tem ni zmanjšala, prejeli dodatni odmerek 150 mg (oziroma 2 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) v prvem mesecu zdravljenja. Ta dodatni odmerek so lahko prejeli že 7 dni po prvem odmerku zdravljenja. Vsi bolniki, ki so jim tako zvišali odmerjanje, so še naprej prejeli zvišan odmerek 300 mg (oziroma 4 mg/kg pri bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg) vsake 4 tedne.

V raziskovalni analizi primarnega cilja študije so opazili, da je pri bolnikih z nezadostnim odzivom po prvem odmerku, zvišanje odmerjanja v prvem mesecu na 300 mg (oziroma na 4 mg/kg) vsake 4 tedne dodatno izboljšalo obvladovanje zagonov, zmanjšalo aktivnost bolezni in omogočilo normalizacijo vrednosti CRP in SAA.

Pediatrični bolniki:

V študijo sta bila vključena dva nerandomizirana bolnika, ki sta imela sindrom HIDS/MKD in sta bila stara več kot 28 dni, a manj kot 2 leti. Oba sta prejela kanakinumab. Pri enem od teh bolnikov so po enkratnem odmerku kanakinumaba 2 mg/kg značilni znaki in simptomi zagona izzveneli do 15. dne, vendar bolnik po prvem odmerku ni več prejel zdravljenja zaradi resnih neželenih dogodkov (pancitopenije in odpovedi jeter). Ob vstopu v študijo so pri temu bolniku zabeležili anamnezo imunske trombocitopenične purpure in aktivno bolezen z nepravilnim delovanjem jeter. Drugi bolnik je prejel začetni odmerek kanakinumaba 2 mg/kg, po 3 tednih je prejel dodatni odmerek 2 mg/kg, po koncu 5. tedna pa so mu zvišali odmerek na 4 mg/kg vsake 4 tedne, kar je prejel do konca 2. obdobja v študiji. Zagon bolezni je pri tem bolniku izzvenel do konca 5. tedna, nato pa pri bolniku ni prišlo do novega zagona do konca 2. obdobja v študiji (do konca 16. tedna).

Stillova bolezen (SJIA in OASD)

Sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA)

Učinkovitost kanakinumaba pri zdravljenju aktivnega SJIA so ocenjevali v dveh ključnih študijah faze III (G2305 in G2301). Vključeni bolniki so bili stari od 2 do < 20 let (povprečna starost je znašala 8,5 let, povprečno trajanje bolezni ob izhodišču pa 3,5 let) in so imeli aktivno bolezen, opredeljeno z aktivnim artritismom v najmanj 2 sklepih, zvišano telesno temperaturo in zvišano vrednostjo C-reaktivnega proteina (CRP).

Študija G2305

Študija G2305 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana 4-tedenska študija, v kateri so ocenjevali kratkoročno učinkovitost kanakinumaba pri 84 bolnikih, ki so jih randomizirali tako, da so prejeli enkratni odmerek 4 mg/kg (največ 300 mg) kanakinumaba ali placebo. Primarni cilj opazovanja v študiji je bil delež bolnikov, pri katerih je 15. dan v študiji prišlo do najmanj 30-odstotnega izboljšanja po pediatričnih kriterijih Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR - American College of Rheumatology) ki so jih priredili tako, da so vključevali še odsotnost zvišane telesne temperature. Zdravljenje s kanakinumabom je v primerjavi s placebom izboljšalo vse ocene pediatričnih kriterijev odziva ACR na 15. in 29. dan (preglednica 4).

Preglednica 4 Odziv po pediatričnih kriterijih ACR in status bolezni na 15. in 29. dan

	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 bolezen	33 %	0 %	30 %	0 %
razlika med ocenami ACR pri obeh načinih zdravljenja je bila v vseh primerih statistično značilna ($p \leq 0,0001$)				

Rezultati pri posameznih postavkah prirejenih pediatričnih kriterijev ACR, ki vključujejo sistemske in sklepne komponente, so se ujemali z rezultati celotnega odziva po kriterijih ACR. Na 15. dan je bila v skupini s kanakinumabom (N=43) mediana sprememba od izhodišča glede števila sklepov z aktivnim artritismom -67 %, glede števila sklepov z omejeno gibljivostjo pa -73 % v primerjavi s tovrstnima medianima spremembama 0 % oziroma 0 % v skupini s placebom (N=41). Povprečna sprememba bolnikove ocene bolečine (0-100 mm na vizualni analogni lestvici) na 15. dan je bila -50,0 mm pri uporabi kanakinumaba (N=43) v primerjavi s +4,5 mm pri uporabi placeba (N=25). Pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab, je podobna tudi povprečna sprememba ocene bolečine do 29. dne.

Študija G2301

Študija G2301 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija opuščanja zdravljenja ob uporabi kanakinumaba za preprečevanje zagona bolezni. Študija je obsegala dve obdobji in dva neodvisna primarna cilja opazovanja (uspešno postopno zniževanje odmerkov steroidnih zdravil in čas do zagona). V 1. obdobju (odprto zdravljenje) je bilo vključenih 177 bolnikov, ki so prejeli odmerke 4 mg/kg (največ 300 mg) kanakinumaba vsake 4 tedne do 32 tednov. V 2. obdobju (dvojno slepo zdravljenje) so bolniki prejeli bodisi kanakinumab 4 mg/kg ali placebo vsake 4 tedne, dokler ni prišlo do 37 dogodkov, ki pomenijo zagon bolezni.

Postopno zniževanje odmerkov kortikosteroidov:

Izmed skupno 128 bolnikov, ki so ob vstopu v 1. obdobje jemali kortikosteroide, jih je 92 poskušalo postopno ukiniti zdravljenje z njimi. Sedeminpetdeset (62 %) od 92 bolnikov, ki so začeli postopno opuščanje, je uspelo znižati odmerjanje kortikosteroidov, 42 bolnikov (46 %) pa je povsem prekinilo jemanje kortikosteroidov.

Čas do zagona bolezni:

Pri bolnikih, ki so v 2. obdobju prejeli kanakinumab, je bilo tveganje za dogodke, ki pomenijo zagon bolezni, nižje za 64 % v primerjavi z bolniki v skupini s placebom (razmerje ogroženosti je bilo 0,36; 95-odstotni IZ: 0,17 do 0,75; $p=0,0032$). Pri trinšestdesetih od 100 bolnikov, ki so vstopili v 2. obdobje in so prejeli placebo ali kanakinumab, ni prišlo do zagona v opazovanem obdobju (največ 80 tednov).

Z zdravjem in kakovostjo življenja povezani izidi v študijah G2305 in G2301

Zdravljenje s kanakinumabom je omogočilo klinično pomembno izboljšanje telesnih funkcij in kakovosti življenja bolnikov. V študiji G2305 so bili rezultati Vprašalnika za oceno zdravja v otroštvu (*Childhood Health Assessment Questionnaire*) po metodi najmanjših kvadratov pri uporabi kanakinumaba za 0,69 točke boljši kot pri uporabi placeba, kar predstavlja 3,6-kratnik minimalne klinično pomembne spremembe 0,19 ($p=0,0002$). V študiji G2301 je znašala mediana vrednost izboljšanja od izhodišča do konca 1. obdobja 0,88 (79 %). V študiji G2305 so navajali statistično značilno razliko med ocenami pri Zdravstvenem vprašalniku za otroke -PF50 (*Child Health Questionnaire - PF50*) pri uporabi kanakinumaba v primerjavi z uporabo placeba (na telesnem področju $p=0,0012$; na psihosocialnem področju $p=0,0017$).

Analiza združenih podatkov za oceno učinkovitosti

Za oceno ohranjanja učinkovitosti so združili podatke prvih 12 tednov zdravljenja s kanakinumabom iz študij G2305, G2301 in iz podaljšanja študije. Ti podatki kažejo podobno izboljšanje po prirejenih pediatričnih kriterijih odziva ACR in po posameznih ocenah ACR kot pri rezultatih s placebom kontrolirane študije (G2305). Po 12 tednih zdravljenja so odzivi po prirejenih pediatričnih kriterijih odziva ACR30, 50, 70, 90 in 100 znašali: 70 %, 69 %, 61 %, 49 % oziroma 30 %, pri 28 % bolnikov pa je bila bolezen neaktivna ($N=178$).

Podatki iz kliničnih študij, čeprav omejenega obsega, kažejo, da pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s tocilizumabom oziroma anakinro, lahko pride do odziva na zdravljenje s kanakinumabom.

Študija G2301E1

Učinkovitost, ki so jo opazili v študijah G2305 in G2301, se je ohranjala v dolgoročnem odprtem podaljšanju študije G2301E1. Izmed 270 bolnikov s SJIA, ki so bili vključeni v to študijo, jih je 147 prej prejelo kanakinumab v študijah G2305 oziroma G2301 (kohorta I), 123 pa jih prej še ni prejelo kanakinumaba (kohorta II). Zdravljenje bolnikov v kohorti I je trajalo mediano 3,2 leti (največ 5,2 leta), zdravljenje bolnikov v kohorti II pa je trajalo mediano 1,8 leta (največ 2,8 leta). V podaljšanju študije so vsi bolniki prejeli kanakinumab 4 mg/kg (do največ 300 mg) vsake 4 tedne. V obeh kohortah so odzivni bolniki, pri katerih je bila bolezen dobro obvladana (kar so retrospektivno opredelili kot oceno po prirejenih pediatričnih kriterijih $AC \geq 90$) in niso potrebovali sočasnega zdravljenja s kortikosteroidom, lahko znižali odmerjanje kanakinumaba na 2 mg/kg vsake 4 tedne (62/270; 23 %).

Študija G2306

Študija G2306 je bila odprta študija za oceno ohranjanja odziva na zdravljenje ob znižanem odmerku kanakinumaba (2 mg/kg vsake 4 tedne) ali ob podaljšanem intervalu odmerjanja (4 mg/kg vsakih 8 tednov) pri bolnikih s SJIA, ki so prej prejeli kanakinumab v odmerku 4 mg/kg vsake 4 tedne. Petinsedemdeset bolnikov, ki so bili stari od 2 do 22 let in so ohranjali status neaktivne bolezni najmanj 6 zaporednih mesecev (klinično remisijo) ob prejetju samo kanakinumaba, vključno z bolniki, ki so uspeli najmanj 4 tedne ohranjati status neaktivne bolezni kljub prekinitvi sočasne uporabe kortikosteroidov in/ali metotreksata, je bilo randomiziranih tako, da so prejeli bodisi kanakinumab 2 mg/kg vsake 4 tedne ($N=38$) ali kanakinumab 4 mg/kg vsakih 8 tednov ($N=37$). Po 24 tednih je 71 % (27/38) bolnikov, ki so prejeli znižan odmerek (2 mg/kg vsake 4 tedne), in 84 % (31/37) tistih bolnikov, ki so zdravilo prejeli s podaljšanim intervalom (4 mg/kg vsakih 8 tednov), uspelo 6 mesecev ohranjati status neaktivne bolezni. Med bolniki, ki so bili v klinični remisiji in so nadaljevali zdravljenje z nadaljnjim znižanjem odmerka (1 mg/kg vsake 4 tedne) ali podaljšanjem odmernega intervala (4 mg/kg vsakih 12 tednov), jih je 93 % (26/28) oziroma 91 % (30/33) uspelo še 6 mesecev ohraniti status neaktivne bolezni. Bolnikom, ki so uspeli ohraniti status neaktivne bolezni

dodatnih 6 mesecev, so dovolili, da prekinejo zdravljenje s kanakinumabom. Skupno je 33 % (25/75) bolnikov, ki so jih randomizirali v skupini z znižanim odmerkom oziroma podaljšanim intervalom odmerjanja, uspelo prekiniti zdravljenje s kanakinumabom in 6 mesecev ohraniti status neaktivne bolezni. Pogostnost neželenih dogodkov je bila v obeh zdravljenih skupinah podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli kanakinumab v odmerku 4 mg/kg vsake 4 tedne.

Stilova bolezen z začetkom v odrasli dobi (AOSD)

Učinkovitost kanakinumaba v odmerku 4 mg/kg (do največ 300 mg) z odmerjanjem vsake 4 tedne je bila pri bolnikih z AOSD v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji s 36 bolniki (stari od 22 do 70 let) primerljiva z učinkovitostjo, ki so jo opazili pri bolnikih s SJIA. V študiji GDE01T je po 12 tednih prišlo do izboljšanja ocene DAS28-ESR (ocena aktivnosti bolezni v 28 sklepih na osnovi hitrosti sedimentacije eritrocitov, *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*) za > 1,2 od izhodiščne pri večjem deležu bolnikov v skupini s kanakinumabom (12/18, 66,7 %), kot v skupini s placebom (7/17, 41,2 %). Navedena razlika ni dosegla statistične značilnosti (razmerje obetov 2,86, razlika med načinoma zdravljenja [%] 25,49 [95-odstotni IZ: 9,43, 55,80]). Do 4. tedna je 7 od 18 bolnikov (38,9 %), zdravljenih s kanakinumabom, že doseglo remisijo glede na oceno DAS28-ESR, v primerjavi z 2 bolnikoma od 17 (11,8 %), ki so prejeli placebo. Navedeni podatki se ujemajo z rezultati analize združenih podatkov za oceno učinkovitosti pri 418 bolnikih s SJIA, ki kažejo, da je bila učinkovitost kanakinumaba v podskupini bolnikov, ki so imeli SJIA in so bili stari od 16 do < 20 let (n=34), podobna učinkovitosti, ki so jo opazili pri bolnikih, starih manj kot 16 let (n=384).

Urični artritis

Učinkovitost kanakinumaba pri zdravljenju akutnih napadov uričnega artritisa so dokazali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, aktivno kontroliranih študijah z bolniki, ki so imeli pogoste napade uričnega artritisa (3 ali več napade v predhodnih 12 mesecih) in niso mogli uporabljati nesteroidnih protivnetnih zdravil ali kolhicina (zaradi kontraindikacij, neprenašanja ali nezadostnega učinka). Študiji sta trajali po 12 tednov, vsaka pa se je nadaljevala z 12-tedenskim dvojno slepim podaljšanjem študije. Ob vstopu v študijo je skupno 225 bolnikov subkutano prejelo kanakinumab 150 mg, 229 bolnikov pa intramuskularno triamcinolon acetonid (TA) 40 mg. Navedeni zdravili so prejeli tudi kasneje ob pojavu novega napada. Povprečno število napadov uričnega artritisa v predhodnih 12 mesecih je bilo 6,5. Več kot 85 % bolnikov je imelo sočasno še katero od drugih bolezni, med drugim hipertenzijo (60 %), sladkorno bolezen (15 %), ishemično bolezen srca (12 %) in kronično ledvično bolezen 3. ali višje stopnje (25 %). Približno ena tretjina vključenih bolnikov (76 [33,8 %] v skupini s kanakinumabom in 84 [36,7 %] v skupini s triamcinolon acetonidom) je imela dokumentirano nezmožnost (neprenašanje, kontraindikacije ali nezadosten učinek) uporabe tako nesteroidnih protivnetnih zdravil kot kolhicina. 42 % bolnikov je ob vstopu v študijo navedlo sočasno uporabo zdravil za zmanjševanje količine urata.

Enakovredna primarna cilja opazovanja sta bila: (1) intenzivnost bolečine pri uričnem artritisu (ocena na vizualni analogni lestvici - VAS) 72 ur po odmerjanju in (2) čas do prvega novega napada uričnega artritisa.

V celotni populaciji je bila intenzivnost bolečine 72 ur po odmerjanju statistično značilno manjša po uporabi kanakinumaba 150 mg v primerjavi z uporabo triamcinolon acetonida. Kanakinumab je zmanjšal tudi tveganje za nadaljnje napade (glejte preglednico 5).

V skupini bolnikov, ki niso mogli uporabljati niti nesteroidnih protivnetnih zdravil niti kolhicina in so uporabljali zdravila, ki znižujejo količino urata, ali pa je bilo pri njih zdravljenje z njimi neuspešno ali kontraindicirano (N=101), so bili rezultati glede učinkovitosti skladni z rezultati celotne študijske populacije s statistično značilno razliko v primerjavi z uporabo triamcinolon acetonida, in sicer glede intenzivnosti bolečine po 72 urah (-10,2 mm, p=0,0208) in glede tveganja za nadaljnje napade (razmerje ogroženosti (HR) 0,39, p=0,0047 po 24 tednih).

Rezultati učinkovitosti za ožjo podskupino bolnikov, ki so tedaj uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, (N=62), so prikazani v preglednici 5. Zdravljenje s kanakinumabom je olajšalo bolečine

in zmanjšalo tveganje za nadaljnje napade pri bolnikih, ki so uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, niso pa mogli uporabljati niti nesteroidnih protivnetnih zdravil niti kolhicina, vendar je bila pri njih razlika v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona manj izrazita kot pri celotni študijski populaciji.

Preglednica 5 **Učinkovitost v celotni študijski populaciji in v podskupini bolnikov, ki so tedaj uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, niso pa mogli uporabljati niti nesteroidnih protivnetnih zdravil niti kolhicina**

cilj opazovanja glede učinkovitosti	celotna študijska populacija; N=454	podskupina bolnikov, ki ne morejo uporabljati nesteroidnih protivnetnih zdravil in kolhicina, uporabljajo pa zdravila za zmanjševanje količine urata N=62
zdravljenje napadov uričnega artritisa: ocena intenzivnosti bolečine (na lestvici VAS) po 72 urah		
ocena razlike v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona po metodi najmanjših kvadratov	-10,7	-3,8
IZ	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
vrednost p za enosmerni test	p<0,0001*	p=0,2798
zmanjševanje tveganja za nadaljnje napade uričnega artritisa: čas do prvega novega napada (v 24 tednih)		
razmerje ogroženosti za primerjavo z uporabo triamcinolon acetona	0,44	0,71
IZ	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
vrednost p za enosmerni test	p<0,0001*	p=0,2337
* označuje statistično značilno vrednost $p \leq 0,025$		

Rezultati glede varnosti kažejo večjo pogostnost neželenih dogodkov pri uporabi kanakinumaba v primerjavi z uporabo triamcinolon acetona, saj je v 24 tednih o neželenem dogodku poročalo 66 % bolnikov s kanakinumabom v primerjavi s 53 % bolnikov s triamcinolon acetonom, o okužbi kot o neželenem dogodku pa je poročalo 20 % bolnikov s kanakinumabom v primerjavi z 10 % bolnikov s triamcinolon acetonom.

Populacija starejših

V celoti so bile učinkovitost, varnost in prenašanje kanakinumaba pri bolnikih, starih 65 let ali več, primerljive s tistimi pri bolnikih, mlajših od 65 let.

Bolniki, ki prejemajo zdravila za zmanjševanje količine urata

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba kanakinumaba in zdravil za zmanjševanje količine urata varna. V celotni študijski populaciji je bila pri bolnikih, ki so uporabljali zdravila za zmanjševanje količine urata, razlika med načinoma zdravljenja glede zmanjševanja bolečine in tveganja za nadaljnje napade uričnega artritisa manj izrazita kot pri bolnikih, ki niso jemali zdravil za zmanjševanje količine urata.

Imunogenost

Protitelesa proti kanakinumabu so opazili pri približno 1,5 % bolnikov, ki so prejeli kanakinumab zaradi CAPS, pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo zaradi SJIA, in pri 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo zaradi uričnega artritisa. Pri nobenem bolniku niso odkrili nevtralizirajočih protiteles. Prav tako niso opazili nobene jasne povezave med razvojem protiteles in kliničnim odzivom oziroma neželenimi dogodki.

Pri bolnikih, ki so imeli katerega od sindromov TRAPS, HIDS/MKD ali FMF in so v obdobju 16 tednov zdravljenja prejeli odmerke 150 mg ali 300 mg, niso opazili protiteles proti kanakinumabu. Tudi pri AOSD niso opazili protiteles proti kanakinumabu.

Zaznavanje imunskega odziva je zelo odvisno od občutljivosti in specifičnosti uporabljenega testa in pogojev testiranja. Iz teh razlogov je lahko primerjava incidence protiteles proti kanakinumabu z incidenco protiteles proti drugim zdravilom zavajajoča.

Pediatrična populacija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izvedel štiri načrte pediatričnih raziskav za kanakinumab (in sicer za sindrome CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD in TRAPS). Te informacije o zdravilu so že dopolnjene z rezultati študij kanakinumab pri pediatrični populaciji.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s kanakinumabom za vse podskupine pediatrične populacije z určnim artritisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS)

Absorpcija

Kanakinumab je dosegel najvišje koncentracije (C_{max}) približno 7 dni po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg pri odraslih bolnikih s periodičnimi sindromi, povezanimi s kriopirinom (CAPS). Povprečni končni razpolovni čas je znašal 26 dni. Pri značilnem odraslem bolniku s CAPS (70 kg) je bila po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg povprečna vrednost najvišje koncentracije (C_{max}) 15,9 µg/ml, povprečna vrednost v neskončnost ekstrapolirane površine pod krivuljo (AUC_{inf}) pa 708 µg*d/ml. Absolutna biološka uporabnost subkutano vnešenega kanakinumaba je ocenjena na 66 %. Parametri izpostavljenosti zdravilu (kot sta AUC in C_{max}) se zvišujejo sorazmerno z odmerkom v obsegu odmerkov od 0,30 do 10,0 mg/kg pri intravenskem infundiranju oziroma v obsegu odmerkov od 150 do 600 mg pri subkutanem injiciranju zdravila. Predvidene vrednosti izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja (najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$), najvišje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$), površina pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju vsakih 8 tednov ($AUC_{ss,8w}$)) po subkutanem odmerjanju 150 mg (oziroma 2 mg/kg) vsakih 8 tednov so bile nekoliko višje v kategoriji bolnikov s telesno maso 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml) v primerjavi s kategorijama < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) in > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Po 6-mesečni subkutani uporabi 150 mg kanakinumaba vsakih 8 tednov je bilo pričakovano razmerje kopičenja 1,3.

Porazdelitev

Kanakinumab se veže na IL-1 beta v serumu. Volumen porazdelitve (V_{ss}) kanakinumaba je odvisen od telesne mase. Ocenjujejo, da pri bolniku s CAPS, ki ima telesno maso 70 kg, znaša 6,2 litra.

Izločanje

Navidezni očistek (CL/F) kanakinumaba se povečuje s telesno maso. Njegova vrednost je ocenjena na 0,17 l/dan pri bolniku s CAPS, ki ima telesno maso 70 kg, in na 0,11 l/dan pri bolniku s SJIA, ki ima telesno maso 33 kg. Ob upoštevanju razlike v telesni masi med bolniki s CAPS in bolniki s SJIA, niso med navedenimi bolniki opazili nobenih razlik v farmakokinetičnih lastnostih kanakinumaba.

Po večkratnem odmerjanju ni bilo znakov za pospešeno izločanje ali za spremenjen časovni potek farmakokinetičnih lastnosti kanakinumaba. Po prilagajanju na telesno maso niso opazili nobenih razlik v farmakokinetičnih lastnostih, ki bi temeljile na spolu ali starosti bolnika.

Sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF

Pri bolnikih s sindromi TRAPS, HIDS/MKD ali FMF niso posebej določali biološke uporabnosti kanakinumaba. Vrednost navideznega očistka (CL/F) v populaciji bolnikov s sindromi TRAPS, HIDS/MKD ali FMF s telesno maso 55 kg (0,14 l/dan) je podobna kot v populaciji bolnikov s CAPS s telesno maso 70 kg (0,17 l/dan). Navidezni volumen porazdelitve (V/F) je pri telesni masi 55 kg znašal 4,96 l.

Pri ponavljanju subkutanega odmerjanja 150 mg vsake 4 tedne je po 16 tednih ocenjena najnižja koncentracija kanakinumaba ($C_{\min}$) $15,4 \pm 6,6$ µg/ml. Ocenjena vrednost AUC_{tau} v stanju dinamičnega ravnovesja je $636,7 \pm 260,2$ µg*d/ml.

Stillova bolezen (SJIA in AOSD)

Pri bolnikih s SJIA niso posebej določali biološke uporabnosti kanakinumaba. Vrednost navideznega očistka na kg telesne mase (CL/F na kg) je v populaciji bolnikov s SJIA podobna kot v populaciji bolnikov s CAPS (0,004 l/dan na kg). Navidezni volumen porazdelitve na kilogram telesne mase (V/F na kg) je znašal 0,14 l/kg. Na osnovi maloštevilnih farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z AOSD je mogoče domnevati, da je farmakokinetika kanakinumaba pri teh bolnikih podobna kot pri bolnikih s SJIA in drugih skupinah bolnikov.

Pri bolnikih s SJIA je pri ponavljanju odmerjanja 4 mg/kg vsake 4 tedne razmerje kopičenja kanakinumaba znašalo 1,6. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 110 dneh. Predvidene skupne povprečne vrednosti ($\pm$ vrednost standardne deviacije) najnižjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{\min,ss}$), najvišjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{\max,ss}$) in površine pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju vsake 4 tedne (AUC_{ss,4w}) so bile $14,7 \pm 8,8$ µg/ml, $36,5 \pm 14,9$ µg/ml in $696,1 \pm 326,5$ µg*d/ml.

Vrednosti AUC_{ss} v starostnih skupinah 2-3, 4-5, 6-11 in 12-19 let so znašale 692, 615, 707 in 742 µg*d/ml. Pri stratifikaciji glede na telesno maso so v kategoriji manjše telesne mase (≤ 40 kg) v primerjavi s kategorijo večje telesne mase (> 40 kg) opazili nižjo (za 30-40 %) mediano vrednost izpostavljenosti glede na vrednosti najnižjih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja $C_{\min,ss}$ (11,4 v primerjavi z 19 µg/ml) in površine pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja AUC_{ss} (594 v primerjavi z 880 µg*d/ml).

Na podlagi analize populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so bile pri mladih odraslih bolnikih s SJIA, ki so bili stari od 16 do 20 let, farmakokinetične lastnosti kanakinumaba podobne kot pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 16 let. Pri bolnikih, ki so bili stari več kot 20 let, je pričakovana izpostavljenost kanakinumabu v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerni stopnji 4 mg/kg (največ 300 mg) podobna kot pri bolnikih s SJIA, ki so stari manj kot 20 let.

Populacija bolnikov z určnim artritisom

Biološke uporabnosti zdravila pri bolnikih z určnim artritisom niso določali posebej. Navidezni očistek na kilogram telesne mase (CL/F na kg) je bil pri bolnikih z určnim artritisom podoben kot pri bolnikih s CAPS (0,004 l/d/kg). Pri značilnem bolniku z určnim artritisom (93 kg) sta bili po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg povprečni vrednosti izpostavljenosti zdravilu ($C_{\max}$: 10,8 µg/ml in AUC_{inf}: 495 µg*d/ml) nižji kot pri značilnem bolniku s CAPS s 70 kilogrami (15,9 µg/ml in 708 µg*d/ml). To se ujema z ugotovitvijo, da se navidezni očistek (CL/F) povečuje z večanjem telesne mase.

Po subkutani uporabi 150 mg kanakinumaba vsakih 12 tednov je bilo pričakovano razmerje kopičenja 1,1.

Pediatrična populacija

Kanakinumab je pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari 4 leta ali več, dosegel najvišje koncentracije (T_{max}) med 2. in 7. dnem po enkratnem subkutanem odmerku 150 mg oziroma 2 mg/kg. Končni razpolovni čas je znašal od 22,9 do 25,7 dni, kar je podobno farmakokinetičnim lastnostim zdravila pri odraslih. Na podlagi analize populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so bile farmakokinetične lastnosti kanakinumaba pri otrocih, ki so bili stari od 2 do < 4 leta, podobne kot pri bolnikih, ki so bili stari 4 leta ali več. Ocenjena hitrost absorpcije pri subkutani uporabi se s starostjo zmanjšuje in kaže, da je največja pri najmlajših bolnikih. V skladu s tem je pri mlajših bolnikih s SJIA (starih 2-3 leta) koncentracija hitreje dosegla najvišje vrednosti (T_{max} je bil 3,6 dneva) kot pri starejših bolnikih s SJIA (starih 12-19 let, pri katerih je T_{max} znašal 6 dni). Starost ni vplivala na biološko uporabnost (AUC_{ss}) učinkovine.

Dodatna farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila farmakokinetika kanakinumaba pri 6 pediatričnih bolnikih s CAPS, ki so bili stari manj kot 2 leti, podobna farmakokinetiki pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 2 do 4 leta. Na podlagi analize populacijskega farmakokinetičnega modeliranja so bile pričakovane izpostavljenosti po odmerjanju 2 mg/kg primerljive med vsemi starostnimi skupinami pediatričnih bolnikov s CAPS, pri tem pa so bile pri pediatričnih bolnikih z zelo majhno telesno maso (na primer 10 kg) približno za 40 % manjše kot pri odraslih bolnikih (z odmerkom 150 mg). Navedeno se ujema z ugotovitvijo, da je v skupinah bolnikov s CAPS z večjo telesno maso tudi izpostavljenost zdravilu večja.

Pri bolnikih s sindromi TRAPS, HIDS/MKD in FMF so bili parametri izpostavljenosti (najnižje koncentracije pred naslednjim odmerkom) po subkutanem odmerjanju kanakinumaba 2 mg/kg vsake 4 tedne primerljivi med vsemi starostnimi skupinami pri bolnikih, ki so bili stari od 2 leti do < 20 let.

Farmakokinetične lastnosti zdravila so v populacijah pediatričnih bolnikov s CAPS, s sindromi TRAPS, HIDS/MKD ali FMF oziroma s SJIA podobne.

Populacija starejših

Med starejšimi bolniki in odraslimi bolniki, starimi manj kot 65 let, niso opazili razlik v farmakokinetičnih parametrih na osnovi opazovanja očistka in volumna porazdelitve.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij navzkrižne reaktivnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, toksičnosti za imunski sistem ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Formalnih študij kancerogenosti s kanakinumabom niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)
histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Viala

3 leta

S stališča mikrobiološke varnosti je treba zdravilo uporabiti takoj po odprtju.

Napolnjen injekcijski peresnik

3 leta

Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, ga porabite v 14 dneh (vendar najkasneje do datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP). Shranjujte pri temperaturi do 30° C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjen injekcijski peresnik

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, ga porabite v 14 dneh (vendar najkasneje do datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP). Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala

Raztopina za injiciranje v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (iz laminirane klorobutilne gume) in z dvižno zaporko (iz aluminija).

Pakiranja vsebujejo 1 vialo.

Napolnjen injekcijski peresnik

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku, ki je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, sestavljeni v trikotni peresnik s prozornim okencem in nalepko.

Napolnjena injekcijska brizga v injekcijskem peresniku je 1-ml steklena injekcijska brizga z nameščeno iglo (27 G x 0,5 palca) ter neupogljivim ščitnikom igle iz stiren-butadienske gume, zamašena z batnim zamaškom iz brombutilne gume s silikonsko prevleko, laminiranim z zaščitno folijo.

Pakiranja vsebujejo 1 napolnjen injekcijski peresnik.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viala

Zdravilo Ilaris 150 mg/ml raztopina za injiciranje je na voljo v viali za enkratno uporabo.

Navodila za apliciranje

Vialo z zdravilom pred injiciranjem ogrejte na sobno temperaturo. Raztopina mora biti bistra ali opalescentna in ne sme vsebovati vidnih delcev. Raztopina mora biti brezbarvna ali ima lahko rahel rjavo-rumen odtenek. Z uporabo igle 18 G ali 21 G x 2 palca (ali podobne igle, ki je na voljo na trgu) in 1-mililitrske injekcijske brizge previdno izvlecite toliko raztopine, kolikor je potrebno za injiciranje predpisane odmerka. Ko v brizgo potegnete ustrezno količino raztopine, iglo za izvlek pokrijte s pokrovčkom in jo odstranite z brizge, nato pa na brizgo namestite iglo 27 G x 0,5 palca (ali podobno iglo, ki je na voljo na trgu) in raztopino takoj subkutano injicirajte. Podrobna navodila za uporabo zdravila najdete v priloženem Navodilu za uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Napolnjen injekcijski peresnik

Zdravilo Ilaris 150 mg raztopina za injiciranje je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo.

Navodila za apliciranje

Ko škatlo vzamete iz hladilnika, napolnjen injekcijski peresnik pustite, da v 30 minutah doseže sobno temperaturo (ne več kot 30 °C).

Priporočeno je, da napolnjen injekcijski peresnik pred uporabo vizualno pregledate. Tekočina mora biti bistra do opalescentna, barva pa lahko variira od brezbarvne do rahlo rjavo rumene. Morda lahko vidite majhen zračni mehurček, kar je normalno. Raztopine ne uporabite, če vsebuje vidne delce ali je izrazito rjave barve. Podrobna navodila za uporabo zdravila najdete v priloženem Navodilu za uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viala

EU/1/09/564/004

Napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/09/564/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. oktober 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 6. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31. oktober 2024

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.