

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ILARIS 150 mg/ml enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 150 mg canakinumab içermektedir.

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kriyopirin ilişkili Periyodik Sendromlar (CAPS)

ILARIS, vücut ağırlığı 7.5 kg ve üzerinde olan 2 yaş ve üstü çocuk ve yetişkinlerde Kriyopirin ilişkili Periyodik Sendromların (CAPS) tedavisinde endikedir:

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

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

Sistemik Jüvenil İdiyopatik Artrit (SJİA)

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CAPS

Yetişkinler, ergenler ve 2 yaş veya üzeri çocuklar

CAPS hastaları için ILARIS'in önerilen başlangıç dozu

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

Yetişkinler, ergenler ve ≥ 4 yaşındaki çocuklar

- Vücut ağırlığı > 40 kg olan hastalar için 150 mg
- Vücut ağırlığı ≥ 15 kg ve ≤ 40 kg olan hastalar için 2 mg/kg
- Vücut ağırlığı ≥ 7.5 kg ve ≤ 15 kg olan hastalar için 4 mg/kg

2 ila < 4 yaşındaki çocuklar:

- Vücut ağırlığı ≥ 7.5 kg olan hastalar için 4 mg/kg

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

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

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

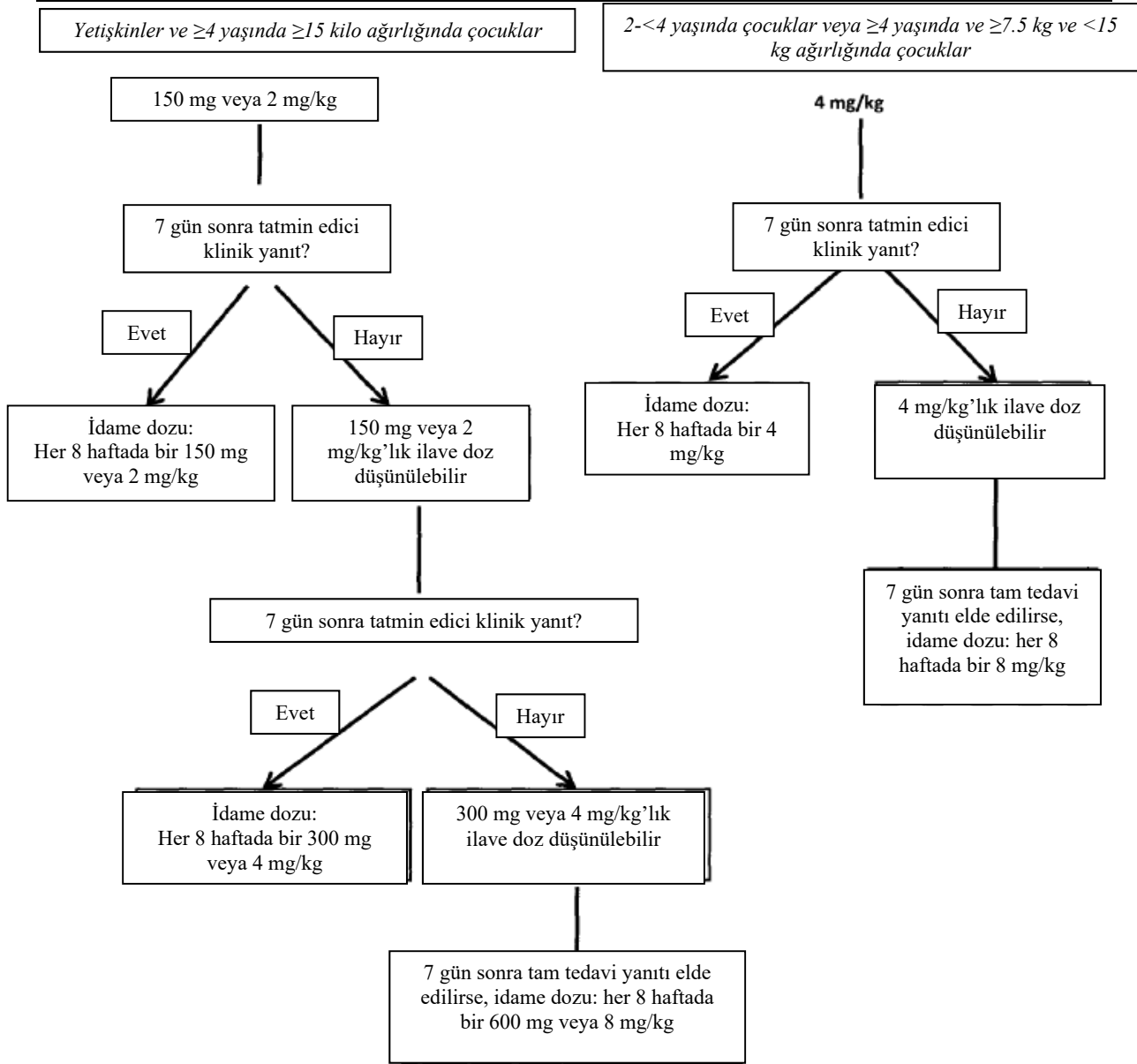
4 haftadan kısa aralıklarda veya 600 mg ya da 8 mg/kg üzerindeki dozlarda doz uygulama ile klinik deneyim kısıtlıdır.

Novartis

- Gizli-

ILARIS 150 mg/ml enjeksiyonluk çözelti

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı



SJİA

Vücut ağırlığı ≥ 7.5 kg olan SJİA'lı hastalar için önerilen ILARIS dozu her dört haftada bir subkutan enjeksiyon ile uygulanan 4 mg/kg'dır (maksimum 300 mg'a kadar).

Uygulama şekli:

İlaç deri altına enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Enjeksiyon tekniği ile ilgili uygun eğitim verildikten sonra, hekim uygun görürse ve gerektiği durumlarda tıbbi takiple birlikte hasta veya hastanın bakımı ile ilgilenen kişi ILARIS'i enjekte edebilir (bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

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

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Aktif, ciddi enfeksiyon (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enfeksiyonlar:

ILARIS ciddi enfeksiyon insidansının artması ile bağlantılıdır. Bu nedenle, ILARIS tedavisi sırasında ve sonrasında enfeksiyon bulguları ve belirtileri için hasta dikkatlice kontrol edilmelidir. Enfeksiyonlu, nüksetmiş enfeksiyon öyküsü bulunan ya da hastayı enfeksiyona yatkın hale getiren durumların gözlemlendiği hastalara ILARIS uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Tıbbi girişim gerektiren aktif bir enfeksiyonun gözlemlendiği hastalarda ILARIS ile tedaviye başlanmamalı ya da devam edilmemelidir.

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

ILARIS'in tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri ile birlikte kullanılması önerilmemektedir; çünkü bu ciddi enfeksiyon riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

ILARIS gibi interlökin-1 (IL-1) inhibitörlerinin kullanılmasının tüberküloz için reaktivasyon riskini artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Tedavi başlamadan önce, tüm hastalar hem aktif hem de latent tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Özellikle yetişkinlerde bu değerlendirme detaylı bir tıbbi öyküyü kapsamalıdır. Uygun tarama testleri (örn., tüberkülin

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

deri testi, interferon gama salınım analizi [IGRA] veya göğüs röntgeni) tüm hastalarda yürütülmelidir (yerel öneriler uygulanabilir). Hastalar ILARIS tedavisi sırasında ve sonrasında tüberküloz işaret ve semptomları açısından yakından takip edilmelidir. Tüm hastalar ILARIS tedavisi sırasında tüberkülozu düşündüren belirti veya semptomların (örn., persistan öksürük, kilo kaybı, subfebril vücut sıcaklığı) ortaya çıkması durumunda tıbbi öneriye başvurmaları için yönlendirilmelidir. PPD testinin negatiften pozitif dönmeye dönüşmesi durumunda, özellikle yüksek riskli hastalarda tüberküloz enfeksiyonu için alternatif tarama yöntemleri düşünülmelidir.

Nötropeni ve lökopeni:

ILARIS'in de dahil olduğu IL-1'i inhibe eden ilaçlar ile nötropeni (mutlak nötrofil sayımı [ANC] $< 1.5 \times 10^9/l$) ve lökopeni gözlenmiştir. Nötropeni ya da lökopenisi olan hastalarda ILARIS tedavisi başlatılmamalıdır. Nötrofil sayımları dahil beyaz kan hücrelerinin tedavi başlatılmadan önce ve tekrar tedaviden 1 ila 2 ay sonra değerlendirilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Kronik ya da tekrarlayan tedaviler için, beyaz kan hücrelerinin periyodik olarak tedavi süresince değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer hasta nötropenik ya da lökopenik olursa, beyaz kan hücreleri sayımı yakından izlenmeli ve tedavinin bırakılması düşünülmelidir.

Maligniteler:

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

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

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

Hepatik fonksiyon:

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

Aşılar:

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

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

CAPS hastalarında NLRP3 genindeki mutasyon:

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

SJİA'lı hastalarda makrofaj aktivasyon sendromu:

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) özellikle SJİA olmak üzere romatoid durumların görüldüğü hastalarda gelişebilecek yaşamı tehdit eden, bilinen bir bozukluk olup, agresif şekilde tedavi edilmelidir. Hekimler MAS'ı tetiklediği bilindiğinden, enfeksiyon ve SJİA ağırlaşmasına ilişkin semptomlara dikkat etmelidir. Klinik çalışma deneyimine dayalı olarak

Novartis

- Gizli-

ILARIS 150 mg/ml enjeksiyonluk çözelti

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

ILARIS, SJİA'lı hastalarda MAS insidansını artırır görünmemekle birlikte, kesin bir sonuç çıkarılamamaktadır.

Uyarı gerektiren herhangi bir yardımcı madde içermemektedir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ILARIS ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler resmi çalışmalarda incelenmemiştir.

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

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

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

Eğer mümkünse, ILARIS ile tedavi başlatılmadan önce pediyatrik ve yetişkin hastaların tüm immünizasyonlarının tamamlanması önerilmektedir (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:C

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

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

Gebelik dönemi

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

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

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

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

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

Laktasyon

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

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

Fertilite

ILARIS'in insan fertilitesi üzerindeki potansiyel etkisi ile ilgili resmi çalışmalar yapılmamıştır. Canakinumabın marmosetlerdeki (*C. jacchus*) erkek fertilité parametreleri üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. Bir mürin anti-mürin IL-1 beta antikorunun erkek ve dişi farelerin fertilitesi üzerinde istenmeyen bir etkisi bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

CAPS, SJİA veya diğer IL-1-beta-aracılı hastalıklarda ve sağlıklı gönüllülerde yapılan girişimsel çalışmalarda yaklaşık 480 çocuk (2 ila 17 yaşında) dahil olmak üzere 2.600'ün üzerinde gönüllü ILARIS ile tedavi edilmiştir.

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

ILARIS ile tedavi edilen hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

ILARIS ile tedavi edilen hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İstenmeyen etkiler MedDRA sistemi organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları ilk sırada en yaygın olan yer alacak şekilde sıklık kategorisine göre sınıflandırılır. Sıklık kategorileri şu düzen kullanılarak belirlenmiştir: Çok

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). İstenmeyen etkiler her bir sıklık grubunda azalan ciddiyete göre verilmiştir.

CAPS ve SJIA'da advers olayların tablo halinde özeti

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	CAPS	SJIA
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Çok Yaygın	Solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni, bronşit, influenza, viral enfeksiyon, sinüzit, rinit, farenjit, tonsilit, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu) Kulak enfeksiyonu Selülit Gastroenterit İdrar yolu enfeksiyonu	Solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni, bronşit, influenza, viral enfeksiyon, sinüzit, rinit, farenjit, tonsilit, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu) Kulak enfeksiyonu Selülit Gastroenterit İdrar yolu enfeksiyonu
Yaygın	Vulvovajinal kandidiyazis	Vulvovajinal kandidiyazis
Sinir sistemi hastalıkları		
Yaygın	Baş dönmesi/vertigo	Baş dönmesi/vertigo
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın		Karın ağrısı (üst)
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Çok yaygın		Eklem ağrısı
Yaygın		Müsküloskeletal ağrı
Araştırmalar		
Çok yaygın		Azalmış kreatinin renal klirensi * Proteinüri # Lökeni##
Yaygın	Nötropeni##	Nötropeni##
Yaygın olmayan	Trombosit sayımında azalma##	Trombosit sayımında azalma##

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

* tahmini kreatinin klirensine dayalı, çoğu geçicidir

çoğu daldırma çubuğu ile geçici eser miktarda ila 1+ pozitif üriner proteini temsil eder

Daha fazla bilgi için aşağı bakınız

16 ila 20 yaşları arasındaki genç yetişkin SJIA hastalarının bir alt grubunda (n=31), ILARIS'in güvenlik profilinin, 16 yaşından küçük SJIA hastalarında gözlenen profile tutarlı olduğu görülmüştür.

Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

CAPS hastalarında uzun vadeli veriler ve laboratuvar anormallikleri

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

CAPS hastalarında nadiren transaminaz yükselmeleri gözlenmiştir.

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

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

SJIA hastalarında laboratuvar anormallikleri

Hematoloji

SJIA programının genelinde, 33 hastada (%16.5) lökosit (WBC) sayımlarında geçici azalma ($\leq 0.8 \times \text{LLN}$) bildirilmiştir.

SJIA programının genelinde, 12 hastada (%6.0) mutlak nötrofil sayımlarında (ANC) $1 \times 10^9/l$ 'den daha düşük düzeylere geçici azalmalar bildirilmiştir.

SJIA programının genelinde, 19 hastada (%9.5) trombosit sayımlarında geçici azalmalar ($< \text{LLN}$) gözlenmiştir.

ALT/AST

SJIA programının genelinde, 19 hastada (%9.5) $< 3 \times$ normalin üst sınırı (ULN) düzeyinde yüksek ALT ve/veya ALT bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Çalışmalara dahil edilmiş 80 pediyatrik CAPS hastası (2-17 yaşları arasında) bulunmaktadır. Genel olarak, genel CAPS popülasyonu ile karşılaştırıldığında (yetişkin ve pediyatrik

Novartis

- Gizli-

ILARIS 150 mg/ml enjeksiyonluk çözelti

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

hastalardan oluşmaktadır, N=211), pediatrik hastalarda enfeksiyon epizotlarının sıklığı ve şiddeti de dahil olmak üzere ILARIS'in güvenlilik ve tolerabilite profilinde klinik açıdan anlamlı farklılıklar yoktur. Üst solunum yolu enfeksiyonları en sık bildirilen enfeksiyon olaylarıdır.

Yaşlı popülasyon

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünoşüpresanlar, interlökin inhibitörleri

ATC Kodu: L04AC08

Etki mekanizması

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

Farmakodinamik etkiler

CAPS:

Kontrolsüz IL-1 beta üretiminin gözlemlendiği CAPS hastaları, canakinumab ile tedaviye hızlı yanıt verir. Canakinumab tedavisini takiben yüksek C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) düzeyleri, lökositöz ve yüksek trombosit sayımı hızlı bir şekilde normale döner.

SJİA:

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

SJİA'nın yaygın özellikleri ateş, döküntü, hepatosplenomegali, lenfadenopati, poliserozit ve artrittir. Canakinumab ile tedavi, SJİA'nın hem artiküler hem de sistemik özelliklerinde hızlı ve kalıcı bir iyileşme sağlamış ve buna çoğu hastada inflamasyonlu eklem sayısında anlamlı bir

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

azalma, ateşte hızlı düzelme ve akut faz reaktanlarında azalma eşlik etmiştir (bkz. Klinik etkinlik ve güvenlilik).

Klinik etkinlik ve güvenlilik

CAPS:

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

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

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

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

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

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

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

Faz III çalışma, pivotal plasebo kontrollü geri çekme dönemi (II. Kısım)			
	Canakinumab n = 15	Plasebo n = 16	p-değeri
Birincil sonlanım noktası (alevlenme) II. Kısımda hastalık alevlenmesinin olduğu hastaların oranı	0 (%0)	13 (%81)	< 0.001
İnflamatuar belirteçler*			

Novartis

- Gizli-

ILARIS 150 mg/ml enjeksiyonluk çözelti

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

C-reaktif protein, mg/l	1.10 (0.40)	19.93(10.50)	< 0.001
Serum amiloid A, mg/l	2.27 (-0.20)	71.09(14.35)	0.002
* II. Kısımın başlangıcına göre ortalama (medyan) değişim			

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

Bu iki çalışma için birleştirilmiş etkililik analizinde, daha önce canakinumab ile tedavi edilmemiş hastaların %65.6'sı 150 mg veya 2 mg/kg'da tam yanıt elde ederken, hastaların %85.2'si hiçbir dozda tam yanıt elde etmemiştir. 600 mg veya 8 mg/kg (veya hatta daha yüksek) ile tedavi edilen hastalardan %43.8'i tam yanıt elde etmiştir. Daha büyük pediyatrik ve yetişkin hastalara kıyasla 2 ila <4 yaşındaki daha az hasta tam yanıt (57.1%) elde etmiştir. Tam yanıt elde eden hastalardan %89.3'ünde yanıt relapsız korunmuştur.

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

Rutin klinik uygulamada pediyatrik ve yetişkin CAPS hastalarında ILARIS tedavisinin uzun süreli güvenliliği ve etkililiği hakkında veri sağlamak için 6 yıllık bir gözlemsel veritabanı çalışması yapılmıştır. Çalışmaya 243 CAPS hastası dahil edilmiştir (18 yaşından küçük 85 hasta dahil). Hastalık aktivitesi, çalışmadaki tüm başlangıç sonrası zaman noktalarında hastaların % 90'ından fazlasında mevcut değil veya hafif/orta dereceli olarak değerlendirilmiştir ve ortalama serolojik enflamasyon belirteçleri (CRP ve SAA) başlangıç sonrası tüm zaman noktalarında normaldir (<10 mg / litre). ILARIS alan hastaların yaklaşık % 22'sinde doz ayarlaması gerekmesine rağmen, terapötik etkinin olmaması nedeniyle hastaların sadece küçük bir bölümü (% 1.2) ILARIS'i kesmiştir.

Pediyatrik popülasyon

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

SJİA:

ILARIS'in aktif SJİA tedavisi için etkililiği iki pivotal çalışmada (G2305 ve G2301) değerlendirilmiştir. Kaydedilen hastalar 2 ila 20 yaşın altındadır (başlangıçta ortalama yaş 8.5 ve ortalama hastalık süresi 3.5 yıl) ve aktif artritli ≥ 2 eklem, ateş ve yükselmiş CRP ile tanımlanan aktif hastalığa sahiptir.

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

Çalışma G2305:

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

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

Pediatrik ACR yanıtları 6 temel sonuç değişkeninin 3'ünde başlangıca göre yüzde iyileşme (%30, %50, %70, %90 ve %100) ve geri kalan değişkenlerden >1'inde $\geq$ %30 kötüleşme olarak tanımlanır. Temel sonuç değişkenleri hekimin genel hastalık aktivitesi değerlendirmesi, ebeveynin veya hastanın genel sağlık değerlendirmesi, aktif artrit görülen eklem sayısı, kısıtlı hareket açıklığına sahip eklem sayısı, CRP ve fonksiyonel kapasiteyi (Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi – CHAQ) içermiştir.

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

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

	15. gün		29. gün	
	ILARIS N=43	Plasebo N=41	ILARIS N=43	Plasebo N=41
ACR30	%84	%10	%81	%10
ACR50	%67	%5	%79	%5
ACR70	%61	%2	%67	%2
ACR90	%42	%0	%47	%2
ACR100	%33	%0	%33	%2
İnaktif hastalık	%33	%0	%30	%0

Tüm ACR skorları için tedavi farklılığı $p \leq 0.0001$ olup, inaktif hastalık için mevcut değildir.

Sistemik ve artritik bileşenleri içeren uyarlanmış pediatrik ACR bileşenleri için bulgular genel yanıt bulguları ile tutarlıdır. 15. günde, aktif artrit ve kısıtlı hareket açıklığı görülen eklem sayısında başlangıca göre medyan değişiklik ILARIS için (n=43) sırasıyla %67 ve %73 iken, plasebo için (N=41) medyan değişiklik %0 ve %0'dır. 15. günde hasta ağrı skorundaki ortalama değişiklik (0 100 mm görsel analog ölçeği) plasebo (N=25) için +4.5 mm'ye kıyasla ILARIS (N=43) için 50.0 mm'dir. ILARIS ile tedavi edilen hastalarda ağrı skorunda ortalama değişiklik 29. günde tutarlıdır.

Çalışma G2301:

Çalışma G2301 aktif SJİA'lı hastalarda ILARIS ile alevlenmelerin önlenmesine ilişkin randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir geri çekme çalışmasıdır. Çalışma iki bağımsız primer

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

sonlanım noktasına sahip iki ana kısımdan (steroidlerin aşamalı olarak başarılı bir şekilde kesilmesi ve alevlenmeye kadar geçen süre) oluşmuştur. Çalışmaya 177 hasta kaydedilmiş ve Kısım I'de her 4 haftada bir subkutan yolla uygulanan 4 mg/kg ILARIS ve Kısım II'de her 4 haftada bir ya subkutan ILARIS 4 mg/kg ya da plasebo kullanmıştır.

Kortikosteroid dozunun azaltılması

Kısım I ILARIS'in çalışmaya girişte bir kortikosteroid kullanan hastaların en az %25'inde kortikosteroidlerin başarılı bir şekilde azaltılmasına izin verip vermediğini değerlendirmek üzere açık etiketli bir tasarıma sahiptir. Çalışmaya girişte bir kortikosteroid kullanan 128 hastadan 57'sinde (%45) kortikosteroid dozu başarılı bir şekilde azaltılmış ($p<0.0001$) ve 42'si (%33) kortikosteroid kullanmayı bırakmıştır. Kortikosteroidi azaltmayı denemiş 92 hastadan, 57'sinde (%62) kortikosteroidler başarılı bir şekilde azaltılmış, 42'si (%46) kortikosteroid kullanmayı bırakmıştır.

Alevlenmeye kadar geçen süre

Kısım II alevlenmeye kadar geçen sürenin ILARIS ile plasebo ile olandan daha uzun olduğunu göstermek üzere bir geri çekme tasarımına sahiptir. Kısım II'nin birincil sonlanım noktası karşılanmıştır. Kısım II'de bir alevlenme yaşama olasılığı ILARIS tedavi grubu için plasebo grubu için olandan istatistiksel olarak daha düşüktür. Alevlenmeye kadar geçen medyan süre plasebo grubu için 236 gün olup, gözlem periyodu sırasında ILARIS ile tedavi edilen hastaların %50'sinden azı bir alevlenme olayı yaşadığından ILARIS grubu için belirlenememiştir (maksimum >80 hafta). Bu, ILARIS grubundaki hastaların plasebo grubuna kıyasla bir alevlenme olayı yaşama riskinde %64'lük istatistiksel olarak anlamlı bir nispi azalmaya tekabül etmektedir. (tehlike oranı: 0.36; %95 GA: 0.17 ila 0.75; $p=0.0032$).

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

ILARIS ile tedavi hastaların yaşam kalitesi ve günlük işlev gösterme kapasitelerinde hızlı, kalıcı ve klinik olarak ilgili iyileşmelerle sonuçlanmıştır. Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi En Küçük Kareler ortalamalarındaki iyileşme plaseboya karşı ILARIS için 0.69 olup, bu değer 0.19'lük minimum klinik olarak önemli farkın 3.6 katını temsil etmektedir ($p=0.0002$). Çalışma G2301'in I. Kısımının sonunda başlangıca göre medyan iyileşme 0.88'dir (%79). Çalışma G2305'te plaseboya karşı ILARIS için Çocuk Sağlık Anketi-PF50 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler bildirilmiştir (fiziksel $p=0.0012$; psikososyal sağlık $p=0.0017$).

Birleştirilmiş etkililik analizi:

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

G2305 ve G2301 çalışmalarında gözlemlenen etkililik devam eden açık etiketli, uzun dönemli uzatma çalışmasında da sağlanmıştır (ortalama 49 haftalık izlemde elde edilen veri). Bu çalışmada en az 5 ay boyunca güçlü ACR cevabına sahip olan 25 hasta 4 haftada bir uygulanan ILARIS dozunu 2 mg/kg' a düşürmüştü ve pediatrik ACR100 cevabını azaltılmış dozun verildiği süre boyunca sağlamıştır (ortalama süre 32 hafta, 8-132 hafta).

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

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

CAPS ve SJIA için ILARIS ile tedavi edilen hastaların sırasıyla yaklaşık %1.5 ve %3'ünde ILARIS'e antikor gelişmiştir. Nötralizan antikor tespit edilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

CAPS

Emilim

Pik serum canakinumab konsantrasyonu (C_{maks}), yetişkin CAPS hastalarında 150 mg'lık tek bir subkutan uygulamadan yaklaşık 7 gün sonra meydana gelmiştir. Ortalama terminal yarı ömür 26 gündür. Tipik bir yetişkin CAPS hastasında (70 kg) tek bir subkutan 150 mg dozdan sonra C_{maks} ve EAA_{inf} için ortalama değerler 15.9 µg / ml ve 708 µg*d / ml olarak belirlenmiştir. Subkutan yoldan uygulanan canakinumabın mutlak biyoyararlanımı %66 olarak tahmin edilmiştir. Maruziyet parametreleri (EAA ve C_{maks} gibi), intravenöz infüzyon halinde verilen 0.30 ila 10.0 mg/kg doz aralığında veya subkutan enjeksiyon olarak 150 ila 600 mg doz aralığında dozla orantılı olarak artmıştır. 8 haftada bir 150 mg (ya da 2 mg/kg) subkutan uygulamadan sonra öngörülen kararlı durum maruziyet değerleri ($C_{min,ss}$, $C_{maks,ss}$, $EAA_{ss,8w}$) <40 kg (4.0 µg/ml, 19.9 µg/ml, 566 µg*d/ml) ve >70 kg (4.6 µg/ml, 17.8 µg/ml, 545 µg*d/ml) kilo kategorileri ile karşılaştırıldığında 40-70 kg kilo kategorisinde (6.6 µg/ml, 24.3 µg/ml, 767 µg*d/ml) biraz daha yüksek olmuştur. 6 ay boyunca 8 haftada bir 150 mg subkutan canakinumab uygulamasını takiben beklenen birikim oranı 1.3 kattır.

Dağılım

Canakinumab serum IL-1 beta'ya bağlanır. Canakinumabın dağılım hacmi (V_{ss}) vücut ağırlığına göre değişmiştir. Vücut ağırlığı 70 kg olan bir CAPS hastasında 6.2 litre olduğu tahmin edilmiştir.

Eliminasyon

Canakinumabın belirgin klirensi (CL/F) vücut ağırlığı ile artmaktadır. Bu değer, vücut ağırlığı 70 kg olan bir CAPS hastasında 0.17 l/gün, vücut ağırlığı 33 kg olan bir SJIA hastasında 0.11 l/gün olarak hesaplanmıştır. Vücut ağırlığı farklılıkları hesaba katıldıktan sonra, CAPS ve SJIA hastaları arasında canakinumabın farmakokinetik özellikleri açısından klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

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

SJIA

SJIA hastalarında biyoyararlanım bağımsız olarak belirlenmemiştir. Kg vücut ağırlığı başına belirgin klirens (kg başına CL/F) SJIA ve CAPS popülasyonunda benzerdir (kg başına 0.004). Kg başına belirgin dağılım hacmi (kg başına V/F) 0.14 l/kg'dır.

4 haftada bir 4 mg/kg tekrarlı uygulamadan sonra, SJIA hastalarında canakinumab birikim oranı 1.6 kat olmuştur. Kararlı duruma 110 gün sonra ulaşılmıştır. $C_{min,ss}$, $C_{maks,ss}$ ve $EAA_{ss,4w}$ için genel öngörülen ortalama ($\pm$ SD) sırasıyla 14.7 $\pm$ 8.8 µg/ml, 36.5 $\pm$ 14.9 µg/ml ve 696.1 $\pm$ 326.5 µg*d/ml olarak belirlenmiştir.

Her yaş grubundaki $EAA_{ss,4w}$, 2-3, 4-5, 6-11 ve 12-19 yaşları için 692, 615, 707 ve 742 µg*d/ml'dir. Ağırlığa göre sınıflandırıldığında, daha yüksek vücut ağırlığı (>40 kg) kategorisi ile karşılaştırıldığında, daha düşük vücut ağırlığı kategorisinde ($\leq$ 40 kg), $C_{min,ss}$ (11.4 karşılarında

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

19 µg/ml) ve EAA_{ss} (594 karşısında 800 µg*d/ml) için daha düşük bir (%30-40) medyan maruziyet gözlenmiştir.

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

Pediyatrik popülasyon

4 yaş ve üstü pediyatrik hastalarda tek bir subkutan canakinumab 150 mg veya 2 mg/kg uygulamasının ardından 2 ila 7 gün (T_{maks}) arasında canakinumab pik konsantrasyonlara ulaşılmıştır. Terminalin yarı ömür, yetişkinlerde gözlenen farmakokinetik özelliklere benzer şekilde 22.9 ila 25.7 gün arasındadır. Popülasyon farmakokinetik modelleme analizine dayanarak, 2-4 yaş arası çocuklardaki canakinumabın farmakokinetiği, 4 yaş ve üstü hastalardakine benzerdir. Subkutan emilim oranının yaşla birlikte azaldığı ve en genç hastalarda en hızlı olduğu görülmüştür. Buna göre, daha genç SJIA hastalarında (2-3 yıl) T_{maks}, daha yaşlı SJIA hastalarına (12-19 yıl; T_{maks} 6 gün) göre daha kısa olmuştur (3.6 gün). Biyoyararlanım (EAA_{ss}) etkilenmemiştir.

İlave bir farmakokinetik analiz, 2 yaşın altındaki 6 pediyatrik CAPS hastasındaki canakinumabın farmakokinetiğinin 2-4 yaş arası pediyatrik hastalarda gözlenen farmakokinetiğe benzer olduğunu göstermiştir. Popülasyon farmakokinetik modelleme analizine dayanarak, 2 mg/kg'lık bir dozdan sonra beklenen maruziyetler CAPS pediyatrik yaş grupları boyunca benzerdir; ancak çok düşük vücut ağırlığına sahip pediyatrik hastalarda (örneğin, 10 kg) yetişkin hastalardakine (150 mg doz) göre yaklaşık %40 daha düşüktür. Bu, CAPS hastalarında daha yüksek vücut ağırlığı gruplarında daha yüksek maruziyetlerin olduğuna dair gözlemlerle tutarlıdır.

Farmakokinetik özellikler CAPS ve SJIA pediatrik popülasyonlarında benzerdir.

Yaşlı popülasyon

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Canakinumab ya da bir mürin anti-mürin IL-1 beta antikoruna ile gerçekleştirilmiş çapraz reaktivite, tekrarlanan doz, immünotoksitesite, üreme ve genç toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak, klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Canakinumab marmoset (*C. jacchus*) ve insan IL-1 betaya benzer bir afinite ile bağlandığından, canakinumabın güvenliliği marmosette incelenmiştir. 26 haftaya kadar marmosetlere yapılan haftada iki kezlik uygulamayı takiben ya da gebe marmosetler üzerinde yapılan embriyofetal gelişim toksisitesi çalışmasında herhangi bir istenmeyen etkiye rastlanmamıştır. Hayvanlarda iyi tolere edilen plazma konsantrasyonları, her 4 haftada bir subkutan yolla 4 mg/kg'a varan dozlarla tedavi edilen pediyatrik SJIA'lı hastalarda plazma konsantrasyonlarının en az 62 katı (C_{maks}) ve 104 katını (C_{ort}) aşar. Ayrıca bu çalışmalarda canakinumab antikorları belirlenmemiştir. Canakinumab normal insan dokularına uygulandığında, spesifik olmayan doku çapraz reaktivitesi ortaya çıkmamıştır.

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

Canakinumab ile resmi karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

Marmosetler üzerinde yapılan bir embriyofetal gelişim çalışmasında, canakinumab organogenez sırasında uygulandığında maternal toksisite, embriyotoksisite ya da teratojenisite meydana getirmemiştir.

Gebe kadınlarda ILARIS kullanımına ilişkin pazarlama sonrası raporlardan sınırlı insan verileri, ilaçla ilişkili riske dair bilgi vermek için yeterli değildir. Canakinumab gibi monoklonal antikolar gebelik ilerledikçe doğrusal bir şekilde plasentadan geçerler, böylece potansiyel fetal maruziyet gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestreleri sırasında muhtemelen daha yüksektir. Marmoset maymunları ile hayvan embriyo-fetal gelişim çalışmalarında organogenez periyodu sırasında ve gestasyonda daha ileri dönemde maksimum önerilen insan dozunda (MÖİD) maruziyetin yaklaşık 11 katı veya daha yüksek maruziyetler üreten dozlarda subkutan canakinumab uygulaması ile embriyotoksisite veya fetal malformasyon kanıtına rastlanmamıştır. Marmoset maymunlarında MÖİD'nin yaklaşık 11 katı veya daha yüksek konsantrasyonlarda ILARIS'e prenatal maruziyeti takiben fetal iskelet gelişiminde gecikmeler gözlenmiştir. ILARIS'in murin analogunun uygulandığı farelerde organogenez periyodu sırasında fetal iskelet gelişiminde benzer gecikmeler gözlenmiştir. İskelet osifikasyonundaki gecikmeler diğer türlü normal yapıda/kemikte beklenen osifikasyon durumundan değişikliklerdir: bu bulgular genellikle geri dönüşümlü veya geçici olup, postnatal sağkalıma zarar vermez [bkz. *Hayvan Verileri*].

Belirtilen popülasyon(lar) için majör doğum kusurları ve düşük açısından hesaplanan arka plan riski bilinmemektedir. ABD genel popülasyonunda klinik onaylı gebeliklerde majör doğum kusurları ve düşük için hesaplanan arka plan risk sırasıyla %2 ila %4 ve %15 ila %20'dir.

Fareler üzerinde yapılan çeşitli üreme ve juvenil çalışmalarında, bir mürin anti-mürin IL-1 beta antikorumun herhangi bir istenmeyen etkisine rastlanmamıştır. Anti-mürin IL-1 beta gebeliğin son zamanlarında, doğum ya da emzirme sırasında uygulandığında, fetal ya da neonatal büyüme üzerinde advers etkiler meydana getirmemiştir (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon). Bu çalışmalarda kullanılan yüksek doz, IL-1 beta supresyon ve aktivitesi açısından maksimal etkili dozun çok üstündedir.

Bir mürin anti-mürin IL-1 beta antikor ile fareler üzerinde yapılan bir immünotoksikoloji çalışmasında, nötralize edici IL-1 betanın immün parametreler üzerinde herhangi bir etkisi olmamış ve farelerde immün fonksiyonun bozulmasına yol açmamıştır.

Hayvan Verileri

Embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, gebe marmoset maymunları 25. ila 140. gestasyon günleri arasında MÖİD ile ulaşılan yaklaşık 11 katı ve daha yüksek maruziyetler (haftada iki kere 15, 50 ya da 150 mg/kg maternal subkutan dozlar ile plazma eğri altındaki alan (EAA) temelinde) oluşturan dozlarda canakinumab almıştır. ILARIS ile embriyotoksiste ya da fetal malformasyon kanıtına rastlanmamıştır. Bütün doz seviyelerinde, eşzamanlı kontrollerle karşılaştırıldığında, marmosette iskelet gelişiminde bir gecikmeye işaret edecek şekilde, fetüslerde terminal kaudal vertebrada eksik osifikasyon ve yanlış hizalanmış ve/veya bipartit vertebra insidansında artışlar olmuştur. ILARIS, fare veya sıçan IL-1 β ile çapraz reaksiyona girmediğinden, gebe farelere, gestasyonun 6., 11. ve 17. günlerinde organogenez döneminde, 15, 50 veya 150 mg/kg dozlarında subkutan yoldan ILARIS murin analogu uygulanmıştır. Test edilen tüm doz düzeylerinde doza bağlı bir şekilde, fetüslerin parietal ve frontal kafatası kemiklerinde eksik osifikasyon insidansında artış olmuştur.

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

L-histidin

L-histidin HCl monohidrat

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

36 ay

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon içeren paket

Bir tıpası (lamine klorobütıl kauçuk) ve geçmeli kapağı (alüminyum) olan bir flakon içinde (tip I cam) 1 ml enjeksiyonluk çözelti.

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

Kullanılmamış ürün ya da artık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

Uygulama talimatları

Uygulamadan önce flakonun oda sıcaklığına gelmesine izin verin. Çözelti, görünür partikül içermemeli ve berrak ila opalesan olmalıdır. Çözelti, renksiz olmalıdır veya hafif kahverengimsi-sarı bir renk tonuna sahip olabilir. 18 G veya 21 G x 2 inç iğne (veya piyasada mevcut bir benzeri) ve 1 ml'lik bir enjektör yoluyla uygulanacak olan doza bağlı olarak gerekli hacmi dikkatli bir şekilde çekiniz. Gerekli hacim çekildikten sonra, ilaç çekme iğnesinin başlığını yerine takarak enjektörden çıkarın ve derhal ilacı subkutan yoldan enjekte etmek için 27 G x 0.5 inç'lik bir iğneyi (veya piyasada mevcut bir benzeri) enjektöre takın.

Bertaraf

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

Novartis

- Gizli-

ILARIS 150 mg/ml enjeksiyonluk çözelti

1.3.1 KÜB, Etiket ve Kullanma Talimatı

7. RUHSAT SAHİBİ

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

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/507

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

08.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ