

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 SC enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 150 mg kanakinumab içermektedir.

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

Yardımcı maddeler:

Sükroz 92.380 mg

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.

Toz, beyaz bir liyofilizattır.

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

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

Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (SJİA)

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CAPS

Yetişkinler, ergenler ve 2 yaş veya üzeri çocuklar

CAPS hastaları için ILARIS'in önerilen başlangıç dozu

Yetişkinler, ergenler ve ≥4 yaşındaki çocuklar

- Vücut ağırlığı > 40 kg olan hastalar için 150 mg

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

2 ila <4 yaşındaki çocuklar:

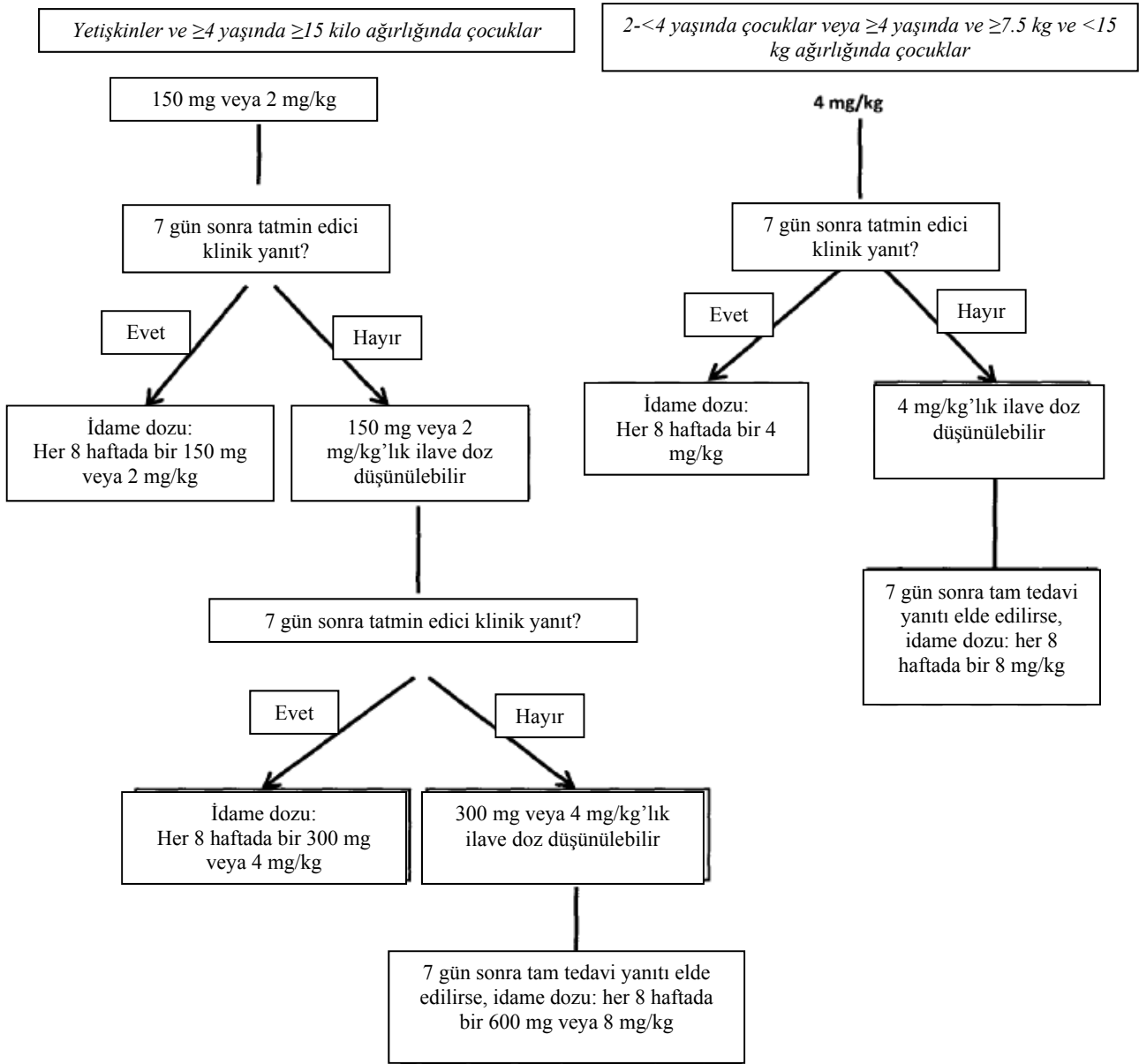
- Vücut ağırlığı ≥ 7.5 kg olan hastalar için 4 mg/kg

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 enflamatuvar semptomlarda düzelme) elde edilmezse, 150 mg veya 2 mg/kg'da ikinci bir ILARİS 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 ILARİS 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.



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.

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. Kanakinumab bir insan IgG immünoglobulini olduğundan, karaciğer yetmezliğinin kanakinumab farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

ILARIS'in 2 yaş altındaki CAPS'lı hastalar ve SJIA'lı hastalarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik 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 artırabilir (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 kanıt rastlanmasa da, takip testinde pozitif bir sonuç elde edilmiştir.

ILARIS gibi interlökin-1 (IL-1) inhibitörlerinin kullanılmasının tüberküloz için reaktivasyon riskini artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Tedavi başlamadan önce, tüm hastalar hem aktif hem de latent tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Özellikle yetişkinlerde bu değerlendirme detaylı bir tıbbi öyküyü kapsamalıdır. Uygun tarama testleri (örn., tüberkülin deri testi, interferon gama salınım analizi [IGRA] veya göğüs röntgeni) tüm hastalarda yürütülmelidir (yerel öneriler uygulanabilir). Hastalar ILARIS tedavisi sırasında ve

sonrasında tüberküloz işaret ve semptomları açısından yakından takip edilmelidir. Tüm hastalar ILARIS tedavisi sırasında tüberkülozu düşündürülen belirti veya semptomların (örn., persistan öksürük, kilo kaybı, subfebril vücut sıcaklığı) ortaya çıkması durumunda tıbbi öneriye başvurmaları için yönlendirilmelidir. PPD testinin negatiften pozitive dönmesi durumunda, özellikle yüksek riskli hastalarda tüberküloz enfeksiyonu için alternatif tarama yöntemleri düşünülmelidir.

Nötropeni ve lökopeni:

ILARIS'in de dahil olduğu IL-1'i inhibe eden ilaçlar ile nötropeni (mutlak nötrofil sayısı [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 2,300'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 gözardı 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 pediatrik 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 ILARIS, SJİA'lı hastalarda MAS insidansını artırır görünmemekle birlikte, kesin bir sonuç çıkarılamamaktadır.

ILARIS'in içeriğinde yardımcı madde olarak sükröz bulunmaktadır. İlacın uygulama yolu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ILARIS ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler resmi çalışmalarda incelenmemiştir.

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

Karaciğer CYP450 enzimlerinin ekspresyonu, IL-1 beta gibi kronik enflamasyonu uyaran sitokinler tarafından baskılanabilir. Böylece, kanakinumab 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 kanakinumabın 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 antikör cevaplarının başlamasını ve devamlılığını etkilemediğini göstermiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:C

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

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

Gebelik dönemi

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

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

Kanakinumab'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar kanakinumab'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 durudurulmayacağına 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. Kanakinumabın marmosetlerdeki (*C. jacchus*) erkek fertilite parametreleri üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. Bir mürin anti-mürin IL-1 beta antikorunun erkek ve dişi farelerin fertilitesi üzerinde istenmeyen bir etkisi bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3 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, SJIA veya diğer IL-1-beta-aracılı hastalıklarda ve sağlıklı gönüllülerde yapılan girişimsel çalışmalarda yaklaşık 250 çocuk (2 ila 17 yaşında) dahil olmak üzere 2,300'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).

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

		Gastroenterit İdrar yolu enfeksiyonu Viral enfeksiyon Sinüzit Rinit Farenjit Tonsilit Nazofarenjit Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu Viral enfeksiyon	
Sinir sistemi bozuklukları		
Yaygın	Baş dönmesi/vertigo	
Gastrointestinal bozukluklar		
Çok yaygın		Karın ağrısı (üst)
Deri ve subkutan doku bozuklukları		
Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu
Müsküloskeletal ve bağ dokusu bozuklukları		
Çok yaygın		Eklem ağrısı
Yaygın		Müsküloskeletal ağrı
Tetkikler		
Çok yaygın		Azalmış kreatinin renal klirensi * Proteinüri # Lökopeni

Yaygın	Nötropeni
* hesaplanmış kreatinin klirensine göre, çoğu geçicidir	
# çoğu daldırma çubuğu ile geçici eser miktarda ila 1+ pozitif üriner proteini temsil eder	

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 69 pediyatrik CAPS hastası (2-17 yaşları arasında) bulunmaktadır. Genel olarak, genel CAPS popülasyonu ile karşılaştırıldığında (yetişkin ve pediyatrik hastalardan oluşmaktadır, N=194), pediyatrik 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.

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: İnterlökin inhibitörleri

ATC Kodu: L04AC08

Etki mekanizması

Kanakinumab, IgG1/κ izotipinin tamamen insan monoklonal bir anti-human interlökin-1 beta (IL-1 beta) antikorudur. Kanakinumab 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 interlökin-6 ya da siklooksijenaz-2 gibi enflamatuar araçların üretimi engellenir. Bu nedenle kanakinumab, lokal ya da sistemik aşırı IL-1 beta üretimi ile karakterize edilen hastalık ya da patolojilerin tedavisine uygundur.

Farmakodinamik etkiler

CAPS:

Enflamatuar hastalıklarda IL-1 betanın aşırı düzeyde üretilmesi, lokal ya da sistemik enflamasyona, C-reaktif protein (CRP) ya da serum amiloid A (SAA) gibi enflamatuar belirteçlerin üretiminin artmasına ve ateşe yol açar. Kendisini ateş, yorgunluk, cilt döküntüsü, artrit, yoğun lökositoz, yüksek trombosit sayımı ve akut faz protein yükselmesi olarak ortaya koyan, kontrolsüz IL-1 beta üretiminin gözlendiği CAPS hastaları, kanakinumab ile tedaviye hızlı yanıt verir. Kanakinumab tedavisini takiben CRP ve SAA düzeyleri, lökositoz ve yüksek trombosit sayımı hızlı bir şekilde normale döner.

SJİA:

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

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

Klinik etkililik ve güvenilirlik

CAPS:

Kanakinumab 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, kanakinumab 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, kanakinumab 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 kanakinumabın (her 8 haftada 150 mg ya da 2 mg/ml) etkililik, güvenilirlik ve tolere edilebilirliğinin değerlendirilmesidir.

Kısım I: Tedavi başlatıldıktan sonra 7 gün içinde, hastaların %97'sinde kanakinumaba tam bir klinik yanıt ve biyomarker yanıtı (hekimin otoenflamatuar ve cilt hastalığı üzerindeki bileşik değerlendirmesi \leq minimal ve CRP ya da SAA değerleri < 10 mg/litre olarak tanımlanmıştır) gözlenmiştir. Hekimin otoenflamatuar hastalık aktivitesi ile ilgili klinik değerlendirmesinde anlamlı iyileşmeler olmuştur: genel otoenflamatuar 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; kanakinumaba randomize hastaların hiçbirinde (%0) alevlenme görülmezken, plaseboya randomize edilenlerin %81'inde alevlenme meydana gelmiştir.

Kısım III: Kısım II'de plaseboyla tedavi edilmiş ve kanakinumab tedavisinin uygulandığı açık etiketli uzatma dönemine kaydolmuş hastalarda da, sürekli kanakinumab 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)			
	Kanakinumab n = 15	Plasebo n = 16	p-değeri
Birincil sonlanım noktası (alevlenme) II. Kısımda hastalık alevlenmesinin olduğu hastaların oranı	0 (%0)	13 (%81)	< 0.001
Enflamatuar belirteçler* 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			

Sürekli kanakinumab tedavisi uygulanan dört hastada 3 yıldan daha uzun süre sürekli etkililik gözlenmiştir.

İki açık etiketli, kontrollü olmayan, uzun vadeli faz III çalışma yürütülmüştür. Biri, CAPS hastalarında kanakinumaba ilişkin bir güvenlilik, 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 kanakinumab ile yürütülen açık etiketli bir çalışmadır. Birincil hedef dozun artırıldığı hastalar da dahil olmak üzere 24. haftada relapssız hasta oranını değerlendirmektedir.

Bu iki çalışma için birleştirilmiş etkililik analizinde, daha önce kanakinumab 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 pediatrik ve yetişkin hastalara kıyasla 2 ila <4 yaşındaki daha az hasta tam yanıt (%57.2) elde etmiştir. Tam yanıt elde eden hastalardan %89.3'ünde yanıt relapssız korunmuştur.

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

Pediyatrik popülasyon

ILARIS ile yürütülen CAPS çalışmaları 2 ila 17 yaş aralığında toplamda 69 pediatrik hasta içermiştir (yaklaşık yarısı mg/kg bazında tedavi edilmiştir). Genelde, genel CAPS popülasyonuna kıyasla pediatrik hastalarda ILARIS'in etkililik, güvenlilik ve tolerabilite profilinde klinik olarak anlamlı farklar söz konusu değildir. Pediatrik hastaların çoğu klinik semptomlarda ve objektif enflamasyon belirteçlerinde (örn., SAA ve CRP) iyileşme elde etmiştir.

SJIA:

Çalışma G2305:

Çalışma G2305 4 mg/kg'lık 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 Derneęi) yanıt kriterlerinde en az %30 iyileşme elde eden hasta oranı açısından ILARIS'in plaseboya karşı üstünlüğünü göstermektir.

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

Pediyatrik ACR yanıtları 6 temel sonuç değişkeninin 3'ünde başlangıca göre yüzde iyileşme (%30, %50, %70, %90 ve %100) ve geri kalan değişkenlerden >1'inde ≥ 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. Pedyatrik ACR yanıtı ve inaktif hastalığa göre hasta yüzdesi aşağıda sunulmaktadır.

15. ve 29. günde pediyatrik 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 farklığı $p \leq 0.0001$ 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 İlaris 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 İlaris (N=43) için 50.0 mm'dir. İlaris ile tedavi edilen hastalarda ağrı skorunda ortalama değişiklik 29. günde tutarlıdır.

Çalışma G2301:

Çalışma G2301 aktif SJİA'lı hastalarda İLARIS ile alevlenmelerin önlenmesine ilişkin randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir geri çekme çalışmasıdır. Çalışma iki bağımsız primer sonlanım noktasına sahip iki ana kısımdan oluşmuştur. Çalışmaya 177 hasta kaydedilmiş ve Kısım I'de her 4 haftada bir subkutan yolla uygulanan 4 mg/kg İLARIS ve Kısım II'de her 4 haftada bir ya subkutan İLARIS 4 mg/kg ya da plasebo kullanmıştır.

Kortikosteroid dozunun azaltılması

Kısım I İLARIS'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 İLARIS 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 CI: 0.17 ila 0.75; p=0.0032).

Pediyatrik uyarlanmış ACR yanıtı ve pediyatrik ACR temel bileşenleri:

Çalışma G2305’de pediyatrik ACR yanıtlarında ve her bir pediyatrik ACR temel bileşeninde gözlenen iyileşmeler (Tablo 4 ve 5), G2301 için Kısım I’de açık etiketli ILARIS tedavisi sırasında gözlenene benzerdir. 3. günde ILARIS ile tedavi edilmiş hastaların neredeyse hiçbirinde (139/141, %98.6) ateş gözlenmemiştir. Çalışmaya düşük hemoglobin düzeyi ile giren 120 hastadan 46’sında (%38.3) düzey Kısım I’in son vizitinde normal aralık içerisine yükselmiştir.

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’luk minimum klinik olarak önemli farkın 3.6 katını temsil etmektedir (p=0.0002). Çalışma G2301’in I. Kısımının sonunda başlangıca göre medyan iyileşme 0.88’dir (%79). Çalışma G2305’te plaseboya karşı Ilaris için Çocuk Sağlık Anketi-PF50 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler bildirilmiştir (fiziksel p=0.0012; psikososyal sağlık p = 0.0017).

Birleştirilmiş çalışmalardan ilk 12 haftalık tedavi verileri:

Çalışma G2305, G2301 ve uzatma çalışmalarından ILARIS tedavisinin ilk 12 haftasına ilişkin veriler, etkililiğin korunup korunmadığını değerlendirmek üzere birleştirilmiştir. 12 hafta kortikosteroidin azaltılmasına bağlı etkileri en aza indirmek ve çalışma G2301 için Kısım II’nin hariç tutmak üzere seçilmiştir. Bu veriler pediyatrik ACR yanıtları ve her bir pediyatrik ACT temel bileşeninde ayrı ayrı çalışmalarda gözlenene benzer iyileşmeleri göstermiştir (Aşağıdaki tablo). Etkililik verileri yaş (2 - <20), cinsiyet, hastalık süresi, başlangıç kortikosteroid düzeyi ve anti-IL-1ra veya anti-IL-6r monoklonal antikoları dahil diğer tedavilere önceki maruziyet arasında tutarlıdır.

ILARIS tedavisinin 12. haftasında uyarlanmış ACR pediyatrik yanıtı ve pediyatrik ACR temel bileşenlerinde medyan değeri (başlangıca göre medyan yüzde değişiklik)

Uyarlanmış pediyatrik kriterleri	ACT	Pediyatrik bileşenleri	ACR çekirdek	Başlangıç ILARIS (N=178)	12. hafta ILARIS (N=134)*
ILARIS (N=178)					
ACR30	%70	Aktif artrit görülen eklemler		10	0 (-%100)
ACR50	%69	Kısıtlı hareket açıklığına sahip eklemler		9	1 (-%86)
ACR70	%61	C-reaktif protein (mg/l)		158	10 (-%94)
ACR90	%49	CHAQ maluliyet skoru		1.75	0.25 (-%85)
ACR100	%30	Hekimin genel hastalık		70	3 (-%96)

		değerlendirmesi VAS (mm)		
İnaktif hastalık	%28	Ebeveynin/hastanın genel değerlendirilmesi VAS (mm)	sağlık 63	5 (-%92)

VAS – Görsel analog ölçek (0-100 mm)

Negatif bir değer başlangıca kıyasla bir iyileşmeyi gösterir.

*Sadece başlangıç ve 12. hafta değerlerine sahip hastalar sunulmaktadır.

Uzun vadeli veriler:

147 hasta uzun vadeli uzatma çalışmasına girmiş ve her 4 haftada bir 4 mg/kg açık etiketli ILARIS kullanmıştır. Güçlü yanıt veren ve eşzamanlı bir kortikosteroide ihtiyaç duymayan hastaların ILARIS dozlarını her 4 haftada bir 2 mg/kg'a azaltmalarına izin verilmiştir.

Ara bulgular zamanında, 26 hasta azaltılmış doza medyan 224 günlük maruziyet boyunca en az üç ardışık 2 mg/kg'lık doz (medyan 9 doz) kullanmıştır. 26 hastanın tümü azaltılmış dozun verildiği süre boyunca pediatrik ACR 100 yanıtına sahiptir.

İmmünojenisite:

ILARIS ile tedavi edilen hastalarda anafilaktik reaksiyon gözlenmemiştir.

CAPS ve SJİA için ILARIS ile tedavi edilen hastaların sırasıyla yaklaşık %1.5 ve %3'ünde ILARIS'e antikor gelişmiştir. SJİA klinik çalışmalarının çoğunda daha yüksek duyarlılığa sahip köprüleme analizi kullanılmıştır. Nötralizan antikor tespit edilmemiştir. Antikor gelişimi ve klinik yanıt veya advers olaylar arasında belirgin bir korelasyon gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Yetişkin CAPS hastalarında 150 mg tek bir cilt altı uygulamayı takiben yaklaşık 7 gün içinde pik serum kanakinumab konsantrasyonlarına (C_{maks}) ulaşılmıştır. CAPS popülasyonunda yürütülen popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, cilt altı yoldan uygulanan kanakinumabın mutlak biyoyararlanımı %70 olarak hesaplanmıştır. Maruziyet parametreleri (EAA ve C_{maks}) intravenöz infüzyon olarak verilen 0.30 ila 10.0 mg/kg veya subkutan enjeksiyon olarak verilen 150 ila 300 mg doz aralığında dozla orantılı olarak artmıştır.

Dağılım: Kanakinumab serum IL-1 betaya bağlanır. Kanakinumabın dağılım hacmi (V_{ss}) vücut ağırlığına göre değişiklik göstermiştir. 70 kg vücut ağırlığına sahip bir CAPS hastasında 6.01 litre ve 33 kg ağırlığındaki bir SJİA hastasında 3.2 litre olduğu hesaplanmıştır. Beklenen birikim oranı her 8 haftada bir 150 mg ve her 4 haftada bir 4 mg/kg subkutan kanakinumab uygulaması ile 6 ayı takiben sırasıyla 1.3 ve 1.6 kattır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Biyotransformasyon: Molekülün biyolojik yapısı dikkate alınarak bir ADME çalışması yürütülmemiştir. Bununla birlikte bir IgG olarak kanakinumab eliminasyonunun, sıvı faz veya reseptör aracılı endositozu takiben intraselüler katabolizma ile meydana gelmesi beklenmektedir (Wang ve ark., 2008). Peptitlere ve aminoasitlere metabolize olması mümkündür (Keizer ve ark. 2010).

Eliminasyon: Kanakinumabın klirensi (CL) vücut ağırlığına göre değişiklik göstermiştir. Vücut ağırlığı 70 kg olan bir CAPS hastasında 0.174 l/gün ve 33 kg ağırlığında bir SJİA hastasında 0.11 l/gün olduğu hesaplanmıştır. Vücut ağırlığındaki farklılıklar hesaba katıldığında, CAPS ve SJİA hastaları arasında kanakinumabın farmakokinetik özellikleri açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum: Tekrarlı uygulamayı takiben kanakinumabın farmakokinetik parametrelerinde hızlanmış klirens ya da zamana bağlı değişim işaretlerine rastlanmamıştır. Vücut ağırlığına göre düzeltme yapıldıktan sonra, cinsiyet ya da yaşa bağlı farmakokinetik değişiklikler gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

150 mg ya da pediyatrik hastalarda 2 mg/kg tek doz cilt altı uygulamayı takiben, 2 ila 7. günler arasında pik kanakinumab konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. Terminal yarı ömür aralığı 22.9-25.7 gün olarak belirlenmiştir ve bu değerler yetişkinlerde gözlenen farmakokinetik özelliklere benzerdir.

CAPS ve SJİA pediyatrik popülasyonlarında farmakokinetik özellikler benzerdir.

SJİA'da, maruziyet parametreleri (EAA ve C_{maks} gibi), 2 ila <20 yaş grupları arasında her 4 haftada bir 4 mg/kg'lık subkutan kanakinumab uygulamasını takiben benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Kanakinumab marmoset (*C. jacchus*) ve insan IL-1 beta'ya benzer bir afinite ile bağlandığından, kanakinumabın 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 pediatrik SJİA'lı hastalarda plazma konsantrasyonlarının en az 62 katı (C_{maks}) ve 104 katını (C_{ort}) aşar. Ayrıca bu çalışmalarda kanakinumab antikorları belirlenmemiştir. Kanakinumab normal insan dokularına uygulandığında, spesifik olmayan doku çapraz reaktivitesi ortaya çıkmamıştır.

Kanakinumab ile resmi karsinogenite çalışmaları yapılmamıştır.

Marmosetler üzerinde yapılan bir embriyofetal gelişim çalışmasında, kanakinumab organogenez sırasında uygulandığında maternal toksisite, embriyotoksisite ya da teratojenite meydana getirmemiştir. Ayrıca kanakinumab, 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).

Fareler üzerinde yapılan çeşitli üreme ve juvenil çalışmalarında, bir mürin anti-mürin IL-1 beta antikorunun herhangi bir istenmeyen etkisine rastlanmamıştır. Bu çalışmalarda kullanılan yüksek doz, IL-1 beta supresyon ve aktivitesi açısından maksimal etkili dozun çok üstündedir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz

L-histidin

L-histidin HCl monohidrat

Polisorbat 80

Hidroklorik asit %25 (pH ayarlayıcısı olarak, y.m.)

Enjeksiyonluk su (Çözücü, dondurarak kurutma sırasında uzaklaştırılmaktadır.)

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon: 2°C - 8°C'de 36 ay

Sulandırılmış çözelti: 2°C - 8°C'de 24 saat

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırılmış tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3 Raf ömrü.

Açılmamış flakonlar 2°C - 8°C'de saklanmalıdır. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Ürünü hazırlanmasından sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kaplanmış klorobütül kauçuktan tıpa ve alüminyum geçme kapak bulunan renksiz 6 ml cam flakon

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon içeren paket ya da 4 (4x1) flakon içeren çoklu paket.

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 SC enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon bireysel kullanıma yönelik tek kullanımlık bir flakonda tedarik edilir.

Hazırlama ve kullanma talimatları

Steril teknik kullanarak, her bir ILARIS flakonunu, ,1 ml enjektör ve 18 G x 2'' iğne aracılığıyla 1.0 ml enjeksiyonluk suyu enjekte ederek sulandırın. Flakonu 45 derecelik bir açıda yaklaşık 1 dakika boyunca çevirin ve daha sonra 5 dakika bekleyin. Daha sonra yavaşça on kere ters çevirin ve eski haline getirin. Eğer mümkünse kauçuk tıpa parmaklarınızla dokunmayın. Berrak ila opalesan bir çözelti elde etmek için flakonu oda sıcaklığında 15 dakika bekletin. Çalkalamayın. Çözeltide parçacıklar varsa, çözeltiyi kullanmayın.

Tıpada sıvı kalmışsa, flakonun kenarlarına vurarak sıvıyı uzaklaştırın. Çözeltide görünür parçacık olmamalı ve berrak ile bulanık arasında bir görünüme sahip olmalıdır. Çözelti berrak ya da hafif kahverengimsi sarı olmalıdır. Eğer sulandırıldıktan sonra 60 dakika içinde kullanılmazsa, çözelti 2°C - 8°C'de saklanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır.

Uygulanacak doza bağlı olarak (0.2 ml'den 1.0 ml'ye kadar) gerekli hacmi dikkatli bir şekilde çekin ve 27 G x 0.5 (13 mm) iğne kullanarak cilt altına enjekte edin.

Yaralı dokuya enjeksiyondan kaçınılmalıdır; çünkü bu ILARIS'e yetersiz maruziyete yol açabilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy-İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Fax: 0 216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

131/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-