

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu\*.

Po odtworzeniu, każdy ml roztworu zawiera 150 mg kanakinumabu.

\* ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane przez linię komórek szpiczaka myszy Sp2/0 w technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały.

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Zespoły gorączek nawrotowych

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych:

#### Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), m.in.:

- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skrórno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostrej postaci rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

#### Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu gorączki okresowej związanej z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS).

#### Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu zespołu hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedoboru kinazy mewalonowej (MKD).

### *Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)*

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). Produkt leczniczy Ilaris należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe.

Produkt leczniczy Ilaris jest również wskazany w leczeniu następujących chorób:

#### Choroba Stilla

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

#### Dnawe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie, oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem (patrz punkt 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Stilla leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.

W przypadku dnawego zapalenia stawów konieczne jest, by lekarz posiadał doświadczenie w stosowaniu biologicznych produktów leczniczych, a produkt leczniczy Ilaris powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

#### Dawkowanie

##### CAPS: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

Zalecana początkowa dawka kanakinumabu u pacjentów z CAPS wynosi:

*Dorośli, młodzież i dzieci w wieku  $\geq 4$  lat:*

- 150 mg u pacjentów z masą ciała  $> 40$  kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 15$  kg i  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 7,5$  kg i  $< 15$  kg

*Dzieci w wieku 2 do  $< 4$  lat:*

- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 7,5$  kg

Dawkę podaje się co osiem tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie drugiej dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. kanakinumabu. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tygodni. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie trzeciej dawki kanakinumabu wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu

leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie drugiej dawki kanakinumabu wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tygodnie lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg mc. są ograniczone.

**CAPS u dorosłych i dzieci  $\geq 4$  lat**  
 $\geq 15$  kg

**150 mg lub 2 mg/kg mc.**

150 mg or 2 mg/kg

Zadowalająca  
odpowiedź kliniczna  
po 7 dniach?

Tak

Nie

Dawka  
podtrzymująca  
a: 150 mg lub  
2 mg/kg mc.  
co 8 tygodni

Można rozważyć  
dodatkową dawkę  
150 mg lub  
2 mg/kg mc.

Zadowalająca

Tak

Nie

Dawka  
podtrzymująca  
: 300 mg lub  
4 mg/kg mc. co  
8 tygodni

Można rozważyć  
dodatkową dawkę  
300 mg lub  
4 mg/kg mc.

Jeśli po 7 dniach wystąpi  
pełna odpowiedź na  
leczenie, dawka  
podtrzymująca:  
600 mg lub 8 mg/kg mc. co  
8 tygodni

**CAPS u dzieci 2-< 4 lat lub  
dzieci  $\geq 4$  lat  $\geq 7,5$  kg i  $< 15$  kg**

**4 mg/kg mc.**

4 mg/kg

Zadowalająca

Tak

Nie

Dawka  
podtrzymująca  
a 4 mg/kg mc.  
co 8 tygodni

Można rozważyć  
dodatkową dawkę  
4 mg/kg mc.

Jeśli po 7 dniach  
wystąpi pełna  
odpowiedź na leczenie,  
dawka podtrzymująca:  
8 mg/kg mc. co  
8 tygodni

TRAPS, HIDS/MKD i FMF: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

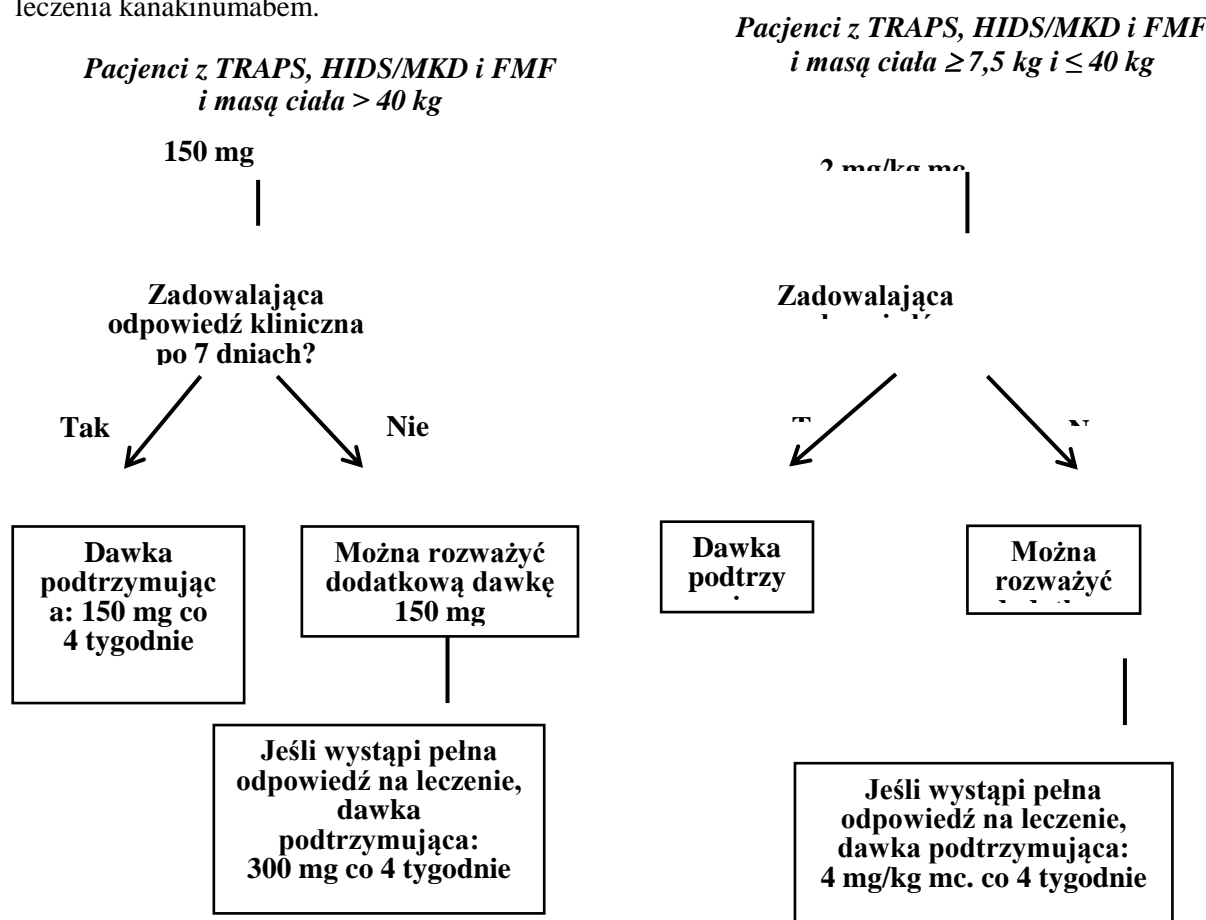
Zalecana dawka początkowa kanakinumabu u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF to:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 7,5$  kg i  $\leq 40$  kg

Dawkę tę podaje się co cztery tygodnie jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

Jeśli nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi klinicznej po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, można rozważyć podanie drugiej dawki kanakinumabu w wysokości 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli następnie wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, należy utrzymać zintensyfikowany schemat dawkowania 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ważących  $\leq 40$  kg) co 4 tygodnie.

U pacjentów bez poprawy klinicznej lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć kontynuowanie leczenia kanakinumabem.



Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Zalecana dawka kanakinumabu u pacjentów z chorobą Stilla (AOSD i SJIA) i masą ciała  $\geq 7,5$  kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia kanakinumabem u pacjentów bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

Dnawe zapalenie stawów

Należy wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Kanakinumab powinien być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów.

Zalecana dawka kanakinumabu to 150 mg u dorosłych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów. Podaje się ją jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym w czasie trwania napadu. Dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego, kanakinumab należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów.

Pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie należy podawać ponownie kanakinumabu. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie kanakinumabu należy odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki (patrz punkt 5.2).

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Dzieci i młodzież

##### *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

##### *SIJA*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z SIJA w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

##### *Dnawe zapalenie stawów*

We wskazaniu dnawe zapalenie stawów produkt leczniczy Ilaris nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

##### Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących produktu leczniczego Ilaris stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest jednak ograniczone.

#### Sposób podawania

Podanie podskórne.

Do odpowiednich miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, brzuch, górna część ramienia lub pośladki. Należy za każdym razem wybierać inne miejsce wstrzyknięcia leku, aby uniknąć bólu. Nie należy wykonywać iniekcji w miejsca z przerwana ciągłością skóry, wylewami podskórnymi (siniaki) lub pokryte wysypką. Należy unikać wstrzykiwania w miejsca pokryte bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na kanakinumab.

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego zastosowania u jednego pacjenta, do podania jednej dawki.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki wstrzykiwania pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać Ilaris, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe i jeśli jest to konieczne, zgodnie z zaleceniami lekarza (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zarejestrować nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### Zakażenia

Kanakinumab przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u pacjentów należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. Należy zachować ostrożność podając kanakinumab pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

##### *Leczenie CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Still'a (AOSD i SJIA)*

Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia kanakinumabem u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

##### *Leczenie dnawego zapalenia stawów*

Nie należy stosować kanakinumabu u pacjentów z czynnymi zakażeniami.

Nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń (patrz punkt 4.5).

W okresie leczenia kanakinumabem zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych (w tym aspergiloza, atypowe zakażenia prątkami, półpasiec). Nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy kanakinumabem a występowaniem tych zdarzeń.

##### Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy

U około 12% chorych z CAPS, którym w trakcie badań klinicznych wykonano tuberkulinową próbę skórną z użyciem oczyszczonej pochodnej białkowej (z ang. purified protein derivative-PPD), badania kontrolne dały wynik pozytywny w okresie leczenia kanakinumabem bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak kanakinumab zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów, ta ocena powinna zawierać szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia kanakinumabem wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

##### Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym kanakinumabu obserwowano neutropenię (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, ang. absolute neutrophil count

[ANC] < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l) i leukopenię. U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie należy rozpoczynać leczenia kanakinumabem. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórnym leczeniu pacjentów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.

#### Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia kanakinumabem zgłaszano przypadki występowania nowotworów złośliwych. Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukiną-1.

#### Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie kanakinumabem. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad produktem leczniczym Ilaris u ponad 2 600 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek (patrz punkt 4.3).

#### Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8).

#### Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u pacjentów stosujących kanakinumab. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia kanakinumabem (patrz punkt 4.5).

#### Mutacja genu NLRP3 u pacjentów z CAPS

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3 jest ograniczone.

#### Zespół aktywacji makrofagów u pacjentów z chorobą Stilla

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym zaburzeniem zagrażającym życiu, które może rozwinąć się u pacjentów z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza z chorobą Stilla. W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu MAS należy jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Należy zachować czujność pod kątem objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Stilla, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że kanakinumab nie zwiększa częstości występowania MAS u pacjentów z SJIA, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji między kanakinumabem i innymi produktami leczniczymi.



Uważa się, że zwiększona zapadalność na poważne zakażenia związana jest z podawaniem blokerów innej interleukiny-1 w skojarzeniu z inhibitorami TNF. Nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów TNF ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń.

Cytokiny, takie jak interleukina-1 beta (IL-1 beta), które pobudzają proces przewlekłego zapalenia, mogą hamować ekspresję enzymów wątrobowych CYP450. Tym samym, ekspresja CYP450 może zostać ponownie zwiększona po rozpoczęciu leczenia silnymi inhibitorami cytokin (np. kanakinumabem). Jest to istotne klinicznie dla substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, dla których dawka dobierana jest indywidualnie. Podczas włączania kanakinumabu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi tego typu, należy kontrolować działanie terapeutyczne lub stężenie substancji czynnej, a w razie konieczności dostosować indywidualnie dawkę produktu leczniczego.

Brak danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki żywe u pacjentów przyjmujących kanakinumab. Tym samym, pacjentom nie należy podawać żywych szczepionek w okresie podawania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia kanakinumabem, zaleca się przesunięcie terminu szczepienia o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia kanakinumabu oraz podanie szczepionki przed kolejnym wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4).

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych osób dorosłych wykazały, że pojedyncza dawka 300 mg produktu leczniczego Ilaris nie miała wpływu na wywoływanie oraz utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej z obecnością przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie lub podaniu szczepionek przeciwko meningokokom na bazie białek glikozylowanych.

Wyniki 56-tygodniowego, otwartego badania z udziałem pacjentów z CAPS w wieku 4 lat i młodszych wykazały, że u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe, szczepionki zgodnie ze standardowym kalendarzem szczepień doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia kanakinumabem oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

##### Ciąża

Dane na temat stosowania kanakinumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie działanie toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę mogą być leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Badania na zwierzętach wskazują, że kanakinumab przenika przez łożysko i jest wykrywalny u płodu. Brak jest danych od ludzi, jednak ponieważ kanakinumab jest immunoglobuliną klasy g (IgG1), należy spodziewać się, że będzie przenikać przez łożysko. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane. Jednak podawanie żywych szczepionek noworodkom narażonym na działanie kanakinumabu *in utero* (w okresie życia płodowego) nie jest zalecane przez 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki kanakinumabu poprzedzającej urodzenie dziecka. Należy pouczyć kobiety leczone kanakinumabem podczas ciąży, by poinformowały lekarza pediatrę swojego dziecka o leczeniu kanakinumabem przed podaniem nowonarodzonemu dziecku wszelkich szczepionek.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka kobiecego. Decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania kanakinumabu należy powziąć tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka związanego z leczeniem.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wpływały szkodliwie na rozwój karmionych młodych myszy oraz że przeciwciała były im przekazywane (patrz punkt 5.3).

## Płodność

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad wpływem kanakinumabu na płodność u ludzi. Kanakinumab nie wpływał na płodność samców marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus*. Mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność samic i samców myszy (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Ilaris wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leczenie produktem leczniczym Ilaris może prowadzić do wystąpienia zawrotów głowy lub osłabienia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których występują takie objawy podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do całkowitego zaniku objawów.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w kategorii częstości występowania uporządkowano według systemu klasyfikacji układów i narządów od najczęściej występujących. Częstość występowania jest wymieniona zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Tabelaryczna lista działań niepożądanych**

<b>System klasyfikacji układów i narządów MedDRA</b>	<b>Wszystkie wskazania: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnawe zapalenie stawów</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych) Zakażenia ucha Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie układu moczowego
Często	Kandydoza sromu i pochwy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zawroty głowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Ból w górnej części brzucha <sup>1</sup>
Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przetykowy <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Ból stawów <sup>1</sup>
Często	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>1</sup> Ból pleców <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Uczucie zmęczenia/osłabienie <sup>2</sup>
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny <sup>1,3</sup> Białkomocz <sup>1,4</sup> Leukopenia <sup>1,5</sup>
Często	Neutropenia <sup>5</sup>
Niezbyt często	Zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>5</sup>
<sup>1</sup> W SJIA <sup>2</sup> W dnawym zapaleniu stawów <sup>3</sup> Na podstawie wyliczonego klirensu kreatyniny, większość była przemijająca <sup>4</sup> W większości przypadków obserwowano przemijającą obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka <sup>5</sup> Patrz dalsze informacje poniżej	

W podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat (n=31) profil bezpieczeństwa kanakinumabu był zgodny z jego profilem bezpieczeństwa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil bezpieczeństwa pacjentów z AOSD będzie podobny jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Długotrwałe dane i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z CAPS

Podczas badań klinicznych z kanakinumabem u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zmniejszyły się.

U pacjentów z CAPS rzadko obserwowano podwyższoną aktywność transaminaz.

Bezobjawowe i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w osoczu z równoczesnym podwyższeniem aktywności transaminaz obserwowano u pacjentów z CAPS leczonych kanakinumabem.

W długotrwałych, otwartych badaniach ze zwiększaniem dawki, zakażenia (zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych), wymioty i zawroty głowy zgłaszano częściej w grupie stosującej dawkę 600 mg lub 8 mg/kg mc. niż w grupach przyjmujących inne dawki.

#### Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF *Neutrofile*

Mimo, iż u 6,5% pacjentów (często) wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów  $\geq 2$ . stopnia, a u 9,5% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 1., zmniejszenia liczby neutrofilów te są na ogół przemijające i nie stwierdzono zakażeń związanych z neutropenią jako działania niepożądanego.

#### *Płytki krwi*

Mimo, iż zmniejszenie liczby płytek krwi ( $\geq 2$ . stopnia) wystąpiło u 0,6% pacjentów, nie stwierdzono krwawienia jako działania niepożądanego. Łagodne i przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 1. wystąpiło u 15,9% pacjentów, nie powodując związanych z tym krwawień jako zdarzeń niepożądanych.

#### Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z SJIA *Hematologia*

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby krwinek białych (WBC) do poziomu  $\leq 0,8$  x DGN zgłoszono u 33 pacjentów (16,5%).

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) do wartości poniżej  $1 \times 10^9/l$  zgłoszono u 12 pacjentów (6,0%).

W całym programie SJIA przejściowe zmniejszenie liczby płytek ( $< DGN$ ) obserwowano u 19 pacjentów (9,5%).

#### *AlAT/AspAT*

W całym programie SJIA dużą aktywność AlAT i (lub) AspAT  $> 3$  x górna granica normy (GGN) odnotowano u 19 pacjentów (9,5%).

#### Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów *Hematologia*

Zmniejszoną liczbę krwinek białych (WBC)  $\leq 0,8$  x dolną granicę normy (DGN) zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. absolute neutrophil count) do ilości mniejszej niż  $1 \times 10^9/l$  zgłaszano u 2% pacjentów w badaniach porównawczych. Obserwowano także pojedyncze przypadki  $ANC < 0,5 \times 10^9/l$  (patrz punkt 4.4).

Obserwowano większą częstość występowania łagodnego ( $< DGN$  i  $> 75 \times 10^9/l$ ) i przejściowego zmniejszenia liczby płytek krwi w trakcie przyjmowania kanakinumabu w grupie kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie (12,7%) w porównaniu z grupą pacjentów z dnawym zapaleniem stawów przyjmujących lek referencyjny (7,7%).

#### *Kwas moczowy*

Obserwowano przejściowy zwiększenie stężenia kwasu moczowego (0,7 mg/dl w trakcie 12 tygodni oraz 0,5 mg/dl w trakcie 24 tygodni) po leczeniu kanakinumabu w badaniach porównawczych z dnawym zapaleniem stawów. W innym badaniu wśród pacjentów, u których rozpoczynano leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego. Nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów bez dnawego zapalenia stawów (patrz punkt 5.1).

### *AlAT/AspAT*

Obserwowano zwiększenie średniej i mediany aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), odpowiednio o 3,0 U/l i 2,0 U/l, oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), odpowiednio o 2,7 U/l i 2,0 U/l, od wartości początkowych do końca badania w grupach leczonych kanakinumabem w porównaniu z grupami leczonymi acetonidem triamcynolonu, jednak częstość występowania istotnych klinicznie zmian ( $\geq 3 \times$  GGN, górna granica normy) była większa w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu (2,5% dla AlAT i AspAT) w porównaniu z pacjentami leczonymi kanakinumabem (1,6% dla AlAT i 0,8% dla AspAT).

### *Trójglicerydy*

W badaniach z dnawym zapaleniem stawów kontrolowanych substancją aktywną obserwowano średnie zwiększenie stężenia trójglicerydów o +33,5 mg/dl w grupie pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z niewielkim zmniejszeniem stężenia trójglicerydów o -3,1 mg/dl w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Częstość występowania zwiększenia stężenia trójglicerydów  $> 5 \times$  górna granica normy (GGN) wyniosła 2,4% w grupie przyjmującej kanakinumab oraz 0,7% w grupie przyjmującej acetonid triamcynolonu. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.

### Długoterminowe dane z badania obserwacyjnego

Łącznie 243 pacjentów z CAPS (85 dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 2$  do  $\leq 17$  lat i 158 dorosłych pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat) było leczonych kanakinumabem w ramach rutynowej praktyki klinicznej w długoterminowym badaniu obejmującym prowadzenie rejestru pacjentów (średnia ekspozycja na kanakinumab wyniosła 3,8 lat). Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu obserwowany po długotrwałym leczeniu w tej grupie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach interwencyjnych z udziałem pacjentów z CAPS.

### Dzieci i młodzież

Do badań interwencyjnych włączono 80 pacjentów pediatrycznych z CAPS (w wieku 2-17 lat), którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS (składającą się z osób dorosłych, dzieci i młodzieży, N=211), w tym w ogólnej częstości występowania i nasilenia zakażeń. W przypadku zakażeń, najczęściej obserwowanym zdarzeniem było zakażenie górnych dróg oddechowych.

Ponadto, 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat poddano ocenie w ramach małego, otwartego badania klinicznego. Profil bezpieczeństwa kanakinumabu był prównywalny do populacji pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Do 16-tygodniowego badania włączono 102 pacjentów (w wieku 2-17 lat) z TRAPS, HIDS/MKD i FMF, którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów.

### Osoby w podeszłym wieku

Brak jest istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Aleje Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **4.9 Przedawkowanie**

Zarejestrowane doświadczenia dotyczące przedawkowania są ograniczone. We wczesnych badaniach klinicznych, pacjenci i zdrowi ochotnicy otrzymywali dawkę w wysokości 10 mg/kg podawaną dożylnie lub podskórną bez potwierdzenia ostrej toksyczności.

W przypadku przedawkowania, pacjentom zaleca się monitorowanie wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

##### Mechanizm działania

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/  $\kappa$  skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.

##### Działanie farmakodynamiczne

##### CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie kanakinumabem, tj. parametry laboratoryjne takie jak szybki powrót zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA), zwiększonej liczby neutrofilów i płytek krwi do stanu prawidłowego oraz ustąpienie leukocytozy.

##### Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to ciężkie choroby autozapalne, zależne od wrodzonej odporności organizmu za pośrednictwem cytokin prozapalnych, z których najważniejszą jest IL-1-beta.

Częstymi objawami AOSD i SJIA są: gorączka, wysypka, powiększenie wątroby i śledziony, limfadenopatia, zapalenie błon surowiczych i zapalenie stawów. Leczenie kanakinumabem spowodowało szybką i trwałą poprawę zarówno stawowych, jak i ogólnoustrojowych objawów SJIA ze znacznym zmniejszeniem liczby stawów objętych stanem zapalnym, szybkim ustąpieniem gorączki oraz zmniejszeniem stężenia reagentów ostrej fazy u większości pacjentów (patrz Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

### Dnawe zapalenie stawów

Napad dnawego zapalenia stawów wywołany jest przez kryształy moczanu (jednowodny moczan sodu) w stawach i otaczających je tkankach, co aktywuje kompleks „inflamatom NALP3”.

Aktywność makrofagów oraz towarzysząca temu procesowi nadprodukcja interleukiny-1 beta (IL-1 beta), co prowadzi do wystąpienia ostrej i bolesnej reakcji zapalnej. Inne aktywatory wrodzonego układu odpornościowego takie jak endogenne agonisty receptorów Toll-podobnych, mogą przyczyniać się do transkrypcyjnej aktywacji genu IL-1 beta, zapoczątkowując napad dnawego zapalenia stawów. Po leczeniu kanakinumabem markery zapalenia CRP (białko C-reaktywne) i SAA (sterydy anaboliczno-androgenne) oraz objawy ostrego zapalenia (np. ból, opuchnięcie, zaczerwienienie) w chorych stawach szybko ustępują.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### CAPS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu wykazano łącznie u 211 pacjentów dorosłych i dzieci, pacjentów z chorobami o różnym nasileniu i z różnym fenotypem CAPS (m.in., FCAS/FCU, MWS i NOMID/CINCA). Wyłącznie pacjenci z potwierdzoną mutacją NLRP3 zostali włączeni do kluczowego badania.

W badaniu fazy I/II, działanie kanakinumabu występowało w krótkim czasie od podania. Ustąpienie objawów lub istotna klinicznie poprawa następowała w ciągu jednego dnia od podania. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym wysokie stężenie CRP i SAA, leukocytoza i duża liczba płytek krwi wracały do stanu normalnego w ciągu kilku dni od podania kanakinumabu.

Badanie kluczowe składało się z 48-tygodniowego, 3-częściowego badania wieloośrodkowego, tj. 8-tygodniowego okresu badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II) oraz 16-tygodniowego badania otwartego z kanakinumabem (Część III). Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu (150 mg lub 2 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z CAPS.

- Część I: U 97% pacjentów w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano pełną odpowiedź kliniczną na kanakinumab i zmiany biomarkerów (określone, jako połączenie globalnej oceny choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym i choroby skóry na poziomie  $\leq$  minimalna w opinii lekarza oraz wartości CRP i SAA  $< 10$  mg/litr). Znaczącą poprawę obserwowano w ocenie klinicznej przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym dokonanej przez lekarza: globalna ocena przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym, ocena przebiegu choroby skóry (pokrzywkowa wysypka skórna), bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy/migrena, zapalenie spojówek, zmęczenie/ogólne złe samopoczucie, ocena innych objawów i ocena objawów dokonana przez pacjenta.
- Część II: W okresie odstawienia leku w badaniu osiowym, pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby: u żadnego z pacjentów (0%) losowo przydzielonych do grupy przyjmującej kanakinumab nie wystąpiło zaostrzenie przebiegu choroby; u 81% pacjentów losowo przydzielonych do grupy placebo wystąpiło zaostrzenie.
- Część III: Pacjenci, którym w części II podawano placebo i u których nastąpiło zaostrzenie przebiegu zostali włączeni do badania otwartego i po podaniu kanakinumabu wystąpiła u nich kliniczna i serologiczna odpowiedź na leczenie.

**Tabela 2 Podsumowanie skuteczności stosowania w kluczowym badaniu fazy III, kontrolowanym placebo, z odstawieniem leku (Część II)**

<b>Kluczowe badanie fazy III kontrolowane placebo z odstawieniem leku (Część II)</b>			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	wartość p
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrożenie)</b>			
Odsetek pacjentów z zasotzeniem przebiegu choroby w części II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
<b>Markery procesu zapalnego*</b>			
Białko C-reaktywne, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amyloid A w surowicy, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* średnia (mediana) zmiana od rozpoczęcia części II			

Przeprowadzono dwa otwarte, długoterminowe badania III fazy bez grupy kontrolnej. Jedno z nich było badaniem bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kanakinumabu u pacjentów z CAPS. Całkowity czas trwania leczenia wynosił od 6 miesięcy do 2 lat. Drugie badanie było badaniem otwartym, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w populacji japońskiej u pacjentów z CAPS, trwającym 24 tygodnie, z przedłużoną fazą obserwacji trwającą do 48 tygodni. Głównym celem badania była ocena odsetka pacjentów bez nawrotów w tygodniu 24, z uwzględnieniem pacjentów, którym zwiększono dawkę.

W zbiorczej analizie skuteczności danych z tych dwóch badań, pełna odpowiedź na leczenie po podaniu dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. wystąpiła u 65,6% pacjentów nieleczonych wcześniej kanakinumabem, podczas, gdy 85,2% pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź po podaniu którejkolwiek z dawek. Wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. (bądź nawet większą), 43,8% osób uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź odnotowano u mniejszej liczby pacjentów w wieku 2 do < 4 lat (57,1%) niż u starszych dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych. Wśród pacjentów, którzy uzyskali pełną odpowiedź na leczenie, u 89,3% odpowiedź utrzymywała się bez nawrotów choroby.

Doświadczenie z zastosowaniem leku u poszczególnych pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą po zwiększaniu dawki do 600 mg (8 mg/kg mc.) podawanej co 8 tygodni sugeruje, że podanie większej dawki może być korzystne u osób bez pełnej odpowiedzi lub u tych, którzy nie utrzymują pełnej odpowiedzi przy stosowaniu zalecanego dawkowania (150 mg lub 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 15$  kg i  $\leq 40$  kg). Zwiększoną dawkę leku częściej podawano pacjentom w wieku od 2 do < 4 lat oraz pacjentom z objawami NOMID/CINCA w porównaniu z pacjentami z FCAS lub MWS.

Przeprowadzono 6-letnie badanie obserwacyjne obejmujące prowadzenie rejestru pacjentów, aby pozyskać dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanakinumabu stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i dorosłych z CAPS w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W badaniu uczestniczyło 243 pacjentów z CAPS (w tym 85 pacjentów w wieku poniżej 18 lat). Aktywność choroby oceniono jako brak lub aktywność łagodną/umiarkowaną u ponad 90% pacjentów we wszystkich punktach czasowych badania po dokonaniu oceny wyjściowej, a mediana serologicznych markerów zapalenia (CRP i SAA) mieściła się w normie (< 10 mg/litr) we wszystkich punktach czasowych po ocenie wyjściowej. Mimo, iż około 22% pacjentów otrzymujących kanakinumab wymagało dostosowania dawki, tylko niewielki odsetek pacjentów (1,2%) przerwał stosowanie kanakinumabu z powodu braku efektu terapeutycznego.

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu interwencyjnym z udziałem dzieci z CAPS leczonych kanakinumabem udział wzięło 80 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat (dla około połowy pacjentów dawkę ustalano w zależności od



masy ciała). Podsumowując, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS. Większość dzieci i młodzieży uzyskała poprawę w zakresie objawów klinicznych i obiektywnych markerów stanu zapalnego (np. SAA i CRP).

Przeprowadzono 56-tygodniowe, otwarte badanie w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu u dzieci z CAPS w wieku  $\leq 4$  lat. Oceną objęto 17 pacjentów (w tym 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat), przyjmujących dawki początkowe z zakresu 2-8 mg/kg mc. ustalane w oparciu o masę ciała. W badaniu oceniano także wpływ kanakinumabu na tworzenie przeciwciał po podaniu standardowych szczepionek dla wieku dziecięcego. Nie obserwowano żadnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 2 lat w porównaniu z pacjentami w wieku 2 lat i starszymi. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe szczepionki zgodnie z kalendarzem szczepień (n=7) doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

#### TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu w leczeniu TRAPS, HIDS/MKD i FMF wykazano w jednym rejestracyjnym, 4-częściowym badaniu III fazy (N2301), do którego włączono trzy grupy pacjentów z odrębnymi chorobami.

- Część I: Pacjenci z każdej grupy w wieku 2 lat i starsi rozpoczęli 12-tygodniowy okres przesiewu, podczas którego byli oceniani pod kątem wystąpienia zaostrzenia choroby.
- Część II: Pacjenci z zaostrzeniem choroby zostali losowo przydzieleni do 16-tygodniowego, okresu leczenia kontrolowanego placebo i prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego otrzymywali albo 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\leq 40$  kg) podskórnie (s.c.) lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci w wieku  $> 28$  dni, ale  $< 2$  lat mogli wejść do badania przechodząc bezpośrednio do otwartego leczenia w Części II, jako pacjenci niepoddani randomizacji (i zostali wyłączeni z pierwotnej analizy skuteczności).
- Część III: Pacjenci, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie i zostali sklasyfikowani jako pacjenci z odpowiedzią, przeszli ponowną randomizację do 24-tygodniowego okresu wycofania leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym otrzymywali kanakinumab 150 mg (2 mg/kg mc. u pacjentów  $\leq 40$  kg) podskórnie lub placebo co 8 tygodni.
- Część IV: Wszyscy pacjenci z Części III leczeni kanakinumabem spełniali kryteria włączenia do 72-tygodniowego okresu kontynuacji z otwartym leczeniem.

Ogółem włączono 185 pacjentów w wieku 28 dni i starszych, a randomizację w części II badania przeprowadzono ogółem u 181 pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w okresie leczenia z randomizacją (Część II) był odsetek pacjentów z odpowiedzią w każdej grupie, u których doszło do normalizacji wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i u których nie wystąpiło nowe zaostrzenie choroby przez pozostały czas trwania 16-tygodniowego okresu leczenia (definiowane jako odpowiedź całkowita). Normalizację wskaźnika zaostrzenia choroby definiowano jako uzyskanie wyniku ogólnej oceny dokonywanej przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA) dotyczącej aktywności choroby  $< 2$  („aktywność minimalna lub brak choroby”) i wartości CRP w zakresie normy ( $\leq 10$  mg/l) bądź jej zmniejszenia o  $\geq 70\%$  od wartości wyjściowych. Nowe zaostrzenie definiowano jako wynik PGA  $\geq 2$  („choroba o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim”) i CRP  $\geq 30$  mg/l. Drugorzędowe punkty końcowe, wszystkie w oparciu o wyniki z tygodnia 16. (koniec Części II), obejmowały odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik PGA  $< 2$ , odsetek pacjentów z remisją serologiczną (definiowaną jako CRP  $\leq 10$  mg/l) oraz odsetek pacjentów z normalizacją stężenia SAA (definiowaną jako SAA  $\leq 10$  mg/l).

W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności kanakinumab miał przewagę nad placebo we wszystkich trzech grupach o różnych chorobach. Kanakinumab wykazywał również lepszą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, czyli PGA  $< 2$  i CRP  $\leq 10$  mg/l we wszystkich trzech grupach pacjentów. Wyższy odsetek pacjentów osiągnął normalizację SAA ( $\leq 10$  mg/l) w tygodniu 16. w wyniku leczenia kanakinumabem w

porównaniu z placebo we wszystkich trzech grupach, przy czym statystycznie istotną różnicę obserwowano u pacjentów z TRAPS (patrz Tabela 3 z wynikami badania poniżej).

**Tabela 3 Tabelaaryczne podsumowanie skuteczności w badaniu rejestracyjnym III fazy w okresie leczenia randomizowanego, kontrolowanego placebo (Część II)**

<b>Badanie rejestracyjne III fazy, okres leczenia randomizowanego i kontrolowanego placebo (Część II)</b>			
	<b>Kanakinumab</b>	<b>Placebo</b>	
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrenie choroby) – Odsetek pacjentów z normalizacją wskaźnika zaostrenia choroby w dniu 15. i brakiem nowego zaostrenia przez resztę 16-tygodniowego okresu leczenia</b>			
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*
<b>Drugorzędowe punkty końcowe (markery choroby i stanu zapalnego)</b>			
Ogólna ocena lekarza < 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**
Białko C-reaktywne ≤ 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**
Amyloid A w surowicy ≤ 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=liczba pacjentów z odpowiedzią; N=liczba pacjentów możliwych do oceny			
* wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg testu dokładnego Fishera			
** wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg modelu regresji logistycznej z grupą leczenia oraz wyjściowymi wartościami PGA, CRP lub SAA jako zmienne objaśniające dla każdej grupy			

#### *Zwiększanie dawki*

W Części II badania pacjenci leczeni kanakinumabem, u których aktywność choroby utrzymywała się, otrzymali w ciągu pierwszego miesiąca dodatkową dawkę 150 mg (lub 2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg). Tę dodatkową dawkę można było podać już po 7 dniach od podania pierwszej dawki leku. Wszyscy pacjenci, u których zwiększono dawkę pozostali na tej wyższej dawce wynoszącej 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

W analizie eksploracyjnej pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowano, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę, zwiększenie dawki w pierwszym miesiącu do dawki 300 mg (lub 4 mg/kg mc.) co 4 tygodnie spowodowało dalszą poprawę kontroli zaostrenia choroby, zmniejszenie aktywności choroby oraz normalizację CRP i SAA.

#### *Pacjenci pediatryczni:*

Do badania włączono dwóch pacjentów z HIDS/MKD w wieku > 28 dni, ale < 2 lat, którzy nie zostali poddani randomizacji i którzy otrzymali kanakinumab. U jednego pacjenta nastąpiła normalizacja wskaźnika zaostrenia choroby do dnia 15. po otrzymaniu pojedynczej dawki kanakinumabu wynoszącej 2 mg/kg mc., jednak pacjent zakończył leczenie po pierwszej dawce z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (pancytopenii i niewydolności wątroby). Pacjent w chwili włączenia do badania miał pierwotną małopłytkowość immunologiczną w wywiadzie oraz aktywne zaburzenia czynności wątroby. Drugi pacjent otrzymał dawkę początkową kanakinumabu wynoszącą 2 mg/kg mc.

i dawkę dodatkową 2 mg/kg mc. w tygodniu 3., a następnie w tygodniu 5. zwiększono u niego dawkę do dawki 4 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie do końca Części II badania. Ustąpienie zaostrzenia choroby uzyskano do tygodnia 5. i u pacjenta nie wystąpiło żadne nowe zaostrzenie do końca Części II badania (tydzień 16.).

### Choroba Stilla

#### SJIA

Skuteczność kanakinumabu w leczeniu czynnej postaci SJIA oceniano w dwóch badaniach rejestracyjnych (G2305 i G2301). Pacjenci włączeni do tych badań byli w wieku od 2 do < 20 lat (średni wiek 8,5 roku, a średni czas trwania choroby wynosi 3,5 roku w chwili rozpoczęcia badania) i występowała u nich czynna postać choroby definiowana jako obecność  $\geq 2$  stawów z czynnym zapaleniem stawów, gorączki i zwiększonej wartości CRP.

#### *Badanie G2305*

Badanie G2305 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 4-tygodniowym badaniem kontrolowanym placebo, mającym na celu ocenę krótkotrwałej skuteczności kanakinumabu u 84 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę kanakinumabu wynoszącą 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) lub placebo. Głównym celem było określenie odsetka pacjentów w 15. dniu badania, u których uzyskano co najmniej 30% poprawę według kryterium odpowiedzi opracowanego przez Amerykańskie Kolegium Reumatologii (American College of Rheumatology; ACR) dla pacjentów pediatrycznych, zmodyfikowanego w taki sposób, by uwzględniało brak gorączki. Leczenie kanakinumabem spowodowało poprawę wszystkich wyników w zakresie odpowiedzi ACR u pacjentów pediatrycznych w porównaniu z placebo w 15. i 29. dniu badania (Tabela 4).

**Tabela 4 Odpowiedź ACR dla pacjentów pediatrycznych i status choroby w dniu 15 oraz 29**

	Dzień 15.		Dzień 29.	
	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%
Nieaktywna choroba	33%	0%	30%	0%
Różnice w leczeniu dla wszystkich wyników ACR były istotne ( $p \leq 0.0001$ )				

Wyniki uzyskane dla składników zmodyfikowanej odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych, do których należała komponenta układowa i komponenta stawowa były zgodne z całościowymi wynikami dotyczącymi odpowiedzi ACR. W dniu 15. mediana zmiany liczby stawów z czynnym zapaleniem stawów i ograniczonym zakresem ruchu względem stanu wyjściowego wyniosła odpowiednio -67% i -73% dla kanakinumabu (n=43) w porównaniu z medianą zmiany wynoszącą 0% i 0% dla placebo (n=41). Średnia zmiana w wyniku dotyczącym bólu odczuwanego przez pacjentów (wzrokowa skala analogowa o długości 0-100 mm) w dniu 15. wyniosła -50,0 mm dla kanakinumabu (n=43) w porównaniu z wynikiem +4,5 mm odnotowanym dla placebo (n=25). W dniu 29. średnia zmiana wyniku dotyczącego bólu u pacjentów leczonych kanakinumabem była zgodna z wcześniejszymi wynikami.

#### *Badanie G2301*

Badanie G2301 było randomizowanym, podwójnie ślepym badaniem kontrolowanym placebo z odstawieniem terapii oceniającym zapobieganie zaostrzeniom dzięki stosowaniu kanakinumabu. Badanie składało się z dwóch części z dwoma niezależnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi (udane stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i czas do wystąpienia zaostrzenia). Do części I (badanie otwarte) włączono 177 pacjentów, którym podawano kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) co 4 tygodnie przez okres do 32 tygodni. Pacjenci

uczestniczący w części II (podwójnie ślepej) otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. lub placebo co 4 tygodnie aż do wystąpienia 37 zdarzeń zaostżenia.

#### *Zmniejszanie dawki kortykosteroidów:*

Z łącznej grupy 128 pacjentów włączonych do części I badania, 92 podjęło próbę stopniowego zmniejszenia dawki kortykosteroidów. Pięćdziesięciu siedmiu (62%) z 92 pacjentów, którzy podjęli próbę zmniejszenia dawki udało się stopniowo zmniejszyć dawkę przyjmowanych przez nich kortykosteroidów, a 42 (46%) przerwało leczenie kortykosteroidami.

#### *Czas do wystąpienia zaostżenia:*

U pacjentów przyjmujących kanakinumab w II części badania ryzyko wystąpienia zdarzenia zaostżenia było zmniejszone o 64% w porównaniu z grupą placebo (współczynnik ryzyka 0,36; 95% CI: 0,17 do 0,75;  $p=0,0032$ ). U 63 ze 100 pacjentów, których włączono do II części badania, przypisanych do grupy placebo, bądź do grupy kanakinumabu, zaostżenia nie wystąpiły w okresie obserwacji (trwającej maksymalnie 80 tygodni).

#### *Skutki leczenia związane ze stanem zdrowia i jakością życia w badaniach G2305 i G2301*

Leczenie kanakinumabem spowodowało klinicznie istotną poprawę czynności fizycznych i jakości życia pacjentów. W badaniu G2305 poprawa średnich najmniejszych kwadratów Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia u Dzieci (Childhood Health Assessment Questionnaire) wyniosła 0,69 dla kanakinumabu w porównaniu z placebo, co stanowi 3,6-krotność minimalnej, klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 0,19 ( $p=0,0002$ ). Mediana poprawy od stanu początkowego do końca części I badania G2301 wyniosła 0,88 (79%). W badaniu G2305 zgłaszano statystycznie znamiennej poprawę w wynikach Kwestionariusza Stanu Zdrowia Dziecka-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) w odniesieniu do kanakinumabu w porównaniu z placebo (stan fizyczny  $p=0,0012$ ; dobrostan psychospołeczny  $p=0,0017$ ).

#### *Zbiorna analiza skuteczności*

Dane z pierwszych 12 tygodni leczenia kanakinumabem pochodzące z badań G2305, G2301 i kontynuacji badania zostały zebrane w celu sprawdzenia czy skuteczność leku utrzymuje się w czasie. Dane te wykazały podobną poprawę od wartości wyjściowych do tygodnia 12 w odniesieniu do zmodyfikowanych odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych i składników tych odpowiedzi w porównaniu z wartościami obserwowanymi w badaniu kontrolowanym placebo (G2305). W tygodniu 12., wartości zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30, 50, 70, 90 i 100 dla pacjentów pediatrycznych wyniosły odpowiednio: 70%, 69%, 61%, 49% i 30%, a u 28% pacjentów choroba była nieaktywna ( $n=178$ ).

Dane z badań klinicznych, chociaż ograniczone, sugerują, że pacjenci nie odpowiadający na tocilizumab lub anakinra mogą odpowiedzieć na leczenie kanakinumabem.

Skuteczność obserwowana w badaniach G2305 i G2301 utrzymywała się w trwającym otwartym, długoterminowym badaniu fazy kontynuacji (dane dostępne dla mediany 49 tygodni obserwacji). W badaniu tym u 25 pacjentów z silną odpowiedzią ACR utrzymującą się przez minimum 5 miesięcy dawkę kanakinumabu zmniejszono do 2 mg/kg mc. podawanych co 4 tygodnie, a odpowiedź ACR100 dla pacjentów pediatrycznych utrzymywała się u nich przez cały czas stosowania zmniejszonej dawki (mediana 32 tygodnie, 8-124 tygodnie).

#### *Badanie G2306*

Badanie G2306 było otwartym badaniem oceniającym utrzymanie odpowiedzi na leczenie z redukcją dawki kanakinumabu (2 mg/kg mc. co 4 tygodnie) lub wydłużeniem odstępu między dawkami (4 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z SJIA, którzy otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Siedemdziesięciu pięciu pacjentów w wieku od 2 do 22 lat, u których utrzymywał się nieaktywny status choroby przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy (remisja kliniczna) z monoterapią kanakinumabem, w tym pacjenci, którzy byli w stanie utrzymać stan nieaktywności choroby z przerwaniem jednoczesnego stosowania kortykosteroidów i (lub) metotreksatu przez co najmniej 4 tygodnie, zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kanakinumab w dawce

2 mg/kg mc. co 4 tygodnie (N = 38) lub kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. co 8 tygodni (N = 37). Po 24 tygodniach, 71% (27/38) pacjentów, którzy otrzymali zmniejszoną dawkę (2 mg/kg mc. co 4 tygodnie) i 84% (31/37) pacjentów z wydłużeniem okresu pomiędzy dawkami leku (4 mg/kg mc. co 8 tygodni) było w stanie utrzymać nieaktywny status choroby przez 6 miesięcy. Spośród pacjentów w remisji klinicznej, u których kontynuowano dalsze zmniejszanie dawki (1 mg/kg mc. co 4 tygodnie) lub wydłużanie odstępu między dawkami (4 mg/kg mc. co 12 tygodni), odpowiednio 93% (26/28) i 91% (30/33) pacjentów było w stanie utrzymać nieaktywny status choroby przez 6 miesięcy. Pacjenci, którzy utrzymywali nieaktywny status choroby przez 6 dodatkowych miesięcy przy tym schemacie dawkowania dawką najmniejszą mogli przerwać stosowanie kanakinumabu. Ogółem 33% (25/75) pacjentów przydzielonych losowo do grup, w których stosowano zmniejszenie dawki leku lub wydłużenie odstępu między dawkami, było w stanie przerwać leczenie kanakinumabem i utrzymać stan nieaktywności choroby przez 6 miesięcy. Częstość zdarzeń niepożądanych w obu grupach terapeutycznych była podobna do częstości obserwowanej u pacjentów leczonych kanakinumabem w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

#### SJIA u młodych osób dorosłych i AOSD

Łącznie 324 pacjentów z SJIA w wieku od 2 do <20 lat otrzymało Ilaris w interwencyjnych badaniach klinicznych, w tym 293 pacjentów w wieku od 2 do <16 lat, 21 pacjentów w wieku od 16 do <18 lat i 10 pacjentów w wieku od 18 do <20 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo kanakinumabu u młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat były zgodne z jego skutecznością i bezpieczeństwem obserwowanymi u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z AOSD będzie podobny, jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

#### Dnawe zapalenie stawów

Skuteczność leczenia ostrych napadów dnawego zapalenia stawów kanakinumabem wykazano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonych z udziałem pacjentów z częstymi napadami dnawego zapalenia stawów ( $\geq 3$  napady w ciągu ostatnich 12 miesięcy), u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny (ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję lub brak skuteczności). Badania trwały 12 tygodni, po których następowało 12-tygodniowe przedłużenie badania metodą podwójnie ślepej próby. 225 pacjentów otrzymało kanakinumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 150 mg. Acetonid triamcynolonu (TA) we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg podano 229 pacjentom w chwili rozpoczynania udziału w badaniu oraz po wystąpieniu kolejnego napadu. Średnia liczba ostrych napadów dnawego zapalenia stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosiła 6,5. U powyżej 85% pacjentów wystąpiły schorzenia dodatkowe, w tym nadciśnienie (60%), cukrzyca (15%), choroba niedokrwienna serca (12%), przewlekła choroba nerek (25%), stadium  $\geq 3$ . Około jedna trzecia przyjmowanych pacjentów (76 [33,8%] w grupie z kanakinumabem oraz 84 [36,7%] w grupie a acetonidem triamcynolonu (TA)) miała udokumentowaną niemożność stosowania (nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny. Równoczesne stosowanie terapii obniżających stężenie kwasu moczowego (ULTs) było zgłaszane w momencie rozpoczynania badania przez 42% pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: (i) intensywność bólu towarzyszącego dnawemu zapaleniu stawów (wizualna skala analogowa, VAS) 72 godziny po podaniu dawki oraz (ii) czas do następnego napadu dnawego zapalenia stawów.

W badaniu pacjentów populacji ogólnej nasilenie bólu było statystycznie istotnie mniejsze dla dawki 150 mg kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach. Kanakinumab zmniejszył także ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów (patrz Tabela 5).

Wyniki badań dotyczących skuteczności w podgrupie pacjentów, u których nie można było stosować NLPZ i kolchicyny i u których stosowano ULT lub pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie ULT było nieskuteczne lub pacjentów, u których ULT było przeciwwskazane (N=101) były zgodne z wynikami badań populacji ogólnej ze statystycznie istotną różnicą w nasileniu bólu obserwowaną w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach (-10,2 mm,  $p=0,0208$ ) i zmniejszeniem

ryzyka wystąpienia napadów dnaego zapalenia stawów (przedział ufności 0,39, p=0,0047 po 24 tygodniach).

Wyniki badań dotyczących skuteczności u bardziej wymagającej podgrupy pacjentów ograniczonej do pacjentów aktualnie stosującej ULT (N=62) są przedstawione w Tabeli 5. Leczenie kanakinumabem zmniejszało nasilenie bólu oraz ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnaego zapalenia stawów u pacjentów stosujących ULT i u pacjentów u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny, jednakże zaobserwowane różnice w porównaniu z populacją leczoną acetonidem triamcynolonu były mniej nasilone niż w porównaniu do pacjentów populacji ogólnej.

**Tabela 5 Charakterystyka pacjentów populacji ogólnej oraz podgrupie stosującej obecnie leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT) oraz u których NLPZ i kolchicyna nie mogły być stosowane**

<b>Punkt końcowy w ocenie skuteczności</b>	<b>Populacja ogólna; N=454</b>	<b>Brak możliwości stosowania NLPZ i kolchicyny, stosowanie ULT N=62</b>
<b>Leczenie napadów dnaego zapalenia stawów mierzonego przez nasilenie bólu (wizualna skala analogowa, VAS) po 72 godzinach</b>		
Średnie najmniejszych kwadratów w porównaniu z acetonidem triamcynolonu	-10,7	-3,8
przedział ufności	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-wartość, 1-jednostronny	p < 0,0001*	p=0,2798
<b>Zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnaego zapalenia stawów jako czas do pierwszego nowego zaostrzenia (24 tygodnie)</b>		
Współczynnik ryzyka z acetonidem triamcynolonu	0,44	0,71
przedział ufności	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-wartość, 1-jednostronny	p < 0,0001*	p=0,2337
* Oznacza wartość p testu jednostronnego $\leq 0,025$		

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa wykazały wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu, u 66% pacjentów w porównaniu do 53% pacjentów zgłaszających jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i u 20% pacjentów w porównaniu do 10% pacjentów zgłaszających zakażenie jako zdarzenie niepożądane w ciągu 24 tygodni.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Ogólnie, skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i profil tolerancji kanakinumabu u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat był porównywalny z wynikami uzyskanymi u pacjentów w wieku  $< 65$  lat.

#### *Pacjenci przyjmujący leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT)*

W badaniach klinicznych podawanie kanakinumabu z lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego (ULT) było bezpieczne. W badaniu populacji ogólnej pacjenci otrzymujący ULT wykazywali potencjalnie słabszy efekt leczniczy w zakresie zarówno zmniejszenia bólu jak i zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnaego zapalenia stawów w porównaniu do pacjentów niestosujących ULT.

#### Immunogenność

Przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris obserwowano odpowiednio u około 1,5%, 3% i 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris z powodu CAPS, SJIA i zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono wyraźnej

korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF leczonych dawkami 150 mg i 300 mg przez 16 tygodni.

### Dzieci i młodzież

Podmiot odpowiedzialny zakończył cztery Plany Badań Pediatricznych z produktem leczniczym Ilaris (odpowiednio w CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD i TRAPS). Niniejsza informacja o produkcie została zaktualizowana, uwzględniając wyniki badań z produktem leczniczym Ilaris w populacji dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ilaris we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z dnawym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### CAPS

#### Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) kanakinumabu występowało po około 7 dniach od podskórnego podania jednej dawki 150 mg dorosłym pacjentom z CAPS. Średni końcowy okres półtrwania wyniósł 26 dni. Średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym u przeciętnej osoby dorosłej (70 kg) z CAPS wynosiły 15,9  $\mu\text{g/ml}$  i 708  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ . Całkowitą biodostępność kanakinumabu podawanego podskórnym oszacowano na 66%. Parametry ekspozycji (takie jak  $AUC$  i  $C_{max}$ ) zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,3 do 10,0 mg/kg mc. podawanych we wlewie dożylnym lub od 150 do 600 mg podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. Przewidywana ekspozycja w stanie stacjonarnym (wartości  $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{ss4w}$ ) po podawaniu podskórnym dawki 150 mg (lub, odpowiednio, 2 mg/kg) co 8 tygodni była nieco większa w grupie pacjentów z masą ciała 40 - 70 kg (6,6  $\mu\text{g/ml}$ , 24,3  $\mu\text{g/ml}$ , 767  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) w porównaniu z pacjentami o masie ciała < 40 kg (4,0  $\mu\text{g/ml}$ , 19,9  $\mu\text{g/ml}$ , 566  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) i > 70 kg (4,6  $\mu\text{g/ml}$ , 17,8  $\mu\text{g/ml}$ , 545  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ). Przewidywany wskaźnik kumulacji wynosił 1,3-krotność po 6 miesiącach podawania podskórnym kanakinumabu w dawce 150 mg co 8 tygodni.

#### Dystrybucja

Kanakinumab wiąże się z IL-1 beta w surowicy. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) kanakinumabu różniła się w zależności od masy ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie 70 kg wynosi 6,2 litra.

#### Eliminacja

Oczekiwany klirens ( $CL/F$ ) kanakinumabu zwiększa się wraz z masą ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie ciała 70 kg wynosi on 0,17 l/dobę, a u pacjenta z SJIA o masie ciała 33 kg wynosi on 0,11 l/dobę. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych kanakinumabu pomiędzy pacjentami z CAPS a pacjentami z SJIA.

Po podaniu dawek wielokrotnych nie obserwowano przyśpieszonego klirensu lub zmian właściwości farmakokinetycznych kanakinumabu w zależności od czasu. Po ustaleniu dawki w zależności od masy ciała nie obserwowano różnic w zakresie właściwości farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią.

## TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie przeprowadzono niezależnych badań biodostępności u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF. Pozorny klirens (CL/F) w populacji z TRAPS, HIDS/MKD i FMF przy masie ciała wynoszącej 55 kg (0,14 l/d) był porównywalny z populacją CAPS przy masie ciała 70 kg (0,17 l/d). Pozorna objętość dystrybucji (V/F) wyniosła 4,96 l przy masie ciała 55 kg.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym dawki 150 mg co 4 tygodnie minimalne stężenie kanakinumabu w tygodniu 16. ( $C_{\min}$ ) wyniosło w przybliżeniu  $15,4 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$ . Szacowana wartość  $AUC_{\text{tau}}$  w stanie stacjonarnym wyniosła  $636,7 \pm 260,2$   $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ .

## Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Biodostępność leku nie została określona oddzielnie dla pacjentów z SJIA. Oczekiwany klirens na kg masy ciała (CL/F na kg) był porównywalny w populacji pacjentów z SJIA i CAPS (0,004 l/dobę na kg). Pozorna objętość dystrybucji na kg mc. (V/F na kg) wyniosła 0,14 l/kg.

Po podawaniu dawki 4 mg/kg co 4 tygodnie wskaźnik akumulacji kanakinumabu u pacjentów z SJIA wyniósł 1,6. Stan stacjonarny osiągnęto po 110 dniach. Przewidywana średnia ( $\pm$ SD) dla  $C_{\min, \text{ss}}$ ,  $C_{\max, \text{ss}}$  i  $AUS_{\text{ss4w}}$  wynosiła, odpowiednio,  $14,7 \pm 8,8$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $36,5 \pm 14,9$   $\mu\text{g/ml}$  and  $696,1 \pm 326,5$   $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ .

$AUC_{\text{ss4w}}$  w każdej grupie wiekowej wyniosło 692, 615, 707 i 742  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$  odpowiednio dla wieku 2-3, 4-5, 6-11 i 12-19 lat. Po stratyfikacji z uwzględnieniem masy ciała zaobserwowano mniejszą medianę ekspozycji dla  $C_{\min, \text{ss}}$  (11,4 vs. 19  $\mu\text{g/ml}$ ) i  $AUC_{\text{ss}}$  (594 vs 880  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ) u pacjentów z niższej grupy wagowej ( $\leq 40$  kg) w porównaniu z pacjentami z wyższej grupy wagowej ( $> 40$  kg).

Na podstawie analizy modelowania farmakokinetyki populacyjnej, farmakokinetyka kanakinumabu u młodych pacjentów dorosłych z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Przewidywana ekspozycja na kanakinumab w stanie stacjonarnym po podaniu dawek na poziomie 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) pacjentom w wieku ponad 20 lat była porównywalna z analogiczną wartością u pacjentów z SJIA w wieku poniżej 20 lat.

## Populacja pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

Nie zbadano biodostępności u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów w odrębnych badaniach. Oczekiwany klirens na kilogram masy ciała w populacji pacjentów z dną i CAPS był porównywalny (0,004 l/d/kg). Średnia ekspozycja u typowego pacjenta z dnawym zapaleniem stawów (93 kg) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym ( $C_{\max}$ : 10,8  $\mu\text{g/ml}$  i  $AUC_{\text{inf}}$ : 495  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ) była mniejsza niż u typowego (70 kg) pacjenta z CAPS (15,9  $\mu\text{g/ml}$  i 708  $\mu\text{g}^*\text{d/ml}$ ). Wyniki te są zgodne z obserwowanym zwiększeniem oczekiwanego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Spodziewana wielkość wskaźnika kumulacji wynosi 1,1-krotność po podskórnym podawaniu dawki 150 mg kanakinumabu co 12 tygodni.

## Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenie kanakinumabu u dzieci w wieku 4 lat i starszych występowało po 2-7 dniach ( $T_{\max}$ ) od podskórnego podania jednej dawki kanakinumabu 150 mg lub 2 mg/kg mc. Końcowy okres półtrwania wahał się od 22,9 do 25,7 dni; właściwości farmakokinetyczne w tej populacji pacjentów były podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u dorosłych. Na podstawie analizy populacyjnego modelowania farmakokinetycznego, farmakokinetyka kanakinumabu u dzieci w wieku 2 do  $< 4$  lat była podobna, jak u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Oszacowano, że szybkość absorpcji po podaniu podskórnym zmniejsza się wraz z wiekiem i wydaje się być największa u najmłodszych pacjentów. Podobnie,  $T_{\max}$  był krótszy (3,6 doby) u młodszych pacjentów



z SJIA (w wieku 2-3 lat) w porównaniu ze starszymi (w wieku 12-19 lat;  $T_{max}$  6 dób). Nie wpływało to na biodostępność ( $AUC_{ss}$ ).

Dodatkowa analiza farmakokinetyczna wykazała, że farmakokinetyka kanakinumabu u 6 dzieci z CAPS w wieku poniżej 2 lat była podobna do farmakokinetyki u pacjentów w wieku 2-4 lata. Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że przewidywana ekspozycja po przyjęciu dawki 2 mg/kg mc. była porównywalna we wszystkich grupach pacjentów pediatrycznych z CAPS, ale u dzieci o bardzo małej masie ciała (np. 10 kg) była ona o około 40% mniejsza niż u pacjentów dorosłych (dawka 150 mg). Jest to zgodne z obserwacjami, według których w grupach pacjentów z CAPS i większą masą ciała ekspozycja na lek była większa.

W TRAPS, HIDS/MKD i FMF parametry ekspozycji (stężenia minimalne) były porównywalne we wszystkich grupach pacjentów w wieku od 2 do < 20 lat po podskórnym podaniu kanakinumabu w dawce 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Właściwości farmakokinetyczne są podobne u dzieci i młodzieży z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA.

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano zmian we właściwościach farmakokinetycznych w oparciu o klirens i objętość dystrybucji pomiędzy osobami w podeszłym wieku, a dorosłymi pacjentami w wieku < 65 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań reaktywności krzyżowej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksyczności, immunotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym kanakinumabu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
Histrydina  
Histrydyny chlorowoderek jednowodny  
Polisorbat 80

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć natychmiast po sporządzeniu. W przypadku, gdy roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za okres przechowywania i warunki do kolejnego użycia odpowiedzialność ponosi użytkownik, jednak okres przechowywania nie może przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu I) z zatyczką (z chlorobutylowej gumy) i zdejmowanym kapslem (z aluminium).

Opakowania zawierające 1 fiolkę lub opakowania zawierające 4 (4x1) fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Ilaris 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użytku.

##### Instrukcje dotyczące odtworzenia

Zachowując technikę aseptyczną, odtworzenie zawartości fiołki z kanakinumabem wykonuje się w temperaturze pokojowej (zwykle 15°C do 25°C) poprzez powolne wstrzyknięcie 1 ml wody do wstrzykiwań strzykawką o pojemności 1 ml i igłą 18 G x 2” (50 mm). Obracać powoli fiolkę pod kątem ok. 45° przez ok. 1 minuty i odstawić na ok. 5 minut. Następnie delikatnie odwrócić fiolkę do góry dnem i z powrotem 10 razy. W miarę możliwości należy unikać dotykania palcami gumowej zatyczki. Odstawić na 15 minut w temperaturze pokojowej, aby powstał roztwór przezroczysty do opalizującego. Nie wstrząsać. Nie używać, jeżeli w roztworze obecne są cząstki.

Opukać ściankę fiołki palcami, aby usunąć wszystkie pozostałości płynu pod zatyczką. Roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek i powinien być przejrzysty do opalizującego. Roztwór powinien być bezbarwny lub mieć lekko brązowo-żółty odcień. Nie należy używać roztworu jeżeli nastąpi jego wyraźne zabarwienie na brązowo. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, należy go przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin.

##### Instrukcje dotyczące podawania

Ostrożnie nabrać do strzykawki potrzebną objętość roztworu w zależności od ustalonej dawki (0,1 ml do 1 ml), a następnie podać podskórnie za pomocą igły 27 G x 0,5” (13 mm).

##### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/564/001-002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg kanakinumabu\*.

Każdy ml roztworu zawiera 150 mg kanakinumabu.

\* ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane przez linię komórek szpiczaka myszy Sp2/0 w technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko brązowawo-żółtego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Zespoły gorączek nawrotowych

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych:

#### Okresowe zespoły zależne od kriopiryny

Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), m.in.:

- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS),
- Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skrórno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- Ostrej postaci rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.

#### Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu gorączki okresowej związanej z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS).

#### Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu zespołu hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedoboru kinazy mewalonowej (MKD).

### *Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)*

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). Produkt leczniczy Ilaris należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe.

Produkt leczniczy Ilaris jest również wskazany w leczeniu następujących chorób:

#### Choroba Stilla

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

#### Dnawe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie, oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem (patrz punkt 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

W przypadku CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Stilla leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia. W przypadku dnawego zapalenia stawów konieczne jest, by lekarz posiadał doświadczenie w stosowaniu biologicznych produktów leczniczych, a produkt leczniczy Ilaris powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

### Dawkowanie

#### CAPS: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

Zalecana początkowa dawka kanakinumabu u pacjentów z CAPS wynosi:

*Dorośli, młodzież i dzieci w wieku  $\geq 4$  lat:*

- 150 mg u pacjentów z masą ciała  $> 40$  kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 15$  kg i  $\leq 40$  kg
- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 7,5$  kg i  $< 15$  kg

*Dzieci w wieku 2 do  $< 4$  lat:*

- 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 7,5$  kg

Dawkę podaje się co osiem tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

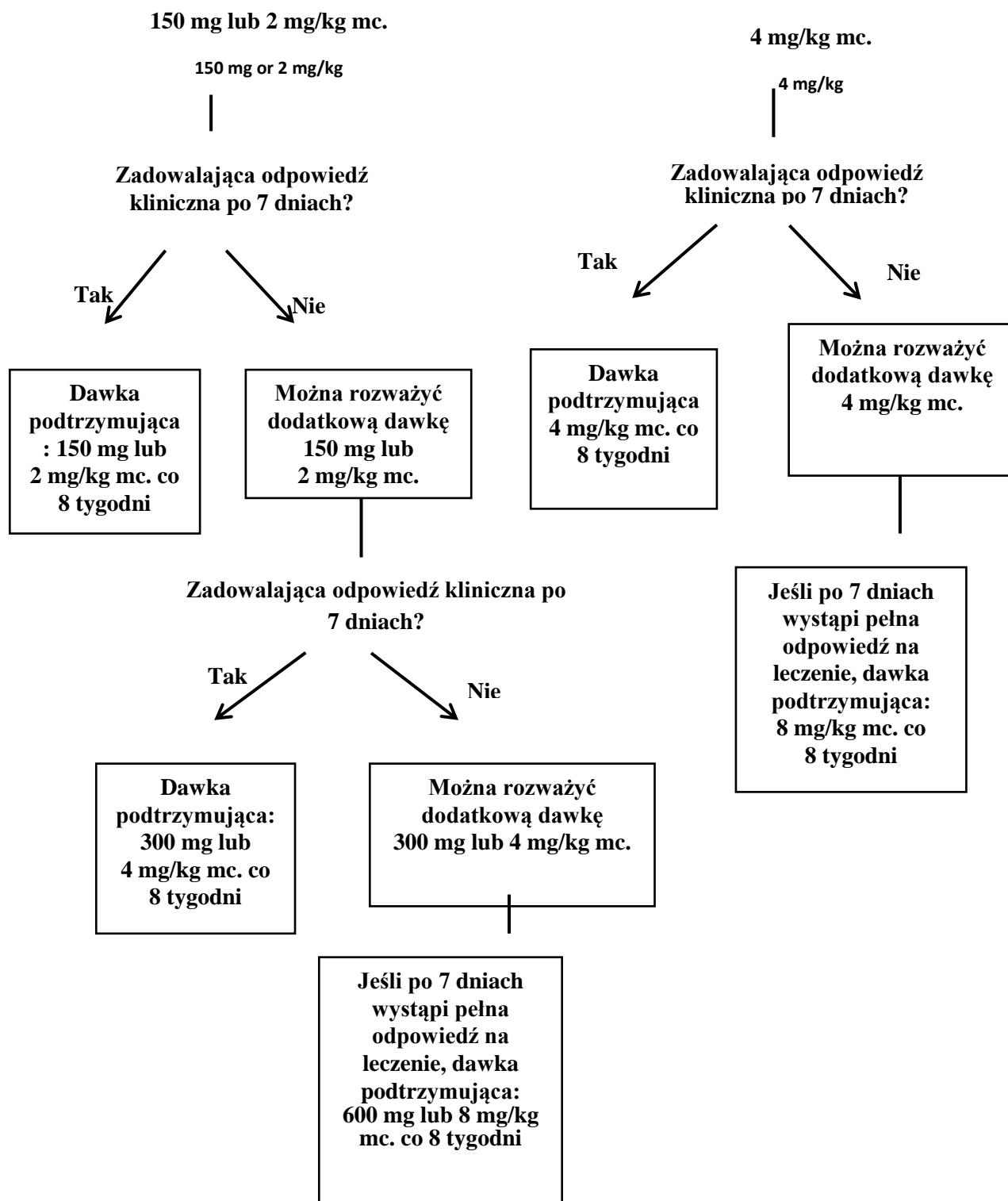
W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie drugiej dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. kanakinumabu.. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tygodni. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie trzeciej dawki kanakinumabu wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie drugiej dawki kanakinumabu wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.

Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tygodnie lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg mc. są ograniczone.

**CAPS u dorosłych i dzieci  $\geq 4$  lat  $\geq 15$  kg**

**CAPS u dzieci 2-< 4 lat lub dzieci  $\geq 4$  lat  $\geq 7,5$  kg i < 15 kg**



TRAPS, HIDS/MKD i FMF: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze

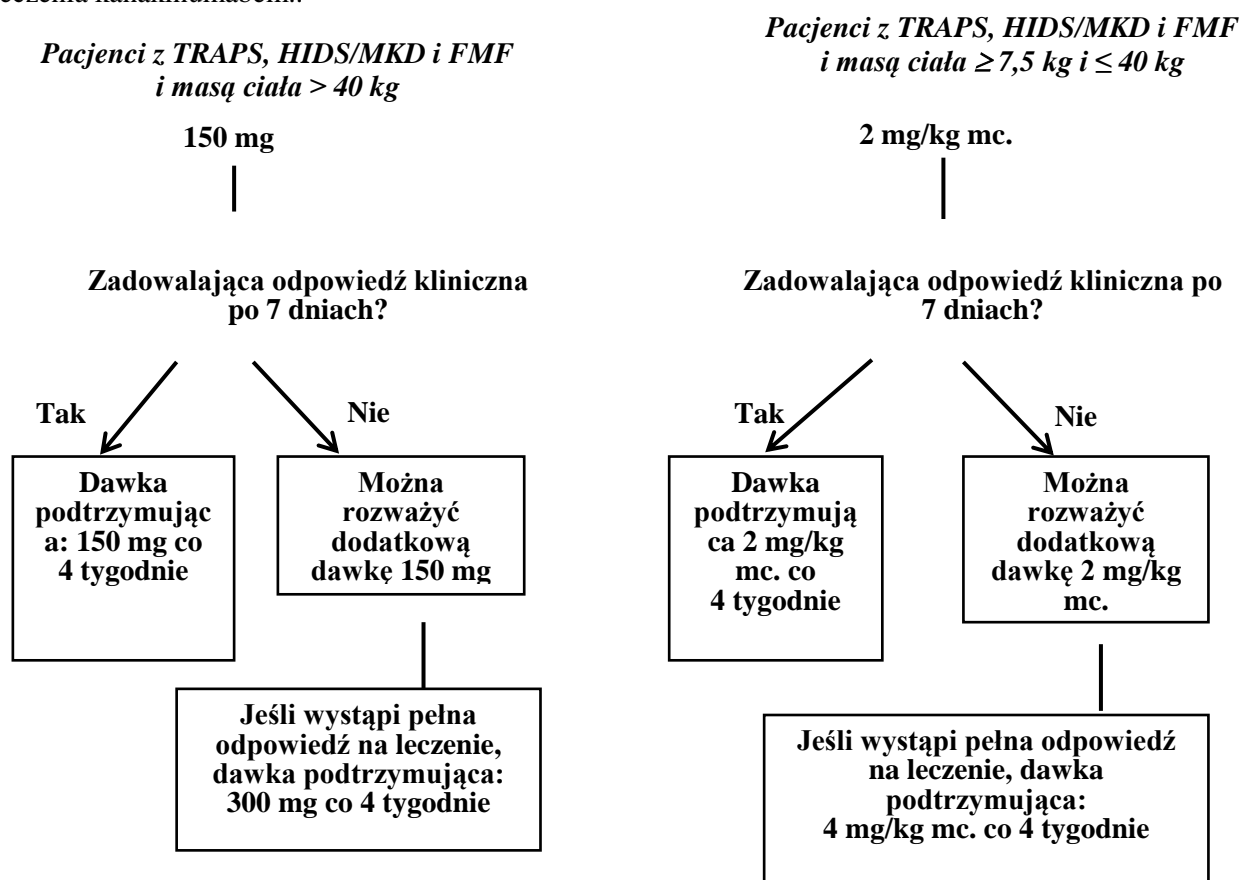
Zalecana dawka początkowa kanakinumabu u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF to:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg
- 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 7,5$  kg i  $\leq 40$  kg

Dawkę tę podaje się co cztery tygodnie jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

Jeśli nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi klinicznej po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, można rozważyć podanie drugiej dawki kanakinumabu w wysokości 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli następnie wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, należy utrzymać zintensyfikowany schemat dawkowania 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ważących  $\leq 40$  kg) co 4 tygodnie.

U pacjentów bez poprawy klinicznej lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć kontynuowanie leczenia kanakinumabem..



Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Zalecana dawka kanakinumabu u pacjentów z chorobą Stilla (AOSD i SJIA) i masą ciała  $\geq 7,5$  kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia kanakinumabem u pacjentów bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

Dnawe zapalenie stawów

Należy wdrożyć i zoptymalizować leczenie hiperurykემii preparatami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego. Kanakinumab powinien być stosowany w doraźnym leczeniu napadów dnawego zapalenia stawów.

Zalecana dawka kanakinumabu to 150 mg u dorosłych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów. Podaje się ją jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym w czasie trwania napadu. Dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego, kanakinumab należy podać tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu napadu dnawego zapalenia stawów.

Pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po podaniu pierwszej dawki, nie należy podawać ponownie kanakinumabu. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i wymagane jest ponowne podanie kanakinumabu należy odczekać przynajmniej 12 tygodni przed podaniem kolejnej dawki (patrz punkt 5.2).

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Dzieci i młodzież

##### *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

##### *SIJA*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ilaris u dzieci z SIJA w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

##### *Dnawe zapalenie stawów*

We wskazanym dnawe zapalenie stawów produkt leczniczy Ilaris nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

##### Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących produktu leczniczego Ilaris stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest jednak ograniczone.

#### Sposób podawania

Podanie podskórne.

Do odpowiednich miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, brzuch, górna część ramienia lub pośladki. Należy za każdym razem wybierać inne miejsce wstrzyknięcia leku, aby uniknąć bólu. Nie należy wykonywać iniekcji w miejsca z przerwana ciągłością skóry, wylewami podskórnymi (siniaki) lub pokryte wysypką. Należy unikać wstrzykiwania w miejsca pokryte bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na kanakinumab.

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego zastosowania u jednego pacjenta, do podania jednej dawki.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki wstrzykiwania pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać Ilaris, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe i jeśli jest to konieczne, zgodnie z zaleceniami lekarza (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).



#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zarejestrować nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### Zakażenia

Kanakinumab przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u pacjentów należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. Należy zachować ostrożność podając kanakinumab pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

##### *Leczenie CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Still'a (AOSD i SJIA)*

Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia kanakinumabem u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

##### *Leczenie dnawego zapalenia stawów*

Nie należy stosować kanakinumabu u pacjentów z czynnymi zakażeniami.

Nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń (patrz punkt 4.5).

W okresie leczenia kanakinumabem zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych (w tym aspergiloza, atypowe zakażenia prątkami, półpasiec). Nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy kanakinumabem a występowaniem tych zdarzeń.

##### Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy

U około 12% chorych z CAPS, którym w trakcie badań klinicznych wykonano tuberkulinową próbę skórną z użyciem oczyszczonej pochodnej białkowej (z ang. purified protein derivative-PPD), badania kontrolne dały wynik pozytywny w okresie leczenia kanakinumabem bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak kanakinumab zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów, ta ocena powinna zawierać szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia kanakinumabem wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

##### Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym kanakinumabu obserwowano neutropenię (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, ang. absolute neutrophil count [ANC] < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l) i leukopenię. U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie należy rozpoczynać

leczenia kanakinumabem. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórnym leczeniu pacjentów okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.

#### Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia kanakinumabem zgłaszano przypadki występowania nowotworów złośliwych. Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukiną-1.

#### Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie kanakinumabem. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad produktem leczniczym Ilaris u ponad 2 600 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek (patrz punkt 4.3).

#### Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8).

#### Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u pacjentów stosujących kanakinumab. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia kanakinumabem (patrz punkt 4.5).

#### Mutacja genu NLRP3 u pacjentów z CAPS

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3 jest ograniczone.

#### Zespół aktywacji makrofagów u pacjentów z chorobą Stilla

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym zaburzeniem zagrażającym życiu, które może rozwinąć się u pacjentów z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza z chorobą Stilla. W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu MAS należy jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Należy zachować czujność pod kątem objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Stilla, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że kanakinumab nie zwiększa częstości występowania MAS u pacjentów z SJIA, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji między kanakinumabem i innymi produktami leczniczymi.

Uważa się, że zwiększona zapadalność na poważne zakażenia związana jest z podawaniem blokerów innej interleukiny-1 w skojarzeniu z inhibitorami TNF. Nie zaleca się równoczesnego podawania kanakinumabu i inhibitorów TNF ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń.

Cytokiny, takie jak interleukina-1 beta (IL-1 beta), które pobudzają proces przewlekłego zapalenia, mogą hamować ekspresję enzymów wątrobowych CYP450. Tym samym, ekspresja CYP450 może zostać ponownie zwiększona po rozpoczęciu leczenia silnymi inhibitorami cytokin (np. kanakinumabem). Jest to istotne klinicznie dla substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, dla których dawka dobierana jest indywidualnie. Podczas włączania kanakinumabu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi tego typu, należy kontrolować działanie terapeutyczne lub stężenie substancji czynnej, a w razie konieczności dostosować indywidualnie dawkę produktu leczniczego.

Brak danych dotyczących wpływu szczepionek żywych lub wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki żywe u pacjentów przyjmujących kanakinumab. Tym samym, pacjentom nie należy podawać żywych szczepionek w okresie podawania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Jeżeli wskazane jest podanie żywych szczepionek po rozpoczęciu leczenia kanakinumabem, zaleca się przesunięcie terminu szczepienia o co najmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniego wstrzyknięcia kanakinumabu oraz podanie szczepionki przed kolejnym wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4).

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych osób dorosłych wykazały, że pojedyncza dawka 300 mg produktu leczniczego Ilaris nie miała wpływu na wywoływanie oraz utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej z obecnością przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie lub podaniu szczepionek przeciwko meningokokom na bazie białek glikozylowanych.

Wyniki 56-tygodniowego, otwartego badania z udziałem pacjentów z CAPS w wieku 4 lat i młodszych wykazały, że u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe, szczepionki zgodnie ze standardowym kalendarzem szczepień doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia kanakinumabem oraz do 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

##### Ciąża

Dane na temat stosowania kanakinumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie działanie toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i matki nie jest znane. Kobiety w ciąży lub kobiety, które planują ciążę mogą być leczone produktem leczniczym Ilaris tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka płynących z leczenia.

Badania na zwierzętach wskazują, że kanakinumab przenika przez łożysko i jest wykrywalny u płodu. Brak jest danych od ludzi, jednak ponieważ kanakinumab jest immunoglobuliną klasy g (IgG1), należy spodziewać się, że będzie przenikać przez łożysko. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane. Jednak podawanie żywych szczepionek noworodkom narażonym na działanie kanakinumabu *in utero* (w okresie życia płodowego) nie jest zalecane przez 16 tygodni po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki kanakinumabu poprzedzającej urodzenie dziecka. Należy pouczyć kobiety leczone kanakinumabem podczas ciąży, by poinformowały lekarza pediatrę swojego dziecka o leczeniu kanakinumabem przed podaniem nowonarodzonemu dziecku wszelkich szczepionek.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kanakinumab przenika do mleka kobiecego. Decyzję o karmieniu piersią w trakcie przyjmowania kanakinumabu należy powziąć tylko po przeprowadzeniu dokładnej oceny korzyści i ryzyka związanego z leczeniem.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wpływały szkodliwie na rozwój karmionych młodych myszy oraz że przeciwciała były im przekazywane (patrz punkt 5.3).

## Płodność

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad wpływem kanakinumabu na płodność u ludzi. Kanakinumab nie wpływał na płodność samców marmozetów z gatunku *Callithrix jacchus*. Mysie przeciwciała przeciwko mysiej interleukinie-1 beta nie wykazywały szkodliwego wpływu na płodność samic i samców myszy (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Ilaris wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Leczenie produktem leczniczym Ilaris może prowadzić do wystąpienia zawrotów głowy lub osłabienia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których występują takie objawy podczas leczenia produktem leczniczym Ilaris, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do całkowitego zaniku objawów.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.

U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.4).

U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w kategorii częstości występowania uporządkowano według systemu klasyfikacji układów i narządów od najczęściej występujących. Częstość występowania jest wymieniona zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Tabelayczna lista działań niepożądanych**

<b>System klasyfikacji układów i narządów MedDRA</b>	<b>Wszystkie wskazania: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, dnawe zapalenie stawów</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych) Zakażenia ucha Zapalenie tkanki łącznej Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie układu moczowego
Często	Kandydoza sromu i pochwy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zawroty głowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Ból w górnej części brzucha <sup>1</sup>
Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przetykowy <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Ból stawów <sup>1</sup>
Często	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>1</sup> Ból pleców <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Uczucie zmęczenia/osłabienie <sup>2</sup>
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny <sup>1,3</sup> Białkomocz <sup>1,4</sup> Leukopenia <sup>1,5</sup>
Często	Neutropenia <sup>5</sup>
Niezbyt często	Zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>5</sup>
<sup>1</sup> W SJIA <sup>2</sup> W dnawym zapaleniu stawów <sup>3</sup> Na podstawie wyliczonego klirensu kreatyniny, większość była przemijająca <sup>4</sup> W większości przypadków obserwowano przemijającą obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka <sup>5</sup> Patrz dalsze informacje poniżej	

W podgrupie młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat (n=31) profil bezpieczeństwa kanakinumabu był zgodny z jego profilem bezpieczeństwa u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil bezpieczeństwa pacjentów z AOSD będzie podobny jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Długotrwałe dane i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z CAPS

Podczas badań klinicznych z kanakinumabem u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zmniejszyły się.

U pacjentów z CAPS rzadko obserwowano podwyższoną aktywność transaminaz.

Bezobjawowe i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w osoczu z równoczesnym podwyższeniem aktywności transaminaz obserwowano u pacjentów z CAPS leczonych produktem leczniczym kanakinumabem.

W długotrwałych, otwartych badaniach ze zwiększaniem dawki, zakażenia (zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych), wymioty i zawroty głowy zgłaszano częściej w grupie stosującej dawkę 600 mg lub 8 mg/kg mc. niż w grupach przyjmujących inne dawki.

#### Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF

##### *Neutrofile*

Mimo, iż u 6,5% pacjentów (często) wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów  $\geq 2$ . stopnia, a u 9,5% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 1., zmniejszenia liczby neutrofilów te są na ogół przemijające i nie stwierdzono zakażeń związanych z neutropenią jako działania niepożądanego.

##### *Płytki krwi*

Mimo, iż zmniejszenie liczby płytek krwi ( $\geq 2$ . stopnia) wystąpiło u 0,6% pacjentów, nie stwierdzono krwawienia jako działania niepożądanego. Łagodne i przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 1. wystąpiło u 15,9% pacjentów, nie powodując związanych z tym krwawień jako zdarzeń niepożądanych.

#### Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z SJIA

##### *Hematologia*

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby krwinek białych (WBC) do poziomu  $\leq 0,8$  x DGN zgłoszono u 33 pacjentów (16,5%).

W całym programie SJIA, przejściowe zmniejszenie liczby bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) do wartości poniżej  $1 \times 10^9/l$  zgłoszono u 12 pacjentów (6,0%).

W całym programie SJIA przejściowe zmniejszenie liczby płytek ( $< DGN$ ) obserwowano u 19 pacjentów (9,5%).

##### *AlAT/AspAT*

W całym programie SJIA dużą aktywność AlAT i (lub) AspAT  $> 3$  x górna granica normy (GGN) odnotowano u 19 pacjentów (9,5%).

#### Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

##### *Hematologia*

Zmniejszoną liczbę krwinek białych (WBC)  $\leq 0,8$  x dolną granicę normy (DGN) zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z 1,4% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. absolute neutrophil count) do ilości mniejszej niż  $1 \times 10^9/l$  zgłaszano u 2% pacjentów w badaniach porównawczych. Obserwowano także pojedyncze przypadki  $ANC < 0,5 \times 10^9/l$  (patrz punkt 4.4).

Obserwowano większą częstość występowania łagodnego ( $< DGN$  i  $> 75 \times 10^9/l$ ) i przejściowego zmniejszenia liczby płytek krwi w trakcie przyjmowania kanakinumabu w grupie kontrolnej otrzymującej aktywne leczenie (12,7%) w porównaniu z grupą pacjentów z dnawym zapaleniem stawów przyjmujących lek referencyjny (7,7%).

##### *Kwas moczowy*

Obserwowano przejściowy zwiększenie stężenia kwasu moczowego (0,7 mg/dl w trakcie 12 tygodni oraz 0,5 mg/dl w trakcie 24 tygodni) po leczeniu kanakinumabu w badaniach porównawczych z dnawym zapaleniem stawów. W innym badaniu wśród pacjentów, u których rozpoczynano leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego.

Nie obserwowano zwiększenia stężenia kwasu moczowego w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów bez dnaowego zapalenia stawów (patrz punkt 5.1).

#### *AIAT/AspAT*

Obserwowano zwiększenie średniej i mediany aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT), odpowiednio o 3,0 U/l i 2,0 U/l, oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), odpowiednio o 2,7 U/l i 2,0 U/l, od wartości początkowych do końca badania w grupach leczonych kanakinumabem w porównaniu z grupami leczonymi acetonidem triamcynolonu, jednak częstość występowania istotnych klinicznie zmian ( $\geq 3 \times$  GGN, górna granica normy) była większa w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu (2,5% dla AIAT i AspAT) w porównaniu z pacjentami leczonymi kanakinumabem (1,6% dla AIAT i 0,8% dla AspAT).

#### *Trójglicerydy*

W badaniach z dnaowym zapaleniem stawów kontrolowanych substancją aktywną obserwowano średnie zwiększenie stężenia trójglicerydów o +33,5 mg/dl w grupie pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z niewielkim zmniejszeniem stężenia trójglicerydów o -3,1 mg/dl w grupie pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu. Częstość występowania zwiększenia stężenia trójglicerydów  $> 5x$  górna granica normy (GGN) wyniosła 2,4% w grupie przyjmującej kanakinumab oraz 0,7% w grupie przyjmującej acetonid triamcynolonu. Kliniczne znaczenie obserwowanych zmian nie jest znane.

#### Długoterminowe dane z badania obserwacyjnego

Łącznie 243 pacjentów z CAPS (85 dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 2$  do  $\leq 17$  lat i 158 dorosłych pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat) było leczonych kanakinumabem w ramach rutynowej praktyki klinicznej w długoterminowym badaniu obejmującym prowadzenie rejestru pacjentów (średnia ekspozycja na kanakinumab wyniosła 3,8 lat). Profil bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu obserwowany po długotrwałym leczeniu w tej grupie był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach interwencyjnych z udziałem pacjentów z CAPS.

#### Dzieci i młodzież

Do badań interwencyjnych włączono 80 pacjentów pediatrycznych z CAPS (w wieku 2-17 lat), którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS (składającą się z osób dorosłych, dzieci i młodzieży, N=211), w tym w ogólnej częstości występowania i nasilenia zakażeń. W przypadku zakażeń, najczęściej obserwowanym zdarzeniem było zakażenie górnych dróg oddechowych.

Ponadto, 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat poddano ocenie w ramach małego, otwartego badania klinicznego. Profil bezpieczeństwa kanakinumabu był prównywalny do populacji pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Do 16-tygodniowego badania włączono 102 pacjentów (w wieku 2-17 lat) z TRAPS, HIDS/MKD i FMF, którzy otrzymywali kanakinumab. Ogólnie, nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów.

#### Osoby w podeszłym wieku

Brak jest istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

### **4.9 Przedawkowanie**

Zarejestrowane doświadczenia dotyczące przedawkowania są ograniczone. We wczesnych badaniach klinicznych, pacjenci i zdrowi ochotnicy otrzymywali dawkę w wysokości 10 mg/kg podawaną dożylnie lub podskórnym bez potwierdzenia ostrej toksyczności.

W przypadku przedawkowania, pacjentom zaleca się monitorowanie wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC08

#### Mechanizm działania

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/  $\kappa$  skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF*

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD i FMF, u których występowało niekontrolowane zwiększone wytwarzanie IL-1 beta, obserwowano szybką i trwałą odpowiedź na leczenie kanakinumabem, tj. parametry laboratoryjne takie jak szybki powrót zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP), amyloidu A w surowicy (SAA), zwiększonej liczby neutrofilii i płytek krwi do stanu prawidłowego oraz ustąpienie leukocytozy.

##### *Choroba Stilla (AOSD i SJIA)*

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to ciężkie choroby autozapalne, zależne od wrodzonej odporności organizmu za pośrednictwem cytokin prozapalnych, z których najważniejszą jest IL-1-beta.

Częstymi objawami AOSD i SJIA są: gorączka, wysypka, powiększenie wątroby i śledziony, limfadenopatia, zapalenie błon surowiczych i zapalenie stawów. Leczenie kanakinumabem spowodowało szybką i trwałą poprawę zarówno stawowych, jak i ogólnoustrojowych objawów SJIA ze znacznym zmniejszeniem liczby stawów objętych stanem zapalnym, szybkim ustąpieniem gorączki



oraz zmniejszeniem stężenia reagentów ostrej fazy u większości pacjentów (patrz Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

#### Dnawe zapalenie stawów

Napad dnawego zapalenia stawów wywoływany jest przez kryształy moczanu (jednowodny moczan sodu) w stawach i otaczających je tkankach, co aktywuje kompleks „inflamasom NALP3”.

Aktywność makrofagów oraz towarzysząca temu procesowi nadprodukcja interleukiny-1 beta (IL-1 beta), co prowadzi do wystąpienia ostrej i bolesnej reakcji zapalnej. Inne aktywatory wrodzonego układu odpornościowego takie jak endogenne agonisty receptorów Toll-podobnych, mogą przyczyniać się do transkrypcyjnej aktywacji genu IL-1 beta, zapoczątkowując napad dnawego zapalenia stawów. Po leczeniu kanakinumabem markery zapalenia CRP (białko C-reaktywne) i SAA (sterydy anaboliczno-androgenne) oraz objawy ostrego zapalenia (np. ból, opuchnięcie, zaczerwienienie) w chorych stawach szybko ustępują.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### CAPS

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu wykazano łącznie u 211 pacjentów dorosłych i dzieci, pacjentów z chorobami o różnym nasileniu i z różnym fenotypem CAPS (m.in., FCAS/FCU, MWS i NOMID/CINCA). Wyłącznie pacjenci z potwierdzoną mutacją NLRP3 zostali włączeni do kluczowego badania.

W badaniu fazy I/II, działanie kanakinumabu występowało w krótkim czasie od podania. Ustąpienie objawów lub istotna klinicznie poprawa następowała w ciągu jednego dnia od podania. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym wysokie stężenie CRP i SAA, leukocytoza i duża liczba płytek krwi wracały do stanu normalnego w ciągu kilku dni od podania kanakinumabu.

Badanie kluczowe składało się z 48-tygodniowego, 3-częściowego badania wielośrodowego, tj. 8-tygodniowego okresu badania otwartego (Część I); 24-tygodniowego randomizowanego, kontrolowanego placebo badania metodą podwójnie ślepej próby z odstawieniem produktu leczniczego (Część II) oraz 16-tygodniowego badania otwartego z kanakinumabem (Część III). Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu (150 mg lub 2 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z CAPS.

- Część I: U 97% pacjentów w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia obserwowano pełną odpowiedź kliniczną na kanakinumab i zmiany biomarkerów (określone, jako połączenie globalnej oceny choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym i choroby skóry na poziomie  $\leq$  minimalna w opinii lekarza oraz wartości CRP i SAA  $< 10$  mg/litr). Znaczącą poprawę obserwowano w ocenie klinicznej przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym dokonanej przez lekarza: globalna ocena przebiegu choroby zapalnej o podłożu autoimmunologicznym, ocena przebiegu choroby skóry (pokrzywkowa wysypka skórna), bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy/migrena, zapalenie spojówek, zmęczenie/ogólne złe samopoczucie, ocena innych objawów i ocena objawów dokonana przez pacjenta.
- Część II: W okresie odstawienia leku w badaniu osiowym, pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby: u żadnego z pacjentów (0%) losowo przydzielonych do grupy przyjmującej kanakinumab nie wystąpiło zaostrzenie przebiegu choroby; u 81% pacjentów losowo przydzielonych do grupy placebo wystąpiło zaostrzenie.
- Część III: Pacjenci, którym w części II podawano placebo i u których nastąpiło zaostrzenie przebiegu zostali włączeni do badania otwartego i po podaniu kanakinumabu wystąpiła u nich kliniczna i serologiczna odpowiedź na leczenie.

**Tabela 2 Podsumowanie skuteczności stosowania w kluczowym badaniu fazy III, kontrolowanym placebo, z odstawieniem leku (Część II)**

<b>Kluczowe badanie fazy III kontrolowane placebo z odstawieniem leku (Część II)</b>			
	Kanakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	wartość p
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrożenie)</b>			
Odsetek pacjentów z zasotzeniem przebiegu choroby w części II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
<b>Markery procesu zapalnego*</b>			
Białko C-reaktywne, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amyloid A w surowicy, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* średnia (mediana) zmiana od rozpoczęcia części II			

Przeprowadzono dwa otwarte, długoterminowe badania III fazy bez grupy kontrolnej. Jedno z nich było badaniem bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności kanakinumabu u pacjentów z CAPS. Całkowity czas trwania leczenia wynosił od 6 miesięcy do 2 lat. Drugie badanie było badaniem otwartym, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu w populacji japońskiej u pacjentów z CAPS, trwającym 24 tygodnie, z przedłużoną fazą obserwacji trwającą do 48 tygodni. Głównym celem badania była ocena odsetka pacjentów bez nawrotów w tygodniu 24, z uwzględnieniem pacjentów, którym zwiększono dawkę.

W zbiorczej analizie skuteczności danych z tych dwóch badań, pełna odpowiedź na leczenie po podaniu dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. wystąpiła u 65,6% pacjentów nieleczonych wcześniej kanakinumabem, podczas, gdy 85,2% pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź po podaniu którejkolwiek z dawek. Wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg lub 8 mg/kg mc. (bądź nawet większą), 43,8% osób uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź odnotowano u mniejszej liczby pacjentów w wieku 2 do < 4 lat (57,1%) niż u starszych dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych. Wśród pacjentów, którzy uzyskali pełną odpowiedź na leczenie, u 89,3% odpowiedź utrzymywała się bez nawrotów choroby.

Doświadczenie z zastosowaniem leku u poszczególnych pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą po zwiększaniu dawki do 600 mg (8 mg/kg mc.) podawanej co 8 tygodni sugeruje, że podanie większej dawki może być korzystne u osób bez pełnej odpowiedzi lub u tych, którzy nie utrzymują pełnej odpowiedzi przy stosowaniu zalecanego dawkowania (150 mg lub 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\geq 15$  kg i  $\leq 40$  kg). Zwiększoną dawkę leku częściej podawano pacjentom w wieku od 2 do < 4 lat oraz pacjentom z objawami NOMID/CINCA w porównaniu z pacjentami z FCAS lub MWS.

Przeprowadzono 6-letnie badanie obserwacyjne obejmujące prowadzenie rejestru pacjentów, aby pozyskać dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanakinumabu stosowanego w leczeniu dzieci, młodzieży i dorosłych z CAPS w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W badaniu uczestniczyło 243 pacjentów z CAPS (w tym 85 pacjentów w wieku poniżej 18 lat). Aktywność choroby oceniono jako brak lub aktywność łagodną/umiarkowaną u ponad 90% pacjentów we wszystkich punktach czasowych badania po dokonaniu oceny wyjściowej, a mediana serologicznych markerów zapalenia (CRP i SAA) mieściła się w normie (< 10 mg/litr) we wszystkich punktach czasowych po ocenie wyjściowej. Mimo, iż około 22% pacjentów otrzymujących kanakinumab wymagało dostosowania dawki, tylko niewielki odsetek pacjentów (1,2%) przerwał stosowanie kanakinumabu z powodu braku efektu terapeutycznego.

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu interwencyjnym z udziałem dzieci z CAPS leczonych kanakinumabem udział wzięło 80 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat (dla około połowy pacjentów dawkę ustalano w zależności od

masy ciała). Podsumowując, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z całą populacją pacjentów z CAPS. Większość dzieci i młodzieży uzyskała poprawę w zakresie objawów klinicznych i obiektywnych markerów stanu zapalnego (np. SAA i CRP).

Przeprowadzono 56-tygodniowe, otwarte badanie w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji kanakinumabu u dzieci z CAPS w wieku  $\leq 4$  lat. Oceną objęto 17 pacjentów (w tym 6 pacjentów w wieku poniżej 2 lat), przyjmujących dawki początkowe z zakresu 2-8 mg/kg mc. ustalane w oparciu o masę ciała. W badaniu oceniano także wpływ kanakinumabu na tworzenie przeciwciał po podaniu standardowych szczepionek dla wieku dziecięcego. Nie obserwowano żadnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 2 lat w porównaniu z pacjentami w wieku 2 lat i starszymi. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali nieżywe szczepionki zgodnie z kalendarzem szczepień (n=7) doszło do wytworzenia przeciwciał w stężeniach ochronnych.

#### TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu w leczeniu TRAPS, HIDS/MKD i FMF wykazano w jednym rejestracyjnym, 4-częściowym badaniu III fazy (N2301), do którego włączono trzy grupy pacjentów z odrębnymi chorobami.

- Część I: Pacjenci z każdej grupy w wieku 2 lat i starsi rozpoczęli 12-tygodniowy okres przesiewu, podczas którego byli oceniani pod kątem wystąpienia zaostrzenia choroby.
- Część II: Pacjenci z zaostrzeniem choroby zostali losowo przydzieleni do 16-tygodniowego, okresu leczenia kontrolowanego placebo i prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego otrzymywali albo 150 mg kanakinumabu (2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała  $\leq 40$  kg) podskórnie (s.c.) lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci w wieku  $> 28$  dni, ale  $< 2$  lat mogli wejść do badania przechodząc bezpośrednio do otwartego leczenia w Części II, jako pacjenci niepoddani randomizacji (i zostali wyłączeni z pierwotnej analizy skuteczności).
- Część III: Pacjenci, którzy zakończyli 16-tygodniowe leczenie i zostali sklasyfikowani jako pacjenci z odpowiedzią, przeszli ponowną randomizację do 24-tygodniowego okresu wycofania leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym otrzymywali kanakinumab 150 mg (2 mg/kg mc. u pacjentów  $\leq 40$  kg) podskórnie lub placebo co 8 tygodni.
- Część IV: Wszyscy pacjenci z Części III leczeni kanakinumabem spełniali kryteria włączenia do 72-tygodniowego okresu kontynuacji z otwartym leczeniem.

Ogółem włączono 185 pacjentów w wieku 28 dni i starszych, a randomizację w części II badania przeprowadzono ogółem u 181 pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w okresie leczenia z randomizacją (Część II) był odsetek pacjentów z odpowiedzią w każdej grupie, u których doszło do normalizacji wskaźnika zaostrzenia choroby w dniu 15. i u których nie wystąpiło nowe zaostrzenie choroby przez pozostały czas trwania 16-tygodniowego okresu leczenia (definiowane jako odpowiedź całkowita). Normalizację wskaźnika zaostrzenia choroby definiowano jako uzyskanie wyniku ogólnej oceny dokonywanej przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA) dotyczącej aktywności choroby  $< 2$  („aktywność minimalna lub brak choroby”) i wartości CRP w zakresie normy ( $\leq 10$  mg/l) bądź jej zmniejszenia o  $\geq 70\%$  od wartości wyjściowych. Nowe zaostrzenie definiowano jako wynik PGA  $\geq 2$  („choroba o nasileniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim”) i CRP  $\geq 30$  mg/l. Drugorzędowe punkty końcowe, wszystkie w oparciu o wyniki z tygodnia 16. (koniec Części II), obejmowały odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik PGA  $< 2$ , odsetek pacjentów z remisją serologiczną (definiowaną jako CRP  $\leq 10$  mg/l) oraz odsetek pacjentów z normalizacją stężenia SAA (definiowaną jako SAA  $\leq 10$  mg/l).

W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności kanakinumab miał przewagę nad placebo we wszystkich trzech grupach o różnych chorobach. Kanakinumab wykazywał również lepszą skuteczność w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, czyli PGA  $< 2$  i CRP  $\leq 10$  mg/l we wszystkich trzech grupach pacjentów. Wyższy odsetek pacjentów osiągnął normalizację SAA ( $\leq 10$  mg/l) w tygodniu 16. w wyniku leczenia kanakinumabem w

porównaniu z placebo we wszystkich trzech grupach, przy czym statystycznie istotną różnicę obserwowano u pacjentów z TRAPS (patrz Tabela 3 z wynikami badania poniżej).

**Tabela 3 Tabelaaryczne podsumowanie skuteczności w badaniu rejestracyjnym III fazy w okresie leczenia randomizowanego, kontrolowanego placebo (Część II)**

<b>Badanie rejestracyjne III fazy, okres leczenia randomizowanego i kontrolowanego placebo (Część II)</b>			
	<b>Kanakinumab</b>	<b>Placebo</b>	
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy (zaostrenie choroby) – Odsetek pacjentów z normalizacją wskaźnika zaostrenia choroby w dniu 15. i brakiem nowego zaostrenia przez resztę 16-tygodniowego okresu leczenia</b>			
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*
<b>Drugorzędowe punkty końcowe (markery choroby i stanu zapalnego)</b>			
Ogólna ocena lekarza < 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**
Białko C-reaktywne ≤ 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**
Amyloid A w surowicy ≤ 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=liczba pacjentów z odpowiedzią; N=liczba pacjentów możliwych do oceny			
* wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg testu dokładnego Fishera			
** wskazuje statystyczną znamienność (test jednostronny) na poziomie 0,025 wg modelu regresji logistycznej z grupą leczenia oraz wyjściowymi wartościami PGA, CRP lub SAA jako zmienne objaśniające dla każdej grupy			

#### Zwiększanie dawki

W Części II badania pacjenci leczeni kanakinumabem, u których aktywność choroby utrzymywała się, otrzymali w ciągu pierwszego miesiąca dodatkową dawkę 150 mg (lub 2 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg). Tę dodatkową dawkę można było podać już po 7 dniach od podania pierwszej dawki leku. Wszyscy pacjenci, u których zwiększono dawkę pozostali na tej wyższej dawce wynoszącej 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.

W analizie eksploracyjnej pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowano, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą dawkę, zwiększenie dawki w pierwszym miesiącu do dawki 300 mg (lub 4 mg/kg mc.) co 4 tygodnie spowodowało dalszą poprawę kontroli zaostrenia choroby, zmniejszenie aktywności choroby oraz normalizację CRP i SAA.

#### Pacjenci pediatryczni:

Do badania włączono dwóch pacjentów z HIDS/MKD w wieku > 28 dni, ale < 2 lat, którzy nie zostali poddani randomizacji i którzy otrzymali kanakinumab. U jednego pacjenta nastąpiła normalizacja wskaźnika zaostrenia choroby do dnia 15. po otrzymaniu pojedynczej dawki kanakinumabu wynoszącej 2 mg/kg mc., jednak pacjent zakończył leczenie po pierwszej dawce z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (pancytopenii i niewydolności wątroby). Pacjent w chwili włączenia do badania miał pierwotną małopłytkowość immunologiczną w wywiadzie oraz aktywne zaburzenia czynności wątroby. Drugi pacjent otrzymał dawkę początkową kanakinumabu wynoszącą 2 mg/kg mc.

i dawkę dodatkową 2 mg/kg mc. w tygodniu 3., a następnie w tygodniu 5. zwiększono u niego dawkę do dawki 4 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie do końca Części II badania. Ustąpienie zaostrzenia choroby uzyskano do tygodnia 5. i u pacjenta nie wystąpiło żadne nowe zaostrzenie do końca Części II badania (tydzień 16.).

### Choroba Stilla

#### *SJIA*

Skuteczność kanakinumabu w leczeniu czynnej postaci SJIA oceniano w dwóch badaniach rejestracyjnych (G2305 i G2301). Pacjenci włączeni do tych badań byli w wieku od 2 do < 20 lat (średni wiek 8,5 roku, a średni czas trwania choroby wynosi 3,5 roku w chwili rozpoczęcia badania) i występowała u nich czynna postać choroby definiowana jako obecność  $\geq 2$  stawów z czynnym zapaleniem stawów, gorączki i zwiększonej wartości CRP.

#### *Badanie G2305*

Badanie G2305 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 4-tygodniowym badaniem kontrolowanym placebo, mającym na celu ocenę krótkotrwałej skuteczności kanakinumabu u 84 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę kanakinumabu wynoszącą 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) lub placebo. Głównym celem było określenie odsetka pacjentów w 15. dniu badania, u których uzyskano co najmniej 30% poprawę według kryterium odpowiedzi opracowanego przez Amerykańskie Kolegium Reumatologii (American College of Rheumatology; ACR) dla pacjentów pediatrycznych, zmodyfikowanego w taki sposób, by uwzględniało brak gorączki. Leczenie kanakinumabem spowodowało poprawę wszystkich wyników w zakresie odpowiedzi ACR u pacjentów pediatrycznych w porównaniu z placebo w 15. i 29. dniu badania (Tabela 4).

**Tabela 4 Odpowiedź ACR dla pacjentów pediatrycznych i status choroby w dniu 15 oraz 29**

	Dzień 15.		Dzień 29.	
	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%
Nieaktywna choroba	33%	0%	30%	0%
Różnice w leczeniu dla wszystkich wyników ACR były istotne ( $p \leq 0.0001$ )				

Wyniki uzyskane dla składników zmodyfikowanej odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych, do których należała komponenta układowa i komponenta stawowa były zgodne z całościowymi wynikami dotyczącymi odpowiedzi ACR. W dniu 15. mediana zmiany liczby stawów z czynnym zapaleniem stawów i ograniczonym zakresem ruchu względem stanu wyjściowego wyniosła odpowiednio -67% i -73% dla kanakinumabu (n=43) w porównaniu z medianą zmiany wynoszącą 0% i 0% dla placebo (n=41). Średnia zmiana w wyniku dotyczącym bólu odczuwanego przez pacjentów (wzrokowa skala analogowa o długości 0-100 mm) w dniu 15. wyniosła -50,0 mm dla kanakinumabu (n=43) w porównaniu z wynikiem +4,5 mm odnotowanym dla placebo (n=25). W dniu 29. średnia zmiana wyniku dotyczącego bólu u pacjentów leczonych kanakinumabem była zgodna z wcześniejszymi wynikami.

#### *Badanie G2301*

Badanie G2301 było randomizowanym, podwójnie ślepy badaniem kontrolowanym placebo z odstawieniem terapii oceniającym zapobieganie zaostrzeniom dzięki stosowaniu kanakinumabu. Badanie składało się z dwóch części z dwoma niezależnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi (udane stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów i czas do wystąpienia zaostrzenia). Do części I (badanie otwarte) włączono 177 pacjentów, którym podawano kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) co 4 tygodnie przez okres do 32 tygodni. Pacjenci

uczestniczący w części II (podwójnie ślepej) otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. lub placebo co 4 tygodnie aż do wystąpienia 37 zdarzeń zaostżenia.

#### *Zmniejszanie dawki kortykosteroidów:*

Z łącznej grupy 128 pacjentów włączonych do części I badania, 92 podjęło próbę stopniowego zmniejszenia dawki kortykosteroidów. Pięćdziesięciu siedmiu (62%) z 92 pacjentów, którzy podjęli próbę zmniejszenia dawki udało się stopniowo zmniejszyć dawkę przyjmowanych przez nich kortykosteroidów, a 42 (46%) przerwało leczenie kortykosteroidami.

#### *Czas do wystąpienia zaostżenia:*

U pacjentów przyjmujących kanakinumab w II części badania ryzyko wystąpienia zdarzenia zaostżenia było zmniejszone o 64% w porównaniu z grupą placebo (współczynnik ryzyka 0,36; 95% CI: 0,17 do 0,75;  $p=0,0032$ ). U 63 ze 100 pacjentów, których włączono do II części badania, przypisanych do grupy placebo, bądź do grupy kanakinumabu, zaostżenia nie wystąpiły w okresie obserwacji (trwającej maksymalnie 80 tygodni).

#### *Skutki leczenia związane ze stanem zdrowia i jakością życia w badaniach G2305 i G2301*

Leczenie kanakinumabem spowodowało klinicznie istotną poprawę czynności fizycznych i jakości życia pacjentów. W badaniu G2305 poprawa średnich najmniejszych kwadratów Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia u Dzieci (Childhood Health Assessment Questionnaire) wyniosła 0,69 dla kanakinumabu w porównaniu z placebo, co stanowi 3,6-krotność minimalnej, klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 0,19 ( $p=0,0002$ ). Mediana poprawy od stanu początkowego do końca części I badania G2301 wyniosła 0,88 (79%). W badaniu G2305 zgłaszano statystycznie znamiennej poprawę w wynikach Kwestionariusza Stanu Zdrowia Dziecka-PF50 (Child Health Questionnaire-PF50) w odniesieniu do kanakinumabu w porównaniu z placebo (stan fizyczny  $p=0,0012$ ; dobrostan psychospołeczny  $p=0,0017$ ).

#### *Zbiorcza analiza skuteczności*

Dane z pierwszych 12 tygodni leczenia kanakinumabem pochodzące z badań G2305, G2301 i kontynuacji badania zostały zebrane w celu sprawdzenia czy skuteczność leku utrzymuje się w czasie. Dane te wykazały podobną poprawę od wartości wyjściowych do tygodnia 12 w odniesieniu do zmodyfikowanych odpowiedzi ACR dla pacjentów pediatrycznych i składników tych odpowiedzi w porównaniu z wartościami obserwowanymi w badaniu kontrolowanym placebo (G2305). W tygodniu 12., wartości zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30, 50, 70, 90 i 100 dla pacjentów pediatrycznych wyniosły odpowiednio: 70%, 69%, 61%, 49% i 30%, a u 28% pacjentów choroba była nieaktywna ( $n=178$ ).

Dane z badań klinicznych, chociaż ograniczone, sugerują, że pacjenci nie odpowiadający na bez tocilizumab lub anakinra mogą odpowiedzieć na leczenie kanakinumabem.

Skuteczność obserwowana w badaniach G2305 i G2301 utrzymywała się w trwającym otwartym, długoterminowym badaniu fazy kontynuacji (dane dostępne dla mediany 49 tygodni obserwacji). W badaniu tym u 25 pacjentów z silną odpowiedzią ACR utrzymującą się przez minimum 5 miesięcy dawkę kanakinumabu zmniejszono do 2 mg/kg mc. podawanych co 4 tygodnie, a odpowiedź ACR100 dla pacjentów pediatrycznych utrzymywała się u nich przez cały czas stosowania zmniejszonej dawki (mediana 32 tygodnie, 8-124 tygodnie).

#### *Badanie G2306*

Badanie G2306 było otwartym badaniem oceniającym utrzymanie odpowiedzi na leczenie z redukcją dawki kanakinumabu (2 mg/kg mc. co 4 tygodnie) lub wydłużeniem odstępu między dawkami (4 mg/kg mc. co 8 tygodni) u pacjentów z SJIA, którzy otrzymywali kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Siedemdziesięciu pięciu pacjentów w wieku od 2 do 22 lat, u których utrzymywał się nieaktywny status choroby przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy (remisja kliniczna) z monoterapią kanakinumabem, w tym pacjenci, którzy byli w stanie utrzymać stan nieaktywności choroby z przerwaniem jednoczesnego stosowania kortykosteroidów i (lub) metotreksatu przez co najmniej 4 tygodnie, zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej kanakinumab w dawce

2 mg/kg mc. co 4 tygodnie (N = 38) lub kanakinumab w dawce 4 mg/kg mc. co 8 tygodni (N = 37). Po 24 tygodniach, 71% (27/38) pacjentów, którzy otrzymali zmniejszoną dawkę (2 mg/kg mc. co 4 tygodnie) i 84% (31/37) pacjentów z wydłużeniem okresu pomiędzy dawkami leku (4 mg/kg mc. co 8 tygodni) było w stanie utrzymać nieaktywny status choroby przez 6 miesięcy. Spośród pacjentów w remisji klinicznej, u których kontynuowano dalsze zmniejszanie dawki (1 mg/kg mc. co 4 tygodnie) lub wydłużanie odstępu między dawkami (4 mg/kg mc. co 12 tygodni), odpowiednio 93% (26/28) i 91% (30/33) pacjentów było w stanie utrzymać nieaktywny status choroby przez 6 miesięcy. Pacjenci, którzy utrzymywali nieaktywny status choroby przez 6 dodatkowych miesięcy przy tym schemacie dawkowania dawką najmniejszą mogli przerwać stosowanie kanakinumabu. Ogółem 33% (25/75) pacjentów przydzielonych losowo do grup, w których stosowano zmniejszenie dawki leku lub wydłużenie odstępu między dawkami, było w stanie przerwać leczenie kanakinumabem i utrzymać stan nieaktywności choroby przez 6 miesięcy. Częstość zdarzeń niepożądanych w obu grupach terapeutycznych była podobna do częstości obserwowanej u pacjentów leczonych kanakinumabem w dawce 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

#### SJIA u młodych osób dorosłych i AOSD

Łącznie 324 pacjentów z SJIA w wieku od 2 do <20 lat otrzymało Ilaris w interwencyjnych badaniach klinicznych, w tym 293 pacjentów w wieku od 2 do <16 lat, 21 pacjentów w wieku od 16 do <18 lat i 10 pacjentów w wieku od 18 do <20 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo kanakinumabu u młodych dorosłych pacjentów z SJIA w wieku od 16 do 20 lat były zgodne z jego skutecznością i bezpieczeństwem obserwowanymi u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Należy spodziewać się, że profil skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z AOSD będzie podobny, jak u pacjentów z SJIA, na podstawie doniesień z literatury.

#### Dnawe zapalenie stawów

Skuteczność leczenia ostrych napadów dnawego zapalenia stawów kanakinumabem wykazano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonych z udziałem pacjentów z częstymi napadami dnawego zapalenia stawów ( $\geq 3$  napady w ciągu ostatnich 12 miesięcy), u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny (ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję lub brak skuteczności). Badania trwały 12 tygodni, po których następowało 12-tygodniowe przedłużenie badania metodą podwójnie ślepej próby. 225 pacjentów otrzymało kanakinumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 150 mg. Acetonid triamcynolonu (TA) we wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg podano 229 pacjentom w chwili rozpoczynania udziału w badaniu oraz po wystąpieniu kolejnego napadu. Średnia liczba ostrych napadów dnawego zapalenia stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosiła 6,5. U powyżej 85% pacjentów wystąpiły schorzenia dodatkowe, w tym nadciśnienie (60%), cukrzyca (15%), choroba niedokrwienna serca (12%), przewlekła choroba nerek (25%), stadium  $\geq 3$ . Około jedna trzecia przyjmowanych pacjentów (76 [33,8%] w grupie z kanakinumabem oraz 84 [36,7%] w grupie a acetonidem triamcynolonu (TA)) miała udokumentowaną niemożność stosowania (nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny. Równoczesne stosowanie terapii obniżających stężenie kwasu moczowego (ULTs) było zgłaszane w momencie rozpoczynania badania przez 42% pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: (i) intensywność bólu towarzyszącego dnawemu zapaleniu stawów (wizualna skala analogowa, VAS) 72 godziny po podaniu dawki oraz (ii) czas do następnego napadu dnawego zapalenia stawów.

W badaniu pacjentów populacji ogólnej nasilenie bólu było statystycznie istotnie mniejsze dla dawki 150 mg kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach. Kanakinumab zmniejszył także ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów (patrz Tabela 5).

Wyniki badań dotyczących skuteczności w podgrupie pacjentów, u których nie można było stosować NLPZ i kolchicyny i u których stosowano ULT lub pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie ULT było nieskuteczne lub pacjentów, u których ULT było przeciwwskazane (N=101) były zgodne z wynikami badań populacji ogólnej ze statystycznie istotną różnicą w nasileniu bólu obserwowaną w porównaniu z acetonidem triamcynolonu po 72 godzinach (-10,2 mm,  $p=0,0208$ ) i zmniejszeniem

ryzyka wystąpienia napadów dnawego zapalenia stawów (przedział ufności 0,39, p=0,0047 po 24 tygodniach).

Wyniki badań dotyczących skuteczności u bardziej wymagającej podgrupy pacjentów ograniczonej do pacjentów aktualnie stosującej ULT (N=62) są przedstawione w Tabeli 5. Leczenie kanakinumabem zmniejszało nasilenie bólu oraz ryzyko wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów u pacjentów stosujących ULT i u pacjentów u których nie można było stosować NLPZ lub kolchicyny, jednakże zaobserwowane różnice w porównaniu z populacją leczoną acetonidem triamcynolonu były mniej nasilone niż w porównaniu do pacjentów populacji ogólnej.

**Tabela 5 Charakterystyka pacjentów populacji ogólnej oraz podgrupie stosującej obecnie leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT) oraz u których NLPZ i kolchicyna nie mogły być stosowane**

<b>Punkt końcowy w ocenie skuteczności</b>	<b>Populacja ogólna; N=454</b>	<b>Brak możliwości stosowania NLPZ i kolchicyny, stosowanie ULT N=62</b>
<b>Leczenie napadów dnawego zapalenia stawów mierzonego przez nasilenie bólu (wizualna skala analogowa, VAS) po 72 godzinach</b>		
Średnie najmniejszych kwadratów w porównaniu z acetonidem triamcynolonu	-10,7	-3,8
przedział ufności	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-wartość, 1-jednostronny	p < 0,0001*	p=0,2798
<b>Zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów jako czas do pierwszego nowego zaostrzenia (24 tygodnie)</b>		
Współczynnik ryzyka z acetonidem triamcynolonu	0,44	0,71
przedział ufności	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-wartość, 1-jednostronny	p < 0,0001*	p=0,2337
* Oznacza wartość p testu jednostronnego $\leq 0,025$		

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa wykazały wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kanakinumabu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu, u 66% pacjentów w porównaniu do 53% pacjentów zgłaszających jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane i u 20% pacjentów w porównaniu do 10% pacjentów zgłaszających zakażenie jako zdarzenie niepożądane w ciągu 24 tygodni.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Ogólnie, skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i profil tolerancji kanakinumabu u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat był porównywalny z wynikami uzyskanymi u pacjentów w wieku  $< 65$  lat.

#### *Pacjenci przyjmujący leki obniżające stężenie kwasu moczowego (ULT)*

W badaniach klinicznych podawanie kanakinumabu z lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego (ULT) było bezpieczne. W badaniu populacji ogólnej pacjenci otrzymujący ULT wykazywali potencjalnie słabszy efekt leczniczy w zakresie zarówno zmniejszenia bólu jak i zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnych napadów dnawego zapalenia stawów w porównaniu do pacjentów niestosujących ULT.

#### Immunogenność

Przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris obserwowano odpowiednio u około 1,5%, 3% i 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilaris z powodu CAPS, SJIA i zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono wyraźnej



korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Nie stwierdzono przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Ilaris u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF leczonych dawkami 150 mg i 300 mg przez 16 tygodni.

### Dzieci i młodzież

Podmiot odpowiedzialny zakończył cztery Plany Badań Pediatrycznych z produktem leczniczym Ilaris (odpowiednio w CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD i TRAPS). Niniejsza informacja o produkcie została zaktualizowana, uwzględniając wyniki badań z produktem leczniczym Ilaris w populacji dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ilaris we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z dnawym zapaleniem stawów (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### CAPS

#### Wchłanianie

Maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) kanakinumabu występowało po około 7 dniach od podskórnego podania jednej dawki 150 mg dorosłym pacjentom z CAPS. Średni końcowy okres półtrwania wyniósł 26 dni. Średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym u przeciętnej osoby dorosłej (70 kg) z CAPS wynosiły 15,9  $\mu\text{g/ml}$  i 708  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ . Całkowitą biodostępność kanakinumabu podawanego podskórnym oszacowano na 66%. Parametry ekspozycji (takie jak  $AUC$  i  $C_{max}$ ) zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,3 do 10,0 mg/kg mc. podawanych we wlewie dożylnym lub od 150 do 600 mg podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. Przewidywana ekspozycja w stanie stacjonarnym (wartości  $C_{min,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $AUC_{ss4w}$ ) po podawaniu podskórnym dawki 150 mg (lub, odpowiednio, 2 mg/kg) co 8 tygodni była nieco większa w grupie pacjentów z masą ciała 40 - 70 kg (6,6  $\mu\text{g/ml}$ , 24,3  $\mu\text{g/ml}$ , 767  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) w porównaniu z pacjentami o masie ciała < 40 kg (4,0  $\mu\text{g/ml}$ , 19,9  $\mu\text{g/ml}$ , 566  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) i > 70 kg (4,6  $\mu\text{g/ml}$ , 17,8  $\mu\text{g/ml}$ , 545  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ). Przewidywany wskaźnik kumulacji wynosił 1,3-krotność po 6 miesiącach podawania podskórnym kanakinumabu w dawce 150 mg co 8 tygodni.

#### Dystrybucja

Kanakinumab wiąże się z IL-1 beta w surowicy. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) kanakinumabu różniła się w zależności od masy ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie 70 kg wynosi 6,2 litra.

#### Eliminacja

Oczekiwany klirens ( $CL/F$ ) kanakinumabu zwiększa się wraz z masą ciała. Oszacowano, że u pacjenta z CAPS o masie ciała 70 kg wynosi on 0,17 l/dobę, a u pacjenta z SJIA o masie ciała 33 kg wynosi on 0,11 l/dobę. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych kanakinumabu pomiędzy pacjentami z CAPS a pacjentami z SJIA.

Po podaniu dawek wielokrotnych nie obserwowano przyspieszonego klirensu lub zmian właściwości farmakokinetycznych kanakinumabu w zależności od czasu. Po ustaleniu dawki w zależności od masy ciała nie obserwowano różnic w zakresie właściwości farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią.

## TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Nie przeprowadzono niezależnych badań biodostępności u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF. Pozorny klirens (CL/F) w populacji z TRAPS, HIDS/MKD i FMF przy masie ciała wynoszącej 55 kg (0,14 l/d) był porównywalny z populacją CAPS przy masie ciała 70 kg (0,17 l/d). Pozorna objętość dystrybucji (V/F) wyniosła 4,96 l przy masie ciała 55 kg.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym dawki 150 mg co 4 tygodnie minimalne stężenie kanakinumabu w tygodniu 16. ( $C_{min}$ ) wyniosło w przybliżeniu  $15,4 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$ . Szacowana wartość  $AUC_{tau}$  w stanie stacjonarnym wyniosła  $636,7 \pm 260,2$   $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ .

## Choroba Stilla (AOSD i SJIA)

Biodostępność leku nie została określona oddzielnie dla pacjentów z SJIA. Oczekiwany klirens na kg masy ciała (CL/F na kg) był porównywalny w populacji pacjentów z SJIA i CAPS (0,004 l/dobę na kg). Pozorna objętość dystrybucji na kg mc. (V/F na kg) wyniosła 0,14 l/kg.

Po podawaniu dawki 4 mg/kg co 4 tygodnie wskaźnik akumulacji kanakinumabu u pacjentów z SJIA wyniósł 1,6. Stan stacjonarny osiągnęto po 110 dniach. Przewidywana średnia ( $\pm$ SD) dla  $C_{min, ss}$ ,  $C_{max, ss}$  i  $AUS_{ss4w}$  wynosiła, odpowiednio,  $14,7 \pm 8,8$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $36,5 \pm 14,9$   $\mu\text{g/ml}$  and  $696,1 \pm 326,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ .

$AUC_{ss4w}$  w każdej grupie wiekowej wyniosło 692, 615, 707 i 742  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$  odpowiednio dla wieku 2-3, 4-5, 6-11 i 12-19 lat. Po stratyfikacji z uwzględnieniem masy ciała zaobserwowano mniejszą medianę ekspozycji dla  $C_{min, ss}$  (11,4 vs. 19  $\mu\text{g/ml}$ ) i  $AUC_{ss}$  (594 vs 880  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) u pacjentów z niższej grupy wagowej ( $\leq 40$  kg) w porównaniu z pacjentami z wyższej grupy wagowej ( $> 40$  kg).

Na podstawie analizy modelowania farmakokinetyki populacyjnej, farmakokinetyka kanakinumabu u młodych pacjentów dorosłych z SJIA w wieku od 16 do 20 lat była podobna, jak u pacjentów w wieku poniżej 16 lat. Przewidywana ekspozycja na kanakinumab w stanie stacjonarnym po podaniu dawek na poziomie 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) pacjentom w wieku ponad 20 lat była porównywalna z analogiczną wartością u pacjentów z SJIA w wieku poniżej 20 lat.

## Populacja pacjentów z dnawym zapaleniem stawów

Nie zbadano biodostępności u pacjentów z dnawym zapaleniem stawów w odrębnych badaniach. Oczekiwany klirens na kilogram masy ciała w populacji pacjentów z dną i CAPS był porównywalny (0,004 l/d/kg). Średnia ekspozycja u typowego pacjenta z dnawym zapaleniem stawów (93 kg) po podaniu pojedynczej dawki 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym ( $C_{max}$ : 10,8  $\mu\text{g/ml}$  i  $AUC_{inf}$ : 495  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ) była mniejsza niż u typowego (70 kg) pacjenta z CAPS (15,9  $\mu\text{g/ml}$  i 708  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ ). Wyniki te są zgodne z obserwowanym zwiększeniem oczekiwanego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała.

Spodziewana wielkość wskaźnika kumulacji wynosi 1,1-krotność po podskórnym podawaniu dawki 150 mg kanakinumabu co 12 tygodni.

## Dzieci i młodzież

Maksymalne stężenie kanakinumabu u dzieci w wieku 4 lat i starszych występowało po 2-7 dniach ( $T_{max}$ ) od podskórnego podania jednej dawki kanakinumabu 150 mg lub 2 mg/kg mc. Końcowy okres półtrwania wahał się od 22,9 do 25,7 dni; właściwości farmakokinetyczne w tej populacji pacjentów były podobne do właściwości farmakokinetycznych obserwowanych u dorosłych. Na podstawie analizy populacyjnego modelowania farmakokinetycznego, farmakokinetyka kanakinumabu u dzieci w wieku 2 do  $< 4$  lat była podobna, jak u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Oszacowano, że szybkość absorpcji po podaniu podskórnym zmniejsza się wraz z wiekiem i wydaje się być największa u najmłodszych pacjentów. Podobnie,  $T_{max}$  był krótszy (3,6 doby) u młodszych pacjentów

z SJIA (w wieku 2-3 lat) w porównaniu ze starszymi (w wieku 12-19 lat;  $T_{max}$  6 dób). Nie wpływało to na biodostępność ( $AUC_{ss}$ ).

Dodatkowa analiza farmakokinetyczna wykazała, że farmakokinetyka kanakinumabu u 6 dzieci z CAPS w wieku poniżej 2 lat była podobna do farmakokinetyki u pacjentów w wieku 2-4 lata. Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że przewidywana ekspozycja po przyjęciu dawki 2 mg/kg mc. była porównywalna we wszystkich grupach pacjentów pediatrycznych z CAPS, ale u dzieci o bardzo małej masie ciała (np. 10 kg) była ona o około 40% mniejsza niż u pacjentów dorosłych (dawka 150 mg). Jest to zgodne z obserwacjami, według których w grupach pacjentów z CAPS i większą masą ciała ekspozycja na lek była większa.

W TRAPS, HIDS/MKD i FMF parametry ekspozycji (stężenia minimalne) były porównywalne we wszystkich grupach pacjentów w wieku od 2 do < 20 lat po podskórnym podaniu kanakinumabu w dawce 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Właściwości farmakokinetyczne są podobne u dzieci i młodzieży z CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i SJIA.

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano zmian we właściwościach farmakokinetycznych w oparciu o klirens i objętość dystrybucji pomiędzy osobami w podeszłym wieku, a dorosłymi pacjentami w wieku < 65 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań reaktywności krzyżowej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksyczności, immunotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym kanakinumabu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Histrydina  
Histrydyny chlorowoderek jednowodny  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Roztwór do wstrzykiwań w fiolce (szkło typu I) z zatyczką (z laminowanej chlorobutyłowej gumy) i zdejmowanym kapslem (z aluminium).

Opakowania zawierające 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Ilaris 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w fiolkach do jednorazowego, indywidualnego użytku.

##### Instrukcje dotyczące podawania

Należy odczekać aż fiołka osiągnie temperaturę pokojową przed wstrzyknięciem leku. Roztwór powinien być praktycznie wolny od widocznych cząstek i być przezroczysty do opalizującego. Roztwór powinien być bezbarwny lub może mieć lekki brązowo-żółty odcień. Za pomocą igły 18 G lub 21 G x 2 cale (bądź podobnej dostępnej w sprzedaży) i strzykawki o pojemności 1 ml, ostrożnie nabrać do strzykawki potrzebną objętość roztworu w zależności od ustalonej dawki. Po pobraniu żądanej objętości roztworu nałożyć nasadkę na igłę i odłączyć igłę od strzykawki, a następnie dołączyć do strzykawki igłę 27 G x 0,5 cala (lub podobną dostępną w sprzedaży) i natychmiast podać podskórnie roztwór.

##### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/564/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa>.