ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab*.

Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 150 mg di canakinumab.

* anticorpo monoclonale umano prodotto in cellule di mieloma murino Sp2/0 mediante tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi della febbre periodica

Ilaris è indicato per il trattamento delle seguenti sindromi della febbre periodica autoinfiammatoria in adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età:

Sindromi Periodiche Associate a Criopirina
Ilaris è indicato per il trattamento delle sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS) comprese:

- Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
- Malattia infiammatoria multisistemica ad insorgenza neonatale (NOMID) / sindrome cronica infantile neurologica cutanea e articolare (CINCA),
- Gravi forme di sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi che vanno oltre l'eruzione cutanea orticarioide da freddo.

Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS)
Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TNF) (TRAPS).

Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD)
Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome da iperimmunoglobulina D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD).

Febbre Familiare Mediterranea (FMF)
Ilaris è indicato per il trattamento della febbre familiare mediterranea (FMF). Ilaris deve essere somministrato in combinazione con colchicina, se appropriato.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ilaris è anche indicato per il trattamento di:

Malattia di Still

Ilaris è indicato per il trattamento della malattia di Still in fase attiva, compresa la malattia di Still ad insorgenza nell'adulto (AOSD) e dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (SJIA), in pazienti a partire dai 2 anni di età, che hanno risposto in modo non adeguato alla precedente terapia con farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Ilaris può essere somministrato come monoterapia o in associazione a metotressato.

Artrite gottosa

Ilaris è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti adulti con attacchi frequenti di artrite gottosa (almeno 3 attacchi nei precedenti 12 mesi), nei quali i farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) e la colchicina sono controindicati, non sono tollerati oppure non forniscono una risposta terapeutica adeguata, e per i quali cicli ripetuti di corticosteroidi non sono appropriati (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per le CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e la malattia di Still, il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento della relativa indicazione.

Per l'artrite gottosa, il medico deve essere esperto nell'utilizzo di biologici e Ilaris deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Posologia

CAPS: Adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età
Per i pazienti con CAPS, la dose iniziale raccomandata di canakinumab è:
Adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 4 anni:
- 150 mg, per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg, per pazienti con peso corporeo ≥ 15 kg e ≤ 40 kg
- 4 mg/kg, per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e < 15 kg

Bambini da 2 a < 4 anni di età:
- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg

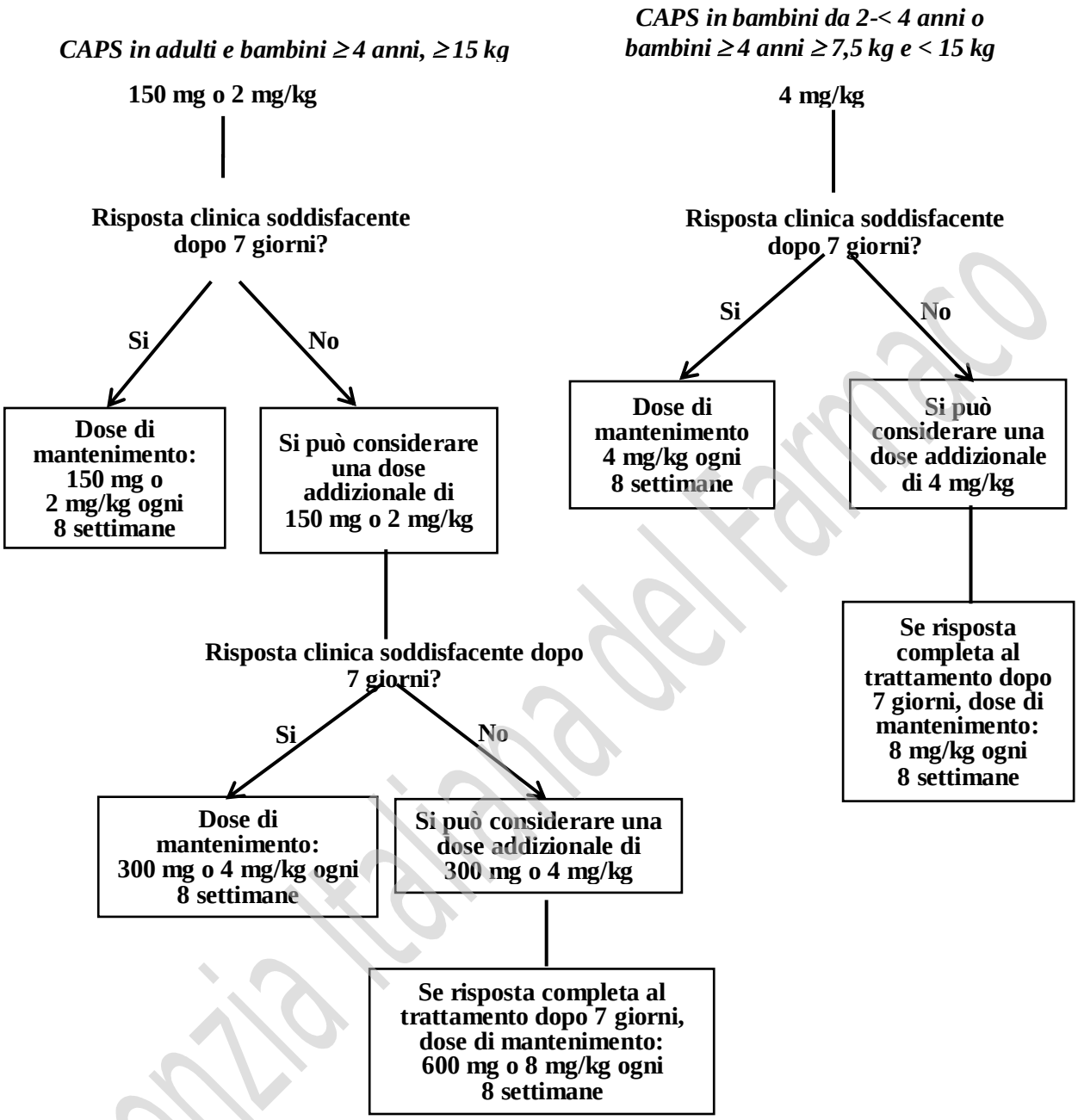
Questa viene somministrata ogni otto settimane, in dose singola, mediante iniezione sottocutanea.

Per i pazienti con una dose iniziale di 150 mg o 2 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente (risoluzione dell'eruzione cutanea e di altri sintomi infiammatori generali), si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve mantenere il regime di dosaggio aumentato di 300 mg o 4 mg/kg ogni 8 settimane. Se dopo 7 giorni da questo aumento di dose non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una terza dose di canakinumab da 300 mg o 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, sulla base di una valutazione clinica individuale, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio aumentato di 600 mg o 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Per i pazienti con una dose iniziale di 4 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, sulla base di una valutazione clinica individuale, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio aumentato di 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'esperienza clinica con somministrazioni ad intervalli inferiori a 4 settimane o di dosi superiori a 600 mg o 8 mg/kg, è limitata.



Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

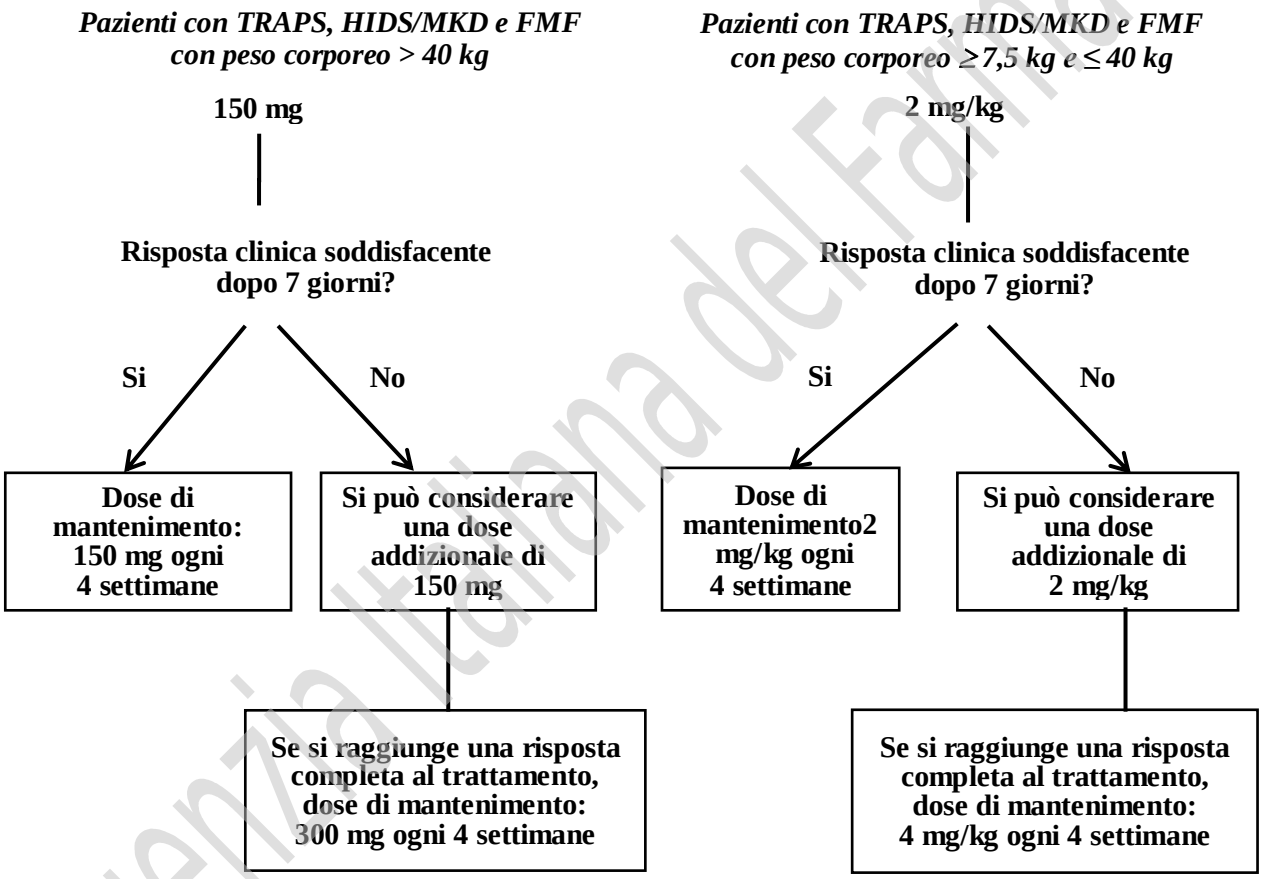
TRAPS, HIDS/MKD e FMF: Adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età
In pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, la dose iniziale raccomandata di canakinumab è:

- 150 mg per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e ≤ 40 kg

Questa viene somministrata ogni quattro settimane in dose singola mediante iniezione sottocutanea.

Se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve mantenere il regime di dosaggio aumentato di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti con peso ≤ 40 kg), ogni 4 settimane.

In pazienti senza miglioramento clinico, la continuazione del trattamento con canakinumab deve essere riconsiderata dal medico.



Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia di Still (SJIA e AOSD)
La dose raccomandata di canakinumab per pazienti con malattia di Still, di peso corporeo ≥ 7,5 kg, è 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg), somministrata ogni quattro settimane mediante iniezione sottocutanea. In pazienti senza miglioramento clinico, la continuazione del trattamento con canakinumab deve essere riconsiderata dal medico.

Artrite gottosa
La gestione dell'iperuricemia deve essere iniziata oppure ottimizzata con una appropriata terapia uricosurica (ULT). Canakinumab deve essere usato come terapia al bisogno, per il trattamento degli attacchi di artrite gottosa.

La dose raccomandata di canakinumab, per pazienti adulti con artrite gottosa, è di 150 mg somministrati per via sottocutanea come dose singola durante un attacco. Per ottenere il massimo effetto, canakinumab deve essere somministrato appena possibile dopo l'insorgenza di un attacco di artrite gottosa.

I pazienti che non rispondono al trattamento iniziale non devono essere ritrattati con canakinumab. Nei pazienti che rispondono e richiedono un successivo trattamento, deve trascorrere un intervallo di almeno 12 settimane prima che possa essere somministrata una nuova dose di canakinumab (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica
CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF
La sicurezza e l'efficacia di canakinumab nei pazienti con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF, di età inferiore ai 2 anni, non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

SJIA
La sicurezza e l'efficacia di canakinumab nei pazienti con SJIA, di età inferiore ai 2 anni, non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Artrite gottosa
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di canakinumab nella popolazione pediatrica per l'indicazione artrite gottosa.

Anziani
Non è richiesto aggiustamento di dose.

Compromissione epatica
Canakinumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non può essere proposta alcuna raccomandazione della dose.

Compromissione renale
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. Tuttavia l'esperienza clinica in questi pazienti è limitata.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.
Siti adeguati per l'iniezione sono i seguenti: parte superiore della coscia, addome, parte superiore del braccio o glutei. Si raccomanda di scegliere una sede di iniezione diversa ogni volta che si fa l'iniezione, per evitare indolenzimento. Devono essere evitate la cute con lesioni e le aree che sono contuse o che presentano eruzione cutanea. Deve essere evitata l'iniezione nel tessuto cicatriziale in quanto può comportare una insufficiente esposizione a canakinumab.

Ogni flaconcino di canakinumab è monouso per singolo paziente, per singola dose.

Dopo un adeguato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione, i pazienti o i loro assistenti possono iniettare canakinumab, una volta che il medico ne ha stabilito l'appropriatezza e qualora necessario il follow-up (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Infezioni gravi in fase attiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Canakinumab è associato ad un aumento dell'incidenza di infezioni gravi. Pertanto i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di infezioni durante e dopo il trattamento con canakinumab. I medici devono prestare cautela quando canakinumab è somministrato a pazienti con infezioni, con storia di infezioni ricorrenti o condizioni preesistenti che possono predisporli alle infezioni.

Trattamento delle CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e della malattia di Still (SJIA e AOSD)
Canakinumab non deve essere iniziato o continuato nei pazienti durante un'infezione in fase attiva che necessita di intervento del medico.

Trattamento dell'artrite gottosa
Canakinumab non deve essere somministrato durante un'infezione in fase attiva.

Non è raccomandato l'uso concomitante di canakinumab e di inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), in quanto può aumentare il rischio di infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento con canakinumab, sono stati osservati casi isolati di infezioni insolite o opportunistiche (incluse aspergillosi, infezioni micobatteriche atipiche, herpes zoster). Non può essere esclusa la relazione causale di canakinumab con questi eventi.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Screening della tubercolosi

Negli studi clinici in circa il 12% dei pazienti con CAPS, sottoposti al test cutaneo PPD (derivato proteico purificato), esami di follow-up hanno prodotto un risultato positivo del test mentre erano trattati con canakinumab, senza evidenza clinica di un'infezione tubercolare latente o attiva.

Non è noto se l'uso di inibitori dell'interleuchina-1 (IL-1), come canakinumab, aumenti il rischio di riattivazione della tubercolosi. Prima di iniziare la terapia, tutti i pazienti devono essere valutati per l'infezione tubercolare sia attiva che latente. In particolare, nei pazienti adulti, questa valutazione deve comprendere una storia medica dettagliata. Appropriati esami di screening (ad es., test cutaneo della tubercolina, test di rilascio di interferone gamma o radiografia del torace), devono essere effettuati in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di tubercolosi durante e dopo il trattamento con canakinumab. Tutti i pazienti devono essere istruiti a chiedere consiglio al medico, se comparissero segni o sintomi indicativi di tubercolosi (ad es., tosse persistente, calo ponderale, stato subfebbrile) durante la terapia con canakinumab. Nel caso di conversione del test PPD da negativo a positivo, in particolare nei pazienti ad alto rischio, devono essere valutati mezzi alternativi di screening per l'infezione tubercolare.

Neutropenia e leucopenia

Neutropenia (conta assoluta dei neutrofili [ANC] < 1,5 x 10^9/l) e leucopenia sono state osservate con medicinali inibitori dell'IL-1, canakinumab compreso. Il trattamento con canakinumab non deve essere iniziato nei pazienti con neutropenia o leucopenia. Si raccomanda di eseguire la conta leucocitaria (conta dei globuli bianchi, WBC), inclusa la conta dei neutrofili, prima di iniziare il trattamento e ancora dopo 1-2 mesi. Per terapie croniche oppure ripetute, si raccomanda, inoltre, di eseguire la conta leucocitaria periodicamente durante il trattamento. Se un paziente diventa neutropenico o leucopenico, la conta leucocitaria deve essere tenuta sotto attenta osservazione e deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

Tumori

Casi di tumori sono stati riportati in pazienti trattati con canakinumab. Il rischio di sviluppare tumori con la terapia con anti-interleuchina (IL)-1, non è noto.

Reazioni di ipersensibilità

Con la terapia con canakinumab, sono state osservate reazioni di ipersensibilità. La maggioranza di questi eventi è stata di entità lieve. Durante lo sviluppo clinico di canakinumab in oltre 2.600 pazienti non sono state riportate reazioni anafilattoidi o anafilattiche attribuibili al trattamento con canakinumab. Tuttavia non può essere escluso il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità che non è infrequente per le proteine iniettabili (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità epatica

Negli studi clinici sono stati riportati transitori e asintomatici casi di innalzamento delle transaminasi sieriche o della bilirubina (vedere paragrafo 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Vaccinazioni

Nei pazienti in trattamento con canakinumab, non vi sono dati disponibili sul rischio di trasmissione secondaria di infezioni mediante vaccini vivi (attenuati). Pertanto, i vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con canakinumab, a meno che i benefici siano chiaramente superiori ai rischi (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare la terapia con canakinumab, si raccomanda che i pazienti adulti e pediatrici ricevano tutte le vaccinazioni, come appropriato, compresi il vaccino pneumococcico e il vaccino inattivato dell'influenza (vedere paragrafo 4.5).

Mutazione del gene NLRP3 nei pazienti con CAPS

L'esperienza clinica in pazienti con CAPS senza una mutazione confermata del gene NLRP3, è limitata.

Sindrome da attivazione macrofagica, in pazienti con malattia di Still (SJIA e AOSD)

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una malattia nota, pericolosa per la vita, che può svilupparsi in pazienti con condizioni reumatiche, in particolare con la malattia di Still. Nel caso si verifichi o si sospetti la MAS, la valutazione e il trattamento devono essere iniziati il prima possibile. I medici devono essere attenti ai sintomi di infezione o al peggioramento della malattia di Still, in quanto questi sono fattori noti scatenanti la MAS. Sulla base dell'esperienza relativa agli studi clinici, sembra che canakinumab non aumenti l'incidenza di MAS in pazienti con malattia di Still, ma non può essere tratta una conclusione definitiva.

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Raramente è stata riferita la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in pazienti trattati con Ilaris, prevalentemente in soggetti con artrite idiopatica giovanile sistemica (*Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis* - SJIA). Per i pazienti con DRESS può essere necessario il ricovero ospedaliero, trattandosi di una condizione potenzialmente letale. Se si presentano i segni e sintomi della DRESS e non può essere stabilita un'eziologia alternativa, riprendere la somministrazione di Ilaris è controindicato e deve essere presa in considerazione un'altra terapia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state studiate le interazioni di canakinumab con altri medicinali, in studi formali.

Un aumento dell'incidenza di infezioni gravi è stato associato alla somministrazione di un altro bloccante dell'IL-1 in combinazione con inibitori del TNF. Non è raccomandato l'uso di canakinumab con inibitori del TNF, in quanto può aumentare il rischio di infezioni gravi.

L'espressione degli enzimi epatici CYP450 può essere soppressa dalle citochine che stimolano l'infiammazione cronica, come l'interleuchina-1 beta (IL-1 beta). Pertanto, l'espressione del CYP450 può essere invertita quando si somministra una potente terapia con inibitori della citochina, come canakinumab. Ciò è di rilevanza clinica per i substrati del CYP450 con uno stretto indice terapeutico, dove il dosaggio è aggiustato individualmente. All'inizio del trattamento con canakinumab, nei pazienti in terapia con questo tipo di medicinale, si deve effettuare il monitoraggio terapeutico dell'effetto o della concentrazione del principio attivo e si deve aggiustare, come necessario, la dose individuale del medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono disponibili dati sugli effetti di vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con canakinumab. Pertanto, i vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con canakinumab, a meno che i benefici siano chiaramente superiori ai rischi. Se dopo l'inizio del trattamento con canakinumab è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi, si raccomanda di attendere almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione di canakinumab e prima della successiva (vedere paragrafo 4.4).

I risultati di uno studio in soggetti adulti sani hanno dimostrato che una singola dose di 300 mg di canakinumab non ha modificato l'induzione e la persistenza della risposta anticorpale dopo vaccinazione con il vaccino influenzale o con il vaccino meningococcico a base di proteina glicosilata.

I risultati di uno studio, in pazienti con CAPS di età pari o inferiore a 4 anni, della durata di 56 settimane, in aperto, hanno dimostrato che tutti i pazienti che avevano ricevuto le vaccinazioni dell'infanzia, previste dalla pratica medica, con vaccini non vivi hanno sviluppato livelli protettivi di anticorpi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione nei maschi e nelle femmine

Le donne devono usare contraccettivi efficaci durante il trattamento con canakinumab e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso di canakinumab in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il feto/la madre non è noto. Pertanto, le donne in gravidanza o che desiderano esserlo, devono essere trattate solo dopo una valutazione approfondita del rapporto beneficio-rischio.

Studi nell'animale indicano che canakinumab attraversa la placenta ed è rilevabile nel feto. Non sono disponibili dati nell'uomo, tuttavia poiché canakinumab è un'immunoglobulina di classe G (IgG1), ci si aspetta che passi attraverso la placenta umana. La rilevanza clinica di ciò non è nota. Comunque, non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi a neonati esposti a canakinumab *in utero* per 16 settimane dopo l'assunzione dell'ultima dose di canakinumab da parte della madre, prima del parto. Le donne che hanno ricevuto canakinumab durante la gravidanza devono essere avvertite di informare il pediatra prima della somministrazione di qualsiasi vaccinazione ai loro neonati.

Allattamento

Non è noto se canakinumab è escreto nel latte materno. Pertanto, la decisione di allattare durante la terapia con canakinumab deve essere presa solo dopo una valutazione approfondita del rapporto beneficio-rischio.

Studi su animali hanno mostrato che un anticorpo murino anti-IL-1 beta murina, non ha avuto effetti indesiderati sullo sviluppo in cuccioli di topo allattati e che l'anticorpo era trasferito ad essi (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi formali per valutare l'effetto potenziale di canakinumab sulla fertlità umana.
Canakinumab non ha avuto effetti sui parametri della fertilità maschile nei marmosetti (*C. jacchus*).Un anticorpo di origine murino anti-IL-1 beta murina non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità nel topo maschio e femmina (vedere paragrafo 5.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ilaris altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il trattamento con Ilaris può provocare capogiro/vertigini o astenia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano tali sintomi durante il trattamento con Ilaris, devono aspettare che scompaiano completamente prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco riportate più frequentemente sono state infezioni, in prevalenza delle vie aeree superiori. Con il trattamento a più lungo termine non è stato osservato alcun impatto sul tipo o sulla frequenza delle reazioni avverse al farmaco.

In pazienti trattati con canakinumab sono state osservate reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

In pazienti trattati con canakinumab sono state osservate infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla classe di frequenza, riportando per prima la più comune. Le classi di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Indicazioni:** **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artrite gottosa**
Infezioni e infestazioni	
Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie (comprese polmonite, bronchite, influenza, infezione virale, sinusite, rinite, faringite, tonsillite, nasofaringite, infezione delle vie aeree superiori) Infezione auricolare Cellulite Gastroenterite Infezione delle vie urinarie
Comune	Candidiasi vulvovaginale
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro/vertigine
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale superiore [1]
Non comune	Malattia da reflusso gastroesofageo [2]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Reazione in sede di iniezione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia [1]
Comune	Dolore muscoloscheletrico [1] Dolore dorsale [2]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Stanchezza/astenia [2]
Esami diagnostici	
Molto comune	Clearance renale della creatinina ridotta [1,3] Proteinuria [1,4] Leucopenia [1,5]
Comune	Neutropenia [5]
Non comune	Conta delle piastrine diminuita [5]

[1] In SJIA
[2] Nell'artrite gottosa
[3] In base alla stima della clearance della creatinina, la maggior parte era transitoria
[4] Per lo più da tracce transitorie fino a positività +1 di proteine urinarie, rilevate mediante uso di strisce reattive
[5] Vedere ulteriori informazioni di seguito

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

Analisi aggregata SJIA e AOSD
Un totale di 445 pazienti con SJIA da 2 a < 20 anni di età ha ricevuto canakinumab in studi clinici, inclusi 321 pazienti da 2 a < 12 anni di età, 88 pazienti da 12 a < 16 anni di età e 36 pazienti da 16 a < 20 anni di età. Un'analisi aggregata di sicurezza di tutti i pazienti con SJIA ha mostrato che nel sottogruppo di pazienti con SJIA, giovani adulti da 16 a < 20 anni di età, il profilo di sicurezza di canakinumab è risultato coerente con quanto osservato in pazienti con SJIA di età inferiore ai 16 anni. In uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo (GDE01T) in 36 pazienti adulti (età compresa tra 22 e 70 anni), il profilo di sicurezza di canakinumab nei pazienti con AOSD è risultato simile a quanto osservato nei pazienti con SJIA.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dati a lungo termine e anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con CAPS
Durante gli studi clinici con canakinumab, nei pazienti con CAPS è stato osservato un aumento dei valori medi dell'emoglobina e una diminuzione di quelli dei globuli bianchi, neutrofili e piastrine.

Nei pazienti con CAPS sono stati osservati raramente aumenti di transaminasi.

Aumenti asintomatici e lievi della bilirubina sierica sono stati osservati in pazienti con CAPS trattati con canakinumab, senza aumenti concomitanti delle transaminasi.

Negli studi a lungo termine, in aperto, con incremento della dose, sono stati osservati casi di infezioni (gastroenterite, infezioni delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori), vomito e capogiri, con maggiore frequenza nel gruppo di dose 600 mg o 8 mg/kg, rispetto agli altri gruppi di dose.

Anomalie negli esami di laboratorio, in pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF
Neutrofili
Sebbene riduzioni della conta dei neutrofili, (Grado ≥ 2), si siano verificate nel 6,5% dei pazienti (comune) e riduzioni di Grado 1 si siano verificate nel 9,5% dei pazienti, le riduzioni sono generalmente transitorie e l'infezione associata a neutropenia non è stata classificata come una reazione avversa.

Piastrine
Nonostante riduzioni della conta piastrinica (≥ Grado 2), si siano verificate nello 0,6% dei pazienti, il sanguinamento non è stato classificato come una reazione avversa. Una riduzione lieve e transitoria delle piastrine, di Grado 1, si è verificata nel 15,9% dei pazienti senza alcun evento avverso di sanguinamento associato.

Anomalie negli esami di laboratorio, in pazienti con SJIA
Ematologia
Nel programma complessivo per la SJIA, una diminuzione transitoria della conta dei globuli bianchi (WBC) ≤ 0,8 x LLN è stata osservata in 33 pazienti (16,5%).

Nel programma complessivo per la SJIA, diminuzioni transitorie della conta assoluta dei neutrofili (ANC) a meno di 1 x 10^9/l, sono state osservate in 12 pazienti (6,0%).

Nel programma complessivo per la SJIA, diminuzioni transitorie della conta piastrinica (< LLN) sono state osservate in 19 pazienti (9,5%).

ALT/AST
Nel programma complessivo per la SJIA, aumenti dei valori di ALT e/o AST > 3 x limite superiore alla norma (ULN), sono stati osservati in 19 pazienti (9,5%).

Anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con artrite gottosa
Ematologia
Una diminuzione della conta dei globuli bianchi (WBC) ≤ 0,8x limite inferiore alla norma (LLN), è stata osservata nel 6,7% dei pazienti trattati con canakinumab, rispetto al 1,4% di quelli trattati con triamcinolone acetonide. Negli studi di confronto, diminuzioni della conta assoluta dei neutrofili (ANC) a meno di 1 x 10^9/l, sono state osservate nel 2% dei pazienti. Sono stati osservati anche casi isolati di conta ANC < 0,5 x 10^9/l (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso degli studi clinici controllati verso farmaco attivo, condotti in pazienti con artrite gottosa, sono state osservate lievi (< LLN e > 75 x 10^9/l) e transitorie diminuzioni della conta piastrinica,con una maggiore incidenza (12,7%) nel gruppo trattato con canakinumab rispetto al farmaco di comparazione (7,7%).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Acido urico
Sono stati osservati aumenti del livello dell'acido urico (0,7 mg/dl alla settimana 12 e 0,5 mg/dl alla settimana 24), dopo trattamento con canakinumab, in studi di confronto nell'artrite gottosa. In un altro studio non sono stati osservati aumenti dell'acido urico tra i pazienti che avevano iniziato il trattamento con terapia uricosurica. Non sono stati osservati aumenti dell'acido urico in studi clinici condotti in popolazioni non affette da gotta (vedere paragrafo 5.1).

ALT/AST
Sono stati osservati aumenti dei valori medi e mediani dell'alanina aminotransferasi (ALT), rispettivamente, di 3,0 U/I e di 2,0 U/I, e dell'aspartato aminotransferasi (AST), rispettivamente, di 2,7 U/I e di 2,0 U/I, rispetto al basale, alla fine dello studio, nei gruppi di trattamento con canakinumab, rispetto al(ai) gruppo(i) di trattamento con triamcinolone acetonide, tuttavia, l'incidenza di variazioni clinicamente significative (≥ 3x il limite superiore della norma) è stata più ampia nei pazienti trattati con triamcinolone acetonide (2,5% per entrambi AST e ALT), rispetto ai pazienti trattati con canakinumab (1,6% per ALT e 0,8% per AST).

Trigliceridi
Nell'artite gottosa, negli studi controllati verso farmaco attivo, vi è stato un aumento medio dei valori dei trigliceridi di 33,5 mg/dl, nei pazienti trattati con canakinumab, rispetto ad una modesta diminuzione di -3,1 mg/dl con triamcinolone acetonide. L'incidenza di pazienti con aumenti di trigliceridi > 5x il limite superiore della norma (ULN) è stata 2,4% con canakinumab e 0,7% con triamcinolone acetonide. Il significato clinico di questa osservazione non è noto.

Dati a lungo termine da uno studio osservazionale

Un totale di 243 pazienti con CAPS (85 pazienti pediatrici di età da ≥ 2 a ≤ 17 anni e 158 pazienti adulti di età ≥ 18 anni), sono stati trattati con canakinumab, secondo la normale pratica clinica, nell'ambito di un registro a lungo termine (media di 3,8 anni di esposizione a canakinumab). Il profilo di sicurezza di canakinumab osservato a seguito del trattamento a lungo termine in questo contesto è risultato coerente con quello osservato negli studi interventistici nei pazienti con CAPS.

Popolazione pediatrica

Negli studi interventistici vi sono stati 80 pazienti pediatrici, con CAPS (2-17 anni di età), che hanno ricevuto canakinumab. Complessivamente, non ci sono state differenze clinicamente significative del profilo di sicurezza e tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione generale con CAPS (costituita da pazienti adulti e pediatrici, N=211), comprese la frequenza complessiva e la gravità di episodi infettivi. Le infezioni delle vie respiratorie superiori sono state gli eventi di infezione riportati più frequentemente.

Inoltre, 6 pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni sono stati valutati in uno studio clinico di piccole dimensioni, in aperto. Il profilo di sicurezza di canakinumab è risultato simile a quello dei pazienti di 2 anni di età e oltre.

Vi sono stati 102 pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF (dai 2 ai 17 anni di età) che hanno ricevuto canakinumab in uno studio della durata di 16 settimane. Complessivamente, non vi sono state differenze clinicamente significative nel profilo di sicurezza e tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione complessiva.

Anziani

Non vi è una differenza significativa nel profilo di sicurezza osservato nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza riportata in casi di sovradosaggio è limitata. In studi clinici iniziali, i pazienti e i volontari sani avevano ricevuto dosi fino a 10 mg/kg, somministrate per via endovenosa o sottocutanea, senza evidenza di tossicità acuta.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda che il paziente sia monitorato per qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e che sia subito istituito un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC08

Meccanismo d'azione

Canakinumab è un anticorpo monoclonale umano anti-interleuchina 1 beta (IL-1 beta) umana delle IgG1 isotipo κ. Canakinumab si lega con alta affinità in modo specifico all'IL-1 beta umana e neutralizza l'attività biologica dell'IL-1 beta umana mediante il blocco della sua interazione con i recettori IL-1, prevenendo, pertanto, l'attivazione del gene induttore dell'IL-1 beta e la produzione dei mediatori infiammatori.

Effetti farmacodinamici

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF
Negli studi clinici, i pazienti con CAPS, TRAPS,HIDS/MKD e FMF che avevano una produzione eccessiva e non controllata di IL-1 beta, hanno mostrato una risposta rapida e duratura alla terapia con canakinumab, per es., parametri di laboratorio quali proteina C reattiva (PCR) e amiloide sierica A (ASA) elevate, conta dei neutrofili e delle piastrine elevate e leucocitosi sono tornati rapidamente ai valori normali.

Malattia di Still (SJIA e AOSD)
La malattia di Still dell'adulto e l'artrite idiopatica giovanile sistemica sono gravi malattie autoinfiammatorie, sostenute dall'immunità innata mediante citochine proinfiammatorie, tra le quali IL-1beta è la citochina chiave.

Manifestazioni comuni della SJIA e della AOSD comprendono febbre, eruzione cutanea, epatosplenomegalia, linfoadenopatia, polisierisite e artrite. Il trattamento con canakinumab ha portato a un miglioramento rapido e duraturo delle manifestazioni articolari e sistemiche della SJIA con significativa riduzione, nella maggioranza dei pazienti, del numero di articolazioni infiammate, rapida risoluzione della febbre e riduzione dei reagenti della fase acuta (vedere Efficacia e sicurezza clinica).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Artrite gottosa
Un attacco di artrite gottosa è provocato da cristalli di urato (urato monosodico monoidrato) a livello articolare e nel tessuto circostante che scatenano la produzione di IL-1 beta da parte dei macrofagi residenti mediante il complesso *"inflammasone NALP3"*. L'attivazione di macrofagi e la concomitante iperproduzione di IL-1 beta provocano una dolorosa risposta infiammatoria acuta. Altri attivatori del sistema immunitario innato, come gli agonisti endogeni di recettori *toll-like*, possono contribuire all'attivazione della trascrizione del gene IL-1 beta, dando origine ad un attacco di artrite gottosa. A seguito del trattamento con canakinumab, i marcatori dell'infiammazione PCR o ASA e i segni di infiammazione acuta (es., dolore, tumefazione, arrossamento) dell'articolazione coinvolta, diminuiscono rapidamente.

Efficacia e sicurezza clinica

CAPS
L'efficacia e la sicurezza di canakinumab sono state dimostrate in un totale di 211 pazienti adulti e pediatrici, con diversi gradi di gravità della malattia e diversi fenotipi di CAPS (compresi FCAS/FCU, MWS, e NOMID/CINCA). Nello studio *pivotal*, sono stati inclusi solo pazienti con la mutazione NLRP3 confermata.

Nello studio di fase I/II, il trattamento con canakinumab ha avuto una rapida insorgenza d'azione con scomparsa o significativo miglioramento clinico dei sintomi entro un giorno dalla somministrazione. I parametri di laboratorio come PCR e ASA elevate, neutrofili e conta piastrinica elevate, si sono normalizzati rapidamente nel giro di giorni dall'iniezione di canakinumab.

Lo studio *pivotal* era multicentrico, suddiviso in tre parti della durata di 48 settimane, cioè, un periodo in aperto di 8 settimane (Parte I), un periodo di randomizzazione, in doppio cieco controllato verso placebo di 24 settimane (Parte II), con sospensione, seguito da un periodo in aperto di 16 settimane (Parte III). Lo scopo dello studio era la valutazione di efficacia, sicurezza e tollerabilità di canakinumab (150 mg o 2 mg/kg ogni 8 settimane) in pazienti con CAPS.

- Parte I: E' stata osservata una risposta clinica completa e dei marcatori biologici a canakinumab (definita come valutazione medica globale della malattia autoinfiammatoria e della malattia cutanea ≤ minimo e dai valori di PCR o ASA < 10 mg/litro), nel 97% dei pazienti e si manifestava entro 7 giorni dall'inizio del trattamento. Sono stati osservati significativi miglioramenti nella valutazione clinica del medico dell'attività autoinfiammatoria della malattia: valutazione globale dell'attività autoinfiammatoria della malattia, valutazione della malattia cutanea (eruzione cutanea orticarioide), artralgia, mialgia, cefalea/emicrania, congiuntivite, stanchezza/malessere, valutazione di altri sintomi correlati e valutazione dei sintomi da parte del paziente.

- Parte II: In questa parte (periodo di sospensione) dello studio *pivotal*, l'obiettivo primario *(primary endopint)* è stato definito come la proporzione di pazienti con una recidiva della malattia/riacutizzazione: nessuno (0%) dei pazienti randomizzati trattati concanakinumab ha manifestato riacutizzazioni, rispetto all'81% dei pazienti randomizzati trattati con placebo.

- Parte III: I pazienti trattati con placebo nella Parte II, che avevano manifestato riacutizzazioni, hanno recuperato e mantenuto la risposta clinica e sierologia dopo l'inserimento nella fase di estensione in aperto con canakinumab.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 2 Tabella riassuntiva dell'efficacia nello studio pivotal di Fase III, periodo controllato verso placebo (Parte II)

Studio pivotale di fase III trial, periodo controllato verso placebo (Parte II)			
	Canakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	*p-value*
Endpoint primario (riacutizzazione)			
Proporzione di pazienti con malattia recidivante nella Parte II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Marcatori dell'infiammazione*			
Proteina C reattiva, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amiloide sierica A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modifica media (mediana) dall'inizio della Parte II			

Sono stati condotti due studi di fase III, in aperto, non controllati, a lungo termine. Uno studio ha valutato la sicurezza, tollerabilità e l'efficacia di canakinumab, in pazienti con CAPS. La durata totale del trattamento variava da 6 mesi a 2 anni. L'altro era uno studio in aperto con canakinumab che ha valutato l'efficacia e la sicurezza in pazienti giapponesi con CAPS per 24 settimane, con una fase di estensione fino a 48 settimane. L'obiettivo primario *(primary endpoint)* era la valutazione della proporzione di pazienti liberi da recidiva alla settimana 24, compresi quei pazienti che avevano avuto un incremento di dose.

Nell'analisi aggregata di efficacia per questi due studi, il 65,6% dei pazienti che non era stato trattato in precedenza con canakinumab, ha raggiunto la risposta completa a 150 mg o a 2 mg/kg, mentre l'85,2% dei pazienti ha raggiunto la risposta completa con qualsiasi dose. Dei pazienti trattati con 600 mg o 8 mg/kg (o anche con dosi maggiori), il 43,8% ha raggiunto la risposta completa. Un minor numero di pazienti, da 2 e < 4 anni di età, ha raggiunto la risposta completa (57,1%), rispetto ai pazienti pediatrici più anziani e ai pazienti adulti. Dei pazienti che avevano raggiunto la risposta completa, l'89,3% ha mantenuto la risposta senza recidiva.

L'esperienza derivante da singoli pazienti che avevano raggiunto una risposta completa dopo l'incremento di dose a 600 mg (8 mg/kg) ogni 8 settimane, suggerisce che una dose più alta può essere utile in pazienti che non hanno raggiunto o mantenuto la risposta completa con le dosi raccomandate (150 mg o 2 mg/kg per pazienti ≥ 15 kg e ≤ 40 kg). Un incremento di dose è stato somministrato più frequentemente a pazienti tra 2 e < 4 anni di età e a pazienti con sintomi di NOMID/CINCA, rispetto a quelli con FCAS o MWS.

Un registro osservazionale della durata di 6 anni è stato istituito per fornire dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine di canakinumab, nel trattamento di pazienti pediatrici e adulti con CAPS, nella normale pratica clinica. Lo studio ha incluso 243 pazienti con CAPS (compresi 85 pazienti di età inferiore a 18 anni). Nello studio, l'attività di malattia è stata valutata come assente o lieve/moderata in più del 90% dei pazienti, in tutte le valutazioni successive a quella basale, e i marcatori sierologici mediani dell'infiammazione (PCR e ASA) erano normali (< 10 mg/litro) in tutte le valutazioni successive a quella basale. Anche se circa il 22% dei pazienti trattati con canakinumab ha richiesto l'aggiustamento della dose, solo una piccola percentuale di pazienti (1,2%) ha interrotto il trattamento con canakinumab per mancanza dell' effetto terapeutico.

Popolazione pediatrica
Nelle CAPS, gli studi interventistici con canakinumab, hanno incluso un totale di 80 pazienti pediatrici, in un intervallo di età da 2 a 17 anni (di questi circa la metà è stata trattata sulla base di mg/kg). Complessivamente, non vi sono state differenze clinicamente significative del profilo di efficacia, sicurezza e di tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici, rispetto alla popolazione generale con CAPS. La maggioranza dei pazienti pediatrici ha raggiunto un miglioramento dei sintomi clinici e dei marcatori obiettivi di infiammazione (ad es., ASA e PCR).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Uno studio in aperto della durata di 56 settimane è stato condotto per valutare efficacia, sicurezza e la tollerabilità di canakinumab, in pazienti pediatrici con CAPS di età ≤4 anni. Sono stati valutati diciassette pazienti (inclusi 6 pazienti di età inferiore a 2 anni), usando dosi iniziali di 2-8 mg/kg, sulla base del peso. Lo studio ha anche valutato l'effetto di canakinumab sullo sviluppo di anticorpi, a seguito di vaccinazioni pediatriche standard. Non sono state osservate differenze relative alla sicurezza o all'efficacia, in pazienti di età inferiore a 2 anni di età, rispetto ai pazienti di età pari o superiore a 2 anni. Tutti i pazienti (N=7) che avevano ricevuto le vaccinazioni dell'infanzia, previste dalla pratica medica con vaccini non vivi, hanno sviluppato livelli protettivi di anticorpi.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

L'efficacia e la sicurezza di canakinumab per il trattamento delle TRAPS, HIDS/MKD e FMF, sono state dimostrate in un unico studio *pivotal*, di fase III, di 4 parti (N2301), comprendente tre distinte coorti.

- Parte I: In ciascuna coorte di malattia, i pazienti a partire dai 2 anni di età entravano in un periodo di screening della durata di 12 settimane, durante il quale erano valutati per l'insorgenza di riacutizzazione della malattia.
- Parte II: All'insorgenza della riacutizzazione, i pazienti erano randomizzati per un periodo di trattamento in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 16 settimane, durante il quale erano trattati con canakinumab 150 mg (2 mg/kg per i pazienti con peso corporeo ≤ 40 kg), per via sottocutanea (s.c.) o con placebo ogni 4 settimane. Ai pazienti di età > 28 giorni, ma < 2 anni, era permesso di entrare nello studio direttamente nel braccio in aperto della Parte II, come pazienti non randomizzati (quindi sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia).
- Parte III: I pazienti che completavano il trattamento di 16 settimane e che erano classificati come rispondenti al trattamento, venivano nuovamente randomizzati per uno studio, della durata di 24 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, durante il quale erano trattati con canakinumab 150 mg (2 mg/kg per i pazienti con peso corporeo ≤ 40 kg) s.c. o placebo, ogni 8 settimane.
- Parte IV: Tutti i pazienti trattati con canakinumab nella Parte III, erano elegibili a entrare nel periodo di estensione del trattamento, in aperto, della durata di 72 settimane.

Sono stati arruolati complessivamente 185 pazienti, a partire dai 28 giorni di età, ed un totale di 181 pazienti a partire da 2 anni di età, sono stati randomizzati nella parte II dello studio.

L'obiettivo primario *(primary endpoint)* di efficacia del periodo di trattamento randomizzato (Parte II) era, nell'ambito di ciascuna coorte, la proporzione dei rispondenti che aveva avuto la risoluzione dell'indice di riacutizzazione della malattia al 15° giorno e che non aveva manifestato una nuova riacutizzazione durante il restante periodo di trattamento della durata di 16 settimane (definito come risposta completa). La risoluzione dell'indice di riacutizzazione della malattia era definita da un punteggio < 2 ("malattia minima o nessuna malattia") relativo alla valutazione globale del medico (Physician's Global Assessment –PGA-) dell'attività della malattia e da livelli di PCR nell'intervallo di normalità (≤ 10 mg/l) o riduzione ≥ 70%, rispetto al basale. Una nuova riacutizzazione era definita come un punteggio ≥ 2 alla PGA ("malattia lieve, moderata o severa") e livelli di PCR ≥ 30 mg/l. Gli obiettivi secondari, tutti basati sui risultati alla 16° settimana (fine della Parte II), includevano la proporzione di pazienti che aveva raggiunto un punteggio < 2 alla PGA, la proporzione di pazienti con remissione sierologica (definita come PCR ≤ 10 mg/l) e la proporzione di pazienti con livelli di ASA normalizzati (definiti come ASA ≤ 10 mg/l).

Nell'obiettivo primario *(primary endpoint)* di efficacia, canakinumab è risultato superiore al placebo in tutte le tre coorti di malattia. Canakinumab ha dimostrato efficacia superiore rispetto al placebo anche negli obiettivi secondari di PGA< 2 e PCR≤ 10 mg/l, in tutte le tre coorti. Una proporzione maggiore di pazienti aveva avuto ASA normalizzata (≤ 10 mg/l) alla 16° settimana con il trattamento con canakinumab, rispetto al placebo in tutte le tre coorti, con una differenza statisticamente significativa osservata nei pazienti con TRAPS (vedere Tabella 3 con i risultati dello studio di seguito).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3 Tabella riassuntiva dell'efficacia nel periodo di trattamento controllato verso placebo (Parte II) dello studio randomizzato, *pivotal* di Fase III

Periodo di trattamento controllato verso placebo (Parte II) dello studio randomizzato, *pivotal* di Fase III			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	*p-value*
Obiettivo primario *(primary endpoint)* (riacutizzazione della malattia) – Proporzione di pazienti che avevano avuto un indice di risoluzione della riacutizzazione della malattia al 15° giorno e che non aveva manifestato una nuova riacutizzazione durante il restante periodo di trattamento della durata di 16 settimane			
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*
Obiettivi secondari (marcatori della malattia e dell'infiammazione)			
Valutazione globale del medico < 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**
Proteina C reattiva ≤ 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**
Amiloide sierica A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=numero di rispondenti; N=numero di pazienti valutabili * indica la significatività statistica (a una coda) al livello 0,025 basata sul test esatto di Fisher ** Indica la significatività statistica (a una coda) al livello 0,025 basata sul modello di regressione logistica con gruppo di trattamento e, rispettivamente, PGA, PCR o ASA, al basale, come variabili esplicative per ciascuna coorte.			

Aumento della dose
Nella Parte II dello studio, i pazienti trattati con canakinumab che avevano avuto una persistente attività di malattia, sono stati trattati con una dose addizionale da 150 mg (o 2 mg/kg per i pazienti ≤ 40 kg), entro il primo mese. La dose addizionale poteva essere fornita già a partire dal 7 giorno dopo la prima dose del trattamento. Tutti i pazienti che avevano ricevuto un aumento della dose sono rimasti con la dose incrementata di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti ≤ 40 kg), ogni 4 settimane.

In un'analisi esplorativa dell'obiettivo primario *(primary endpoint)*, è stato osservato che nei pazienti con una risposta non adeguata dopo la prima dose, un aumento della dose a 300 mg (o 4 mg/kg), ogni 4 settimane, entro il primo mese migliorava ulteriormente il controllo della riacutizzazione, riduceva l'attività della malattia e normalizzava i livelli di PCR e ASA.

Pazienti pediatrici:
Due pazienti con HIDS/MKD di età > 28 giorni ma< 2 anni, non randomizzati, sono stati inclusi nello studio e sono stati trattati con canakinumab. Un paziente ha avuto la risoluzione dell'indice di riacutizzazione entro il 15° giorno, dopo aver ricevuto una dose singola di canakinumab di 2 mg/kg, ma ha interrotto il trattamento dopo questa prima dose per eventi avversi gravi (pancitopenia ed insufficienza epatica). Questo paziente si era presentato all'inizio dello studio con una storia di porpora trombocitopenica immune e una disfunzione epatica in fase attiva. Il secondo paziente aveva ricevuto una dose iniziale di canakinumab di 2 mg/kg, una dose addizionale di 2 mg/kg alla 3° settimana e dalla 5° settimana una dose di 4 mg/kg somministrata ogni 4 settimane, fino alla fine della Parte II dello studio. La risoluzione della riacutizzazione della malattia è stata raggiunta entro la 5° settimana e il paziente non ha manifestato nessuna nuova riacutizzazione fino al termine della Parte II dello studio (16° settimana).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia di Still (SJIA e AOSD)
SJIA
L'efficacia di canakinumab per il trattamento di SJIA in fase attiva è stata valutata in due studi *pivotal* di fase III (G2305 e G2301). I pazienti arruolati avevano un'età compresa tra 2 e 20 anni (età media pari a 8,5 anni e durata media della malattia pari a 3,5 anni, al basale) e avevano la malattia in fase attiva definita come ≥ 2 articolazioni con artrite attiva, febbre e valori elevati di PCR.

Studio G2305
G2305 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 4 settimane, che valutava l'efficacia a breve termine di canakinumab in 84 pazienti randomizzati per ricevere una dose singola di canakinumab 4 mg/kg (fino a 300 mg) oppure placebo. L'obiettivo primario *(primary endpoint)* è stato la proporzione di pazienti che al 15° giorno aveva raggiunto un miglioramento minimo del 30% del criterio di risposta dell' *"American College of Rheumatology (ACR)"* pediatrico, adattato per includere l'assenza di febbre. Il trattamento con canakinumab ha migliorato tutti gli indici di risposta di ACR pediatrico, rispetto al placebo al 15° e al 29° giorno (Tabella 4).

Tabella 4 Risposta ACR pediatrica e stato della malattia al 15° e 29° giorno

	15° Giorno		29° Giorno	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab 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%
Malattia inattiva	33%	0%	30%	0%
La differenza di trattamento per tutti gli indici ACR è stata significativa (p ≤ 0,0001)				

I risultati per i componenti dei criteri adattati dell'ACR pediatrico, inclusi i parametri sistemici e artritici, sono stati coerenti con i risultati complessivi di risposta all'ACR. Al 15° giorno, la variazione mediana, rispetto al basale, del numero di articolazioni con artrite attiva e intervallo limitato di movimento è stata rispettivamente -67% e -73% per canakinumab (N=43), rispetto alla variazione mediana di 0% e 0% per il placebo (N=41). La variazione media del grado di dolore del paziente (scala analogica visiva 0-100 mm) al 15° giorno è stata -50,0 mm per canakinumab (N=43), rispetto a +4,5 mm per il placebo (N=25). La variazione media del grado di dolore tra i pazienti trattati con canakinumab al 29° giorno, è stata coerente .

Studio G2301
G2301 era uno studio di sospensione, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, sulla prevenzione delle riacutizzazioni con l'uso di canakinumab. Lo studio era suddiviso in due parti, con due obiettivi primari *(primay endpoints)* indipendenti (riduzione con successo del dosaggio degli steroidi e tempo alla riacutizzazione). Nella Parte I (in aperto), erano stati arruolati 177 pazienti che avevano ricevuto canakinumab 4 mg/kg (fino a 300 mg), somministrato ogni 4 settimane per 32 settimane. Nella Parte II (in doppio cieco), i pazienti avevano ricevuto canakinumab 4 mg/kg oppure placebo ogni 4 settimane, fino al verificarsi di 37 casi di riacutizzazione.

Riduzione della dose di corticosteroidi:
Su un totale di 128 pazienti entrati nella Parte I, in trattamento con corticosteroidi, 92 hanno provato a ridurre la dose di corticosteroidi. Cinquantasette dei 92 pazienti (62%) che hanno provato la riduzione, sono stati in grado di ridurre con successo la dose del corticosteroide e 42 (46%) hanno sospeso i corticosteroidi.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tempo alla riacutizzazione:
I pazienti in trattamento con canakinumab nella Parte II hanno ottenuto una riduzione del rischio di un evento di riacutizzazione del 64%, rispetto al gruppo placebo (*hazard ratio* di 0,36; IC 95%: 0,17 – 0,75; p=0,0032). Sessantatre dei 100 pazienti entrati nella Parte II, assegnati al placebo oppure a canakinumab, non hanno manifestato riacutizzazioni durante il periodo di osservazione (fino a un massimo di 80 settimane).

Esiti sulla qualità della vita correlata allo stato di salute, negli studi G2305 e G2301
Il trattamento con canakinumab ha prodotto miglioramenti clinicamente rilevanti della funzionalità fisica e della qualità della vita dei pazienti. Nello studio G2305, il miglioramento delle medie dei minimi quadrati del questionario di valutazione della qualità di vita nei bambini *(Childhood Health Assessment Questionnaire)*, è stato pari a 0,69 per canakinumab, rispetto al placebo, ovvero 3,6 volte la minima differenza clinicamente importante di 0,19 (p=0,0002). Il miglioramento medio, rispetto al basale, alla fine della Parte I dello studio G2301, è stato di 0,88 (79%). Sono stati riportati miglioramenti statisticamente significativi del punteggio PF50 nel questionario di valutazione della qualità di vita nel bambino per canakinumab, rispetto al placebo, nello studio G2305 (benessere fisico p=0,0012; benessere psicosociale p=0,0017).

Analisi aggregata di efficacia
I dati delle prime 12 settimane di trattamento con canakinumab, dagli studi G2305, G2301 e dallo studio di estensione, sono stati aggregati per valutare il mantenimento di efficacia. Questi dati hanno mostrato miglioramenti simili, dal basale alla 12° settimana, delle risposte rispetto ai criteri adattati ACR pediatrici e ai suoi componenti, rispetto a quelli osservati nello studio controllato verso placebo (G2305). Alla 12° settimana , le risposte rispetto ai criteri adattati ACR30, 50, 70, 90 e 100 pediatrici sono state: rispettivamente, 70%, 69%, 61%, 49% e 30%, e il 28% dei pazienti presentava uno stato di malattia inattiva (N=178).

Anche se limitate, le evidenze dagli studi clinici suggeriscono che i pazienti che non rispondono a tocilizumab o ad anakinra possono rispondere a canakinumab.

Studio G2301E1
L'efficacia osservata negli studi G2305 e G2301 è stata confermata nello studio di estensione a lungo termine, in aperto G2301E1. Dei 270 pazienti con SJIA arruolati nello studio, 147 pazienti erano già stati trattati con canakinumab negli studi G2305 e G2301 (Coorte I) e 123 pazienti erano naïve a canakinumab (Coorte II). I pazienti nella Coorte I avevano una durata media di trattamento di 3,2 anni (fino a 5,2 anni) e i pazienti nella Coorte II una durata media di 1,8 anni (fino a 2,8 anni). Nello studio di estensione, tutti i pazienti hanno ricevuto canakinumab 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg) ogni 4 settimane. In entrambe le coorti, i pazienti responders che erano ben controllati (definita a posteriori come raggiungimento di uno score ACR pediatrico adattato ≥ 90) e senza uso concomitante di corticosteroide hanno potuto ridurre la dose di canakinumab a 2 mg/kg ogni 4 settimane (62/270; 23%).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studio G2306
G2306 era uno studio in aperto per valutare il mantenimento della risposta al trattamento con la riduzione della dose di canakinumab (2 mg/kg ogni 4 settimane) o con il prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 8 settimane), nei pazienti con SJIA che erano in trattamento con canakinumab, 4 mg/kg ogni 4 settimane. Settantacinque pazienti di età tra 2 e 22 anni, che avevano mantenuto lo stato di malattia inattiva per almeno 6 mesi consecutivi (remissione clinica) con canakinumab, in monoterapia, inclusi i pazienti che sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva con l'interruzione del corticosteroide concomitante e/o dell'uso di metotrexato per almeno 4 settimane, sono stati randomizzati a ricevere canakinumab 2 mg/kg ogni 4 settimane(N=38) o canakinumab 4 mg/kg ogni 8 settimane (N=37). Dopo 24 settimane, il 71% (27/38) dei pazienti che aveva ricevuto la dose ridotta (2 mg/kg ogni 4 settimane) e l'84% (31/37) dei pazienti trattati prolungando l'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 8 settimane), sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. Dei pazienti in remissione clinica che avevano continuato con un'ulteriore riduzione della dose (1 mg/kg ogni 4 settimane) o con un prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 12 settimane), rispettivamente, il 93% (26/28) e il 91% (30/33) dei pazienti, sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. Ai pazienti che avevano mantenuto lo stato di malattia inattiva per ulteriori 6 mesi con questo schema di dosaggio più basso, è stato permesso di interrompere il trattamento con canakinumab. Complessivamente, il 33% (25/75) dei pazienti randomizzati nel braccio di riduzione della dose o di prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose, è stato in grado di interrompere il trattamento con canakinumab e di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. La percentuale di reazioni avverse in entrambi i bracci di trattamento è stata simile alla percentuale osservata nei pazienti trattati con canakinumab 4 mg/kg, ogni 4 settimane.

AOSD
L'efficacia di canakinumab, somministrato al dosaggio di 4 mg/kg (fino a un massimo di 300 mg) ogni 4 settimane nell'ambito di uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo su 36 pazienti con AOSD (da 22 a 70 anni di età) era risultata paragonabile a quella osservata in pazienti con SJIA. Nello studio GDE01T, una percentuale più elevata di pazienti (12/18, 66,7%) nel gruppo canakinumab in confronto al gruppo placebo (7/17, 41,2%) ha dimostrato un miglioramento rispetto al basale nel valore di DAS (Disease Activity Score) 28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) (punteggio di attività di malattia 28 – velocità di sedimentazione eritrocitaria) > di 1,2 alla settimana 12, che non ha raggiunto la significatività statistica (odds ratio 2,86, differenza di trattamento [%] 25,49 [IC 95%: 9,43, 55,80]). Dalla settimana 4, 7 pazienti su 18 (38,9%) trattati con canakinumab avevano già raggiunto la remissione in base al DAS28-ESR rispetto a 2 pazienti su 17 (11,8%) trattati con placebo. Questi dati sono coerenti con i risultati di un'analisi aggregata di efficacia di 418 pazienti con SJIA che ha dimostrato che l'efficacia di canakinumab in un sottogruppo di pazienti con SJIA di età compresa tra 16 e < 20 anni (n=34) era coerente con l'efficacia osservata in pazienti con età inferiore a 16 anni (n=384).

Artrite gottosa
L'efficacia di canakinumab nel trattamento degli attacchi acuti di artrite gottosa, è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso farmaco attivo, in pazienti con artrite gottosa recidivante (≥ 3 attacchi nei precedenti 12 mesi), non in grado di usare FANS o colchicina (a causa di controindicazione, intolleranza o perdita di efficacia). Gli studi avevano una durata di 12 settimane seguite da una fase di estensione in doppio cieco di 12 settimane. Un totale di 225 pazienti è stato trattato con canakinumab 150 mg per via sottocutanea e 229 pazienti sono stati trattati con triamcinolone acetonide (TA) 40 mg per via intramuscolare, all'ingresso nello studio e in occasione di un nuovo attacco. Il numero medio di attacchi di artrite gottosa nei precedenti 12 mesi è stato 6,5. Oltre l'85% dei pazienti ha avuto malattie concomitanti, incluse ipertensione (60%), diabete (15%), cardiopatia ischemica (12%), e malattia renale cronica allo stadio ≥ 3 (25%). Circa un terzo dei pazienti arruolati (76 [33,8%] nel gruppo canakinumab e 84 [36,7%] nel gruppo triamcinolone acetonide), aveva una documentata impossibilità (intolleranza, controindicazione o mancanza di risposta) ad utilizzare sia FANS che colchicina. Il trattamento concomitante con terapia uricosurica è stato segnalato dal 42% dei pazienti all'ingresso nello studio.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli obiettivi co-primari *(co-primary endpoints)* erano: (i) intensità del dolore dell'artrite gottosa (scala analogica visiva, VAS) a 72 ore dopo la dose, e (ii) tempo al primo nuovo attacco di artrite gottosa.

Per la popolazione complessiva in studio l'intensità del dolore è stata inferiore, in maniera statisticamente significativa, per canakinumab 150 mg, rispetto a triamcinolone acetonide, a 72 ore. Canakinumab ha ridotto anche il rischio di sviluppare attacchi successivi (vedere Tabella 5).

I risultati di efficacia in un sottogruppo di pazienti non in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina e che erano in trattamento con terapia uricosurica, che non hanno risposto alla terapia uricosurica o per i quali era controindicata la terapia uricosurica (N=101), sono stati in linea con la popolazione complessiva in studio, con una differenza statisticamente significativa rispetto a triamcinolone acetonide, per l'intensità del dolore a 72 ore (-10,2 mm, p=0,0208) e per la riduzione del rischio di sviluppare attacchi successivi (*Hazard ratio* 0,39, p=0,0047 alla 24° settimana).

I risultati di efficacia in un sottogruppo molto ristretto limitato a correnti utilizzatori di terapia uricosurica (N=62), sono presentati nella Tabella 5. Il trattamento con canakinumab ha indotto una riduzione del dolore e ridotto il rischio di sviluppare successivi attacchi in pazienti utilizzatori di terapia uricosurica e non in grado di utilizzare nè FANS, nè colchicina, anche se la differenza osservata del trattamento rispetto a triamcinolone acetonide è stata meno pronunciata rispetto a quella osservata nella popolazione complessiva in studio.

Tabella 5 Efficacia per la popolazione complessiva in studio e in un sottogruppo di pazienti in trattamento con terapia uricosurica e non in grado di utilizzare né FANS, nè colchicina

Obiettivo di efficacia *(Efficacy endpoint)*	**Popolazione totale in studio; N=454**	**Non in grado di utilizzare nè FANS nè colchicina; in trattamento con terapia uricosurica N=62**
Trattamento degli attacchi di artite gottosa misurato come intensità del dolore (VAS) a 72 h		
Differenza media stimata con il metodo dei minimi quadrati verso triamcinolone acetonide	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-value, 1-coda	p < 0,0001*	p=0,2798
Riduzione del rischio di successivi attacchi di artrite gottosa misurata come tempo alla prima nuova ricaduta (24 settimane)		
Hazard ratio verso triamcinolone acetonide	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-value, 1-coda	p < 0,0001*	p=0,2337
* Denota un *p-value* significativo ≤ 0,025		

I risultati di sicurezza hanno mostrato un aumento dell'incidenza di eventi avversi per canakinumab rispetto a triamcinolone acetonide, con il 66% vs il 53% dei pazienti che ha manifestato un qualsiasi evento avverso e il 20% vs il 10% di pazienti che ha manifestato come evento avverso un'infezione nelle 24 settimane.

Anziani
Complessivamente, nei pazienti anziani di età ≥ 65 anni, il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di canakinumab è stato paragonabile a quello dei pazienti di età < 65 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti in terapia di riduzione dei livelli di acido urico (terapia uricosurica)
In studi clinici, canakinumab è stato somministrato con sicurezza in concomitanza con terapia uricosurica. Nella popolazione complessiva in studio, i pazienti in terapia uricosurica hanno avuto una minore differenza tra i trattamenti, sia nella riduzione del dolore che nella riduzione del rischio di sviluppare attacchi successivi di artrite gottosa, rispetto ai pazienti non in terapia uricosurica.

Immunogenicità

In circa l'1,5%, il 3% e il 2% dei pazienti trattati con canakinumab, rispettivamente per CAPS, SJIA e per artrite gottosa, sono stati osservati anticorpi anti canakinumab. Non sono stati evidenziati anticorpi neutralizzanti. Non è stata osservata una correlazione apparente tra sviluppo di anticorpi e risposta clinica o eventi avversi.

Non sono stati identificati anticorpi contro canakinumab nei pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, trattati con dosi di 150 mg e 300 mg nel corso del trattamento di 16 settimane.

Popolazione pediatrica

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha completato quattro Piani di Indagine Pediatrica per canakinumab (rispettivamente, nelle CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD e TRAPS). Le informazioni sul prodotto sono state aggiornate per includere i risultati di studi con canakinumab nella popolazione pediatrica.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con canakinumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'artrite gottosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

CAPS

Assorbimento
Il picco della concentrazione sierica di canakinumab (C_{max}) si manifestava dopo circa 7 giorni dalla somministrazione singola sottocutanea di 150 mg, in pazienti adulti con CAPS. L'emivita terminale media è stata di 26 giorni. Valori medi di C_{max} e di AUC_{inf} dopo una dose singola di 150 mg per via sottocutanea, in un tipico paziente adulto con CAPS (70 mg), sono stati 15,9 µg/ml e 708 µg*d/ml. Si stima che la biodisponibilità assoluta di canakinumab somministrato per via sottocutanea sia del 66%. I parametri di esposizione (come AUC e C_{max}) aumentavano proporzionalmente all'aumentare della dose, oltre l'intervallo di dosaggio da 0,30 a 10,0 mg/kg, somministrato per infusione endovenosa o da 150 a 600 mg, come iniezione sottocutanea. Allo stato stazionario, i valori attesi di esposizione ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{,ss,8w}$), dopo somministrazione sottocutanea, rispettivamente, di 150 mg o 2 mg/kg, ogni 8 settimane, sono stati leggermente superiori nella categoria di peso 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml), rispetto alle categorie di peso < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) e > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Il rapporto di accumulo previsto è stato 1,3 volte dopo un periodo di 6 mesi di somministrazione sottocutanea di 150 mg di canakinumab ogni 8 settimane.

Distribuzione
Canakinumab si lega a IL-1 beta sierica. Il volume di distribuzione (V_{ss}) di canakinumab varia secondo il peso corporeo. Si stima che in un paziente con CAPS di 70 kg CL sia di 6,2 litri.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eliminazione
La clearance apparente (CL/F) di canakinumab aumenta con il peso corporeo. Si è stimato che in un paziente con CAPS di 70 kg sia di 0,17 l/d e in un paziente di 33 kg con SJIA sia di 0,11 l/d. Dopo aver considerato le differenze di peso corporeo, non sono state osservate differenze clinicamente significative delle proprietà farmacocinetiche di canakinumab tra pazienti con CAPS e SJIA.

Non c'è stata indicazione di clearance accelerata o di modifica in funzione del tempo, delle proprietà farmacocinetiche di canakinumab a seguito di somministrazioni ripetute. Non sono state osservate differenze di farmacocinetica relative al sesso e all'età dopo la correzione per il peso corporeo.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

La biodisponibilità nei pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente (CL/F) nella popolazione con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, per peso corporeo di 55 kg (0,14 l/d), è risultata paragonabile a quella nella popolazione con CAPS per peso corporeo di 70 kg (0,17 l/d). Il volume apparente di distribuzione (V/F) è stato di 4,96 l per peso corporeo di 55 kg.

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 150 mg ogni 4 settimane, si stima che la concentrazione minima di canakinumab alla 16° settimana (C_{min}) sia di 15,4 ± 6,6 µg/ml. L'AUC_{tau} stimata allo stato stazionario *(steady state)* è stata di 636,7 ± 260,2 µg*d/ml.

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

La biodisponibilità nei pazienti con SJIA non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è risultata paragonabile tra la popolazione con SJIA e CAPS (0,004 l/d per kg). Il volume apparente di distribuzione per kg (V/F per kg) è stato di 0,14 l/kg. Gli scarsi dati di farmacocinetica (PK) nei pazienti con AOSD suggeriscono una PK di canakinumab simile a quella dei pazienti con SJIA e di altre popolazioni di pazienti.

Dopo somministrazione ripetuta di 4 mg/kg ogni 4 settimane, il rapporto di accumulo di canakinumab è stato di 1,6 volte in pazienti con SJIA. Lo stato stazionario *(steady state)* è stato raggiunto dopo 110 giorni. La media complessiva prevista (±SD) per $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ e $AUC_{,ss4w}$ è stata, rispettivamente, 14,7±8,8 µg/ml, 36,5 ± 14,9 µg/ml e 696,1 ± 326,5 µg*d/ml.

In ciascun gruppo di età l'AUC_{ss} è stata di 692, 615, 707 e 742 µg*d/ml per, rispettivamente, 2-3, 4-5, 6-11 e 12-19 anni. Quando sono stati stratificati per il peso, è stata osservata un'esposizione mediana inferiore (30-40%) per $C_{min,ss}$ (11,4 vs 19 µg/ml) e AUC_{ss} (594 vs 880 µg*d/ml), per la categoria di peso inferiore (≤ 40 kg), rispetto alla categoria di peso maggiore (> 40 kg).

Sulla base dell'analisi di modelli farmacocinetici di popolazione, la farmacocinetica di canakinumab in pazienti giovani adulti con SJIA, di età compresa tra 16 e 20 anni, era risultata simile a quella dei pazienti di età inferiore a 16 anni. L'esposizione allo stato stazionario *(steady state)*, prevista per canakinumab ad un livello di dose di 4 mg/kg (massimo 300 mg), in pazienti di età superiore ai 20 anni, era paragonabile a quella in pazienti con SJIA di età inferiore ai 20 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione con artrite gottosa

Nei pazienti con artrite gottosa, la biodisponibilità non è stata determinata indipendentemente. La *clearance* apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è stata paragonabile tra la popolazione con gotta e con CAPS (0,004 l/d/kg). L'esposizione media in un tipico paziente con artrite gottosa (93 kg), dopo una singola dose da 150 mg per via sottocutanea (C_{max}: 10,8 µg/ml e AUC_{inf}: 495 µg*d/ml), è stata inferiore di quella di un tipico paziente con CAPS di 70 kg (15,9 µg/ml e 708 µg*d/ml). Ciò è in linea con l'incremento osservato della CL/F con il peso corporeo.

Il rapporto di accumulo previsto è stato di 1,1 volte, dopo somministrazione sottocutanea di 150 mg di canakinumab ogni 12 settimane.

Popolazione pediatrica

Il picco di concentrazioni di canakinumab si manifestava tra 2 e 7 giorni (T_{max}), dopo la somministrazione singola per via sottocutanea di canakinumab 150 mg o 2 mg/kg, in pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 4 anni. L'emivita terminale variava da 22,9 a 25,7 giorni, analogamente alle proprietà farmacocinetiche osservate negli adulti. Sulla base dell'analisi di modelli farmacocinetici di popolazione, la farmacocinetica di canakinumab, in bambini da 2 a < 4 anni di età, è risultata simile a quella dei pazienti di 4 anni di età e oltre. Si è stimato che il tasso di assorbimento sottocutaneo diminuisca con l'età e sembra che sia più veloce nei pazienti più giovani. Di conseguenza, il T_{max} è stato più breve (3,6 giorni) nei pazienti con SJIA più giovani (2-3 anni), rispetto ai pazienti con SJIA più anziani (12-19 anni; T_{max} 6 giorni). La biodisponibilità (AUC_{ss}) non è stata influenzata.

Un'ulteriore analisi farmacocinetica ha mostrato che la farmacocinetica di canakinumab in 6 pazienti pediatrici con CAPS, di età inferiore ai 2 anni, è risultata simile alla farmacocinetica in pazienti pediatrici di età compresa tra 2-4 anni. Sulla base dell'analisi di modelli di farmacocinetica di popolazione, le esposizioni attese dopo la somministrazione di 2 mg/kg sono state comparabili tra i gruppi di età pediatrica con CAPS, ma sono state inferiori di circa il 40% nei pazienti pediatrici con peso corporeo molto basso (es., 10 kg), rispetto ai pazienti adulti (dosaggio da 150 mg). Ciò è consistente con le osservazioni di maggiore esposizione in gruppi di pazienti con CAPS con peso corporeo maggiore.

Nelle TRAPS, HIDS/MKD e FMF, i parametri di esposizione (concentrazioni minime) sono risultati paragonabili tra i gruppi di età da 2 a < 20 anni, dopo somministrazione sottocutanea di canakinumab 2 mg/kg ogni 4 settimane.

Le proprietà farmacocinetiche sono simili nei pazienti pediatrici con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e SJIA.

Anziani

Non sono state osservate modifiche dei parametri farmacocinetici sulla base della *clearance* o del volume di distribuzione tra pazienti anziani e pazienti adulti di età < 65 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di reattività crociata, tossicità a dosi ripetute, immunotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenicità con canakinumab.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di utilizzo durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di solito non devono essere superiori a 24 ore a 2°C - 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere per soluzione iniettabile in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (rivestito di gomma clorobutilica) e ghiera a strappo (alluminio).

Confezioni contenenti 1 flaconcino o confezioni multiple contenenti 4 (4x1) flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ilaris 150 mg polvere per soluzione iniettabile è fornito in un flaconcino monouso per uso personale.

Istruzioni per la ricostituzione

Utilizzando una tecnica asettica, ricostituire ogni flaconcino di canakinumab a temperatura ambiente (di solito 15°C - 25°C) mediante l'iniezione lenta di 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa da 1 ml e un ago da 18 G x 2 inch (50 mm). Far ruotare il flaconcino lentamente con un angolo di circa 45° per circa 1 minuto e lasciar riposare per circa 5 minuti. Quindi capovolgere delicatamente il flaconcino dall'alto verso il basso e viceversa ancora per dieci volte. Se possibile, evitare di toccare con le dita il tappo di gomma. Lasciare riposare a temperatura ambiente per circa 15 minuti per ottenere una soluzione da limpida a opalescente. Non agitare. Non usare se nella soluzione sono presenti particelle.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Picchiettare il lato del flaconcino per rimuovere il liquido residuo dal tappo. La soluzione deve essere senza particelle visibili e da limpida a opalescente. La soluzione deve essere incolore o può avere una lieve colorazione giallo brunastra. La soluzione non deve essere utilizzata nel caso manifesti una colorazione chiaramente marrone. Se non è utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere tenuta a 2°C - 8°C e utilizzata entro le24 ore.

Istruzioni per la somministrazione

Prelevare con attenzione il volume richiesto in funzione della dose da somministrare (da 0,1 ml a 1 ml) e iniettare per via sottocutanea mediante un ago da 27 G x 0,5 inch (13 mm).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/564/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2009
Data del rinnovo più recente: 06 Giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ilaris 150 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di canakinumab*.

Ogni ml di soluzione contiene 150 mg di canakinumab.

* anticorpo monoclonale umano prodotto in cellule di mieloma murino Sp2/0 mediante tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è da limpida a opalescente e da incolore a leggermente giallo bruno.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi della febbre periodica

Ilaris è indicato per il trattamento delle seguenti sindromi della febbre periodica autoinfiammatoria in adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età:

Sindromi Periodiche Associate a Criopirina
Ilaris è indicato per il trattamento delle sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS) comprese:

- Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
- Malattia infiammatoria multisistemica ad insorgenza neonatale (NOMID) / sindrome cronica infantile neurologica cutanea e articolare (CINCA),
- Gravi forme di sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi che vanno oltre l'eruzione cutanea orticarioide da freddo.

Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS)
Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TNF) (TRAPS).

Sindrome da iperimmunoglobulinemia D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD)
Ilaris è indicato per il trattamento della sindrome da iperimmunoglobulina D (HIDS)/deficit di mevalonato chinasi (MKD).

Febbre Familiare Mediterranea (FMF)
Ilaris è indicato per il trattamento della febbre familiare mediterranea (FMF). Ilaris deve essere somministrato in combinazione con colchicina, se appropriato.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ilaris è anche indicato per il trattamento di:

Malattia di Still

Ilaris è indicato per il trattamento della malattia di Still in fase attiva, compresa la malattia di Still ad insorgenza nell'adulto (AOSD) e dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (SJIA), in pazienti a partire dai 2 anni di età, che hanno risposto in modo non adeguato alla precedente terapia con farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Ilaris può essere somministrato come monoterapia o in associazione a metotressato.

Artrite gottosa

Ilaris è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti adulti con attacchi frequenti di artrite gottosa (almeno 3 attacchi nei precedenti 12 mesi), nei quali i farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) e la colchicina sono controindicati, non sono tollerati oppure non forniscono una risposta terapeutica adeguata, e per i quali cicli ripetuti di corticosteroidi non sono appropriati (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per le CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e la malattia di Still, il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento della relativa indicazione.

Per l'artrite gottosa, il medico deve essere esperto nell'utilizzo di biologici e Ilaris deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Posologia

CAPS: Adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età
Per i pazienti con CAPS, la dose iniziale raccomandata di canakinumab è:
Adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 4 anni:

- 150 mg, per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg, per pazienti con peso corporeo ≥ 15 kg e ≤ 40 kg
- 4 mg/kg, per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e < 15 kg

Bambini da 2 a < 4 anni di età:

- 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg

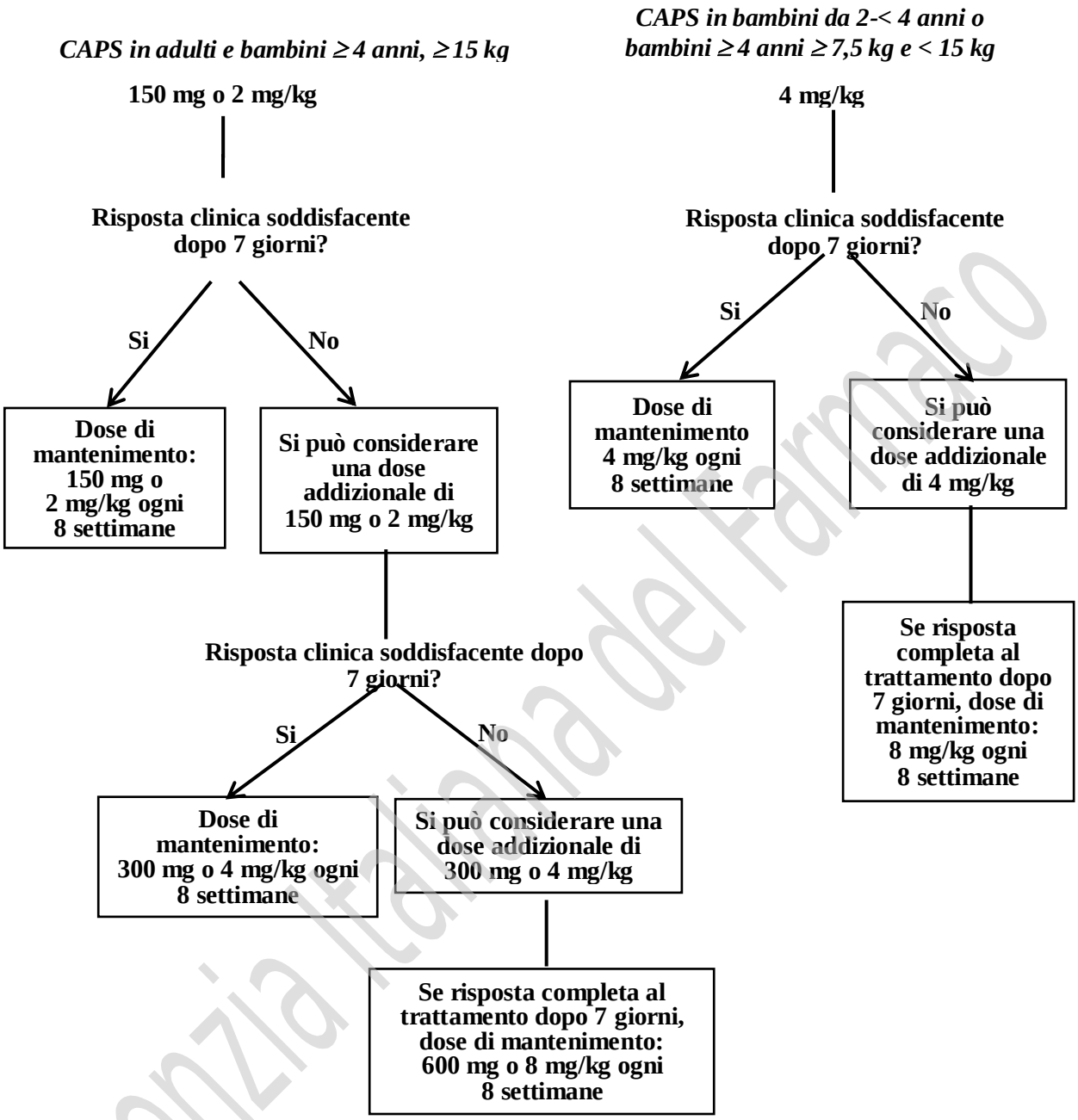
Questa viene somministrata ogni otto settimane, in dose singola, mediante iniezione sottocutanea.

Per i pazienti con una dose iniziale di 150 mg o 2 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente (risoluzione dell'eruzione cutanea e di altri sintomi infiammatori generali), si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve mantenere il regime di dosaggio aumentato di 300 mg o 4 mg/kg ogni 8 settimane. Se dopo 7 giorni da questo aumento di dose non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una terza dose di canakinumab da 300 mg o 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, sulla base di una valutazione clinica individuale, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio aumentato di 600 mg o 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Per i pazienti con una dose iniziale di 4 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, sulla base di una valutazione clinica individuale, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio aumentato di 8 mg/kg ogni 8 settimane.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'esperienza clinica con somministrazioni ad intervalli inferiori a 4 settimane o di dosi superiori a 600 mg o 8 mg/kg, è limitata.



Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

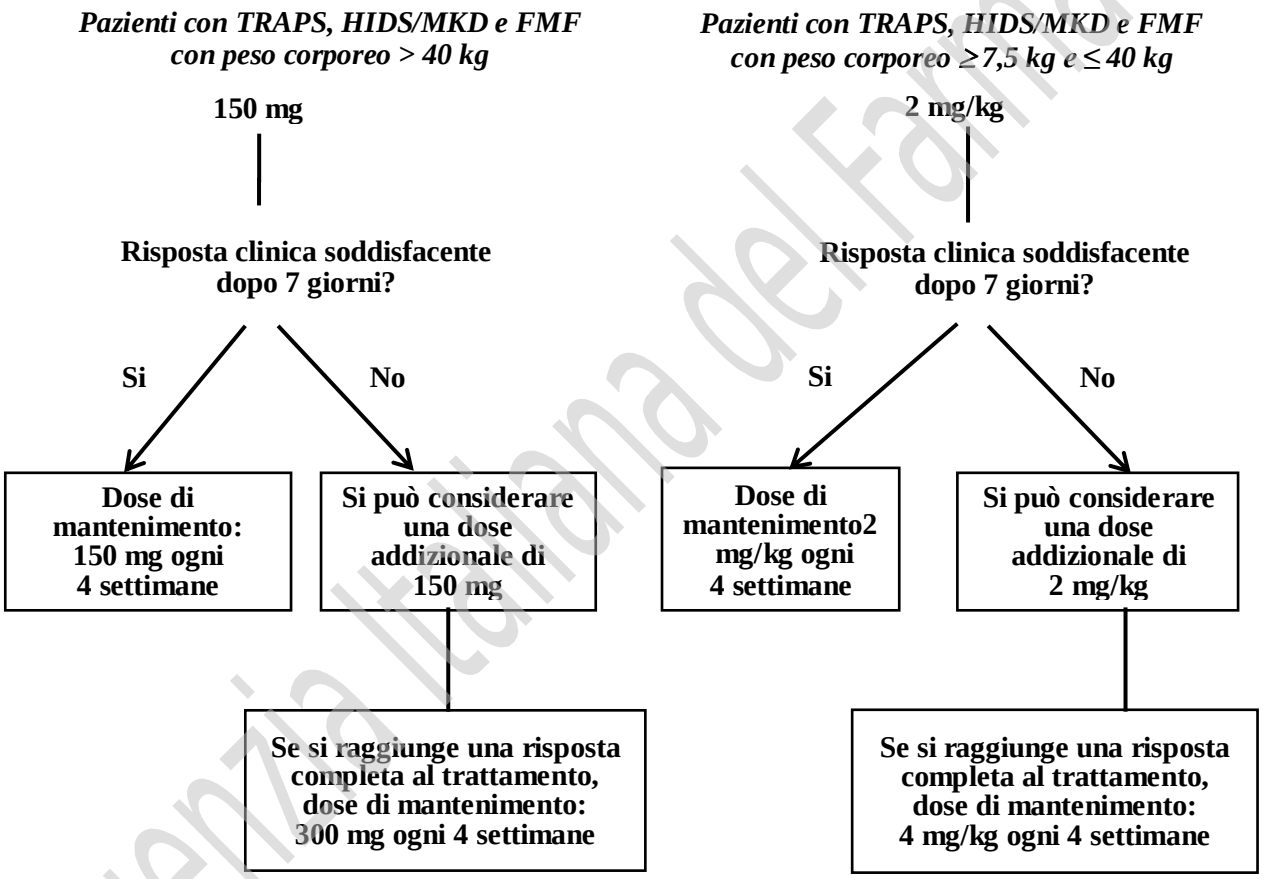
TRAPS, HIDS/MKD e FMF: Adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età
In pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, la dose iniziale raccomandata di canakinumab è:

- 150 mg per pazienti con peso corporeo > 40 kg
- 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e ≤ 40 kg

Questa viene somministrata ogni quattro settimane in dose singola mediante iniezione sottocutanea.

Se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve mantenere il regime di dosaggio aumentato di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti con peso ≤ 40 kg), ogni 4 settimane.

In pazienti senza miglioramento clinico, la continuazione del trattamento con canakinumab deve essere riconsiderata dal medico.



Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia di Still (SJIA e AOSD)
La dose raccomandata di canakinumab per pazienti con malattia di Still), di peso corporeo ≥ 7,5 kg, è 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg), somministrata ogni quattro settimane mediante iniezione sottocutanea. In pazienti senza miglioramento clinico, la continuazione del trattamento con canakinumab deve essere riconsiderata dal medico.

Artrite gottosa
La gestione dell'iperuricemia deve essere iniziata oppure ottimizzata con una appropriata terapia uricosurica (ULT). Canakinumab deve essere usato come terapia al bisogno, per il trattamento degli attacchi di artrite gottosa.

La dose raccomandata di canakinumab, per pazienti adulti con artrite gottosa, è di 150 mg somministrati per via sottocutanea come dose singola durante un attacco. Per ottenere il massimo effetto, canakinumab deve essere somministrato appena possibile dopo l'insorgenza di un attacco di artrite gottosa.

I pazienti che non rispondono al trattamento iniziale non devono essere ritrattati con canakinumab. Nei pazienti che rispondono e richiedono un successivo trattamento, deve trascorrere un intervallo di almeno 12 settimane prima che possa essere somministrata una nuova dose di canakinumab (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica
CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF
La sicurezza e l'efficacia di canakinumab nei pazienti con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF, di età inferiore ai 2 anni, non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

SJIA
La sicurezza e l'efficacia di canakinumab nei pazienti con SJIA, di età inferiore ai 2 anni, non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Artrite gottosa
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di canakinumab nella popolazione pediatrica per l'indicazione artrite gottosa.

Anziani
Non è richiesto aggiustamento di dose.

Compromissione epatica
Canakinumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non può essere proposta nessuna raccomandazione della dose.

Compromissione renale
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. Tuttavia l'esperienza clinica in questi pazienti è limitata.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.
Siti adeguati per l'iniezione sono i seguenti: parte superiore della coscia, addome, parte superiore del braccio o glutei. Si raccomanda di scegliere una sede di iniezione diversa ogni volta che si fa l'iniezione, per evitare indolenzimento. Devono essere evitate la cute con lesioni e le aree che sono contuse o che presentano eruzione cutanea. Deve essere evitata l'iniezione nel tessuto cicatriziale in quanto può comportare una insufficiente esposizione a canakinumab.

Ogni flaconcino di canakinumab è monouso per singolo paziente, per singola dose.

Dopo un adeguato addestramento sulla corretta tecnica di iniezione, i pazienti o i loro assistenti possono iniettare canakinumab, una volta che il medico ne ha stabilito l'appropriatezza e qualora necessario il follow-up (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Infezioni gravi in fase attiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabiltà dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Canakinumab è associato ad un aumento dell'incidenza di infezioni gravi. Pertanto i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di infezioni durante e dopo il trattamento con canakinumab. I medici devono prestare cautela quando canakinumab è somministrato a pazienti con infezioni, con storia di infezioni ricorrenti o condizioni preesistenti che possono predisporli alle infezioni.

Trattamento delle CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e della malattia di Still (SJIA e AOSD)
Canakinumab non deve essere iniziato o continuato nei pazienti durante un'infezione in fase attiva che necessita di intervento del medico.

Trattamento dell'artrite gottosa
Canakinumab non deve essere somministrato durante un'infezione in fase attiva.
Non è raccomandato l'uso concomitante di canakinumab e di inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), in quanto può aumentare il rischio di infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento con canakinumab, sono stati osservati casi isolati di infezioni insolite o opportunistiche (incluse aspergillosi, infezioni micobatteriche atipiche, herpes zoster). Non può essere esclusa la relazione causale di canakinumab con questi eventi.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Screening della tubercolosi

Negli studi clinici in circa il 12% dei pazienti con CAPS, sottoposti al test cutaneo PPD (derivato proteico purificato), esami di follow-up hanno prodotto un risultato positivo del test mentre erano trattati con canakinumab, senza evidenza clinica di un'infezione tubercolare latente o attiva.

Non è noto se l'uso di inibitori dell'interleuchina-1 (IL-1), come canakinumab, aumenti il rischio di riattivazione della tubercolosi. Prima di iniziare la terapia, tutti i pazienti devono essere valutati per l'infezione tubercolare sia attiva che latente. In particolare, nei pazienti adulti, questa valutazione deve comprendere una storia medica dettagliata. Appropriati esami di screening (ad es., test cutaneo della tubercolina, test di rilascio di interferone gamma o radiografia del torace), devono essere effettuati in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). I pazienti devono essere monitorati attentamente per segni e sintomi di tubercolosi durante e dopo il trattamento con canakinumab. Tutti i pazienti devono essere istruiti a chiedere consiglio al medico, se comparissero segni o sintomi indicativi di tubercolosi (ad es., tosse persistente, calo ponderale, stato sub-febbrile) durante la terapia con canakinumab. Nel caso di conversione del test PPD da negativo a positivo, in particolare nei pazienti ad alto rischio, devono essere valutati mezzi alternativi di screening per l'infezione tubercolare.

Neutropenia e leucopenia

Neutropenia (conta assoluta dei neutrofili [ANC] < 1,5 x 10^9/l) e leucopenia sono state osservate con medicinali inibitori dell'IL-1, canakinumab compreso. Il trattamento con canakinumab non deve essere iniziato nei pazienti con neutropenia o leucopenia. Si raccomanda di eseguire la conta leucocitaria (conta dei globuli bianchi, WBC), inclusa la conta dei neutrofili, prima di iniziare il trattamento e ancora dopo 1-2 mesi. Per terapie croniche oppure ripetute, si raccomanda, inoltre, di eseguire la conta leucocitaria periodicamente durante il trattamento. Se un paziente diventa neutropenico o leucopenico, la conta leucocitaria deve essere tenuta sotto attenta osservazione e deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

Tumori

Casi di tumori sono stati riportati in pazienti trattati con canakinumab. Il rischio di sviluppare tumori con la terapia con anti-interleuchina (IL)-1, non è noto.

Reazioni di ipersensibilità

Con la terapia con canakinumab, sono state osservate reazioni di ipersensibilità. La maggioranza di questi eventi è stata di entità lieve. Durante lo sviluppo clinico di canakinumab in oltre 2.600 pazienti non sono state riportate reazioni anafilattoidi o anafilattiche attribuibili al trattamento con canakinumab. Tuttavia non può essere escluso il rischio di gravi reazioni di ipersensibilità che non è infrequente per le proteine iniettabili (vedere paragrafo 4.3).

Funzionalità epatica

Negli studi clinici sono stati riportati transitori e asintomatici casi di innalzamento delle transaminasi sieriche o della bilirubina (vedere paragrafo 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Vaccinazioni

Nei pazienti in trattamento con canakinumab, non vi sono dati disponibili sul rischio di trasmissione secondaria di infezioni mediante vaccini vivi (attenuati). Pertanto, i vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con canakinumab a meno che i benefici siano chiaramente superiori ai rischi (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare la terapia con canakinumab si raccomanda che i pazienti adulti e pediatrici ricevano tutte le vaccinazioni, come appropriato, compresi il vaccino pneumococcico e il vaccino inattivato dell'influenza (vedere paragrafo 4.5).

Mutazione del gene NLRP3 nei pazienti con CAPS

L'esperienza clinica in pazienti con CAPS senza una mutazione confermata del gene NLRP3, è limitata.

Sindrome da attivazione macrofagica in pazienti con malattia di Still (SJIA e AOSD)

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una malattia nota, pericolosa per la vita, che può svilupparsi in pazienti con condizioni reumatiche, in particolare con la malattia di Still. Nel caso si verifichi o si sospetti la MAS, la valutazione e il trattamento devono essere iniziati il prima possibile. I medici devono essere attenti ai sintomi di infezione o al peggioramento della malattia di Still, in quanto questi sono fattori noti scatenanti la MAS. Sulla base dell'esperienza relativa agli studi clinici, sembra che canakinumab non aumenti l'incidenza di MAS in pazienti con malattia di Still, ma non può essere tratta una conclusione definitiva.

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Raramente è stata riferita la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in pazienti trattati con Ilaris, prevalentemente in soggetti con artrite idiopatica giovanile sistemica (*Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis* - SJIA). Per i pazienti con DRESS può essere necessario il ricovero ospedaliero, trattandosi di una condizione potenzialmente letale. Se si presentano i segni e sintomi della DRESS e non può essere stabilita un'eziologia alternativa, riprendere la somministrazione di Ilaris è controindicato e deve essere presa in considerazione un'altra terapia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state studiate le interazioni di canakinumab con altri medicinali, in studi formali.

Un aumento dell'incidenza di infezioni gravi è stato associato alla somministrazione di un altro bloccante dell'IL-1 in combinazione con inibitori del TNF. Non è raccomandato l'uso di canakinumab con inibitori del TNF, in quanto può aumentare il rischio di infezioni gravi.

L'espressione degli enzimi epatici CYP450 può essere soppressa dalle citochine che stimolano l'infiammazione cronica, come l'interleuchina-1 beta (IL-1 beta). Pertanto, l'espressione del CYP450 può essere invertita quando si somministra una potente terapia con inibitori della citochina, come canakinumab. Ciò è di rilevanza clinica per i substrati del CYP450 con uno stretto indice terapeutico, dove il dosaggio è aggiustato individualmente. All'inizio del trattamento con canakinumab, nei pazienti in terapia con questo tipo di medicinale, si deve effettuare il monitoraggio terapeutico dell'effetto o della concentrazione del principio attivo e si deve aggiustare, come necessario, la dose individuale del medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono disponibili dati sugli effetti di vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con canakinumab. Pertanto, i vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con canakinumab, a meno che i benefici siano chiaramente superiori ai rischi. Se dopo l'inizio del trattamento con canakinumab è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi, si raccomanda di attendere almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione di canakinumab e prima della successiva (vedere paragrafo 4.4).

I risultati di uno studio in soggetti adulti sani hanno dimostrato che una singola dose di 300 mg di canakinumab non ha modificato l'induzione e la persistenza della risposta anticorpale dopo vaccinazione con il vaccino influenzale o con il vaccino meningococcico a base di proteina glicosilata.

I risultati di uno studio, in pazienti con CAPS di età pari o inferiore a 4 anni della durata di 56 settimane, in aperto, hanno dimostrato che tutti i pazienti che avevano ricevuto le vaccinazioni dell'infanzia, previste dalla pratica medica, con vaccini non vivi hanno sviluppato livelli protettivi di anticorpi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione nei maschi e nelle femmine

Le donne devono usare contraccettivi efficaci durante il trattamento con canakinumab e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso di canakinumab in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il feto/la madre non è noto. Pertanto le donne in gravidanza o che desiderano esserlo, devono essere trattate solo dopo una valutazione approfondita del rapporto beneficio-rischio.

Studi nell'animale indicano che canakinumab attraversa la placenta ed è rilevabile nel feto. Non sono disponibili dati nell'uomo, tuttavia poiché canakinumab è un'immunoglobulina di classe G (IgG1), ci si aspetta che passi attraverso la placenta umana. La rilevanza clinica di ciò non è nota. Comunque, non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi a neonati esposti a canakinumab *in utero* per 16 settimane dopo l'assunzione dell'ultima dose di canakinumab da parte della madre, prima del parto. Le donne che hanno ricevuto canakinumab durante la gravidanza devono essere avvertite di informare il pediatra prima della somministrazione di qualsiasi vaccinazione ai loro neonati.

Allattamento

Non è noto se canakinumab è escreto nel latte materno. Pertanto, la decisione di allattare durante la terapia con canakinumab deve essere presa solo dopo una valutazione approfondita del rapporto beneficio-rischio.

Studi su animali hanno mostrato che un anticorpo murino anti-IL-1 beta murina, non ha avuto effetti indesiderati sullo sviluppo in cuccioli di topo allattati e che l'anticorpo era trasferito ad essi (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi formali per valutare l'effetto potenziale di canakinumab sulla fertilità umana.
Canakinumab non ha avuto effetti sui parametri della fertilità maschile nei marmosetti (*C. jacchus*).Un anticorpo di origine murino anti-IL-1 beta murina non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità nel topo maschio e femmina (vedere paragrafo 5.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ilaris altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il trattamento con Ilaris può provocare capogiro/vertigini o astenia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano tali sintomi durante il trattamento con Ilaris, devono aspettare che scompaiano completamente prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco riportate più frequentemente sono state infezioni, in prevalenza delle vie aeree superiori. Con il trattamento a più lungo termine non è stato osservato alcun impatto sul tipo o sulla frequenza delle reazioni avverse al farmaco.

In pazienti trattati con canakinumab sono state osservate reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

In pazienti trattati con canakinumab sono state osservate infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla classe di frequenza, riportando per prima la più comune. Le classi di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi, secondo MedDRA	**Indicazioni:** **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artrite gottosa**
Infezioni e infestazioni	
Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie (comprese polmonite, bronchite, influenza, infezione virale, sinusite, rinite, faringite, tonsillite, nasofaringite, infezione delle vie aeree superiori) Infezione auricolare Cellulite Gastroenterite Infezione delle vie urinarie
Comune	Candidiasi vulvovaginale
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro/vertigine
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale superiore [1]
Non comune	Malattia da reflusso gastroesofageo [2]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Reazione in sede di iniezione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia [1]
Comune	Dolore muscoloscheletrico [1] Dolore dorsale [2]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Stanchezza/astenia [2]
Esami diagnostici	
Molto comune	Clearance renale della creatinina ridotta [1,3] Proteinuria [1,4] Leucopenia [1,5]
Comune	Neutropenia [5]
Non comune	Conta delle piastrine diminuita [5]

[1] In SJIA
[2] Nell'artrite gottosa
[3] In base alla stima della clearance della creatinina, la maggior parte era transitoria
[4] Per lo più da tracce transitorie fino a positività +1 di proteine urinarie, rilevate mediante uso di strisce reattive
[5] Vedere ulteriori informazioni di seguito

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

Analisi aggregata SJIA e AOSD
Un totale di 445 pazienti con SJIA da 2 a < 20 anni di età ha ricevuto canakinumab in studi clinici, inclusi 321 pazienti da 2 a < 12 anni di età, 88 pazienti da 12 a < 16 anni di età e 36 pazienti da 16 a < 20 anni di età. Un'analisi aggregata di sicurezza di tutti i pazienti con SJIA ha mostrato chenel sottogruppo di pazienti con SJIA, giovani adulti da 16 a< 20 anni di età, il profilo di sicurezza di canakinumab è risultato coerente con quanto osservato in pazienti con SJIA di età inferiore ai 16 anni. In uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo (GDE01T) in 36 pazienti adulti (età compresa tra 22 e 70 anni), il profilo di sicurezza di canakinumab nei pazienti con AOSD è risultato simile a quanto osservato nei pazienti con SJIA.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dati a lungo termine e anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con CAPS
Durante gli studi clinici con canakinumab, nei pazienti con CAPS è stato osservato un aumento dei valori medi dell'emoglobina e una diminuzione di quelli dei globuli bianchi, neutrofili e piastrine.

Nei pazienti con CAPS sono stati osservati raramente aumenti di transaminasi.

Aumenti asintomatici e lievi della bilirubina sierica sono stati osservati in pazienti con CAPS trattati con canakinumab, senza aumenti concomitanti delle transaminasi.

Negli studi a lungo termine, in aperto, con incremento della dose, sono stati osservati casi di infezioni (gastroenterite, infezioni delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie superiori), vomito e capogiri, con maggiore frequenza nel gruppo di dose 600 mg o 8 mg/kg, rispetto agli altri gruppi di dose.

Anomalie negli esami di laboratorio, in pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF
Neutrofili
Sebbene riduzioni della conta dei neutrofili, (Grado ≥ 2), si siano verificate nel 6,5% dei pazienti (comune) e riduzioni di Grado 1 si siano verificate nel 9,5% dei pazienti, le riduzioni sono generalmente transitorie e l'infezione associata a neutropenia non è stata classificata come una reazione avversa.

Piastrine
Nonostante riduzioni della conta piastrinica (≥ Grado 2), si siano verificate nello 0,6% dei pazienti, il sanguinamento non è stato classificato come una reazione avversa. Una riduzione lieve e transitoria delle piastrine, di Grado 1, si è verificata nel 15,9% dei pazienti senza alcun evento avverso di sanguinamento associato.

Anomalie negli esami di laboratorio, in pazienti con SJIA
Ematologia
Nel programma complessivo per la SJIA, una diminuzione transitoria della conta dei globuli bianchi (WBC) ≤ 0,8 x LLN è stata osservata in 33 pazienti (16,5%).

Nel programma complessivo per la SJIA, diminuzioni transitorie della conta assoluta dei neutrofili (ANC) a meno di 1 x 10^9/l, sono state osservate in 12 pazienti (6,0%).

Nel programma complessivo per la SJIA, diminuzioni transitorie della conta piastrinica (< LLN) sono state osservate in 19 pazienti (9,5%).

ALT/AST
Nel programma complessivo per la SJIA, aumenti dei valori di ALT e/o AST > 3 x limite superiore alla norma (ULN), sono stati osservati in 19 pazienti (9,5%).

Anomalie negli esami di laboratorio nei pazienti con artrite gottosa
Ematologia
Una diminuzione della conta dei globuli bianchi (WBC) ≤ 0,8x limite inferiore alla norma (LLN), è stata osservata nel 6,7% dei pazienti trattati con canakinumab rispetto al 1,4% di quelli trattati con triamcinolone acetonide. Negli studi di confronto, diminuzioni della conta assoluta dei neutrofili (ANC) a meno di 1 x 10^9/l, sono state osservate nel 2% dei pazienti. Sono stati osservati anche casi isolati di conta ANC < 0,5 x 10^9/l (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso degli studi clinici controllati verso farmaco attivo, condotti in pazienti con artrite gottosa, sono state osservate lievi (< LLN e > 75 x 10^9/l) e transitorie diminuzioni della conta piastrinica, con una maggiore incidenza (12,7%) nel gruppo trattato con canakinumab rispetto al farmaco di comparazione (7,7%).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Acido urico
Sono stati osservati aumenti del livello dell'acido urico (0,7 mg/dl alla settimana 12 e 0,5 mg/dl alla settimana 24), dopo trattamento con canakinumab, in studi di confronto nell'artrite gottosa. In un altro studio non sono stati osservati aumenti dell'acido urico tra i pazienti che avevano iniziato il trattamento con terapia uricosurica. Non sono stati osservati aumenti dell'acido urico in studi clinici condotti in popolazioni non affette da gotta (vedere paragrafo 5.1).

ALT/AST
Sono stati osservati aumenti dei valori medi e mediani dell'alanina aminotransferasi (ALT), rispettivamente, di 3,0 U/I e di 2,0 U/I, e dell'aspartato aminotransferasi (AST), rispettivamente, di 2,7 U/I e di 2,0 U/I, rispetto al basale, alla fine dello studio, nei gruppi di trattamento con canakinumab, rispetto al(ai) gruppo(i) di trattamento con triamcinolone acetonide, tuttavia, l'incidenza di variazioni clinicamente significative (≥ 3x il limite superiore della norma) è stata più ampia nei pazienti trattati con triamcinolone acetonide (2,5% per entrambi AST e ALT), rispetto ai pazienti trattati con canakinumab (1,6% per ALT e 0,8% per AST).

Trigliceridi
Nell'artrite gottosa, negli studi controllati verso farmaco attivo, vi è stato un aumento medio dei valori dei trigliceridi di 33,5 mg/dl, nei pazienti trattati con canakinumab, rispetto ad una modesta diminuzione di -3,1 mg/dl con triamcinolone acetonide. L'incidenza di pazienti con aumenti di trigliceridi > 5x il limite superiore della norma (ULN) è stata 2,4% con canakinumab e 0,7% con triamcinolone acetonide. Il significato clinico di questa osservazione non è noto.

Dati a lungo termine da uno studio osservazionale

Un totale di 243 pazienti con CAPS (85 pazienti pediatrici di età da ≥ 2 a ≤ 17 anni e 158 pazienti adulti di età ≥ 18 anni), sono stati trattati con canakinumab, secondo la normale pratica clinica, nell'ambito di un registro a lungo termine (media di 3,8 anni di esposizione a canakinumab). Il profilo di sicurezza di canakinumab osservato a seguito del trattamento a lungo termine in questo contesto è risultato coerente con quello osservato negli studi interventistici nei pazienti con CAPS.

Popolazione pediatrica

Negli studi interventistici vi sono stati 80 pazienti pediatrici, con CAPS (2-17 anni di età), che hanno ricevuto canakinumab. Complessivamente, non ci sono state differenze clinicamente significative del profilo di sicurezza e tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione generale con CAPS (costituita da pazienti adulti e pediatrici, N=211), comprese la frequenza complessiva e la gravità di episodi infettivi. Le infezioni delle vie respiratorie superiori sono state gli eventi di infezione riportati più frequentemente.

Inoltre, 6 pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni sono stati valutati in uno studio clinico di piccole dimensioni, in aperto. Il profilo di sicurezza di canakinumab è risultato simile a quello dei pazienti di 2 anni di età e oltre.

Vi sono stati 102 pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF (dai 2 ai 17 anni di età) che hanno ricevuto canakinumab in uno studio della durata di 16 settimane. Complessivamente, non vi sono state differenze clinicamente significative nel profilo di sicurezza e tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici rispetto alla popolazione complessiva.

Anziani

Non vi è una differenza significativa nel profilo di sicurezza osservato nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza riportata in casi di sovradosaggio è limitata. In studi clinici iniziali, i pazienti e i volontari sani avevano ricevuto dosi fino a 10 mg/kg, somministrate per via endovenosa o sottocutanea, senza evidenza di tossicità acuta.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda che il paziente sia monitorato per qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e che sia subito istituito un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC08

Meccanismo d'azione

Canakinumab è un anticorpo monoclonale umano anti-interleuchina 1 beta (IL-1 beta) umana delle IgG1 isotipo κ. Canakinumab si lega con alta affinità in modo specifico all'IL-1 beta umana e neutralizza l'attività biologica dell'IL-1 beta umana mediante il blocco della sua interazione con i recettori IL-1, prevenendo pertanto l'attivazione del gene induttore dell'IL-1 beta e la produzione dei mediatori infiammatori.

Effetti farmacodinamici

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF
Negli studi clinici, i pazienti con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD e FMF che avevano una produzione eccessiva e non controllata di IL-1 beta, hanno mostrato una risposta rapida e duratura alla terapia con canakinumab, per es., parametri di laboratorio quali proteina C reattiva (PCR) e amiloide sierica A (ASA) elevate, conta dei neutrofili e delle piastrine elevate e leucocitosi sono tornati rapidamente ai valori normali.

Malattia di Still (SJIA e AOSD)
La malattia di Still dell'adulto e l'artrite idiopatica giovanile sistemica sono gravi malattie autoinfiammatorie, sostenute dall'immunità innata mediante citochine proinfiammatorie, tra le quali IL-1beta è la citochina chiave.

Manifestazioni comuni della SJIA e della AOSD comprendono febbre, eruzione cutanea, epatosplenomegalia, linfoadenopatia, polisierisite e artrite. Il trattamento con canakinumab ha portato a un miglioramento rapido e duraturo delle manifestazioni articolari e sistemiche della SJIA con significativa riduzione, nella maggioranza dei pazienti, del numero di articolazioni infiammate, rapida risoluzione della febbre e riduzione dei reagenti della fase acuta (vedere Efficacia e sicurezza clinica).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Artrite gottosa
Un attacco di artrite gottosa è provocato da cristalli di urato (urato monosodico monoidrato) a livello articolare e nel tessuto circostante che scatenano la produzione di IL-1 beta da parte dei macrofagi residenti mediante il complesso *"inflammasone NALP3"*. L'attivazione di macrofagi e la concomitante iperproduzione di IL-1 beta provocano una dolorosa risposta infiammatoria acuta. Altri attivatori del sistema immunitario innato, come gli agonisti endogeni di recettori *toll-like*, possono contribuire all'attivazione della trascrizione del gene IL-1 beta, dando origine ad un attacco di artrite gottosa. A seguito del trattamento con canakinumab, i marcatori dell'infiammazione PCR o ASA e i segni di infiammazione acuta (es., dolore, tumefazione, arrossamento) dell'articolazione coinvolta, diminuiscono rapidamente.

Efficacia e sicurezza clinica

CAPS
L'efficacia e la sicurezza di canakinumab sono state dimostrate in un totale di 211 pazienti adulti e pediatrici con diversi gradi di gravità della malattia e diversi fenotipi di CAPS (compresi FCAS/FCU, MWS, e NOMID/CINCA). Nello studio *pivotal*, sono stati inclusi solo pazienti con la mutazione NLRP3 confermata.

Nello studio di fase I/II, il trattamento con canakinumab ha avuto una rapida insorgenza d'azione con scomparsa o significativo miglioramento clinico dei sintomi entro un giorno dalla somministrazione. I parametri di laboratorio come PCR e ASA elevate, neutrofili e conta piastrinica elevate, si sono normalizzati rapidamente nel giro di giorni dall'iniezione di canakinumab.

Lo studio *pivotal* era multicentrico, suddiviso in tre parti della durata di 48 settimane, cioè, un periodo in aperto di 8 settimane (Parte I), un periodo di randomizzazione, in doppio cieco controllato verso placebo di 24 settimane (Parte II), con sospensione, seguito da un periodo in aperto di 16 settimane (Parte III). Lo scopo dello studio era la valutazione di efficacia, sicurezza e tollerabilità di canakinumab (150 mg o 2 mg/kg ogni 8 settimane) in pazienti con CAPS.

- Parte I: E' stata osservata una risposta clinica completa e dei marcatori biologici a canakinumab (definita come valutazione medica globale della malattia autoinfiammatoria e della malattia cutanea ≤ minimo e dai valori di PCR o ASA < 10 mg/litro), nel 97% dei pazienti e si manifestava entro 7 giorni dall'inizio del trattamento. Sono stati osservati significativi miglioramenti nella valutazione clinica del medico dell'attività autoinfiammatoria della malattia: valutazione globale dell'attività autoinfiammatoria della malattia, valutazione della malattia cutanea (eruzione cutanea orticarioide), artralgia, mialgia, cefalea/emicrania, congiuntivite, stanchezza/malessere, valutazione di altri sintomi correlati e valutazione dei sintomi da parte del paziente.

- Parte II: In questa parte (periodo di sospensione) dello studio *pivotal*, l'obiettivo primario *(primary endpoint)* è stato definito come la proporzione di pazienti con una recidiva della malattia/riacutizzazione: nessuno (0%) dei pazienti randomizzati trattati con canakinumab ha manifestato riacutizzazioni, rispetto all'81% dei pazienti randomizzati trattati con placebo.

- Parte III: I pazienti trattati con placebo nella Parte II che avevano manifestato riacutizzazioni hanno recuperato e mantenuto la risposta clinica e sierologia dopo l'inserimento nella fase di estensione in aperto con canakinumab.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 2 Tabella riassuntiva dell'efficacia nello studio pivotal di Fase III, periodo controllato verso placebo (Parte II)

Studio pivotale di fase III trial, periodo controllato verso placebo (Parte II)			
	Canakinumab N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	*p-value*
Endpoint primario (riacutizzazione)			
Proporzione di pazienti con malattia recidivante nella Parte II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Marcatori dell'infiammazione*			
Proteina C reattiva, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amiloide sierica A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modifica media (mediana) dall'inizio della Parte II			

Sono stati condotti due studi di fase III in aperto, non controllati, a lungo termine. Uno studio ha valutato la sicurezza, tollerabilità e l'efficacia di canakinumab, in pazienti con CAPS. La durata totale del trattamento variava da 6 mesi a 2 anni. L'altro era uno studio in aperto con canakinumab che ha valutato l'efficacia e la sicurezza in pazienti giapponesi con CAPS per 24 settimane, con una fase di estensione fino a 48 settimane. L'obiettivo primario *(primary endpoint)* era la valutazione della proporzione di pazienti liberi da recidiva alla settimana 24, compresi quei pazienti che avevano avuto un incremento di dose.

Nell'analisi aggregata di efficacia per questi due studi, il 65,6% dei pazienti che non era stato trattato in precedenza con canakinumab, ha raggiunto la risposta completa a 150 mg o a 2 mg/kg, mentre l'85,2% dei pazienti ha raggiunto la risposta completa con qualsiasi dose. Dei pazienti trattati con 600 mg o 8 mg/kg (o anche con dosi maggiori), il 43,8% ha raggiunto la risposta completa. Un minor numero di pazienti, da 2 e < 4 anni di età ha raggiunto la risposta completa (57,1%), rispetto ai pazienti pediatrici più anziani e ai pazienti adulti. Dei pazienti che avevano raggiunto la risposta completa, l'89,3% ha mantenuto la risposta senza recidiva.

L'esperienza derivante da singoli pazienti che avevano raggiunto una risposta completa dopo l'incremento di dose a 600 mg (8 mg/kg) ogni 8 settimane, suggerisce che una dose più alta può essere utile in pazienti che non hanno raggiunto o mantenuto la risposta completa con le dosi raccomandate (150 mg o 2 mg/kg per pazienti ≥ 15 kg e ≤ 40 kg). Un incremento di dose è stato somministrato più frequentemente a pazienti tra 2 e < 4 anni di età e a pazienti con sintomi di NOMID/CINCA, rispetto a quelli con FCAS o MWS.

Un registro osservazionale della durata di 6 anni è stato istituito per fornire dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine di canakinumab nel trattamento di pazienti pediatrici e adulti con CAPS, nella normale pratica clinica. Lo studio ha incluso 243 pazienti con CAPS (compresi 85 pazienti di età inferiore a 18 anni). Nello studio, l'attività di malattia è stata valutata come assente o lieve/moderata in più del 90% dei pazienti, in tutte le valutazioni successive a quella basale, e i marcatori sierologici mediani dell'infiammazione (PCR e ASA) erano normali (< 10 mg/litro) in tutte le valutazioni successive a quella basale. Anche se circa il 22% dei pazienti trattati con canakinumab ha richiesto l'aggiustamento della dose, solo una piccola percentuale di pazienti (1,2%) ha interrotto il trattamento con canakinumab per mancanza dell'effetto terapeutico.

Popolazione pediatrica
Nelle CAPS, gli studi interventistici con canakinumab, hanno incluso un totale di 80 pazienti pediatrici, in un intervallo di età da 2 a 17 anni (di questi circa la metà è stata trattata sulla base di mg/kg). Complessivamente, non vi sono state differenze clinicamente significative del profilo di efficacia, sicurezza e di tollerabilità di canakinumab, nei pazienti pediatrici, rispetto alla popolazione generale con CAPS. La maggioranza dei pazienti pediatrici ha raggiunto un miglioramento dei sintomi clinici e dei marcatori obiettivi di infiammazione (ad es., ASA e PCR).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Uno studio in aperto della durata di 56 settimane è stato condotto per valutare efficacia, sicurezza e la tollerabilità di canakinumab in pazienti pediatrici con CAPS di età ≤4 anni. Sono stati valutati diciassette pazienti (inclusi 6 pazienti di età inferiore a 2 anni), usando dosi iniziali di 2-8 mg/kg, sulla base del peso. Lo studio ha anche valutato l'effetto di canakinumab sullo sviluppo di anticorpi, a seguito di vaccinazioni pediatriche standard. Non sono state osservate differenze relative alla sicurezza o all'efficacia, in pazienti di età inferiore a 2 anni di età, rispetto ai pazienti di età pari o superiore a 2 anni. Tutti i pazienti (N=7) che avevano ricevuto le vaccinazioni dell'infanzia, previste dalla pratica medica con vaccini non vivi, hanno sviluppato livelli protettivi di anticorpi.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

L'efficacia e la sicurezza di canakinumab per il trattamento delle TRAPS, HIDS/MKD e FMF, sono state dimostrate in un unico studio *pivotal*, di fase III, di 4 parti (N2301), comprendente tre distinte coorti.

- Parte I: In ciascuna coorte di malattia, i pazienti a partire dai 2 anni di età entravano in un periodo di screening della durata di 12 settimane, durante il quale erano valutati per l'insorgenza di riacutizzazione della malattia.
- Parte II: All'insorgenza della riacutizzazione, i pazienti erano randomizzati per un periodo di trattamento in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 16 settimane, durante il quale erano trattati con canakinumab 150 mg (2 mg/kg per i pazienti con peso corporeo ≤ 40 kg), per via sottocutanea (s.c.) o con placebo ogni 4 settimane. Ai pazienti di età > 28 giorni, ma < 2 anni, era permesso di entrare nello studio direttamente nel braccio in aperto della Parte II, come pazienti non randomizzati (quindi sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia).
- Parte III: I pazienti che completavano il trattamento di 16 settimane e che erano classificati come rispondenti al trattamento, venivano nuovamente randomizzati per uno studio, della durata di 24 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, durante il quale erano trattati con canakinumab 150 mg (2 mg/kg per i pazienti con peso corporeo ≤ 40 kg) s.c. o placebo, ogni 8 settimane.
- Parte IV: Tutti i pazienti trattati con canakinumab nella Parte III, erano elegibili a entrare nel periodo di estensione del trattamento, in aperto, della durata di 72 settimane.

Sono stati arruolati complessivamente 185 pazienti, a partire dai 28 giorni di età, ed un totale di 181 pazienti a partire da 2 anni di età sono stati randomizzati nella parte II dello studio.

L'obiettivo primario *(primary endpoint)* di efficacia del periodo di trattamento randomizzato (Parte II) era, nell'ambito di ciascuna coorte, la proporzione dei rispondenti che aveva avuto la risoluzione dell'indice di riacutizzazione della malattia al 15° giorno e che non aveva manifestato una nuova riacutizzazione durante il restante periodo di trattamento della durata di 16 settimane (definito come risposta completa). La risoluzione dell'indice di riacutizzazione della malattia era definita da un punteggio < 2 ("malattia minima o nessuna malattia") relativo alla valutazione globale del medico (Physician's Global Assessment –PGA-) dell'attività della malattia e da livelli di PCR nell'intervallo di normalità (≤ 10 mg/l) o riduzione ≥ 70%, rispetto al basale. Una nuova riacutizzazione era definita come un punteggio ≥ 2 alla PGA ("malattia lieve, moderata o severa") e livelli di PCR ≥ 30 mg/l. Gli obiettivi secondari, tutti basati sui risultati alla 16° settimana (fine della Parte II), includevano la proporzione di pazienti che aveva raggiunto un punteggio < 2 alla PGA, la proporzione di pazienti con remissione sierologica (definita come PCR ≤ 10 mg/l) e la proporzione di pazienti con livelli di ASA normalizzati (definiti come ASA ≤ 10 mg/l).

Nell'obiettivo primario *(primary endpoint)* di efficacia, canakinumab è risultato superiore al placebo in tutte le tre coorti di malattia. Canakinumab ha dimostrato efficacia superiore rispetto al placebo anche negli obiettivi secondari di PGA< 2 e PCR≤ 10 mg/l, in tutte le tre coorti. Una proporzione maggiore di pazienti aveva avuto ASA normalizzata (≤ 10 mg/l) alla 16° settimana con il trattamento con canakinumab, rispetto al placebo in tutte le tre coorti, con una differenza statisticamente significativa osservata nei pazienti con TRAPS (vedere Tabella 3 con i risultati dello studio di seguito).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3 Tabella riassuntiva dell'efficacia nel periodo di trattamento controllato verso placebo (Parte II) dello studio randomizzato, *pivotal* di Fase III

Periodo di trattamento controllato verso placebo (Parte II) dello studio randomizzato, *pivotal* di Fase III			
	Canakinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-value
Obiettivo primario *(primary endpoint)* (riacutizzazione della malattia) – Proporzione di pazienti che avevano avuto un indice di risoluzione della riacutizzazione della malattia al 15° giorno e che non aveva manifestato una nuova riacutizzazione durante il restante periodo di trattamento della durata di 16 settimane			
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*
Obiettivi secondari (marcatori della malattia e dell'infiammazione)			
Valutazione globale del medico < 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**
Proteina C reattiva ≤ 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**
Amiloide sierica A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**
n=numero di rispondenti; N=numero di pazienti valutabili * indica la significatività statistica (a una coda) al livello 0,025 basata sul test esatto di Fisher ** Indica la significatività statistica (a una coda) al livello 0,025 basata sul modello di regressione logistica con gruppo di trattamento e, rispettivamente, PGA, PCR o ASA, al basale, come variabili esplicative per ciascuna coorte.			

Aumento della dose
Nella Parte II dello studio, i pazienti trattati con canakinumab che avevano avuto una persistente attività di malattia, sono stati trattati con una dose addizionale da 150 mg (o 2 mg/kg per i pazienti ≤ 40 kg), entro il primo mese. La dose addizionale poteva essere fornita già a partire dal 7 giorno dopo la prima dose del trattamento. Tutti i pazienti che avevano ricevuto un aumento della dose sono rimasti con la dose incrementata di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti ≤ 40 kg), ogni 4 settimane.

In un'analisi esplorativa dell'obiettivo primario *(primary endpoint)*, è stato osservato che nei pazienti con una risposta non adeguata dopo la prima dose, un aumento della dose a 300 mg (o 4 mg/kg), ogni 4 settimane, entro il primo mese migliorava ulteriormente il controllo della riacutizzazione, riduceva l'attività della malattia e normalizzava i livelli di PCR e ASA.

Pazienti pediatrici:
Due pazienti con HIDS/MKD di età > 28 giorni ma< 2 anni, non randomizzati, sono stati inclusi nello studio e sono stati trattati con canakinumab. Un paziente ha avuto la risoluzione dell'indice di riacutizzazione entro il 15° giorno, dopo aver ricevuto una dose singola di canakinumab di 2 mg/kg, ma ha interrotto il trattamento dopo questa prima dose per eventi avversi gravi (pancitopenia ed insufficienza epatica). Questo paziente si era presentato all'inizio dello studio con una storia di porpora trombocitopenica immune e una disfunzione epatica in fase attiva. Il secondo paziente aveva ricevuto una dose iniziale di canakinumab di 2 mg/kg, una dose addizionale di 2 mg/kg alla 3° settimana e dalla 5° settimana una dose di 4 mg/kg somministrata ogni 4 settimane, fino alla fine della Parte II dello studio. La risoluzione della riacutizzazione della malattia è stata raggiunta entro la 5° settimana e il paziente non ha manifestato nessuna nuova riacutizzazione fino al termine della Parte II dello studio (16° settimana).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia di Still (SJIA e AOSD)
SJIA
L'efficacia di canakinumab per il trattamento di SJIA in fase attiva è stata valutata in due studi *pivotal* di fase III (G2305 e G2301). I pazienti arruolati avevano un'età compresa tra 2 e 20 anni (età media pari a 8,5 anni e durata media della malattia pari a 3,5 anni, al basale) e avevano la malattia in fase attiva definita come ≥ 2 articolazioni con artrite attiva, febbre e valori elevati di PCR.

Studio G2305
G2305 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 4 settimane, che valutava l'efficacia a breve termine di canakinumab in 84 pazienti randomizzati per ricevere una dose singola di canakinumab 4 mg/kg (fino a 300 mg) oppure placebo. L'obiettivo primario *(primary endpoint)* è stato la proporzione di pazienti che al 15° giorno aveva raggiunto un miglioramento minimo del 30% del criterio di risposta dell' *"American College of Rheumatology (ACR)"* pediatrico, adattato per includere l'assenza di febbre. Il trattamento con canakinumab ha migliorato tutti gli indici di risposta di ACR pediatrico, rispetto al placebo al 15° e al 29° giorno (Tabella 4).

Tabella 4 Risposta ACR pediatrica e stato della malattia al 15° e 29° giorno

	15° Giorno		29° Giorno	
	Canakinumab N=43	Placebo N=41	Canakinumab 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%
Malattia inattiva	33%	0%	30%	0%
La differenza di trattamento per tutti gli indici ACR è stata significativa (p ≤ 0,0001)				

I risultati per i componenti dei criteri adattati dell'ACR pediatrico, inclusi i parametri sistemici e artritici, sono stati coerenti con i risultati complessivi di risposta all'ACR. Al 15° giorno, la variazione mediana, rispetto al basale, del numero di articolazioni con artrite attiva e intervallo limitato di movimento è stata rispettivamente -67% e -73% per canakinumab (N=43), rispetto alla variazione mediana di 0% e 0% per il placebo (N=41). La variazione media del grado di dolore del paziente (scala analogica visiva 0-100 mm) al 15° giorno è stata -50,0 mm per canakinumab (N=43), rispetto a +4,5 mm per il placebo (N=25). La variazione media del grado di dolore tra i pazienti trattati con canakinumab al 29° giorno, è stata coerente.

Studio G2301
G2301 era uno studio di sospensione, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, sulla prevenzione delle riacutizzazioni con l'uso di canakinumab. Lo studio era suddiviso in due parti, con due obiettivi primari *(primary endpoint)* indipendenti (riduzione con successo del dosaggio degli steroidi e tempo alla riacutizzazione). Nella Parte I (in aperto), erano stati arruolati 177 pazienti che avevano ricevuto canakinumab 4 mg/kg (fino a 300 mg), somministrato ogni 4 settimane per 32 settimane. Nella Parte II (in doppio cieco), i pazienti avevano ricevuto canakinumab 4 mg/kg oppure placebo ogni 4 settimane, fino al verificarsi di 37 casi di riacutizzazione.

Riduzione della dose di corticosteroidi:
Su un totale di 128 pazienti entrati nella Parte I, in trattamento con corticosteroidi, 92 hanno provato a ridurre la dose di corticosteroidi. Cinquantasette dei 92 pazienti (62%) che hanno provato la riduzione, sono stati in grado di ridurre con successo la dose del corticosteroide e 42 (46%) hanno sospeso i corticosteroidi.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tempo alla riacutizzazione:
I pazienti in trattamento con canakinumab nella Parte II hanno ottenuto una riduzione del rischio di un evento di riacutizzazione del 64%, rispetto al gruppo placebo (*hazard ratio* di 0,36; IC 95%: 0,17 – 0,75; p=0,0032). Sessantatre dei 100 pazienti entrati nella Parte II, assegnati al placebo oppure a canakinumab, non hanno manifestato riacutizzazioni durante il periodo di osservazione (fino a un massimo di 80 settimane).

Esiti sulla qualità della vita correlata allo stato di salute, negli studi G2305 e G2301
Il trattamento con canakinumab ha prodotto miglioramenti clinicamente rilevanti della funzionalità fisica e della qualità della vita dei pazienti. Nello studio G2305, il miglioramento delle medie dei minimi quadrati del questionario di valutazione della qualità di vita nei bambini *(Childhood Health Assessment Questionnaire)*, è stato pari a 0,69 per canakinumab rispetto al placebo, ovvero 3,6 volte la minima differenza clinicamente importante di 0,19 (p=0,0002). Il miglioramento medio, rispetto al basale, alla fine della Parte I dello studio G2301, è stato di 0,88 (79%). Sono stati riportati miglioramenti statisticamente significativi del punteggio PF50 nel questionario di valutazione della qualità di vita nel bambino per canakinumab, rispetto al placebo, nello studio G2305 (benessere fisico p=0,0012; benessere psicosociale p=0,0017).

Analisi aggregata di efficacia
I dati delle prime 12 settimane di trattamento con canakinumab, dagli studi G2305, G2301 e dallo studio di estensione, sono stati aggregati per valutare il mantenimento di efficacia. Questi dati hanno mostrato miglioramenti simili, dal basale alla 12° settimana, delle risposte rispetto ai criteri adattati ACR pediatrici e ai suoi componenti, rispetto a quelli osservati nello studio controllato verso placebo (G2305). Alla 12° settimana, le risposte rispetto ai criteri adattati ACR30, 50, 70, 90 e 100 pediatrici sono state: rispettivamente, 70%, 69%, 61%, 49% e 30%, e il 28% dei pazienti presentava uno stato di malattia inattiva (N=178).

Anche se limitate, le evidenze dagli studi clinici suggeriscono che i pazienti che non rispondono a tocilizumab o ad anakinra possono rispondere a canakinumab.

Studio G2301E1
L'efficacia osservata negli studi G2305 e G2301 è stata confermatas nello studio di estensione a lungo termine, in aperto G2301E1. Dei 270 pazienti con SJIA arruolati nello studio, 147 pazienti erano già stati trattati con canakinumab negli studi G2305 e G2301 (Coorte I) e 123 pazienti erano naïve a canakinumab (Coorte II). I pazienti nella Coorte I avevano una durata media di trattamento di 3,2 anni (fino a 5,2 anni) e i pazienti nella Coorte II una durata media di 1,8 anni (fino a 2,8 anni). Nello studio di estensione, tutti i pazienti hanno ricevuto canakinumab 4 mg/kg (fino ad un massimo di 300 mg) ogni 4 settimane. In entrambe le coorti, i pazienti responders che erano ben controllati (definita a posteriori come raggiungimento di uno score ACR pediatrico adattato ≥ 90) e senza uso concomitante di corticosteroide hanno potuto ridurre la dose di canakinumab a 2 mg/kg ogni 4 settimane (62/270; 23%).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studio G2306
G2306 era uno studio in aperto per valutare il mantenimento della risposta al trattamento con la riduzione della dose di canakinumab (2 mg/kg ogni 4 settimane) o con il prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 8 settimane), nei pazienti con SJIA che erano in trattamento con canakinumab, 4 mg/kg ogni 4 settimane. Settantacinque pazienti di età tra 2 e 22 anni, che avevano mantenuto lo stato di malattia inattiva per almeno 6 mesi consecutivi (remissione clinica) con canakinumab, in monoterapia, inclusi i pazienti che sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva con l'interruzione del corticosteroide concomitante e/o dell'uso di metotrexato per almeno 4 settimane, sono stati randomizzati a ricevere canakinumab 2 mg/kg ogni 4 settimane(N=38) o canakinumab 4 mg/kg ogni 8 settimane (N=37). Dopo 24 settimane, il 71% (27/38) dei pazienti che aveva ricevuto la dose ridotta (2 mg/kg ogni 4 settimane) e l'84% (31/37) dei pazienti trattati prolungando l'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 8 settimane), sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. Dei pazienti in remissione clinica che avevano continuato con un'ulteriore riduzione della dose (1 mg/kg ogni 4 settimane) o con un prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose (4 mg/kg ogni 12 settimane), rispettivamente, il 93% (26/28) e il 91% (30/33) dei pazienti, sono stati in grado di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. Ai pazienti che avevano mantenuto lo stato di malattia inattiva per ulteriori 6 mesi con questo schema di dosaggio più basso, è stato permesso di interrompere il trattamento con canakinumab. Complessivamente, il 33% (25/75) dei pazienti randomizzati nel braccio di riduzione della dose o di prolungamento dell'intervallo di somministrazione della dose, è stato in grado di interrompere il trattamento con canakinumab e di mantenere lo stato di malattia inattiva per 6 mesi. La percentuale di reazioni avverse in entrambi i bracci di trattamento è stata simile alla percentuale osservata nei pazienti trattati con canakinumab 4 mg/kg, ogni 4 settimane.

AOSD
L'efficacia di canakinumab, somministrato al dosaggio di 4 mg/kg (fino a un massimo di 300 mg) ogni 4 settimane nell'ambito di uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo su 36 pazienti con AOSD (da 22 a 70 anni di età) era risultata paragonabile a quella osservata in pazienti con SJIA. Nello studio GDE01T, una percentuale più elevata di pazienti (12/18, 66,7%) nel gruppo canakinumab in confronto al gruppo placebo (7/17, 41,2%) ha dimostrato un miglioramento rispetto al basale nel valore di DAS (Disease Activity Score) 28-ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) (punteggio di attività di malattia 28 – velocità di sedimentazione eritrocitaria) > di 1,2 alla settimana 12, che non ha raggiunto la significatività statistica (odds ratio 2,86, differenza di trattamento [%] 25,49 [IC 95%: 9,43, 55,80]). Dalla settimana 4, 7 pazienti su 18 (38,9%) trattati con canakinumab avevano già raggiunto la remissione in base al DAS28-ESR rispetto a 2 pazienti su 17 (11,8%) trattati con placebo. Questi dati sono coerenti con i risultati di un'analisi aggregata di efficacia di 418 pazienti con SJIA che ha dimostrato che l'efficacia di canakinumab in un sottogruppo di pazienti con SJIA di età compresa tra 16 e < 20 anni (n=34) era coerente con l'efficacia osservata in pazienti con età inferiore a 16 anni (n=384).

Artrite gottosa
L'efficacia di canakinumab nel trattamento degli attacchi acuti di artrite gottosa, è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso farmaco attivo, in pazienti con artrite gottosa recidivante (≥ 3 attacchi nei precedenti 12 mesi), non in grado di usare FANS o colchicina (a causa di controindicazione, intolleranza o perdita di efficacia). Gli studi avevano una durata di 12 settimane seguite da una fase di estensione in doppio cieco di 12 settimane. Un totale di 225 pazienti è stato trattato con canakinumab 150 mg per via sottocutanea e 229 pazienti sono stati trattati con triamcinolone acetonide (TA) 40 mg per via intramuscolare, all'ingresso nello studio e in occasione di un nuovo attacco. Il numero medio di attacchi di artrite gottosa nei precedenti 12 mesi è stato 6,5. Oltre l'85% dei pazienti ha avuto malattie concomitanti, incluse ipertensione (60%), diabete (15%), cardiopatia ischemica (12%), e malattia renale cronica allo stadio ≥ 3 (25%). Circa un terzo dei pazienti arruolati (76 [33,8%] nel gruppo canakinumab e 84 [36,7%] nel gruppo triamcinolone acetonide), aveva una documentata impossibilità (intolleranza, controindicazione o mancanza di risposta) ad utilizzare sia FANS che colchicina. Il trattamento concomitante con terapia uricosurica è stato segnalato dal 42% dei pazienti all'ingresso nello studio.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gli obiettivi co-primari *(co-primary endpoints)* erano: (i) intensità del dolore dell'artrite gottosa (scala analogica visiva, VAS) a 72 ore dopo la dose, e (ii) tempo al primo nuovo attacco di artrite gottosa.

Per la popolazione complessiva in studio l'intensità del dolore è stata inferiore, in maniera statisticamente significativa, per canakinumab 150 mg, rispetto a triamcinolone acetonide, a 72 ore. Canakinumab ha ridotto anche il rischio di sviluppare attacchi successivi (vedere Tabella 5).

I risultati di efficacia in un sottogruppo di pazienti non in grado di utilizzare sia FANS sia colchicina e che erano in trattamento con terapia uricosurica, che non hanno risposto alla terapia uricosurica o per i quali era controindicata la terapia uricosurica (N=101), sono stati in linea con la popolazione complessiva in studio, con una differenza statisticamente significativa rispetto a triamcinolone acetonide, per l'intensità del dolore a 72 ore (-10,2 mm, p=0,0208) e per la riduzione del rischio di sviluppare attacchi successivi (*Hazard ratio* 0,39, p=0,0047 alla 24° settimana).

I risultati di efficacia in un sottogruppo molto ristretto limitato a correnti utilizzatori di terapia uricosurica (N=62), sono presentati nella Tabella 5. Il trattamento con canakinumab ha indotto una riduzione del dolore e ridotto il rischio di sviluppare successivi attacchi in pazienti utilizzatori di terapia uricosurica e non in grado di utilizzare nè FANS, nè colchicina, anche se la differenza osservata del trattamento rispetto a triamcinolone acetonide è stata meno pronunciata rispetto a quella osservata nella popolazione complessiva in studio.

Tabella 5 Efficacia per la popolazione complessiva in studio e in un sottogruppo di pazienti in trattamento con terapia uricosurica e non in grado di utilizzare nè FANS, nè colchicina

Obiettivo di efficacia *(Efficacy endpoint)*	**Popolazione totale in studio; N=454**	**Non in grado di utilizzare nè FANS nè colchicina; in trattamento con terapia uricosurica N=62**
Trattamento degli attacchi di artrite gottosa misurato come intensità del dolore (VAS) a 72 h		
Differenza media stimata con il metodo dei minimi quadrati verso triamcinolone acetonide	-10,7	-3,8
CI	(-15,4, -6,0)	(-16,7, 9,1)
p-value, 1-coda	p < 0,0001*	p=0,2798
Riduzione del rischio di successivi attacchi di artrite gottosa misurata come tempo alla prima nuova ricaduta (24 settimane)		
Hazard ratio verso triamcinolone acetonide	0,44	0,71
CI	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
p-value, 1-coda	p < 0,0001*	p=0,2337
* Denota un *p-value* significativo ≤ 0,025		

I risultati di sicurezza hanno mostrato un aumento dell'incidenza di eventi avversi per canakinumab rispetto a triamcinolone acetonide, con il 66% vs il 53% dei pazienti che ha manifestato un qualsiasi evento avverso e il 20% vs il 10% di pazienti che ha manifestato come evento avverso un'infezione nelle 24 settimane.

Anziani
Complessivamente, nei pazienti anziani di età ≥ 65 anni, il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di canakinumab è stato paragonabile a quello dei pazienti di età < 65 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti in terapia di riduzione dei livelli di acido urico (terapia uricosurica)
In studi clinici, canakinumab è stato somministrato con sicurezza in concomitanza con terapia uricosurica. Nella popolazione complessiva in studio, i pazienti in terapia uricosurica hanno avuto una minore differenza tra i trattamenti, sia nella riduzione del dolore che nella riduzione del rischio di sviluppare attacchi successivi di artrite gottosa, rispetto ai pazienti non in terapia uricosurica.

Immunogenicità

In circa l'1,5%, il 3% e il 2% dei pazienti trattati con canakinumab, rispettivamente per CAPS, SJIA e per artrite gottosa, sono stati osservati anticorpi anti canakinumab. Non sono stati evidenziati anticorpi neutralizzanti. Non è stata osservata una correlazione apparente tra sviluppo di anticorpi e risposta clinica o eventi avversi.

Non sono stati identificati anticorpi contro canakinumab nei pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, trattati con dosi di 150 mg e 300 mg nel corso del trattamento di 16 settimane.

Popolazione pediatrica

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha completato quattro Piani di Indagine Pediatrica per canakinumab (rispettivamente, nelle CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD e TRAPS). Le informazioni sul prodotto sono state aggiornate per includere i risultati di studi con canakinumab nella popolazione pediatrica.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con canakinumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'artrite gottosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

CAPS

Assorbimento
Il picco della concentrazione sierica di canakinumab (C_{max}) si manifestava dopo circa 7 giorni dalla somministrazione singola sottocutanea di 150 mg, in pazienti adulti con CAPS. L'emivita terminale media è stata di 26 giorni. Valori medi di C_{max} e di AUC_{inf} dopo una dose singola di 150 mg per via sottocutanea in un tipico paziente adulto con CAPS (70 mg), sono stati 15,9 µg/ml e 708 µg*d/ml. Si stima che la biodisponibilità assoluta di canakinumab somministrato per via sottocutanea sia del 66%. I parametri di esposizione (come AUC e C_{max}) aumentavano proporzionalmente all'aumentare della dose, oltre l'intervallo di dosaggio da 0,30 a 10,0 mg/kg, somministrato per infusione endovenosa o da 150 a 600 mg, come iniezione sottocutanea. Allo stato stazionario, i valori attesi di esposizione ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{,ss,8w}$), dopo somministrazione sottocutanea, rispettivamente, di 150 mg o 2 mg/kg, ogni 8 settimane, sono stati leggermente superiori nella categoria di peso 40-70 kg (6,6 µg/ml, 24,3 µg/ml, 767 µg*d/ml), rispetto alle categorie di peso < 40 kg (4,0 µg/ml, 19,9 µg/ml, 566 µg*d/ml) e > 70 kg (4,6 µg/ml, 17,8 µg/ml, 545 µg*d/ml). Il rapporto di accumulo previsto è stato 1,3 volte dopo un periodo di 6 mesi di somministrazione sottocutanea di 150 mg di canakinumab ogni 8 settimane.

Distribuzione
Canakinumab si lega a IL-1 beta sierica. Il volume di distribuzione (V_{ss}) di canakinumab varia secondo il peso corporeo. Si stima che in un paziente con CAPS di 70 kg CL sia di 6,2 litri.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eliminazione
La clearance apparente (CL/F) di canakinumab aumenta con il peso corporeo. Si è stimato che in un paziente con CAPS di 70 kg sia di 0,17 l/d e in un paziente di 33 kg con SJIA sia di 0,11 l/d. Dopo aver considerato le differenze di peso corporeo, non sono state osservate differenze clinicamente significative delle proprietà farmacocinetiche di canakinumab tra pazienti con CAPS e SJIA.

Non c'è stata indicazione di clearance accelerata o di modifica in funzione del tempo, delle proprietà farmacocinetiche di canakinumab a seguito di somministrazioni ripetute. Non sono state osservate differenze di farmacocinetica relative al sesso e all'età dopo la correzione per il peso corporeo.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

La biodisponibilità nei pazienti con TRAPS, HIDS/MKD e FMF non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente (CL/F) nella popolazione con TRAPS, HIDS/MKD e FMF, per peso corporeo di 55 kg (0,14 l/d), è risultata paragonabile a quella nella popolazione con CAPS per peso corporeo di 70 kg (0,17 l/d). Il volume apparente di distribuzione (V/F) è stato di 4,96 l per peso corporeo di 55 kg.

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 150 mg ogni 4 settimane, si stima che la concentrazione minima di canakinumab alla 16° settimana (C_{min}) sia di 15,4 ± 6,6 µg/ml. L'AUC_{tau} stimata allo stato stazionario *(steady state)* è stata di 636,7 ± 260,2 µg*d/ml.

Malattia di Still (SJIA e AOSD)

La biodisponibilità nei pazienti con SJIA non è stata determinata in modo indipendente. La clearance apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è risultata paragonabile tra la popolazione con SJIA e CAPS (0,004 l/d per kg). Il volume apparente di distribuzione per kg (V/F per kg) è stato di 0,14 l/kg. Gli scarsi dati di farmacocinetica (PK) nei pazienti con AOSD suggeriscono una PK di canakinumab simile a quella dei pazienti con SJIA e di altre popolazioni di pazienti.

Dopo somministrazione ripetuta di 4 mg/kg ogni 4 settimane, il rapporto di accumulo di canakinumab è stato di 1,6 volte in pazienti con SJIA. Lo stato stazionario *(steady state)* è stato raggiunto dopo 110 giorni. La media complessiva prevista (±SD) per $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ e $AUC_{,ss4w}$ è stata, rispettivamente, 14,7±8,8 µg/ml, 36,5 ± 14,9 µg/ml e 696,1 ± 326,5 µg*d/ml.

In ciascun gruppo di età l'AUC_{ss} è stata di 692, 615, 707 e 742 µg*d/ml per, rispettivamente, 2-3, 4-5, 6-11 e 12-19 anni. Quando sono stati stratificati per il peso, è stata osservata un'esposizione mediana inferiore (30-40%) per $C_{min,ss}$ (11,4 vs 19 µg/ml) e AUC_{ss} (594 vs 880 µg*d/ml) per la categoria di peso inferiore (≤ 40 kg), rispetto alla categoria di peso maggiore (> 40 kg).

Sulla base dell'analisi di modelli farmacocinetici di popolazione, la farmacocinetica di canakinumab in pazienti giovani adulti con SJIA, di età compresa tra 16 e 20 anni, era risultata simile a quella dei pazienti di età inferiore a 16 anni. L'esposizione allo stato stazionario *(steady state)*, prevista per canakinumab ad un livello di dose di 4 mg/kg (massimo 300 mg), in pazienti di età superiore ai 20 anni, era paragonabile a quella in pazienti con SJIA di età inferiore ai 20 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione con artrite gottosa

Nei pazienti con artrite gottosa, la biodisponibilità non è stata determinata indipendentemente. La *clearance* apparente per kg di peso corporeo (CL/F per kg) è stata paragonabile tra la popolazione con gotta e con CAPS (0,004 l/d/kg). L'esposizione media in un tipico paziente con artrite gottosa (93 kg), dopo una singola dose da 150 mg per via sottocutanea (C_{max}: 10,8 µg/ml e AUC_{inf}: 495 µg*d/ml), è stata inferiore di quella di un tipico paziente con CAPS di 70 kg (15,9 µg/ml e 708 µg*d/ml). Ciò è in linea con l'incremento osservato della CL/F con il peso corporeo.

Il rapporto di accumulo previsto è stato di 1,1 volte, dopo somministrazione sottocutanea di 150 mg di canakinumab ogni 12 settimane.

Popolazione pediatrica

Il picco di concentrazioni di canakinumab si manifestava tra 2 e 7 giorni (T_{max}), dopo la somministrazione singola per via sottocutanea di canakinumab 150 mg o 2 mg/kg, in pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 4 anni. L'emivita terminale variava da 22,9 a 25,7 giorni, analogamente alle proprietà farmacocinetiche osservate negli adulti. Sulla base dell'analisi di modelli farmacocinetici di popolazione, la farmacocinetica di canakinumab, in bambini da 2 a < 4 anni di età, è risultata simile a quella dei pazienti di 4 anni di età e oltre. Si è stimato che il tasso di assorbimento sottocutaneo diminuisca con l'età e sembra che sia più veloce nei pazienti più giovani. Di conseguenza, il T_{max} è stato più breve (3,6 giorni) nei pazienti con SJIA più giovani (2-3 anni), rispetto ai pazienti con SJIA più anziani (12-19 anni; T_{max} 6 giorni). La biodisponibilità (AUC_{ss}) non è stata influenzata.

Un'ulteriore analisi farmacocinetica ha mostrato che la farmacocinetica di canakinumab in 6 pazienti pediatrici con CAPS, di età inferiore ai 2 anni, è risultata simile alla farmacocinetica in pazienti pediatrici di età compresa tra 2-4 anni. Sulla base dell'analisi di modelli di farmacocinetica di popolazione, le esposizioni attese dopo la somministrazione di 2 mg/kg sono state comparabili tra i gruppi di età pediatrica con CAPS, ma sono state inferiori di circa il 40% nei pazienti pediatrici con peso corporeo molto basso (es., 10 kg), rispetto ai pazienti adulti (dosaggio da 150 mg). Ciò è consistente con le osservazioni di maggiore esposizione in gruppi di pazienti con CAPS con peso corporeo maggiore.

Nelle TRAPS, HIDS/MKD e FMF, i parametri di esposizione (concentrazioni minime) sono risultati paragonabili tra i gruppi di età da 2 a < 20 anni, dopo somministrazione sottocutanea di canakinumab 2 mg/kg ogni 4 settimane.

Le proprietà farmacocinetiche sono simili nei pazienti pediatrici con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e SJIA.

Anziani

Non sono state osservate modifiche dei parametri farmacocinetici sulla base della *clearance* o del volume di distribuzione tra pazienti anziani e pazienti adulti di età < 65 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di reattività crociata, tossicità a dosi ripetute, immunotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenicità con canakinumab.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione iniettabile in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (gomma clorobutilica laminata) e ghiera a strappo (alluminio).

Confezioni contenenti 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ilaris 150 mg/ml soluzione iniettabile è fornito in un flaconcino monouso per uso personale.

<u>Istruzioni per la somministrazione</u>

Lasciare che il flaconcino si riscaldi a temperatura ambiente prima dell'iniezione. La soluzione deve essere praticamente priva di particelle visibili e da trasparente a opalescente. La soluzione deve essere incolore o può avere una lieve colorazione giallo-bruno. Usando un ago da 18 G o 21 G x 2 inch (o simili come disponibili sul mercato) e una siringa da 1 ml, prelevare con attenzione il volume richiesto in funzione della dose da somministrare. Una volta prelevato il volume richiesto, richiudere e rimuovere l'ago utilizzato per il prelievo dalla siringa e inserire un ago da 27 G x 0,5 inch (o simili come disponibili sul mercato) per iniettare immediatamente la soluzione per via sottocutanea.

<u>Smaltimento</u>

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/564/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2009
Data del rinnovo più recente: 06 Giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Novartis Pharma S.A.S.
Centre de Biotechnologie
8, rue de l'Industrie
68330 Huningue
Francia

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, prima del lancio, tutti i medici potenziali prescrittori/utilizzatori di Ilaris siano forniti di un pacchetto informativo contenente quanto segue:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Carta Promemoria per il paziente

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/07/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).