NOVARTIS

ILARIS®
canaquinumabe

APRESENTAÇÕES
Ilaris® 150 mg/mL – embalagem contendo 1 frasco-ampola com 1ml de solução injetável.

VIA SUBCUTÂNEA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de Ilaris® solução injetável contém 150 mg de canaquinumabe em 1 mL.
Excipientes: manitol, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, polissorbato 80 e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Ilaris® é um bloqueador de interleucina-1 beta indicado para o tratamento das seguintes Síndromes Febris Periódicas autoinflamatórias:

Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS)
Ilaris® é indicado para o tratamento das Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), em adultos e crianças com 2 anos ou mais, incluindo:
- Síndrome Autoinflamatória Familiar desencadeada pelo Frio (FCAS) / Urticária Familiar ao Frio (FCU).
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID) / Síndrome crônico-infantil-neurológica-cutâneo-articular (CINCA).

Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (TRAPS)
Ilaris® é indicado para o tratamento de Síndrome Periódica Associada ao receptor do Fator de Necrose Tumoral (TRAPS) em adultos e crianças com 2 anos ou mais.

Síndrome da Hiperimunoglobulinemia D (HIDS)/Deficiência da Mevalonato Quinase (MKD)
Ilaris® é indicado para o tratamento da Síndrome da Hiperimunoglobulinemia D (HIDS)/Deficiência da Mevalonato Quinase (MKD) em adultos e crianças com 2 anos ou mais.

Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF)
Ilaris® é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo em adultos e crianças com 2 anos ou mais, nos quais a colchicina é contraindicada, não é tolerada, ou não apresenta uma resposta adequada, apesar da maior dose tolerável de colchicina.
Ilaris® pode ser administrado como monoterapia ou em combinação com colchicina.

Ilaris® também é indicado para o tratamento de:
Doença de Still: Ilaris® é indicado para o tratamento da doença de Still ativa, incluindo a Doença de Still do Adulto (DSA) e Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (AIJS) em pacientes com 2 anos ou mais, que não tenham respondido adequadamente à terapia anterior com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides sistêmicos. Ilaris® pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
CAPS
A eficácia e a segurança de Ilaris® foram demonstradas em pacientes com diferentes graus de gravidade da doença e fenótipos de CAPS (incluindo FCAS/FCU, MWS e NOMID/CINCA) [1,2,3,4].
No estudo de fase I/II, o tratamento com Ilaris® teve um rápido início de ação, com desaparecimento ou melhora clinicamente significativa dos sintomas dentro de 1 dia após a dose. Parâmetros laboratoriais, como altos níveis de PCR e SAA, alta contagem de neutrófilos e plaquetas, foram normalizados rapidamente dentro de alguns dias após a injeção de Ilaris®[1,2].
O estudo pivotal consistiu em um protocolo multicêntrico de três partes com duração de 48 semanas, isto é, com um período aberto de 8 semanas (Parte I), um período de 24 semanas randomizado, duplo-cego, com retirada controlada por placebo (Parte II), seguido por um período aberto de 16 semanas (Parte III). O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de Ilaris® em pacientes com CAPS [1,2,3].

- Parte I: uma resposta completa do ponto de vista clínico e de biomarcadores a Ilaris® (definido como composto de avaliação global do médico sobre doença autoinflamatória e de pele ≤ mínimo e valores de PCR ou SAA < 10 mg/L) foi observada em 97% dos pacientes e apareceu dentro de 7 dias do início do tratamento [1,2] . Melhoras significativas foram observadas nas avaliações clínicas dos médicos sobre a atividade da doença autoinflamatória: avaliação global sobre a atividade da doença autoinflamatória, avaliação da doença de pele (erupção cutânea com urticária), artralgia, mialgia, cefaleia/enxaqueca, conjuntivite, fadiga/mal-estar, avaliação de outros sintomas relacionados e avaliação dos sintomas pelos pacientes [1,2].
- Parte II: no período de retirada do estudo pivotal, o objetivo primário foi definido como recorrência ou agravamento da doença: nenhum (0%) dos pacientes randomizados para o grupo de Ilaris® apresentou agravamento, comparado a 81% dos pacientes randomizados para o grupo placebo [1,2].
- Parte III: pacientes tratados com placebo na Parte II, que participaram da extensão aberta com Ilaris®, novamente apresentaram significante melhora clínica e sorológica da atividade da doença, comparável aos pacientes que foram continuamente tratados com Ilaris® [1,2].

Foram realizados dois estudos de fase III, abertos, não controlados, de longo prazo. Um dos estudos foi de segurança, tolerabilidade e eficácia de canaquinumabe em pacientes com CAPS. A duração total do tratamento variou de 6 meses a 2 anos [5]. O outro estudo aberto com canaquinumabe para foi para avaliar a eficácia e segurança em pacientes japoneses com CAPS durante 24 semanas com uma extensão de fase de até 48 semanas [6]. O objetivo principal foi avaliar a proporção de pacientes que ficaram livres de recaída na Semana 24, incluindo aqueles pacientes cuja dose foi aumentada.

Na análise de eficácia combinada para estes dois estudos, 65,6% dos pacientes que não tinham sido previamente tratados com canaquinumabe atingiram uma resposta completa com 150 mg ou 2 mg/kg, enquanto que 85,2% dos pacientes atingiram uma resposta completa com qualquer dose. Dos pacientes tratados com 600 mg ou 8 mg/kg (ou mesmo superiores), 43,8% atingiram uma resposta completa. Menos pacientes com idade entre 2 a < 4 anos alcançaram resposta completa (57,1%) do que pacientes pediátricos e adultos. Dos pacientes que tinham atingido uma resposta completa, 89,3% mantiveram a resposta sem recaídas.

A experiência em pacientes individuais que alcançaram uma resposta completa seguindo um escalonamento de doses até 600 mg (8 mg/kg) a cada oito semanas sugere que uma dose maior pode ser benéfica em pacientes que não atingem ou não mantêm uma resposta completa com as doses recomendadas (150 mg ou 2 mg/kg para pacientes com ≥ 15 kg e ≤ 40 kg) [4]. Uma dose maior foi administrada com maior frequência em pacientes a partir de 2 a < 4 anos de idade e pacientes com sintomas de NOMID/CINCA comparado com FCAS ou MWS [4,7].

População pediátrica
Os estudos de CAPS com Ilaris® incluíram um total de 80 pacientes pediátricos com uma faixa etária de 2 a 17 anos. Em geral, os perfis de eficácia, segurança e tolerabilidade de Ilaris® em pacientes pediátricos são comparáveis aos da população geral com CAPS (composto de pacientes adultos e pediátricos, n = 211). A maioria dos pacientes pediátricos alcançou melhora nos sintomas clínicos e marcadores objetivos da inflamação (ex., SAA e PCR) [4].
Um estudo de 56 semanas, aberto, foi conduzido para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do Ilaris® em pacientes com CAPS menores de 4 anos. Dezessete pacientes (incluindo 6 pacientes abaixo de 2 anos) foram avaliados, utilizando a dose inicial baseada no peso de 2-8 mg/kg. O estudo também avaliou o efeito da canaquinumabe no desenvolvimento de anticorpos da vacinação convencional infantil. Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia em pacientes abaixo de 2 anos comparados aos pacientes com 2 anos ou mais. Todos os pacientes que receberam vacinação convencional infantil com agentes inativados (n = 7) desenvolveram níveis protetores de anticorpos [15].

TRAPS, HIDS/MKD e FMF[16,17,18]
A eficácia e segurança de Ilaris® para o tratamento de TRAPS, HIDS/MKD e FMF foram demonstradas em um estudo (N2301) único, de 4 partes, pivotal, que consiste em três coortes de doenças distintas, e recrutamento de 185 pacientes com idade > 28 dias. Na Parte I, pacientes em cada coorte de doença com 2 anos de idade ou mais entraram em um período de triagem de 12 semanas durante o qual foram avaliados para o início da exacerbação da doença. Na Parte II, pacientes no início da exacerbação foram randomizados em um período de tratamento de 16 semanas, duplo-cego, placebo-controlado, no qual receberam por via subcutânea 150 mg de Ilaris® (2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) ou placebo a cada 4 semanas. Os pacientes que completaram 16 semanas de tratamento, e foram classificados como responsivos, foram então re-randomizados em uma fase de retirada da medicação de 24 semanas, duplo-cego (Parte III) no qual receberam por via subcutânea Ilaris® 150 mg (2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) ou placebo a cada 8 semanas. Todos os pacientes tratados com Ilaris® 150 mg (2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) a cada 8 semanas e ausência de surto foram então inseridos em um período de extensão de tratamento de 72 semanas de fase aberta (Parte IV), em tratamento com Ilaris® 150 mg (2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) a cada 8 semanas. Os pacientes tratados com Ilaris® que

apresentaram exacerbação da doença foram autorizados a reduzir seu intervalo de dose para 150 mg a cada 4 semanas, e subsequentemente, escalonados para uma dose de 300 mg (4 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) a cada 4 semanas, se necessário. Os pacientes re-randomizados tratados com placebo e ausência de surto na Parte III entraram na Parte IV, mas não receberam tratamento adicional. Os pacientes re-randomizados tratados com placebo com surto entraram no braço de tratamento de fase aberta e receberam Ilaris® 150 mg (2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) a cada 8 semanas.

Na Parte II, os pacientes tratados com Ilaris® cuja exacerbação da doença não foi solucionada, ou que apresentaram a atividade da doença persistente do dia 8 até o dia 14 (PGA ≥ 2 ou PCR > 10 mg/L e sem redução em pelo menos 40% do valor basal) receberam uma dose adicional de 150 mg (ou 2 mg/kg para pacientes com 40 kg ou menos). Os pacientes tratados com Ilaris® cuja exacerbação da doença não foi solucionada, ou que tiveram a atividade da doença persistente do dia 15 até o dia 28 (PGA ≥ 2 ou PCR > 10 mg/L e sem redução em pelo menos 70% do valor basal), também receberam uma dose adicional de 150 mg (ou 2 mg/kg para pacientes com 40 kg ou menos). Do dia 29 em diante, os pacientes tratados com Ilaris® na Parte II com PGA ≥ 2 e PCR ≥ 30 mg/L também tiveram suas doses escalonadas. Todos os pacientes com escalonamento da dose permaneceram com aumento da dose de 300 mg (ou 4 mg/kg para pacientes com 40 kg ou menos) a cada 4 semanas.

O desfecho primário de eficácia no período de tratamento randomizado (Parte II) foi a proporção de pacientes responsivos dentro de cada grupo que apresentaram resolução da exacerbação inicial da doença no Dia 15, e não apresentaram novo surto durante o restante do período de tratamento de 16 semanas. A resolução da exacerbação inicial da doença foi definida como obtenção de uma pontuação na Avaliação global da atividade da doença pelo médico (PGA) < 2 (doença "mínima ou ausente") e PCR dentro da faixa normal (≤ 10 mg/L) ou redução ≥ 70% do valor basal. Um novo surto foi definido como uma pontuação de PGA ≥ 2 ("doença leve, moderada ou grave") e PCR ≥ 30 mg/L. Os desfechos secundários, todos baseados nos resultados da Semana 16 (final da Parte II), incluíram a proporção de pacientes que alcançaram uma pontuação de PGA < 2, a proporção de pacientes com remissão sorológica (definida como PCR ≤ 10 mg/L), e a proporção de pacientes que normalizaram as concentrações de SAA (definido como SAA ≤ 10 mg/L).

Para o desfecho primário de eficácia, Ilaris® foi superior ao placebo para todos os 3 grupos de doença na proporção de pacientes que apresentaram resolução da exacerbação inicial da doença no dia 15 e não apresentaram nenhum novo surto durante o restante do período de tratamento de 16 semanas. Ilaris® também demonstrou eficácia superior em comparação ao placebo nos desfechos secundários da PGA < 2 e CRP ≤ 10 mg/L em todos os 3 grupos. Maiores proporções de pacientes normalizaram o SAA (≤ 10 mg/L) na Semana 16 no tratamento com Ilaris® comparado ao placebo em todos os 3 grupos, com uma diferença estatisticamente significativa observada em pacientes com TRAPS.

Escalonamento da dose
Em uma análise exploratória do desfecho primário, a proporção de pacientes responsivos para todos os 3 coortes de doença foi ainda melhor para os pacientes tratados com Ilaris® que receberam o escalonamento da dose no primeiro mês para uma dose de 300 mg (ou 4 mg/kg para pacientes com 40 kg ou menos) a cada 4 semanas.

Melhora na Avaliação Global da atividade da doença pelo médico (PGA) ao longo do tempo
Melhora rápida e sustenta na Avaliação global da atividade da doença pelo médico (PGA) foi observada em pacientes randomizados para receber Ilaris® 150 mg a cada 4 semanas em todos os 3 coortes de doença. Uma grande proporção de pacientes passou de atividade da doença "moderada" ou "grave" (PGA > 2) para atividade da doença "ausente" ou "mínima" (PGA < 2) até o dia 15, e esta resposta foi sustentada até o final da Parte II.

Índice de atividade da doença autoinflamatória (AIDAI)
A pontuação AIDAI é um diário do paciente formado pelos 12 seguintes componentes: febre ≥ 38 °C (100,4 °F), sintomas gerais, dor abdominal; náuseas/vômitos, diarreia, dores de cabeça, dor no peito, nódulos dolorosos, artralgia ou mialgia, inchaço das articulações, manifestações oculares, e erupção cutânea. Em geral, a redução da pontuação mediana de AIDAI foi observada pela Semana 2 para os pacientes randomizados para Ilaris® 150 mg a cada 4 semanas e continuou até a Semana 16 em todos os 3 coortes de doença.

Tempo de resolução da febre
O tempo mediano para a primeira resolução da febre foi de 1 a 1,5 dias mais curto para os pacientes randomizados para Ilaris® 150 mg a cada 4 semanas, em comparação com o placebo em todos os 3 coortes das doenças.

Medidas de Qualidade de Vida relacionadas à Saúde
Questionário de qualidade de vida (SF-12)
As medidas do SF-12 consistiram de 12 questões com mais de 8 subescalas (função física, dor, saúde geral e mental, vitalidade, função social, saúde física e emocional). As subescalas foram agregadas para obter uma pontuação do

Resumo do Componente Físico (PCS) e uma pontuação do Resumo do Componente Mental (MCS) em pacientes com 18 anos de idade ou mais. Em geral, foram observados aumentos nas pontuações médias da PCS e MCS na Semana 16 em todas as 3 coortes de doenças.

Questionário de Saúde da Criança - Child Health Questionnaire - Parent Form 50 (CHQ-PF50)
O CHQ-PF50, que consiste em 2 pontuações agregadas das pontuações dos resumos dos componentes físicos e psicológico, foi utilizado para avaliar o impacto de TRAPS, HIDS/MKD e FMF sobre a qualidade de vida da criança a partir da perspectiva dos pais. Aumento em ambas as pontuações foram observadas na Semana 16 em pacientes com HIDS/MKD e FMF e um aumento na pontuação do resumo do componente físico foi observado em pacientes com TRAPS.

TRAPS
No grupo de TRAPS (n = 46), 45,5% dos pacientes tratados com Ilaris® 150 mg ou 2 mg/kg atingiram uma resposta completa contra 8,3% dos pacientes tratados com placebo (p = 0,005). Para os desfechos secundários, PGA < 2 (doença "mínima" ou "ausente") foi alcançada por 45,5% dos pacientes tratados com Ilaris® 150 mg (ou 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) vs. 4,2% dos pacientes tratados com placebo no final da Parte II (p = 0,0028). A remissão sorológica como medido por PCR ≤ 10 mg/L foi obtida em 36,4% dos pacientes tratados com Ilaris® 150 mg (ou 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) vs. 8,3% dos pacientes tratados com placebo (p = 0,0149). O tratamento com Ilaris® normalizou as concentrações de SAA (definidos como ≤ 10 mg/L) em uma proporção significativamente maior para pacientes tratados com Ilaris® (27,3%) em comparação com pacientes tratados com placebo (0%) (p = 0,0235).

Escalonamento de dose
O aumento da dose melhorou o controle dos surtos em pacientes com TRAPS. Com o escalonamento da dose para 300 mg a cada 4 semanas (ou 4 mg/kg) antes do Dia 29, a proporção de pacientes com TRAPS tratados com Ilaris® que obriveram resoluçãoda exacerbação inicial no Dia 29 e não tiveram nenhum novo surto por 16 semanas, foi elevada para 72,7%.

Melhora na Avaliação Global da atividade da doença pelo médico (PGA) recuperação ao longo do tempo
A proporção de pacientes com TRAPS tratados com Ilaris® com atividade de doença moderada ou grave foi reduzida de 59,1% (50,0% moderada e 9,1% grave) para 4,5% (apenas moderada, 0% grave) na Semana 16. A proporção de pacientes com TRAPS tratados com Ilaris® com atividade da doença ausente ou mínima aumentou de 0% para 81,8% (doença ausente, 63,6%e mínima, 18,2%) na Semana 16.

Índice de atividade da doença autoinflamatória (AIDAI)
Melhora rápida e sustentada na pontuação AIDAI foi observada em pacientes com TRAPS tratados com Ilaris®. As reduções na pontuação AIDAImediana basal foram observadas na Semana 2 e continuaram até a Semana 16. A pontuação AIDAI mediana basal de 3,71 nos pacientes com TRAPS tratados com Ilaris® foi reduzida para uma pontuação mediana de 0,62 (variação mediana de -2,13) na Semana 16.

Tempo de resolução da febre
Em pacientes com TRAPS, o tempo mediano para a primeira resolução da febre foi de 2,0 dias para os pacientes que receberam Ilaris® 150 mg a cada 4 semanas em comparação com 3,5 dias para os pacientes que receberam placebo (p = 0,0393).

Questionário de qualidade de vida (SF-12)
Melhoras nas pontuações do Resumo do Componente Físico (PCS) e do Resumo do Componente Mental (MCS)no SF-12 foram observadas em pacientes com TRAPS após 16 semanas de tratamento com Ilaris®. A pontuação mediana de PCS melhorou de 36,12 no basal para 50,36 na Semana 16 e as pontuações medianas de MCS melhoraram de 40,20 no basal para 49,22 no Dia 29, porém foram reduzidas para 43,25 na Semana 16.

Questionário de Saúde da Criança - Child Health Questionnaire - Parent Form 50 (CHQ-PF50)
Em pacientes com TRAPS randomizados para Ilaris®, a pontuação mediana do resumo do componente físico aumentou de 30,8 no basal para 49,2 no final da Semana 16. A pontuação mediana do resumo do componente psicológico foi reduzida de 48,6 no basal para 48,2 no final da Semana 16.

HIDS/MKD
No grupo de HIDS/MKD (n = 72), 35,1% dos pacientes tratados com Ilaris® 150 mg ou 2 mg/kg atingiram uma resposta completa contra 5,7% dos pacientes tratados com placebo (p = 0,0020). Para os desfechos secundários, PGA < 2 (doença "ausente" ou "mínima") foi alcançada por 46,0% dos pacientes tratados com Ilaris® 150 mg (ou 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) vs. 5,7% dos pacientes tratados com placebo no final da Parte II (p = 0,0006). A remissão sorológica

medida por PCR ≤ 10 mg/L foi obtida em 40,5% dos pacientes tratados com Ilaris® 150 mg (ou 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) vs. 5,7% dos pacientes tratados com placebo (p = 0,0010). O tratamento com Ilaris® normalizou as concentrações de SAA (definidos como ≤ 10 mg/L) para uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com Ilaris® (13,5%) em comparação com pacientes tratados com placebo (2,9%) (p = 0,0778).

Escalonamento de dose
O aumento da dose melhorou o controle dos surtos em pacientes com HIDS/MKD. Com o escalonamento da dose para 300 mg a cada 4 semanas (ou 4 mg/kg) antes do Dia 29, a proporção de pacientes com HIDS/MKD tratados com Ilaris® que obtiveram resolução daexacerbação inicial no Dia 29 e não apresentaram nenhum novo surto por 16 semanas, aumentou para 56,8%.

Melhora na Avaliação Global da atividade da doença pelo médico (PGA) recuperação ao longo do tempo
A proporção de pacientes com HIDS/MKD tratados com Ilaris® com atividade de doença moderada ou grave diminuiu de 73% (59,5% moderada e 13,5% grave) para 2,7% (apenas modera, 0% grave) na Semana 16. A proporção de pacientes com HIDS/MKD tratados com Ilaris® com atividade da doença ausente ou mínima aumentou de 0% a 91,9% (67,6% ausente e 24,3% mínima) na Semana 16.

Índice de atividade da doença autoinflamatória (AIDAI)
Melhora rápida e sustentada na pontuação AIDAI foi observada em pacientes com HIDS/MKD tratados com Ilaris®. As reduções na pontuação AIDAI mediana basal foram observadas na Semana 2 e continuaram até a Semana 16. A pontuação AIDAI mediana basal de 2,63 nos pacientes com HIDS/MKD tratados com Ilaris® foi reduzida para uma pontuação mediana de 0,40 (variação mediana de -1,55) na Semana 16.

Tempo de resolução da febre
Em pacientes com HIDS/MKD, o tempo mediano para a primeira resolução da febre foi de 2,0 dias para os pacientes que receberam Ilaris® 150 mg a cada 4 semanas em comparação com 3,5 dias para os pacientes que receberam placebo (p = 0,0006).

Questionário de qualidade de vida (SF-12)
Melhoras nas pontuações de PCS e MCS no SF-12 foram observadas em pacientes com HIDS/MKD após 16 semanas de tratamento com Ilaris®. A pontuação média de PCS melhorou de 30,57 no basal para 50,02 na Semana 16 e as pontuações médias de MCS melhoraram de 46.03 no basal para 50,06 no Dia 29, porém diminuíram para 48,08 na Semana 16.

Questionário de Saúde da Criança - Child Health Questionnaire - Parent Form 50 (CHQ-PF50)
Em pacientes com HIDS/MKD randomizados para Ilaris®, a pontuação aumentou de 23,6 no basal para 35,3 no final da Semana 16. A mediana do resumo do componente psicológico aumentou de 45,0 no basal para 46,8 no final da Semana 16.

Pacientes pediátricos
Dois pacientes, não randomizados, com HIDS/MKD, maiores de 28 dias e menores de 2 anos foram incluídos no estudo e receberam Ilaris®. Um paciente atingiu a resolução da exacerbação inicial no Dia 15 após receber uma dose única de Ilaris® 2mg/kg, porém descontinuou o tratamento após esta primeira dose devido a eventos adversos graves (pancitopenia e insuficiência hepática). Este paciente apresentou no início do estudo uma história de púrpura trombocitopênica imunológica e uma condição médica ativa de função hepática anormal.
O segundo paciente que recebeu uma dose inicial de Ilaris® 2mg/kg, uma dose adicional de 2mg/kg na semana 3 e teve um escalonamento de dose na semana 5 para receber 4mg/kg, administrada a cada 4 semanas no final da Parte II (semana 16) do estudo. A resolução do surto da doença foi alcançada na semana 5 e o paciente não experimentou nenhum novo surto até o final da Parte II. Este paciente também alcançou todos os desfechos secundários até o final da Parte II.

FMF
No grupo de FMF (n = 46), 61,3% dos pacientes tratados com Ilaris® 150 mg ou 2 mg/kg atingiram uma resposta completa *vs* 6,3% dos pacientes do grupo placebo (p < 0,0001). Para os desfechos secundários, PGA < 2 (doença "ausente" ou "mínima") foi alcançada por 64,5% dos pacientes tratados com Ilaris® 150 mg (ou 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) vs. 9.4% dos pacientes tratados com placebo no final da Parte II (p < 0,0001). A remissão sorológica medida por PCR ≤ 10 mg/L foi obtida em 67,7% dos pacientes tratados com Ilaris® 150 mg (ou 2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) vs. 6,3% dos pacientes tratados com placebo (p < 0,0001). O tratamento com Ilaris® normalizou as concentrações de SAA (definidos como ≤ 10 mg/L) para uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com Ilaris® (25,8%) em comparação com pacientes tratados com placebo (0%) (p = 0,0286).

Escalonamento de dose
O aumento da dose melhorou o controle dos surtos em pacientes com FMF. Com o escalonamento da dose para 300 mg a cada 4 semanas (ou 4 mg/kg) antes do Dia 29, a proporção de pacientes com FMF tratados com Ilaris® que obtiveram resolução da exacerbação inicial no Dia 29 e não apresentaram nenhum novo surto por 16 semanas, aumentou para 71,0 %.

Melhora na Avaliação Global da atividade da doença pelo médico (PGA) recuperação ao longo do tempo
A proporção de pacientes com FMF tratados com Ilaris® com atividade de doença moderada ou grave foi reduzida de 90,3% (54,8% moderada e 35,5% grave) para 3,2% (apenas moderada, 0% grave) na Semana 16. A proporção de pacientes com FMF tratados com Ilaris® com atividade da doença ausente ou mínima aumentou de 0% a 93,6% (74,2% ausente e 19,4% mínima) na Semana 16.

Índice de atividade da doença autoinflamatória (AIDAI)
Melhora rápida e sustentada na pontuação AIDAI foi observada em pacientes com FMF tratados com Ilaris®. As reduções na pontuação AIDAI mediana basal foram observadas na Semana 2 e continuaram até à Semana 16. A pontuação AIDAI mediana basal de 2,38 nos pacientes com FMF tratados com Ilaris® foi reduzida para uma pontuação mediana de 0,43 (variação mediana de -1,71) na Semana 16.

Tempo de resolução da febre
Em pacientes com FMF, o tempo mediano para a primeira resolução da febre foi de 2,0 dias para os pacientes que receberam Ilaris® 150 mg a cada 4 semanas em comparação com 3,5 dias para os pacientes que receberam placebo (p = 0,0589).

Questionário de qualidade de vida (SF-12)
Melhoras nas pontuações de PCS e MCS no SF-12 foram observadas em pacientes com FMF após 16 semanas de tratamento com Ilaris®. A pontuação mediana de PCS melhoraram de 38,74 no basal para 47,76 na Semana 16 e as pontuações medianas de MCS melhoraram de 40,27 no basal para 48,95 no dia 29, e 49,21 na Semana 16.

Questionário de Saúde da Criança - Child Health Questionnaire - Parent Form 50 (CHQ-PF50)
Em pacientes FMF randomizados para Ilaris®, a pontuação mediana do resumo do componente físico aumentou de 24,8 no basal para 43,1 no final da Semana 16. A mediana do resumo do componente psicológico também aumentou de 41,2 no basal para 45,7 no final da Semana 16.

Doença de Still
Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica [8,9,10,11]
A eficácia de Ilaris® para o tratamento de AIJS ativa foi avaliada em dois estudos pivotais de fase III (G2305 e G2301). Os pacientes incluídos tinham de 2 a < 20 anos de idade (idade média no basal: 8,5 anos) com um diagnóstico confirmado de AIJS pelo menos 2 meses antes da inclusão (duração média da doença no basal: 3,5 anos). Os pacientes apresentavam doença ativa, definida como ≥ 2 articulações com artrite ativa (número médio de articulações ativas no basal: 15,4), pico febril intermitente documentado (temperatura corporal > 38°C) por no mínimo 1 dia, dentro de 1 semana antes da administração do medicamento de estudo e PCR > 30 mg/L (faixa normal < 10 mg/L) (PCR médio no basal: 200,5 mg/L). Os pacientes puderam continuar com sua dose estável de metotrexato, corticosteroides e/ou AINEs sem alterações, com exceção da redução gradual da dose de corticosteroide de acordo com o desenho de estudo no Estudo G2301 (a seguir).

Estudo G2305
O estudo G2305 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de dose única, de 4 semanas, para avaliar a eficácia em curto prazo de Ilaris® em 84 pacientes randomizados para receber uma única dose subcutânea (s.c.) de 4 mg/kg de Ilaris® ou placebo (43 pacientes receberam Ilaris® e 41 pacientes receberam placebo). O objetivo primário deste estudo foi demonstrar a superioridade de Ilaris® versus placebo na proporção de pacientes que obtiveram uma melhora de pelo menos 30%, no critério de resposta pediátrica adaptado do *American College of Rheumatology* (ACR30), que incluía a resposta ACR30 associada à ausência de febre (temperatura ≤ 38°C nos 7 dias anteriores) no Dia 15. Além disso, foi avaliada "doença inativa" (definida como ausência de artrite ativa, ausência de febre, ausência de erupção cutânea, ausência de serosite, ausência de hepatomegalia ou linfadenopatia atribuível a AIJS, PCR normal e avaliação global do médico indicando ausência de atividade da doença).
As respostas ACR pediátricas são definidas como a melhora percentual (30%, 50%, 70%, 90% e 100%) em relação ao basal em 3 das 6 variáveis de evolução centrais, com agravamento de ≥ 30% em no máximo uma das demais variáveis. As variáveis de evolução centrais incluíram uma avaliação global do médico da atividade da doença, avaliação global do bem-estar do paciente ou dos pais, número de articulações com artrite ativa, número de articulações com limitação da amplitude de movimento, PCR e capacidade funcional (Questionário de Avaliação da Saúde na Infância - CHAQ).

Todos os desfechos primários e secundários foram cumpridos. A porcentagem de pacientes por resposta ACR pediátrica e doença inativa é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 Resposta ACR pediátrica e condição da doença nos Dias 15 e 29

	Dia 15		Dia 29	
	Ilaris® n = 43	**Placebo n = 41**	**Ilaris® 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%
Doença inativa	33%	0%	30%	0%

A diferença entre os tratamentos para todas as pontuações de ACR correspondeu a $p \leq 0,0001$ e não está disponível para doença inativa.

O tratamento com Ilaris® melhorou os componentes do conjunto ACR pediátrico central em comparação ao placebo nos Dias 15 e 29 (Tabela 2). Nenhum paciente tratado com Ilaris® apresentou febre no Dia 3 em comparação a 86,8% dos pacientes tratados com placebo ($p = 0,0098$).

Tabela 2 Valor mediano (alteração percentual mediana em relação ao basal) nos Dias 15 e 29 para os componentes ACR pediátricos centrais e dor

Componente ACR pediátrico	Basal		Dia 15		Dia 29	
	Ilaris® n = 43	**Placebo n = 41**	**Ilaris® n = 43**	**Placebo n = 25**	**Ilaris® n = 38***	**Placebo n = 7**
Articulações com artrite ativa	10	7	2 (-67%)	9 (0%)	1 (-86%)	4 (-32%)
Articulações com limitação da amplitude de movimento	8	6	2 (-73%)	8 (0%)	2 (-83%)	2 (-33%)
PCR (mg/L)	141	137	10 (-91%)	99 (5%)	12 (-91%)	81 (-13%)
Pontuação de incapacidade do CHAQ	1,63	1,50	0,63 (-68%)	1,63 (-11%)	0,19 (-85%)	1,5 (20%)
VAS de Avaliação global do médico da atividade da doença (mm)	67	66	20 (-69%)	56 (-5%)	11 (-83%)	28 (-38%)
VAS de avaliação global do bem-estar do pai/paciente (mm)	63	61	15 (-73%)	65 (1%)	7 (-91%)	60 (-17%)
VAS de pontuação de dor do paciente (mm)	73	67	8 (-87%)	66 (15%)	7 (-89%)	56 (-12%)

VAS – Escala analogica visual (0-100 mm)
Um valor negativo indica melhora em comparação ao basal.
*Apenas pacientes com valores no basal e nos Dias 15 e 29 são representados.

Estudo G2301
O estudo G2301 foi um estudo de descontinuação, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, sobre prevenção de crise por Ilaris® em pacientes com AIJS ativa. O estudo consistiu em duas partes principais, com dois desfechos primários independentes. Cento e setenta e sete (177) pacientes foram incluídos no estudo e receberam 4 mg/kg s.c. de Ilaris® a cada 4 semanas na Parte 1 e 4 mg/kg s.c. de Ilaris® ou placebo a cada 4 semanas na Parte II.

Redução gradual da dose de corticosteroide
A Parte I contou com um desenho aberto para avaliar se Ilaris® permitia a redução gradual efetiva de corticosteroides em pelo menos 25% dos pacientes em uso de um corticosteroide no momento da entrada no estudo. O desfecho primário da Parte I foi obtido. Dos 128 pacientes que estavam recebendo corticosteroides quando entraram no estudo, 57 (45%) reduziram a dose de corticosteroide com sucesso ($p < 0,0001$) e 42 (33%) descontinuaram seus corticosteroides. Dos 92 pacientes que tentaram a redução gradual de corticosteroides, 57 (62%) reduziram com sucesso sua dose de corticosteroide, 42 (46%) descontinuaram os corticosteroides, 24 (26%) pacientes ainda em uso de corticosteroides tiveram sua dose reduzida para ≤ 0,2 mg/kg/dia (equivalente a prednisona). Os pacientes que tiveram uma redução efetiva da sua dose de corticosteroide reduziram sua dose média de corticosteroide equivalente a

prednisona de 0,34 mg/kg/dia no basal para 0,05mg/kg/dia, representando uma redução média da dose de 90%. Entre os pacientes que tentaram uma redução da dose de corticosteroide e foram incluídos com uma dose equivalente a prednisona ≥ 0,5 mg/kg/dia (n = 28), 15 (54%) tiveram sua dose reduzida em pelo menos 0,3 mg/kg, resultando em uma dose equivalente a prednisona ≤ 0,5mg/kg/dia, incluindo 7 (25%) que descontinuaram os corticosteroides.

Tempo até a crise
A Parte II consistiu em um desenho de descontinuação para demonstrar que o tempo até a crise era mais longo com Ilaris® do que com placebo. O desfecho primário da Parte II foi obtido. A probabilidade de apresentar uma crise na Parte II foi estatisticamente menor para o grupo de tratamento com Ilaris® do que para o grupo de placebo. O tempo mediano até a crise correspondeu a 236 dias para o grupo de placebo e não pôde ser determinado para o grupo de Ilaris® em razão de menos de 50% dos pacientes tratados com Ilaris® apresentaram uma crise durante o período de observação (máximo de > 80 semanas). Isto correspondeu a uma redução estatisticamente significativa de 64% no risco relativo de ocorrência de um evento de crise para os pacientes do grupo de Ilaris® em comparação ao grupo de placebo (razão de risco de 0,36; IC 95%: 0,17 a 0,75; p = 0,0032).

Resposta ACR pediátrica adaptada e componentes centrais de ACR pediátrica
As melhoras das respostas ACR pediátricas e de cada componente ACR pediátrico central, verificadas no estudo G2305 (Tabela 1 e Tabela 2), foram semelhantes durante o tratamento aberto com Ilaris® na Parte I do G2301. Quase todos (139/141, 98,6%) os pacientes tratados com Ilaris® demonstraram ausência de febre no Dia 3. Em 46 dos 120 pacientes (38,3%) incluídos no estudo com baixa hemoglobina, os níveis tinham aumentado para valores dentro da faixa normal em sua última visita da Parte I.

Resultados relacionados à saúde e à qualidade de vida nos estudos G2305 e G2301
O tratamento com Ilaris® resultou em melhoras rápidas, mantidas, e clinicamente relevantes na qualidade de vida e no funcionamento diário dos pacientes.
No estudo G2305, foi observada uma melhora estatisticamente significativa da pontuação CHAQ em relação ao basal nos pacientes tratados com Ilaris® versus placebo (p = 0,0002), com uma diferença estimada das médias LS entre os grupos de tratamento de - 0,69, representando 3,6 vezes a diferença clinicamente importante mínima (MCID) de -0,19. Também foram observadas melhoras estatisticamente significativas com Ilaris® na pontuação de Saúde Física do CHQ-PF50 e na pontuação de Saúde Psicossocial do CHQ-PF50, com uma diferença estimada das médias LS entre os grupos de tratamento com Ilaris® e placebo de 12,1 (p = 0,0012) e 7,3 (p = 0,0017), respectivamente.
Melhoras da pontuação CHAQ e em cada pontuação de Saúde do CHQ-PF50 semelhantes às verificadas no estudo G2305 foram observadas durante o tratamento aberto com Ilaris® na Parte I do estudo G2301. A melhora mediana da pontuação CHAQ do baseline até o final da Parte I correspondeu a - 0,88 (- 79%), 21,8 (+ 74%) para a pontuação de Saúde Física do CHQ-PF50 e 8,2 (+ 22%) para a pontuação de Saúde Psicossocial do CHQ-PF50.

Dados sobre o tratamento inicial de 12 semanas de estudos combinados
Os dados das primeiras 12 semanas de tratamento com Ilaris® nos estudos G2305, G2301 e estudos de extensão foram combinados para avaliar a manutenção da eficácia. O período de 12 semanas foi escolhido para minimizar qualquer efeito da redução de corticosteroides e para excluir a parte II de descontinuação do estudo G2301. Estes dados mostraram melhoras das respostas ACR pediátricas e em cada componente ACR pediátrico central semelhante às observadas nos estudos individuais (Tabela 3). Os dados de eficácia foram coerentes entre subgrupos de idade (2 a < 20 anos), gênero, duração da doença, nível basal de corticosteroide e exposição prévia a outras terapias, incluindo anticorpos monoclonais anti-IL-1ra ou anti-IL-6r.

Tabela 3 Resposta ACR pediátrica adaptada e valor mediano (alteração percentual mediana em relação ao basal) dos componentes ACR pediátricos centrais após 12 semanas de terapia com Ilaris® (dados combinados)

Critérios ACR pediátricos adaptados Ilaris® (n = 178)		Componentes ACR pediátricos centrais	Basal Ilaris® (n = 178)	12 semanas Ilaris® (n = 134)*
ACR30	70%	Articulações com artrite ativa	10	0 (-100%)
ACR50	69%	Articulações com limitação da amplitude de movimento	9	1 (-86%)
ACR70	61%	Proteína C Reativa (mg/L)	158	10 (-94%)
ACR90	49%	Pontuação de incapacidade do CHAQ	1,75	0,25 (-85%)
ACR100	30%	VAS de Avaliação global do médico da atividade da	70	3 (-96%)

		doença (mm)		
Doença inativa	28%	VAS de avaliação global do pai/paciente do bem-estar geral (mm)	63	5 (-92%)

VAS – Escala analógica visual (0-100 mm)
Um valor negativo indica melhora em comparação ao baseline.
*Apenas pacientes com valores no baseline e após 12 semanas são representados.

Dados de longo prazo
Cento e quarenta e sete (147) pacientes entraram em um estudo de extensão de longo prazo e receberam 4 mg/kg de Ilaris® em caráter aberto a cada 4 semanas. Pacientes que apresentassem respostas robustas e não necessitassem de um corticosteroide concomitante poderiam reduzir sua dose de Ilaris® para 2 mg/kg a cada 4 semanas.
No momento dos resultados interinos, 26 pacientes tinham recebido pelo menos três doses consecutivas de 2 mg/kg (mediana de 9 doses) por um período mediano de 224 dias de exposição à dose reduzida. Todos os 26 pacientes apresentaram uma resposta ACR100 pediátrica durante todo o período em que a dose reduzida foi administrada.
Os resultados interinos com um acompanhamento mediano de 49 semanas mostraram que, entre os 40 pacientes (27%) que iniciaram o estudo como não responsivos (< ACR30 Pediátrica), 58% (23/40) conseguiram recuperar e manter no mínimo uma resposta ACR30 Pediátrica. Os outros 107 pacientes (73%) foram incluídos no estudo como responsivos (≥ ACR30 Pediátrica); destes, 94% (101/107) mantiveram seu estado de resposta e 6% (6/107) tinham perdido resposta (< ACR30 Pediátrica) no momento da análise interina. Setenta e seis (52%) dos 147 pacientes que entraram no estudo apresentavam doença inativa no momento da análise interina. Além disso, 43% (17/40) dos pacientes que não tinham conseguido reduzir sua dose de corticosteroide no estudo G2301 tiveram sucesso neste estudo, incluindo 10/40 (25%) pacientes que conseguiram descontinuar seus corticosteroides.

AIJS em adultos jovens e DSA
A indicação de Ilaris® no tratamento de DSA baseou-se na extrapolação dos dados obtidos de estudos clínicos de Ilaris® em pacientes pediátricos com AIJS para os adultos; nenhum dado de um estudo clínico de Ilaris® em pacientes com DSA está disponível. A eficácia de Ilaris® em subgrupo de pacientes AIJS adultos jovens entre 16 a 20 anos de idade, foi consistente com a eficácia observada em pacientes com menos de 16 anos de idade. Eficácia semelhante no perfil dos pacientes com DSA é esperada, baseando-se no relatório da literatura.

Imunogenicidade
Reações anafiláticas não foram observadas em pacientes tratados com Ilaris®.
Os anticorpos contra Ilaris® foram observados em aproximadamente 1,5% e 3% dos pacientes tratados com Ilaris® para CAPS e AIJS, respectivamente. Muitos dos estudos clínicos de AIJS empregaram uma maior sensibilidade no ensaio de detecção de anticorpos. Nenhum anticorpo neutralizante foi detectado. Nenhuma correlação aparente de anticorpos desenvolvidos para resposta clínica ou eventos adversos foram observados. [4,12,13,14]
Não foram observados anticorpos contra Ilaris® em pacientes com TRAPS, HIDS/MKD e FMF tratados com doses de 150 mg e 300 mg por mais de 16 semanas de tratamento[19].

Referências bibliográficas

1. Clinical Overview in Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome), Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease). 14 Nov 08; Mod. 2; Vol. 2.5.
2. Summary of Clinical Efficacy in Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome), Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease). 10 Nov 08. Mod. 2; Vol. 2.7.3.
3. Summary of Clinical Safety in Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome), Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease). 13 Nov 08. Mod. 2; Vol. 2.7.4.
4. Clinical overview for efficacy, safety, clinical pharmacology, and benefit/Risk assessment for CAPS.
5. CSR D2306.
6. CSR D2308.
7. Expert Statement – Ilaris (canakinumab). Rationale for changes to sections 4 and 12 Novartis Core Data Sheet (CDS) - Recommendations on dose escalation for patients with an incomplete response. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 22 Mar 2010.
8. 2.5 Clinical overview in SJIA.
9. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.
10. CACZ885G2301 Clinical Study Report.
11. CACZ885G2301E1 Interim Clinical Study Report.
12. 2.5 Clinical Overview in gouty arthritis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. Dec 10.

13. 2.7.4 Summary of Clinical Safety in gouty arthritis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. Dec 10.
14. 2.7.4 Summary of Clinical Safety in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.
15. 2.5 Clinical Overview in Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. Novartis. May-2015.
16. 2.5 Clinical overview in Familial Mediterranean Fever (FMF), Hyperimmunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency (HIDS/MKD) and Tumor Necrosis Factor receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS). Novartis. 9-Mar-2016.
17. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Familial Mediterranean Fever (FMF), Hyperimmunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency (HIDS/MKD) and Tumor Necrosis Factor receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS). Novartis. Mar-2016.
18. CACZ885N2301 Full Clinical Study Report. A randomized, double-blind, placebo controlled study of canakinumab in patients with Hereditary Periodic Fevers (TRAPS, HIDS, or crFMF), with subsequent randomized withdrawal/dosing frequency reduction and open-label long term treatment epochs. Novartis. Mar-2016.
19. 2.7.4 Summary of Clinical Safety in Familial Mediterranean Fever (FMF), Hyperimmunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency (HIDS/MKD) and Tumor Necrosis Factor receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS). Novartis. Mar-2016.
20. 2.5 Clinical Overview. In active Still's disease including Adult-Onset Still's Disease (AOSD) and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA). Novartis. Switzerland. 03-Mar-2017.
21. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. In active Still's disease including Adult-Onset Still's Disease (AOSD) and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA). Novartis. 03-Mar-2017.
22. 2.7.4 Summary of Clinical Safety. In active Still's disease including Adult-Onset Still's Disease (AOSD) and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA). Novartis. 03-Mar-2017.
23. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Section Pregnancy, lactation and females and males of reproductive potential. Novartis. 26-Jul-2018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico

Inibidores de interleucinas; código ATC: L04AC08.

Mecanismo de ação

O canaquinumabe é um anticorpo monoclonal humano anti-interleucina–1 beta (IL–1 beta) humana do isótipo IgG1/kappa. O canaquinumabe se liga com alta afinidade à IL-1 beta humana, neutralizando sua atividade biológica pelo bloqueio de sua interação com os receptores IL-1 beta, desta forma, impedindo a ativação genética induzida pela IL-1 beta e a produção de mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 ou a ciclo-oxigenase-2. O canaquinumabe, portanto, pode ser utilizado para o tratamento de doenças e patologias caracterizadas pela produção excessiva, local ou sistêmica de IL-1 beta.

Farmacodinâmica

A produção excessiva de IL-1 beta em doenças inflamatórias pode provocar inflamação local ou sistêmica, produção aumentada dos marcadores inflamatórios proteína–C reativa (PCR) ou proteína amiloide sérica A (SAA) e febre.

- CAPS

Pacientes com CAPS, cuja produção excessiva de IL-1 beta não é controlada, que apresentam febre, fadiga, erupção cutânea, artrite, leucocitose intensa, alta contagem de plaquetas e elevação das proteínas de fase aguda, mostram uma rápida resposta à terapia com canaquinumabe. Após o tratamento com canaquinumabe, os níveis de PCR e SAA, leucocitose e alta contagem de plaquetas retornaram rapidamente ao normal.

- Doença de Still (DSA e AIJS)

Doença de Still do Adulto e Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica são doenças autoinflamatórias graves, desencadeada por imunidade inata através de citocinas pró-inflamatória, sendo a interleucina 1 beta (IL-1 beta) a citocina chave. As características comuns de DSA e AIJS incluem febre, rash, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, poliserosite e artrite. O tratamento com canaquinumabe resultou em rápida e sustentada melhora de ambas as características articular e sistêmica da AIJS, com redução significante do número de articulações inflamadas, resolução rápida da febre e redução dos reagentes da fase aguda na maioria dos pacientes (vide "Resultados de eficácia").

Farmacocinética

- Absorção

O pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) do canaquinumabe ocorreu em aproximadamente 7 dias após a administração de uma dose única subcutânea de 150 mg em pacientes adultos com CAPS. A meia-vida terminal foi de 26 dias. Baseado na análise farmacocinética populacional na população de CAPS incluindo crianças a partir de 2 anos de idade, a biodisponibilidade absoluta da administração subcutânea de canaquinumabe foi estimada como sendo 66%. Os

parâmetros de exposição (como AUC e $C_{máx}$) aumentaram proporcionalmente à dose, na faixa de dose de 0,30 a 10,0 mg/kg administrada por infusão intravenosa ou de 150 a 600 mg na forma de injeção subcutânea.

- Distribuição
O canaquinumabe se liga ao IL-1 beta plasmático. O volume de distribuição (Vss) do canaquinumabe variou de acordo com o peso corpóreo. Foi estimado ser de 6,2 litros em um paciente com CAPS com peso corpóreo de 70 kg, 5,0 litros em pacientes com Síndromes Febris Periódicas (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) com peso corporal de 55 kg, e 3,2 litros em um paciente com AIJS com peso corpóreo de 33 kg. A taxa de acumulação esperada era de 1,3 vezes e 1,6 vezes após 6 meses da administração subcutânea de 150 mg de canaquinumabe a cada 8 semanas e 4 mg/kg, a cada 4 semanas, respectivamente (vide "Posologia e modo de usar").

- Eliminação
O clearance (depuração) de canaquinumabe variou de acordo com o peso corpóreo. Foram estimados como sendo 0,17 L/dia em pacientes com CAPS com peso corpóreo de 70 kg, 0,14 L/dia em pacientes com Síndromes Febris Periódicas (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) com peso corporal de 55 kg, e 0,11 L/dia em pacientes AIJS com peso corpóreo de 33 kg, respectivamente.
Levando-se em conta as diferenças de peso corpóreo, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nas propriedades farmacocinéticas do canaquinumabe entre os pacientes com CAPS TRAPS, HIDS/MKD, FMF, e AIJS.
Após a administração subcutânea por 6 meses de 150 mg de canaquinumabe a cada 8 semanas e 4 mg/kg a cada 4 semanas, a taxa de acúmulo esperada foi de 1,3 e 1,6 vezes (vide "Posologia e modo de usar"), para pacientes com CAPS e AIJS. Os parâmetros de exposição (como AUC e $C_{máx}$) aumentaram proporcionalmente à dose, na faixa de dose de 0,30 a 10,0 mg/kg administrada por infusão intravenosa ou de 150 a 300 mg na forma de injeção subcutânea. Não houve indício de clearance (depuração) acelerado ou alteração tempo-dependente das propriedades farmacocinéticas de canaquinumabe após repetidas administrações. Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas ao sexo ou à idade após a correção pelo peso corpóreo.

Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)
O pico das concentrações plasmáticas de canaquinumabe ocorreu entre 2 e 7 dias após a administração subcutânea única de canaquinumabe 150 mg ou 2 mg/kg em pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 4 anos de idade. A meia-vida terminal variou de 22,9 a 25,7 dias, semelhante às propriedades farmacocinéticas observadas em adultos. Com base na análise da modelagem farmacocinética populacional no CAPS, a farmacocinética do canaquinumabe em crianças a partir de 2 a < 4 anos de idade foram similares aos pacientes de 4 anos de idade ou mais. Adicionalmente, a análise farmacocinética da canaquinumabe em 6 pacientes pediátricos com CAPS abaixo de 2 anos se mostrou similar à farmacocinética em pacientes com 2 anos ou mais.

Propriedades farmacocinéticas semelhantes em pacientes pediátricos com CAPS, Síndromes Febris Periódicas (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) e AIJS.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF
Nas Síndromes Febris Periódicas (TRAPS, HIDS/MKD, FMF), as concentrações mínimas de parâmetros de exposição foram comparáveis entre os grupos etários de 2 a < 20 anos após a administração subcutânea de canaquinumabe 2 mg/kg a cada 4 semanas.

AIJS em adultos jovens e DSA
Com base na análise modelo de farmacocinética da população, a farmacocinética do canaquinumabe em pacientes com AIJS adultos jovens com idade entre 16 e 20 anos era semelhante à dos pacientes com menos de 16 anos de idade. As exposições no estado estacionário de canaquinumabe previstas a um nível de dose de 4 mg / kg (máximo de 300 mg) em pacientes com idade superior a 20 anos foram comparadas às dos pacientes com AIJS com menos de 20 anos de idade.
Em AIJS, os parâmetros de exposição (como AUC e C_{max}) foram comparáveis nos grupos com idade de 2 a < 20 anos seguido de administração subcutânea de canaquinumabe de 4 mg/kg a cada 4 semanas.

Pacientes geriátricos (65 anos ou acima)
Nenhuma alteração dos parâmetros farmacocinéticos, baseados no clearance (depuração) ou volume de distribuição, foi observada entre pacientes idosos e adultos com menos de 65 anos de idade.

Dados de segurança pré-clínicos
Os dados pré-clínicos não demonstraram um risco especial para humanos, baseados em estudos de reatividade-cruzada, repetição de dose, imunotoxicidade, toxicidade reprodutiva e juvenil realizados com canaquinumabe ou com um anticorpo murino anti-IL-1 beta murina.

Tendo em vista que canaquinumabe liga-se a IL-1 beta de macacos saguis (*C. jacchus*) e IL-1 beta humana com uma afinidade semelhante, a segurança de canaquinumabe foi estudada em macacos saguis. Não foram observadas reações adversas em macacos saguis após a administração de canaquinumabe 2 vezes por semana, por até 26 semanas. As concentrações plasmáticas, que são bem toleradas em animais, são em excesso de no mínimo 42 vezes (C_{max}) e 78 vezes (C_{avg}) a concentração plasmática de pacientes pediátricos com CAPS, tratados com doses clínicas de canaquinumabe de até 8 mg/kg subcutaneamente a cada 8 semanas. As concentrações plasmáticas que são bem toleradas em animais excederam, pelo menos, 62 vezes (C_{max}) e 104 vezes (C_{avg}), as concentrações plasmáticas em pacientes pediátricos com AIJS tratados com até 4 mg/kg s.c. por 4 semanas com canaquinumabe. Adicionalmente, anticorpos contra canaquinumabe não foram detectados nesses estudos. Não foi demonstrada reatividade-cruzada de tecido não específico quando da aplicação de canaquinumabe em tecidos humanos normais.
Estudos de carcinogenicidade formais não foram conduzidos com canaquinumabe.
Para informação sobre toxicidade reprodutiva (vide "Advertências e Precauções em grávidas, lactantes, mulheres e homens com potencial reprodutivo").
Não foram observadas reações adversas de um anticorpo murino anti-IL-1 beta murina em estudojuvenis em camundongos. A alta dose utilizada nesse estudo foi mais alta que a dose máxima efetiva em termos de supressão e atividade da IL-1 beta.
Um estudo de imunotoxicologia em camundongos com anticorpo murino anti-IL-1 beta murina mostrou que a neutralização da IL-1 beta não possui efeito sobre os parâmetros imunes e não causou redução da função imune em camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade confirmada à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (vide "Advertências e precauções" e "Reações adversas").
Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções
Ilaris® está associado ao aumento na incidência de infecções graves. Os médicos devem ter cautela quando da administração de Ilaris® a pacientes com infecções, histórico de infecções recorrentes ou condições subjacentes que podem predispô-los a infecções.
Em pacientes com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e Doença de Still (AIJS e DSA), o tratamento com Ilaris® não deve ser iniciado ou continuado em pacientes com infecção ativa que necessitem de intervenção médica.
Casos isolados de infecções incomuns ou oportunistas (incluindo aspergilose, infecções por micobactérias atípicas, herpes zoster) foram reportados durante o tratamento com Ilaris®. Uma relação causal entre Ilaris® e estes eventos não pode ser excluída.
O uso concomitante de Ilaris® com inibidores de fator de necrose tumoral (TNF) não é recomendado, pois isso pode aumentar o risco de infecções graves (vide "Interações medicamentosas").
Em aproximadamente 12% dos pacientes com CAPS submetidos ao teste cutâneo PPD nos ensaios clínicos, o teste de acompanhamento resultou em um teste positivo durante o tratamento com Ilaris® sem evidência clínica de uma infecção latente ou ativa por tuberculose.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento. No entanto, não se sabe se o uso de inibidores IL-1, tais como o Ilaris®, aumentam o risco de reativação da tuberculose. Antes do início da terapia, todos os pacientes devem ser avaliados para ambas as infecções ativa e latente por tuberculose. Particularmente em pacientes adultos esta avaliação deve incluir um histórico médico detalhado. Exames de rastreabilidade adequados, por exemplo, teste cutâneo tuberculínico, exame de liberação gama interferon (IGRA) e radiografia de tórax devem ser realizados em todos os pacientes (recomendações locais podem ser aplicadas). Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para os sinais e sintomas da tuberculose durante e após o tratamento com Ilaris®. Todos os pacientes devem ser instruídos a procurar assistência médica se sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose (por exemplo, tosse persistente, perda de peso e temperatura subfebril) aparecerem durante o tratamento com Ilaris®. No caso da conversão de um teste de PPD negativo em positivo, especialmente em pacientes de alto risco, meios alternativos de detecção para uma infecção por tuberculose devem ser considerados.

Neoplasias malignas
Neoplasias malignas foram relatadas em pacientes tratados com Ilaris®. O risco de se desenvolver neoplasias malignas com a terapia com anti-interleucina (IL-1) é desconhecido.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade pela terapia com Ilaris® foram relatadas. A maioria destes eventos foi de gravidade leve. Durante o desenvolvimento clínico de Ilaris®, em aproximadamente 2.500 pacientes, reações anafilactoides ou anafiláticas não foram relatadas, atribuíveis ao tratamento com canaquinumabe. Entretanto, não se pode excluir o risco de reações graves de hipersensibilidade, as quais não são incomuns para proteínas injetáveis (vide "Contraindicações" e "Reações adversas").

Vacinas
Vacinas vivas não devem ser utilizadas concomitantemente com Ilaris® (vide "Interações medicamentosas" e "Advertências e Precauções em grávidas, lactantes, mulheres e homens com potencial reprodutivo").
Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Neutropenia e Leucopenia
Neutropenia e leucopenia foram observadas com medicamentos que inibem a IL-1, incluindo Ilaris®. O tratamento com Ilaris® não deve ser iniciado em pacientes com neutropenia ou leucopenia. Recomenda-se que a contagem de leucócitos (WBC), incluindo a contagem de neutrófilos seja avaliada antes de iniciar o tratamento e, novamente, após 1 a 2 meses. Para terapias crônicas ou repetidas, também é recomendado avaliar a contagem de WBC periodicamente durante o tratamento. Se um paciente desenvolver neutropenia ou leucopenia, a contagem de leucócitos deve ser cuidadosamente monitorada e a descontinuação do tratamento deve ser considerada (vide "Reações adversas").

Função hepática
Casos de elevações transitórias e assintomáticas das transaminases séricas ou bilirrubina foram relatadas em ensaios clínicos (vide "Reações adversas").

Síndrome de Ativação Macrofágica (em pacientes com Doença de Still)
A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é um distúrbio conhecido, com risco à vida, e que pode se desenvolver em pacientes com doenças reumáticas, especialmente na Doença de Still (AIJS e DSA), devendo ser tratada agressivamente. Os médicos devem atentar para os sintomas de infecção ou piora da doença de Still (AIJS e DSA), pois estes são sinais conhecidos da SAM. Com base nas experiências clínicas, Ilaris® não parece aumentar a incidência de SAM em pacientes com AIJS, porém não é possível fazer uma conclusão definitiva.
Se ocorrer, ou se suspeitar de SAM, a avaliação e o tratamento devem ser iniciados o mais cedo possível.

Grávidas, lactantes, mulheres e homens com potencial reprodutivo
- Gravidez
Resumo do Risco:
Dados literários e de pós-comercialização sobre o uso de canaquinumabe em mulheres grávidas são limitados. Estudos em animais indicam não haver efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (vide "Advertência e Precauções – Dados em Animais"). O risco fetal/materno é desconhecido. Tendo em vista que estudos reprodutivos com animais não são sempre preditivos da resposta humana, o canaquinumabe somente deve ser administrado às mulheres grávidas se claramente necessário.

Mulheres que estejam grávidas ou que desejam engravidar, devem apenas serem tratadas com Ilaris® após uma avaliação de risco-benefício.

As mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar medidas contraceptivas efetivas durante o tratamento com Ilaris® e até 3 meses após a última dose.

Este medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

-Considerações clínicas
Anticorpos monoclonais como o canaquinumabe atravessam ativamente a placenta e são detectáveis no feto, predominantemente no segundo e terceiro trimestres da gravidez. Com base em dados humanos limitados, os níveis de canaquinumabe foram detectados no sangue do cordão umbilical e neonatal. O impacto clínico deste fato é desconhecido. No entanto, a administração de vacinas vivas em recém-nascidos expostos ao canaquinumabe no útero não é recomendada por durante 16 semanas após a última dose de Ilaris® na mãe antes do parto.

- Dados em Animais
Em um estudo de desenvolvimento embrionário-fetal em saguis, o canaquinumabe não apresentou toxicidade materna, toxicidade embrionária ou teratogenicidade quando administrado durante a organogênese. Além disso, o

canaquinumabe não provocou efeitos adversos no crescimento fetal ou neonatal quando administrado ao final da gestação.
Não foram observados efeitos indesejáveis de um anticorpo murino anti-IL-1 beta murino num conjunto completo de estudos reprodutivos em camundongos. Além disso, nenhum efeito sobre o trabalho de parto e parto foi observado. A dose elevada utilizada nestes estudos foi superior à dose máxima eficaz em termos de supressão e atividade da IL-1 beta.

- Lactação
Resumo do Risco:
Não se sabe se o canaquinumabe étransferido pelo leite materno. Não existem dados sobre os efeitos de Ilaris® em crianças sob amamentação ou efeitos de Ilaris® na produção de leite. Estudos em animais mostraram que o anticorpo murino anti-IL-1 beta murina, em camundongos que estão sendo amamentadas, não foram observadas reações adversas sobre os seus desenvolvimentos.
Amamentação não é recomendada durante o tratamento com Ilaris®.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

- Mulheres e homens com potencial reprodutivo
Existe uma quantidade limitada de dados sobre o uso de canaquinumabe em mulheres com potencial reprodutivo.

- Infertilidade
Estudos formais dos potenciais efeitos de Ilaris® sobre a fertilidade humana não foram conduzidos. O canaquinumabe não teve efeito nos parâmetros de fertilidade de macacos saguis machos (*C. jacchus*). Um anticorpo murino anti-IL-1 beta murina não teve efeitos indesejáveis sobre a fertilidade de camundongos machos e fêmeas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre Ilaris® e outros medicamentos não foram investigadas em estudos formais.
A expressão de enzimas hepáticas da CYP450 pode ser suprimida pelas citocinas que estimulam a inflamação crônica, tais como a IL-1 beta. Assim, a expressão da CYP450 pode ser normalizada quando a terapia com um potente inibidor de citocinas, tal como o canaquinumabe, é introduzida. Isto é clinicamente relevante para os substratos da CYP450 com um índice terapêutico estreito, onde a dose é ajustada individualmente. Ao se iniciar canaquinumabe em pacientes tratados com esse tipo de medicamento, o acompanhamento terapêutico dos efeitos ou da concentração da substância ativa deve ser realizado e as doses individuais do medicamento ajustadas conforme necessário.
Uma incidência aumentada de infecções graves foi associada com a administração de outro bloqueador de IL-1 em combinação com inibidores de TNF. O uso de Ilaris® com inibidores de TNF não é recomendado, pois pode aumentar o risco de infecções graves.
Não há dados disponíveis sobre os efeitos das vacinas vivas ou da transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes em terapia com Ilaris®. Portanto, vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Ilaris®. Recomenda-se, se possível, que os pacientes pediátricos e adultos completem todas as imunizações de acordo com os guias atuais de imunização antes do início do tratamento com Ilaris® (vide “Advertências e Precauções em grávidas, lactantes, mulheres e homens com potencial reprodutivo”).
Os resultados de um estudo em indivíduos adultos sadios demonstraram que uma dose única de Ilaris® 300 mg não afetou a indução e persistência de respostas de anticorpos após vacinação contra influenza e vacinas meningocócicas baseadas em proteínas glicosiladas.
Os resultados de um estudo de 56 semanas, aberto, de pacientes com CAPS com 4 anos ou menos demonstraram que todos os pacientes que receberam vacinação convencional infantil com agente inativado desenvolveram níveis protetores de anticorpos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ilaris® 150 mg/mL solução injetável
Manter o frasco-ampola de Ilaris® sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). **NÃO congelar**. Armazenar na embalagem original, a fim de proteger da luz.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto do produto: A solução injetável é incolor a levemente amarela acastanhada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Método de administração
Injeção subcutânea.
Após um treinamento adequado de técnica de injeção, caso o médico determine que seja apropriado, os próprios pacientes ou cuidadores poderão aplicar Ilaris®, com acompanhamento médico, conforme necessário (vide "Instruções de uso e manuseio"). O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento de CAPS, Doença de Still (AIJS e DSA), TRAPS, HIDS/MKD ou FMF.

Instruções de uso e manuseio
Solução injetável:
Ilaris® 150 mg/1mL solução injetável é fornecido em frasco-ampola de uso único para uso individual. Qualquer produto ou resíduos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.
Deixar o frasco-ampola em temperatura ambiente. A solução deve ser praticamente livre de partículas visíveis e de límpida a opalescente. A solução deve ser incolor ou pode ter uma tonalidade ligeiramente amarela acastanhada. Não use se partículas estão presentes na solução.
Retire cuidadosamente o volume necessário dependendo da dose a ser administrada usando uma agulha de tamanho apropriado e uma seringa 1 mL para administração por via subcutânea utilizando uma agulha de 27 G x 0,5 ". Uma vez que o frasco é aberto, utilizar imediatamente a solução.
Deve ser evitada a injeção em tecido lesionado, pois isso pode resultar em exposição insuficiente para Ilaris®.

Precauções especiais para descarte
Pacientes ou outros cuidadores devem ser instruídos sobre o procedimento apropriado para descarte dos frascos, seringas e agulhas de acordo com as regulamentações locais.

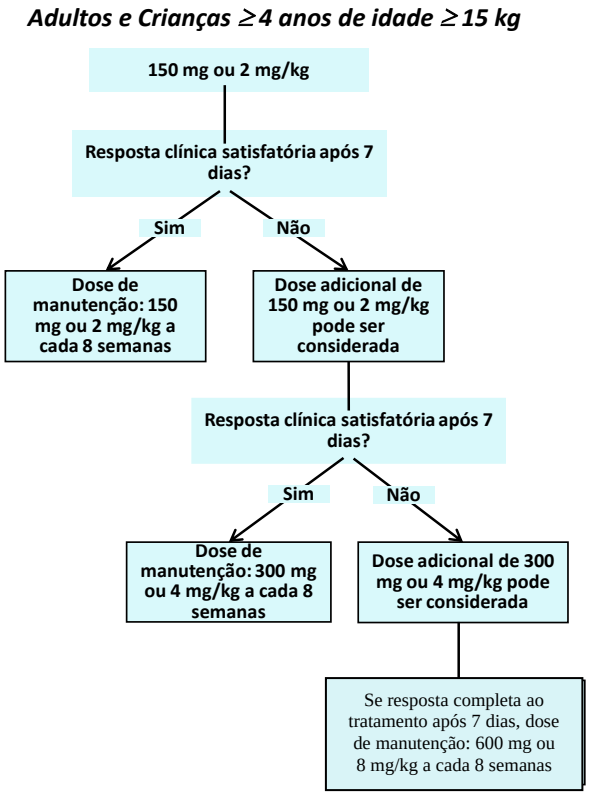
Posologia
- CAPS
A dose recomendada inicial de Ilaris® para pacientes com CAPS é:
Adultos e crianças de 4 anos de idade ou mais:

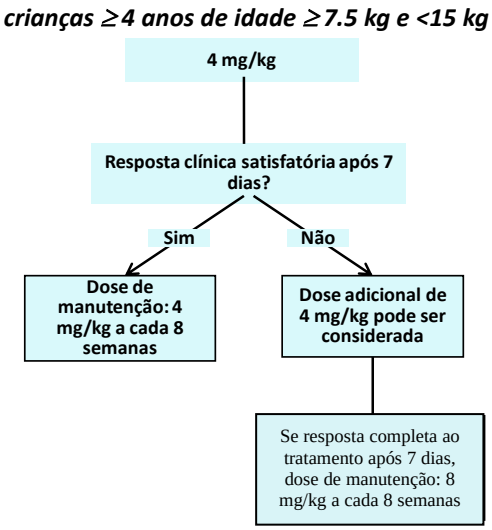
- 150 mg para pacientes com peso corporal > 40 kg;
- 2 mg/kg com peso corporal ≥ 15 kg e ≤ 40 kg;
- 4 mg/kg com peso corporal ≥ 7,5 kg e < 15 kg.

Crianças a partir de 2 a < 4 anos de idade:

- 4 mg/kg para pacientes com peso corporal ≥ 7,5 kg

Ilaris® é administrado em dose única a cada 8 semanas, por injeção subcutânea.
Para pacientes com uma dose inicial de 150 mg ou 2 mg/kg, se uma resposta clínica satisfatória (resolução da erupção cutânea e outros sintomas de inflamação generalizada) não for atingida em 7 dias após o início do tratamento, uma segunda dose de Ilaris® de 150 mg ou 2 mg/kg pode ser considerada. Se uma resposta completa ao tratamento for alcançada subsequencialmente, o regime de intensificação da dose de 300 mg ou 4 mg/kg a cada 8 semanas pode ser mantido. Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada em 7 dias após esta segunda dose, uma terceira dose de Ilaris® de 300 mg ou 4 mg/kg pode ser considerada. Se uma resposta completa ao tratamento for subsequentemente alcançada, o esquema de dose intensificado de 600 mg ou 8 mg/kg a cada 8 semanas deve ser mantido.
Para pacientes com a dose inicial de 4 mg/kg, se a resposta clínica satisfatória não for alcançada em 7 dias após o início do tratamento, uma segunda dose de 4 mg/kg pode ser considerada. Se uma resposta completa ao tratamento for alcançada, o esquema de dose intensificado de 8 mg/kg a cada 8 semanas deve ser mantido.
A experiência clínica com intervalos de doses menores que 4 semanas ou com doses acima de 600 mg ou 8 mg/kg é limitada.





- TRAPS
A dose inicial recomendada de Ilaris® para pacientes com TRAPS é
Adultos e crianças ≥ 2 anos de idade:

- 150 mg para pacientes com peso corporal > 40 kg
- 2 mg/kg com peso corporal ≤ 40 kg

É administrado de quatro em quatro semanas, como dose única, por injeção subcutânea.
Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada 7 dias após a primeira dose, uma segunda dose de Ilaris® a 150 mg ou 2 mg/kg pode ser administrada. Se uma resposta completa ao tratamento é subsequentemente alcançada, o regime de intensificação da dose de 300 mg ou 4 mg/kg a cada 4 semanas deve ser mantido.

- HIDS/MKD
A dose inicial recomendada de Ilaris® para pacientes com HIDS/MKD é
Adultos e crianças ≥ 2 anos de idade:

- 150 mg para pacientes com peso corporal > 40 kg
- 2 mg/kg com peso corporal ≤ 40 kg

É administrado de quatro em quatro semanas, como dose única, por injeção subcutânea.
Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada 7 dias após a primeira dose, uma segunda dose de Ilaris® a 150 mg ou 2 mg/kg pode ser administrada. Se uma resposta completa ao tratamento é subsequentemente alcançada, o regime de intensificação da dose de 300 mg ou 4 mg/kg a cada 4 semanas deve ser mantido.

- FMF
A dose inicial recomendada de Ilaris® para pacientes com FMF é
Adultos e crianças ≥ 2 anos de idade:

- 150 mg para pacientes com peso corporal > 40 kg
- 2 mg/kg com peso corporal ≤ 40 kg

É administrado de quatro em quatro semanas, como dose única, por injeção subcutânea.

Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada 7 dias após a primeira dose, uma segunda dose de Ilaris® a 150 mg ou 2 mg/kg pode ser administrada. Se uma resposta completa ao tratamento é subsequentemente alcançada, o regime de intensificação da dose de 300 mg ou 4 mg/kg a cada 4 semanas deve ser mantido.

- Doença de Still (AIJS e DSA)
A dose recomendada de Ilaris® para pacientes com doença de Still (AIJS e DSA) com peso copóreo ≥ 7,5 kg é 4 mg/kg (até o máximo de 300 mg) administrado a cada quatro semanas através de injeção subcutânea.
O tratamento com Ilaris® em pacientes sem melhora clínica deve ser reconsiderado pelo médico.

Populações especiais
- Insuficiência renal
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Indivíduos com comprometimento renal grave não foram avaliados nos estudos da AIJS. Como o canaquinumabe é uma imunoglobulina IgG humana com tamanho molecular grande (~150 kDa) espera-se que poucos anticorpos sejam excretados pela urina e não se acredita que a insuficiência renal impacte em sua farmacocinética. Em indivíduos com CAPS, o impacto da função renal comprometida no clearance (depuração) do canaquinumabe não foi clinicamente relevante.

- Insuficiência hepática
Ilaris® não foi especificamente estudado em pacientes com insuficiência hepática. Uma vez que Ilaris® é uma imunoglobulina IgG humana, não se espera que insuficiência hepática impacte em sua farmacocinética.

- Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)
Ilaris® não é recomendado para crianças com CAPS, AIJS, TRAPS, HIDS/MKD, e FMF abaixo de 2 anos, devido à falta de dados clínicos.
Dados limitados em pacientes com CAPS e HIDS/MKD abaixo de 2 anos estão disponíveis. (Veja seção 2. Resultados de Eficácia, Pacientes pediátricos).

- Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou acima)
Não é necessário ajuste de dose em pacientes geriátricos.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo de perfil de segurança
Aproximadamente 2.600 pessoas, incluindo 480 crianças (2 a 17 anos de idade), foram tratadas com Ilaris® em estudos intervencionais, em pacientes com CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF e AIJS ou outras doenças mediadas pela IL-1 e voluntários sadios. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram infecções (por exemplo, nasofaringites e infecções do trato respiratório superior). A maioria dos eventos foi leve a moderado, embora infecções graves tenham sido relatadas. Não se observou impacto sobre o tipo ou frequência de reações adversas nos tratamentos prolongados. Reações de hipersensibilidade foram relatadas em pacientes tratados com Ilaris® (vide "Contraindicações" e "Advertências e precauções").
Infecções oportunistas foram relatadas em pacientes tratados com Ilaris® (vide "Advertências e precauções").

CAPS
Um total de 211 pacientes adultos e pediátricos com CAPS (incluindo FCAS/FCU, MWS e NOMID/CINCA) receberam Ilaris® em estudos clínicos. A segurança de Ilaris® comparada a do placebo foi investigada em um estudo pivotal de fase III, que consistiu de um período aberto de 8 semanas (Parte I), seguido de um período de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, com retirada controlada por placebo (Parte II), e um período de 16 semanas de estudo aberto em tratamento com Ilaris® (Parte III). Todos os pacientes foram tratados com Ilaris® 150 mg subcutâneo ou 2 mg/kg, se o peso corpóreo fosse ≥ 15 kg e ≤ 40 kg (vide "Resultados de eficácia").

Tabela 4 Resumo dos relatos de reações adversas do estudo clínico pivotal de CAPS

	Estudo fase III			
	Parte I	**Parte II**		**Parte III**
	Ilaris® n = 35 n (%)	**Ilaris® n = 15 n (%)**	**Placebo n = 16 n (%)**	**Ilaris® n = 31 n (%)**
Infecções e infestações				
Nasofaringite	4 (11,4%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	4 (12,9%)
Infecção do trato urinário	0	2 (13,3%)	0	1 (3,2%)
Infecção do trato	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)

respiratório superior				
Infecção viral	3 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (18,7%)	1 (3,2%)
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Reação no local da injeção	3 (8,6%)	2 (13,4%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura/vertigem	3 (8,6%)	0	0	3 (9,7%)

Em um estudo aberto, de longa duração com escalonamento de dose, eventos de infecções (gastroenterites, infecção do trato respiratório e do trato respiratório superior), vômitos e tontura foram frequentemente relatados nos grupos com 600 mg ou 8 mg/kg do que em outros grupos.

Alterações laboratoriais (CAPS)

- Hematologia

Durante os ensaios clínicos com Ilaris® em pacientes com CAPS, os valores médios de hemoglobina aumentaram e houve diminuição dos glóbulos brancos, neutrófilos e plaquetas.

- Transaminases hepáticas

Elevações das transaminases foram raramente observadas em pacientes com CAPS.

- Bilirrubina

Elevações assintomáticas e discretas de bilirrubina sérica foram observadas em pacientes com CAPS tratados com Ilaris® sem elevação concomitante das transaminases.

- Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)

Foram 80 pacientes com CAPS em uma faixa etária de 2 a 17 anos. No total, não houve diferenças clínicas significantes para o perfil de segurança e tolerabilidade de Ilaris®, em pacientes pediátricos, comparados com a população total de CAPS (composta de adultos e pacientes pediátricos, n = 211) incluindo a frequência e a gravidade geral dos episódios de infecções. As infecções do trato respiratório superior foram as mais frequentemente relatadas.
Adicionalmente, 6 pacientes abaixo de 2 anos foram avaliados em um estudo clínico aberto e pequeno. O perfil de segurança do Ilaris® se mostrou semelhante ao de pacientes com 2 anos ou mais.

- Pacientes geriátricos (65 anos ou acima)

Não há diferença significativa no perfil de segurança observado em pacientes com idade igual ou maior que 65 anos.

TRAPS, HIDS/MKD e FMF

Um total de 169 pacientes adultos e pediátricos com TRAPS, HIDS/MKD e FMF receberam Ilaris® em um estudo clínico principal de fase III, que consistiu em um período de triagem de 12 semanas (Parte I), e um período de tratamento placebo controlado de 16 semanas, randomizado, duplo cego (Parte II). Os pacientes de Ilaris® foram tratados com 150 mg por via subcutânea ou 2 mg/kg se o peso corporal ≤ 40 kg. A segurança de Ilaris® comparada com a de pacientes tratados com placebo a partir do período de tratamento de 16 semanas (Parte II) é mostrado na Tabela 5. As categorias de frequência são definidas usando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

Tabela 5 Resumo tabular das reações adversas ao medicamento relatadas nos estudos clínicos principais nas Síndromes Febris Periódicas (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)

Reações adversas (SOC)	**TRAPS, HIDS/MKD, FMF combinadas**		**Frequência**
	Ilaris® N=169 n (%)	**Placebo N=91 n (%)**	

Reações adversas (SOC)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF combinadas		Frequência
	Ilaris® N=169 n (%)	Placebo N=91 n (%)	
Infecções e infestações			
Infecção (e.x. nasofaringite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, amigdalite, rinite, bronquite, infecção no trato urinário, infecção no ouvido, gastroenterite, faringite, pneumonia, candidíase vulvovaginal, etc.)	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Reações no local de injeção[1]	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muito comum
Investigações			
Contagem de neutrófilos diminuída (≥ Grau 2)[2]	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Comum
Contagem de plaquetas diminuída (≥ Grau 2)[3]	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Incomum

[1] Nenhuma reação no local de injeção levou à interrupção do estudo.
[2] Com base em 168 pacientes tratados com Ilaris® e 79 pacientes tratados com placebo. Um paciente teve uma infecção leve do trato respiratório superior associada.
[3] Com base em 169 pacientes tratados com Ilaris® e 80 pacientes tratados com placebo. Não houve sangramento associado.

- Infecções e infestações
Infecções do trato respiratório superior (24,9%) representaram mais da metade dos eventos relatados, seguido por infecções do ouvido e do trato respiratório inferior e infecções pulmonares (4,1%, respectivamente).

- Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)
Foram observados 102 pacientes pediátricos de Ilaris® com uma faixa etária de 2 a 17 anos. No geral, não foram observadas diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança e tolerabilidade do Ilaris® em pacientes pediátricos em comparação com a população geral.

Doença de Still (AIJS e DSA)
Um total de 324 pacientes com AIJS de 2 a < 20 anos de idade receberam Ilaris® em estudos clínicos, incluindo 293 pacientes entre 2 a <16 anos de idade, 21 pacientes entre 16 a <18 aos de idade e 10 pacientes entre 18 a <20 anos de idade. A segurança de Ilaris® em comparação ao placebo foi investigada em dois estudos pivotais de fase III (vide "Resultados de eficácia"). As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão MedDRA, versão 15.0. Em cada classe deste sistema, as reações adversas ao medicamento estão classificadas por categoria de frequência, com as mais comuns em primeiro. As categorias de frequência são definidas usando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6 Resumo tabular das reações adversas ao medicamento nos estudos clínicos pivotais em AIJS

	G2301			G2305		Categoria de frequência
	Parte I	Parte II				
	Ilaris® n = 177 n (%)	Ilaris® n = 50 n (%)	Placebo n = 50 n (%)	Ilaris® n = 43 n (%)	Placebo n = 41 n (%)	
Infecções e infestações						
Infecção (por ex., nasofaringite, infecção (viral) do trato respiratório superior, pneumonia, rinite, faringite, tonsilite, sinusite, infecção do trato urinário, gastroenterite, infecção viral)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muito comum
Distúrbios gastrintestinais						
Dor abdominal (superior)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Reação no local da injeção*						
leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muito comum
moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Comum
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo						
Artralgia						Muito comum
Dor musculoesquelética						Comum
Laboratoriais						
Diminuição do clearance (depuração) renal de creatinina** Proteinúria*** Leucopenia						Muito comum
Neutropenia						Comum

*Nenhuma reação no local da injeção provocou a descontinuação do estudo.
**com base no clearance (depuração) de creatina, a maioria era transitório
***mais representado pelo traço transitório para 1 + teste de urina positivo para proteína

Em um subgrupo de pacientes adultos jovens entre 16 e 20 anos (N=31), o perfil de segurança do Ilaris® foi consistente com o que foi observado em pacientes com AIJS com menos de 16 anos de idade. É esperado que o perfil de segurança em pacientes com DSA seja semelhante aos pacientes com AIJS baseando-se nos relatórios de literatura.

Anormalidades laboratoriais (Doença de Still: AIJS e DSA)
- Hematologia
Diminuição da contagem de leucócitos (WBC) ≤ 0,8 vezes o limite inferior de normalidade (LIN) foi relatada em 5 pacientes (10,4%) no grupo de Ilaris® em comparação a 2 (4,0%) no grupo de placebo. Diminuições transitórias das contagens absolutas de neutrófilos (CAN) para menos de 1 x 10^9/L foram relatadas em 3 pacientes (6,0%) no grupo de Ilaris® em comparação a 1 paciente (2,0%) no grupo de placebo. Um caso de contagens CAN < 0,5 x 10^9/L foi observado no grupo de Ilaris® e nenhum no grupo de placebo (vide "Advertências e precauções"). Diminuições leves (< LIN e > 75 x 10^9/L) e transitórias nas contagens de plaquetas foram observadas em 3 (6,3%) pacientes tratados com Ilaris® versus 1 (2,0%) paciente tratado com placebo.

- Transaminases Hepáticas
ALT/AST
Valores elevados de ALT e/ou AST > 3 vezes o limite superior de normalidade (LSN) foram relatados em 2 (4,1%) pacientes tratados com Ilaris® e 1 (2,0%) paciente tratado com placebo. Todos os pacientes apresentaram valores normais na visita seguinte.

- Pacientes geriátricos (65 anos ou acima)
Não há diferença significativa no perfil de segurança observada em pacientes com idade igual ou maior que 65 anos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Há limitada experiência com superdose. Em ensaios clínicos iniciais, pacientes e voluntários sadios receberam doses tão elevadas quanto 10 mg/kg administrado por via intravenosa ou por via subcutânea, sem evidência de toxicidade aguda. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de reações ou efeitos adversos e que o tratamento sintomático apropriado seja empregado, conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0068.1068

Importado e Registrado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Produzido por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/06/2025.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 10.09.2018
N/A
VPS6_LIVI