

Ilaris[®]
(canaquinumabe)

Novartis Biociências SA
Pó para solução injetável
150 mg

Bula do Profissional

ILARIS®

canaquinumabe

APRESENTAÇÃO

Ilaris® 150 mg – embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó para solução injetável.

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Ilaris® contém 150 mg de canaquinumabe.

Excipientes: sacarose, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado e polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

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).

Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (AIJS)

Ilaris® é indicado para o tratamento da Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica ativa 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 \leq 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. Dezesete 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 anticorpos¹⁵.

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 $> 38^{\circ}\text{C}$) 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 $\leq 38^{\circ}\text{C}$ 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 $\geq 30\%$ 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 analógica 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 I 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 $\leq 0,2$ 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 $\geq 0,5$ 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 $\leq 0,5$ mg/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 doença (mm)	70	3 (-96%)
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.

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}

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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico

Inibidores de interleucinas; código ATC: L04AC08.

Mecanismo de ação

O canakinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano anti-interleucina-1 beta (IL-1 beta) humana do isótipo IgG1/kappa. O canakinumabe 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.

- AIJS

Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica é uma doença autoinflamatória grave, desencadeada por imunidade inata através de citocinas pró-inflamatória, sendo a interleucina 1 beta (IL-1 beta) a citocina chave. As características comuns de AIJS incluem febre, rash, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, poliserosite e artrite. O tratamento com canaquinumabe resultou em rápida e sustentada melhora de ambas características articular e sistêmica da AIJS, com redução significativa 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$) 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 (V_{ss}) 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 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 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 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 $C_{m\acute{a}x}$) 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.

População pediátrica

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 nas populações pediátricas de CAPS e AIJS.

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.

População geriátrica

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 ou em um estudo de toxicidade de desenvolvimento embriofetal em macacas saguis prenhas. 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.

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em macacos saguis, o canaquinumabe não demonstrou toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade, quando administrado durante a organogênese. Adicionalmente, o canaquinumabe não provocou reações adversas sobre o crescimento fetal e neonatal quando administrado no final da gestação, parto ou amamentação (vide “Gravidez e lactação”).

Não foram observadas reações adversas de um anticorpo murino anti-IL-1 beta murina em um conjunto de estudos reprodutivos e juvenis completos em camundongos. A alta dose utilizada nesses estudos 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 predispor-los a infecções.

Tratamento de CAPS e AIJS

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.

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 2.300 pacientes, reações anafilactoides ou anafiláticas não foram relatadas. 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”).

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 AIJS)

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 AIJS, devendo ser tratada agressivamente. Os médicos devem atentar para os sintomas de infecção ou piora da AIJS, 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.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade

- Mulheres em idade fértil e gravidez

Dados sobre o uso de canaquinumabe em mulheres grávidas ou mulheres em idade fértil são limitados. Estudos em animais indicam não haver efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). 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.

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.**

- Parto

Estudos em camundongos utilizando anticorpo murino anti-IL-1 beta murina não mostrou efeitos sobre o parto (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

- Lactação

Não se sabe se o canaquinumabe é excretado no leite humano. Estudos em animais mostraram que o anticorpo murino anti-IL-1 beta murina é transferido para as crias de camundongos que estão sendo amamentadas, porém sem observação de reação adversa sobre o seu desenvolvimento (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Amamentação não é recomendada durante o tratamento com Ilaris[®].

- Fertilidade

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 (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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[®].

Os resultados de um estudo em indivíduos adultos saudáveis 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

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.

Após preparo, manter sob refrigeração (2-8 °C) por no máximo 24 horas. Por razões microbiológicas, a solução preparada deve ser utilizada imediatamente após a reconstituição. Caso isso não seja possível, a duração e as condições de armazenamento são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas a 2-8 °C.

Aspecto do produto: O pó liofilizado é um sólido branco. Após reconstituição a solução deve ser livre de partículas visíveis e límpida a opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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 ou AIJS.

Instruções de uso e manuseio

Ilaris[®] 150 mg pó para solução injetável é fornecido em um frasco-ampola de uso único. Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as regulamentações locais.

Reconstitua cada frasco-ampola de Ilaris[®], injetando lentamente 1,0 mL de água para injeção com uma seringa de 1 mL e uma agulha de 18 G x 2". Gire o frasco-ampola vagarosamente em um ângulo de aproximadamente 45° por cerca de 1 minuto e deixe descansar por 5 minutos. Em seguida, vire suavemente o frasco-ampola de cabeça para baixo e volte à sua posição inicial, 10 vezes. Se possível, evite tocar no batoque de borracha com seus dedos. Deixe descansar por 15 minutos em temperatura ambiente. Não agite. Não utilize se houver partículas na solução.

Bata levemente no frasco-ampola para remover qualquer líquido residual do batoque de borracha. A solução deve ser livre de partículas visíveis e límpida a opalescente. A solução deve ser incolor ou pode ter uma ligeira coloração amarelo-acastanhada. Por razões microbiológicas, a solução preparada deve ser utilizada imediatamente após a reconstituição. Caso isso não seja possível, a duração e as condições de armazenamento são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas a 2-8°C.

Retire cuidadosamente o volume necessário, dependendo da dose a ser administrada (0,2 mL a 1,0 mL) e aplique por via subcutânea utilizando uma agulha de 27 G x 0,5".

A injeção sobre cicatriz deve ser evitada, pois pode resultar em exposição insuficiente ao 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 \geq 15 kg e \leq 40 kg;
- 4 mg/kg com peso corporal \geq 7,5 kg e < 15 kg.

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

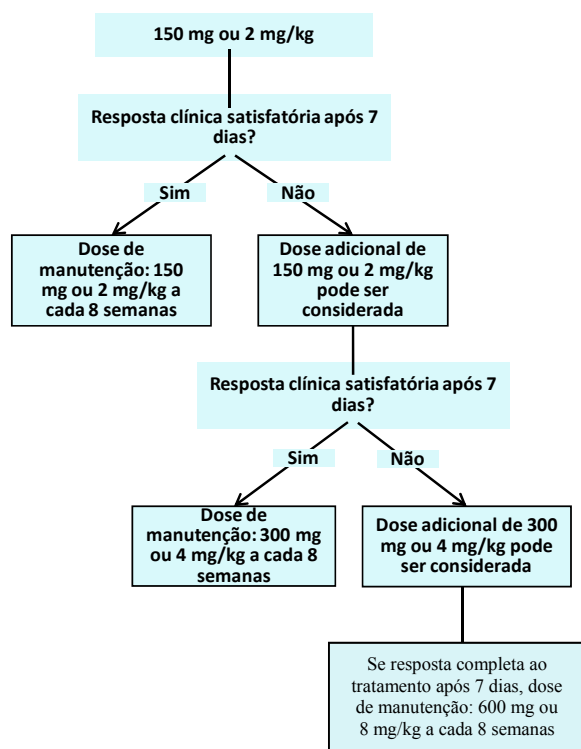
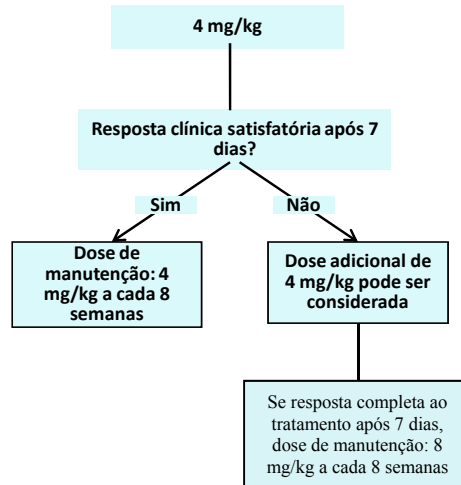
- 4 mg/kg para pacientes com peso corporal \geq 7,5 kg

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 subsequentemente, 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.

Adultos e Crianças ≥ 4 anos de idade ≥ 15 kg

Crianças 2 - <4 anos de idade ou crianças ≥ 4 anos de idade ≥ 7.5 kg e <15 kg

- AIJS

A dose recomendada de Ilaris[®] para pacientes com AIJS com peso corpóreo $\geq 7,5$ 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

Ilaris[®] não é recomendado para crianças com CAPS e AIJS abaixo de 2 anos, devido à falta de dados clínicos. Dados limitados em pacientes com CAPS abaixo de 2 anos estão disponíveis. (Veja seção 2. Resultados de Eficácia, Pacientes pediátricos).

- Pacientes geriátricos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes geriátricos.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo de perfil de segurança

Aproximadamente 2.300 pessoas foram tratadas com Ilaris[®] em estudos intervencionais, em pacientes com CAPS e AIJS ou outras doenças mediadas pela IL-1 e voluntários saudáveis. 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 Ilaris® n = 35 n (%)	Parte II Ilaris® n = 15 n (%)	Parte II Placebo n = 16 n (%)	Parte III 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 respiratório superior	1 (2,9%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1 (3,2%)
Infecção viral	3 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (18,7%)	1 (3,2%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
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.

- População pediátrica

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.

- População geriátrica

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

No longo prazo, em estudos abertos com o aumento da dose, os eventos de infecções (gastroenterite, infecção do trato respiratório, infecções do trato respiratório superior), vômitos e tonturas foram mais frequentemente relatados nos grupos de 600 mg ou 8 mg/kg do que em outros grupos.

AIJS

Um total de 201 pacientes com AIJS de 2 a < 20 anos de idade receberam Ilaris® em estudos clínicos. 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 ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ 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 5 Resumo tabular das reações adversas ao medicamento nos estudos clínicos pivotais em AIJS

	G2301			G2305		Categoria de frequência
	Parte I	Parte II		Ilaris®	Placebo	
	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 da pele e tecido subcutâneo						
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

Anormalidades laboratoriais (AIJS)

Hematologia

Diminuição da contagem de leucócitos (WBC) $\leq 0,8$ 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 $1 \times 10^9/L$ 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 10⁹/L foi observado no grupo de Ilaris® e nenhum no grupo de placebo (vide “Advertências e precauções”). Diminuições leves (< LIN e > 75 x 10⁹/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.

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.

População geriátrica

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

MS – 1.0068.1068

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

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

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 11.05.15
VPS6

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/03/2014	0233814/14-9	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2014	0233814/14-9	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2014	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres Legais	VP1	150 MG PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC
							- Advertências e precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose - Dizeres Legais	VPS1	
28/04/2014	0321679/14-9	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2014	0321679/14-9	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2014	- Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	150 MG PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC
							- Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e precauções - Reações adversas	VPS2	

19/01/2015	0048335/15-4	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2012	0701362/12-1	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	12/01/2015	- Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento?	VP3	150 MG PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC
			29/08/2012	0701286/12-1	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	12/01/2015	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?		
			13/12/2012	1009610/12-8	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	12/01/2015	- Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Contraindicações - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS3	
09/02/2015	0124058/15-7	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2015	0124058/15-7	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2015	- Dizeres Legais	VP4 VPS4	150 MG PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC
13/10/2015	1029083/15-4	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2015	1029083/15-4	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/10/2015	- Como devo usar este medicamento? - Dizeres Legais	VP5	150 MG PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC
							- Dizeres Legais	VPS5	

							NA	VP5	
16/03/2016	NA	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2016	1196311/16-5	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	03/03/2016	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Interações medicamentosas - Posologia e modo de Usar - Reações adversas - Dizeres legais 	VPS6	150 MG PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC