



Anticuerpo monoclonal antiinterleucina humana-1 beta (IL-1 beta) completamente humano. Se une con alta afinidad y especificidad a la IL-1 beta humana y bloquea su unión a los receptores, lo que impide la activación del gen inducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios. Debido a su larga semivida, produce un bloqueo de la acción de IL-1 beta de acción prolongada, lo que permite su administración bimensual.

USO CLÍNICO

Según ficha técnica, tratamiento de síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS):

- Síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- Enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID)/síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA).
- Manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS)/urticaria familiar fría (FCU) que presenten signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.
- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS).
- Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS*)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD).
- Fiebre Mediterránea familiar (FMF).
- Artritis idiopática juvenil sistémica (enfermedad de Still), que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides sistémicos.

En niños ≥ 2 años y con peso $\geq 7,5$ kg. En los ensayos clínicos, se demostró una eficacia similar en pacientes pediátricos con CAPS comparada con pacientes adultos.

Artritis idiopática juvenil sistémica: niños ≥ 2 años.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

CAPS:

- Niños ≥ 4 años:
 - >40 kg: 150 mg.
 - $15\text{-}\leq 40$ kg: 2 mg/kg.
 - $7,5\text{-}\leq 15$ kg: 4 mg/kg.
 - Niños de 2 a <4 años: $\geq 7,5$ kg: 4 mg/kg.

Administrado cada 8 semanas En pacientes con una dosis inicial de 150 mg o 2 mg/kg, si a los 7 días de iniciado el tratamiento no se consigue una respuesta clínica satisfactoria, considerar la administración de una segunda dosis. Si en lo sucesivo, se consigue una respuesta completa al

tratamiento, se debe mantener el régimen con dosis elevadas de 300 mg (niños >40 kg) y 4 mg/kg (niños 15-40 kg). Si, en lo sucesivo, se obtiene una respuesta completa al tratamiento, se debe considerar el régimen con dosis elevadas de 600 mg o 8 mg/kg cada 8 semanas, en base a la valoración clínica individual.

Para pacientes con una dosis inicial de 4 mg/kg, si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria una vez transcurridos 7 días del inicio del tratamiento, puede considerarse una segunda dosis de canakinumab 4 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se obtiene una respuesta clínica completa, se debe considerar el mantenimiento del régimen con dosis elevadas de 8 mg/kg cada 8 semanas, en base a la valoración clínica individual.

TRAPS, HIDS/MKD y FMF: adolescentes y niños a partir de 2 años de edad:

La dosis de inicio recomendada es:

- 150 mg para pacientes >40 kg.
- 2 mg/kg para pacientes con peso corporal $\geq 7,5$ kg y ≤ 40 kg.

Se administra cada cuatro semanas como dosis única por inyección subcutánea.

Si no se alcanza una respuesta clínica satisfactoria 7 días después de iniciar el tratamiento, se puede considerar una segunda dosis de canakinumab de 150 mg o 2 mg/kg. Si se alcanza una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener la pauta de dosis elevadas de 300 mg (o 4 mg/kg para pacientes que pesan ≤ 40 kg) cada 4 semanas.

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (enfermedad Still):

$\geq 7,5$ kg es de 4 mg/kg (hasta un máximo de 300 mg), administrado por inyección subcutánea cada cuatro semanas.

Administración: vía subcutánea, en una de las siguientes zonas, muslo superior, abdomen, brazo superior o glúteos. Se recomienda seleccionar un lugar de inyección diferente cada vez que se inyecte para evitar el dolor. Se deben evitar las áreas de piel lesionada, con hematomas o con erupciones. Se debe evitar inyectar en el tejido cicatricial puesto que podría resultar en una exposición insuficiente a canakinumab.

Canakinumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, la experiencia clínica en estos pacientes es limitada. No existen datos referidos a pacientes pediátricas con insuficiencia hepática o renal.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves activas.

PRECAUCIONES

- Se han notificado casos de infecciones graves en pacientes tratados con canakinumab. Se administrará con precaución en pacientes con condiciones subyacentes que puedan

predisponer a sufrir infecciones. Es necesario vigilar minuciosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de infección durante y después del tratamiento.

- Antes de iniciar el tratamiento descartar la existencia de tuberculosis activas o latente. En pacientes con infección latente deberá iniciarse profilaxis antituberculosa antes de comenzar el tratamiento.
- Neutropenia y leucopenia: no debe iniciarse el tratamiento con canakinumab en pacientes con neutropenia o leucopenia. Se recomienda controlar el recuento de glóbulos blancos incluyendo el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento y de nuevo, después de 1 o 2 meses. Para el tratamiento crónico o repetido, también se recomienda el control periódicamente durante el tratamiento. Si durante el tratamiento, se sufre neutropenia o leucopenia, debe controlarse estrechamente y se debe considerar la interrupción del tratamiento.
- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en ensayos clínicos, la mayoría de carácter leve. Hasta la fecha, no se han descrito reacciones anafilácticas o anafilactoides, pero al tratarse de proteínas inyectables, no debe excluirse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves.
- No se dispone de datos relativos a la transmisión de infecciones tras la administración de vacunas vivas, por lo tanto, no deben administrarse vacunas vivas durante el tratamiento con canakinumab. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes pediátricos deberán recibir las vacunas recomendadas según estén indicadas, incluyendo la vacuna pneumocócica y la vacuna de la gripe inactivada. Si está indicada la administración de vacunas vivas después del inicio del tratamiento, la recomendación es esperar durante al menos 3 meses después de la última dosis de canakinumab.
- Elevaciones transitorias y asintomáticas de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina.
- No puede excluirse un aumento del riesgo de procesos malignos.
- Vigilar la aparición de síndrome de activación macrogálica (SAM) en pacientes con enfermedad de Still.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En los ensayos clínicos se ha observado que canakinumab es bien tolerado en la mayoría de los pacientes. El perfil de reacciones adversas en la población pediátrica es similar al de los adultos. Se describen solo las frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica, el resto consultar ficha técnica.

Muy frecuentes: infecciones del tracto respiratorio (incluyendo neumonía, bronquitis, síntomas gripales, infección vírica, sinusitis, rinitis, faringitis, tonsilitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior), infección de oído, celulitis, gastroenteritis, infección del tracto urinario. Atralgia. Disminución del aclaramiento renal de creatinina, proteinuria, leucopenia. Dolor abdominal superior. Reacción en el lugar de inyección.

Frecuentes: candidiasis vulvovaginal, mareo/vértigo, dolor muscular, dolor espalda, fatiga/astenia, neutropenia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No se han investigado las interacciones entre canakinumab y otros medicamentos.
- No se recomienda la administración concomitante de canakinumab con inhibidores del TNF

(adalimumab, etanercept, infliximab, anakinra) porque puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

- Sustratos del CYP450 de estrecho margen terapéutico: la expresión del CYP450 puede revertirse por la acción de un inhibidor potente de la citocina, como el canakinumab. Monitorizar efecto o concentración del principio activo y ajustar dosis si es preciso.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: manitol, histidina, histidina hidrocloreuro monohidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Conservación: conservar en nevera (entre 2-8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Ilaris®. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 1/12/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Canakinumab. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/>
- Church LD, McDermott MF. Canakinumab: a human anti-IL-1 β monoclonal antibody for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 Nov;6(6):831-41.
- Dhimolea E. Canakinumab. *MAbs*. 2010 Jan-Feb;2(1):3-13.
- Ilaris® Product Information [consultado el 1/12/2020]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm
- Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, *et al*. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther*. 2011 Feb 28;13(1):R34.
- Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, *et al*. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2416-25.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, *et al*. Paediatric Rheumatology International Clinical Trials Organisation. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (2):557-67.
- Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children

with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics*. 2010 May 25;4:131-8.

- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 1/12/2021]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). *Medimecum, guía de terapia farmacológica*. 25.ª edición. España: Springer Healthcare; 2020.
- Wurster VM, Carlucci JG, Edwards KM. Periodic Fever syndromes. *Pediatr Ann*. 2011 Jan;40(1):48-54.
- Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Feb;11(1):12-20.

Fecha de actualización: diciembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).