

SIM EXPRESS
Información dirigida a los profesionales de la salud

Canakinumab

Inmunomodulador. Inhibidor de Interleucina. Código ATC: L04AC08

Mecanismo de acción

El *canakinumab* es un anticuerpo monoclonal humano anti-interleucina humana-1 beta (IL-1 β)¹ del isotipo IgG1/ kappa. Se une a la IL-1 β humana, bloquea la interacción con los receptores IL-1 y neutraliza la actividad de la IL-1 β que produce inflamación. Impide la producción de mediadores inflamatorios como la interleucina-6 o la ciclooxigenasa-2.

Por ello, el *canakinumab* es apto para tratar enfermedades caracterizadas por la hiperproducción local o sistémica de IL-1 β como en los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS).

El *canakinumab* no se une a la IL-1 α ni antagoniza al receptor de IL-1.

Dosificación

Síndrome Periódico asociado a Criopirina (CAPS). Urticaria Familiar por Frío. Síndrome de Muckle-Wells.

Adultos

- *Con peso mayor a 40 Kg:* la dosis recomendada es de 150 mg, administrada por vía subcutánea cada 8 semanas.

- *Con peso entre 15-40 Kg:* la dosis recomendada es de 2 mg/Kg, administrada por vía subcutánea cada 8 semanas.

Niños

- *Mayores de 4 años de edad y que pesan más de 40 kg:* la dosis recomendada es de 150 mg, administrada por vía subcutánea cada 8 semanas.

- *Mayores de 4 años de edad y que pesan entre 15 a 40 Kg:* la dosis recomendada es de 2 mg/Kg, administrada por vía subcutánea cada 8 semanas. La dosis puede incrementarse a 3 mg/Kg cada 8 semanas si se presenta una respuesta inadecuada.

- En niños menores de 4 años de edad no se ha establecido la seguridad y eficacia de *canakinumab*.

Poblaciones especiales

- *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia clínica en pacientes de más de 65 años es limitada, por lo tanto se recomienda precaución.

- *Pacientes con insuficiencia hepática*

Canakinumab no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

- *Pacientes con insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, la experiencia clínica en este grupo de pacientes es limitada.

¹ Es una citocina proinflamatoria producida principalmente por los fagocitos mononucleares en respuesta a las infecciones y lesiones; su neutralización permite prevenir su efecto estimulador de la producción de mediadores inflamatorios.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad absoluta estimada de *canakinumab* por vía subcutánea es del 70%.

Distribución: el volumen de distribución varía según el peso corporal y se estima que es de 6,01 L en un paciente de 70 Kg con CAPS.

Excreción: el clearance de *canakinumab* se modifica según el peso corporal y se estima que es de 0,174 L/día en pacientes de 70 Kg con CAPS.

Tiempo de vida media: 26 días en adultos, y 22,9 a 25,7 días en pacientes pediátricos.

Efectos adversos

Efectos dermatológicos: reacción en el sitio de inyección (7-9 %).

Efectos endócrinos/metabólicos: aumento de peso (11 %).

Efectos gastrointestinales: diarrea (20%), gastroenteritis (11%), náuseas (14%).

Efectos inmunológicos: se han notificado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento.

Efectos musculoesqueléticos: dolor musculoesquelético (11%).

Efectos neurológicos: dolor de cabeza (14%). Vértigo (9-14%), fue reportado como evento serio en 2 pacientes.

Efectos respiratorios: bronquitis (11%), nasofaringitis (34%), faringitis (11%), rinitis (17%). Han sido reportado casos de infecciones del tracto respiratorio superior, incluyendo infecciones serias, oportunistas e inusuales. Riesgo de reactivación de la tuberculosis latente.

Otros: influenza (17%).

Embarazo y Lactancia

Se desconoce si *canakinumab* atraviesa la placenta.

Ha sido clasificado, **según la FDA**, como **Categoría C en el embarazo en todos los trimestres** (estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada). Los estudios en animales han demostrado retrasos en el desarrollo del feto después de la exposición a *canakinumab* en monos y ratones. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, *canakinumab* debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si es claramente necesario.

Se desconoce si *canakinumab* se excreta en la leche materna y no puede excluirse el riesgo en el lactante. Las evidencias disponibles y/o los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar el riesgo en bebés cuando es usado durante la **lactancia**. Se recomienda pesar el potencial beneficio del tratamiento contra el riesgo potencial de prescribirlo durante la lactancia.

Precauciones

- No está recomendado el uso concomitante de *canakinumab* con inhibidores del factor de necrosis tumoral u otros agentes que bloquean la interleucina-1 o receptores de interleucina-1. Tampoco con vacunas de agentes vivos.

- Pacientes con tuberculosis (TBC), latente o activa, tienen mayor riesgo para desarrollar infecciones nuevas de TBC o reactivación de infecciones latentes; monitorear a todos los pacientes para determinar si tienen TBC previo a la iniciación del tratamiento; tratar la TBC latente antes de comenzar el tratamiento con *canakinumab*.

- El riesgo de desarrollo de infecciones serias está aumentado en casos de infecciones preexistentes, antecedentes de infección recurrente, o condiciones subyacentes que predispongan a una infección. Discontinuar la administración de *canakinumab* si se producen infecciones serias.

- El riesgo de enfermedades malignas puede aumentar con el uso de *canakinumab*.

- Antes de iniciar el tratamiento con *canakinumab*, los pacientes adultos y pediátricos deberán recibir todas las vacunas recomendadas, según estén indicadas, incluyendo la vacuna antineumocócica y la vacuna de la gripe inactivada.

- Se han reportado reacciones de hipersensibilidad. Como los síntomas de la enfermedad subyacente puede imitar los síntomas de hipersensibilidad, ante la aparición de los mismos se debe consultar con el médico.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a *canakinumab* o a alguno de los componentes del producto.
- Infecciones graves activas.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la **ANMAT**²:

Para el tratamiento en adultos y niños mayores de 4 años de edad que padecen Síndromes Periódicos asociados a Criopirina (SPAC), tales como:

- síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), o urticaria familiar inducida por el frío (FCU).
- síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), o síndrome neurocutaneoarticular crónico de la infancia (CINCA).

Usos aprobados por la **FDA**:

Para el tratamiento del Síndrome Periódico Asociado a Criopirina incluyendo Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por Frío (también se denomina urticaria familiar inducida por frío) y Síndrome de Muckle-Wells, en adultos y niños mayores de 4 años de edad.

Evaluación de eficacia y seguridad

La eficacia y seguridad de *canakinumab* para el tratamiento del Síndrome Periódico Asociado a Criopirina (CAPS, sigla en inglés) fueron establecidas en un estudio realizado en pacientes (n=35), entre 9 a 74 años de edad, con CAPS asociado a mutación en el gen NLRP3. Este estudio pivotal multicéntrico tuvo una duración de 48 semanas y consistió en 3 partes: un período abierto de 8 semanas (Parte I) donde se administró *canakinumab* a todos los pacientes, un período aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas y opción de retirada (Parte II), seguido de un período abierto de 16 semanas donde todos los pacientes recibieron *canakinumab* (Parte III). Los pacientes recibieron dosis de *canakinumab* de 150 mg ó 2 mg/kg cada 8 semanas.

El 71% de los pacientes lograron una respuesta completa a la semana siguiente de haber iniciado el tratamiento con *canakinumab* y el 97% de los pacientes alcanzaron respuesta completa en la semana 8 (Parte I). En la semana 24 del ensayo (Parte II), el 81% de los pacientes en el grupo placebo experimentó un brote, comparado con el 0% de pacientes que recibieron *canakinumab*, (todos los pacientes tratados con *canakinumab* tuvieron ausencia o fue mínima la actividad de la enfermedad en la piel). Los pacientes tratados con placebo en la Parte II que empeoraron, se recuperaron y mantuvieron la respuesta clínica y serológica tras su incorporación en la fase de extensión abierta con *canakinumab* (Parte III).

El tratamiento resultó en una mejoría clínicamente significativa de los signos y síntomas y en la normalización dentro de la primera semana, de la Proteína C-reactiva y de la proteína A amiloidea sérica altas, en la mayoría de los pacientes. En la Parte II, la incidencia de infecciones sospechosas fue mayor en el grupo de *canakinumab* que en el grupo placebo (p = 0,03). Se produjeron dos eventos adversos graves durante el tratamiento con *canakinumab*, un caso de sepsis urinaria y un episodio de vértigo.

Nombre comercial: Ilaris® **Laboratorio:** Novartis

² Certificado N°: 55.518.

Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina

El Síndrome Periódico Asociado a Criopirina (CAPS, sigla en inglés) engloba una serie de entidades clínicas aparentemente diferentes, pero que comparten como mecanismo etiopatogénico la presencia de mutaciones en el gen CIAS1³ (también denominado PYPAF1 y NALP3), que codifica para una proteína denominada criopirina⁴. La criopirina es parte constitutiva del inflamasoma, que es una estructura citoplásmica constituida por múltiples proteínas. El inflamasoma se organiza y desorganiza en función de la presencia o ausencia de determinados estímulos. Una vez organizado, su función es generar la forma activa de caspasa-1, la cual interviene a su vez en el procesamiento y la generación de las formas activas de las interleucinas (IL) proinflamatorias IL-1, IL-18 e IL-33.

Se sabe que la mayor parte de las mutaciones asociadas a los síndromes CAPS generan una criopirina "hiperfuncionante", de tal manera que los efectos locales y sistémicos observables en estos síndromes son debidos a una producción incrementada de IL proinflamatorias.

En la actualidad se postula que las diferentes entidades clínicas englobadas en los CAPS representan grados de gravedad creciente: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS, sigla en inglés), también conocido como urticaria familiar inducida por el frío, es la forma más leve; el síndrome de Muckle-Wells, la forma intermedia, y el síndrome Crónico Infantil Neurológico, Cutáneo y Articular (CINCA, sigla en inglés), también denominado Enfermedad Inflamatoria Multisistémica de comienzo Neonatal (NOMID, sigla en inglés), la forma más grave. Desde el punto de vista clínico, pueden establecerse una serie de características que son comunes a todas las entidades, y otras que las diferencian. Entre las comunes se destacan:

- Todas presentan mutaciones en el gen CIAS1, con un patrón de herencia autosómica dominante. No obstante, hay que tener en cuenta que en las formas de mayor gravedad se ha dado a conocer una elevada incidencia de casos esporádicos, sin historia familiar de la enfermedad, que son debidos a mutaciones de novo, que aparecen por primera vez en el paciente.

- La edad de inicio es muy temprana. Habitualmente el síndrome CINCA-NOMID y el FCAS ya están presentes en los primeros días de vida, mientras que la edad de inicio del síndrome de Muckle-Wells puede ser un poco más tardía, por lo general antes de los 5 años.

- Las manifestaciones cutáneas, en forma de exantema urticariforme, no pruriginoso, que afecta áreas importantes de la superficie corporal, son habitualmente las primeras manifestaciones clínicas en aparecer. Estas manifestaciones cutáneas, asociadas al carácter hereditario de la enfermedad, fueron el motivo por el cual todos estos síndromes se denominaron en el pasado síndromes urticariformes familiares.

- Se manifiestan como una inflamación sistémica que incluye fiebre, dolor de cabeza o fatiga, rash, ojo enfermo, pérdida de la audición sensoroneural progresiva, manifestaciones musculoesqueléticas y síntomas en el sistema nervioso central (solamente en NOMID/CINCA).

- Son muy poco frecuentes. Se estima que hay 1-2 casos en un millón de habitantes en USA y 1/360.000 en Francia. No obstante, algunos pacientes son diagnosticados muy tarde o no son diagnosticados, por consiguiente la prevalencia real probablemente sea más alta.

Bibliografía

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sigla en inglés). Ilaris®. Ficha Técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf

³ Se expresa en neutrófilos, monocitos y condrocitos. Por su expresión diferencial en células del sistema hematopoyético, se cree que la criopirina, la proteína codificada por éste, tiene un papel importante en la respuesta inmunitaria innata.

⁴ Pertenece a la familia de receptores citoplásmicos NACHT-LRR (NLR). Dichos receptores tienen un papel importante en el reconocimiento intracelular de patógenos y de señales de alerta, y comparten una estructura modular semejante.

- ANMAT. Ilaris®. Proyecto del Prospecto. Disponible en:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2010/Dispo_6138-10.pdf
- Aróstegui J. y Yagüe J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Parte II: síndromes periódicos asociados a criopirina, granulomatosis sistémicas pediátricas y síndrome PAPA. Med Clin (Barc). 2008;130(11):429-38. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/2/2v130n11a13117854pdf001.pdf>
- Kümmerle-Deschner JB. Cryopyrin-associated periodic syndrome. Abstrat. Z Rheumatol. 2012 Apr;71(3):199-208. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527214>
- Lachmann H.J., et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med. 2009 Jun 4;360(23):2416-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494217>
- Micromedex Inc-2012