

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kineret 100 mg/0,67 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена градуирана спринцовка съдържа 100 mg анакинра (anakinra)* на 0,67 ml (150 mg/ml).

* Човешки интерлевкин-1 рецепторен антагонист (r-metHuIL-1ra), произведен в клетки *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър, безцветен до бял инжекционен разтвор, който може да съдържа свързани с продукта полупрозрачни до бели аморфни частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (РА)

Kineret е предназначен за лечение при възрастни на признаците и симптомите на РА в комбинация с метотрексат с неадекватен отговор към самостоятелно прилаган метотрексат.

COVID-19

Kineret е показан за лечение на коронавирусна болест 2019 (COVID-19) при възрастни пациенти с пневмония, нуждаещи се от допълнителен кислород (нископоточна или високопоточна кислородна терапия), които са с риск от прогресия до тежка дихателна недостатъчност, определена чрез плазмената концентрация на разтворимия рецептор за урокиназен плазминоген активатор (soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR) ≥ 6 ng/ml (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Синдроми на периодична треска

Kineret е показан за лечение на следните автоинфламаторни синдроми на периодична треска при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст 8 месеца и по-големи с телесно тегло 10 kg или повече:

Периодични синдроми, свързани с криопирин (CAPS)

Kineret е показан за лечение на CAPS, включващи:

- Мултисистемно възпалително заболяване с начало в неонаталния период (NOMID)/Хроничен инфантилен неврологично-кожно-ставен синдром (CINCA)
- Синдром на Muckle-Wells (MWS)
- Фамилен студов автоинфламаторен синдром (FCAS)

Фамилна средиземноморска треска (FMF)

Kineret е показан за лечение на фамилна средиземноморска треска (FMF). Kineret трябва да се прилага в комбинация с колхицин, ако е подходящо.

Болест на Still

Kineret е показан при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст 8 месеца и по-големи, с телесно тегло 10 kg или повече, за лечение на болестта на Still, включително системен юношески идиопатичен артрит (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA) и болест на Still при възрастни (Adult-Onset Still's Disease, AOSD), с активни системни симптоми на умерена до висока активност на заболяването, или при пациенти с ненамаляваща активност на заболяването след лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или глюкокортикоиди.

Kineret може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други противовъзпалителни лекарства и модифициращи (видоизменящи) болестта антиревматични лекарства (МБАРЛ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Kineret трябва да се започва и наблюдава от лекар специалист с опит в диагностиката и лечението съответно на РА, COVID-19, CAPS, FMF и болест на Still.

Изследване на suPAR

Ако е посочено в показанията, изборът на пациенти за лечение с Kineret на базата на ниво на suPAR ≥ 6 ng/ml трябва да се измерва чрез валидиран тест (вж. точки 4.1, 4.4 и 5.1).

Дозировка

РА: Възрастни

Препоръчителната доза Kineret е 100 mg, приложена веднъж дневно чрез подкожна инжекция. Дозата трябва да се прилага приблизително по едно и също време всеки ден.

COVID-19: Възрастни

Препоръчителната доза Kineret е 100 mg, прилагана веднъж дневно чрез подкожна инжекция в продължение на 10 дни.

CAPS: Възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст 8 месеца и по-големи с телесно тегло 10 kg или повече

Начална доза

Препоръчителната начална доза при всички подтипове на CAPS синдромите е 1-2 mg/kg/ден чрез подкожна инжекция. Терапевтичният отговор се проявява главно с отслабване на клиничните симптоми като треска, обрив, ставна болка и главоболие, но също и с понижаване на нивата на серумните маркери на възпалението (нива на CRP/SAA) или намаляване на честотата на пристъпите.

Поддържаща доза при лека форма на CAPS (FCAS, лека форма на MWS)

При пациентите обикновено се постига добър контрол с поддържането на препоръчителната начална доза (1-2 mg/kg/ден).

Поддържаща доза при тежка форма на CAPS (MWS и NOMID/CINCA)

Може да се наложи увеличаване на дозата в следващите 1-2 месеца, базирано на терапевтичния отговор. Обичайната поддържаща доза при тежки форми на CAPS е 3-4 mg/kg/ден, която може да бъде коригирана до максимум 8 mg/kg/ден.

В допълнение към оценяването на клиничните симптоми и серумните маркери на възпалението при тежки форми на CAPS се препоръчва оценка на възпалението на ЦНС, включително на вътрешното ухо (ЯМР или КТ, лумбална пункция и аудиометрия) и на очите (офталмологично изследване) след първите 3 месеца от лечението и след това на всеки 6 месеца, докато се определят ефективните терапевтични дози. Когато при пациентите се постигне добър клиничен контрол, проследяването на ЦНС и офталмологичното проследяване може да се провеждат веднъж годишно.

FMF

Препоръчителната доза при пациенти с тегло 50 kg или повече е 100 mg/ден чрез подкожна инжекция. При пациенти с тегло по-малко от 50 kg трябва да се прилага доза според телесното тегло с препоръчителна доза 1-2 mg/kg/ден.

Болест на Still

Препоръчителната доза при пациенти с тегло 50 kg или повече е 100 mg/ден чрез подкожна инжекция. При пациенти с тегло по-малко от 50 kg трябва да се прилага доза според телесното тегло с начална доза 1-2 mg/kg/ден.

Отговорът към лечението трябва да се оцени след 1 месец: В случай на трайни системни прояви дозата може да се коригира при деца или да се обмисли продължително лечение с Kineret от лекуващият лекар.

Популация в старческа възраст (≥ 65 години)

РА и COVID-19: Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и приложението са същите както за възрастни от 18 до 64-годишна възраст.

CAPS: Данните при пациенти в старческа възраст са ограничени. Не се очаква да са необходими корекции на дозата.

Болест на Still: Данните при пациенти в старческа възраст са ограничени. Не се очаква да са необходими корекции на дозата.

Педиатрична популация (< 18 години)

Липсват данни при деца на възраст под 8 месеца.

РА: Ефикасността на Kineret при деца с РА (JIA) на възраст от 0 до 18 години не е установена.

COVID-19: Ефикасността на Kineret при деца с COVID-19 на възраст от 0 до 18 години не е установена.

CAPS: Дозировката и приложението при деца и кърмачета на възраст 8 месеца или по-големи с телесно тегло 10 kg или повече са същите, както за възрастни пациенти с CAPS, базирано на телесното тегло.

FMF: При деца с тегло по-малко от 50 kg се прилага доза според телесното тегло с препоръчителна доза 1-2 mg/kg/ден, при пациенти с тегло 50 kg или повече се прилага доза 100 mg/ден. При деца с недостатъчен отговор дозата може да се повиши до 4 mg/kg/ден.

Данните за ефикасност на Kineret при деца на възраст под 2 години с FMF са ограничени.

Болест на Still: При деца с тегло по-малко от 50 kg се прилага доза според телесното тегло с начална доза 1-2 mg/kg/ден, при пациенти с тегло 50 kg или повече се прилага доза 100 mg/ден. При деца с недостатъчен отговор дозата може да се повиши до 4 mg/kg/ден.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B). Kineret трябва да се използва с внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (CLcr 60 до 89 ml/min). Kineret трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено бъбречно увреждане (CLcr 30 до 59 ml/min). При пациенти с тежко чернодробно увреждане

(CLCr < 30 ml/min) или терминално бъбречно заболяване, включително на диализа, трябва да се обсъди приложение на предписаните дози Kineret през ден.

Начин на приложение

Kineret се прилага чрез подкожна инжекция.

Kineret се доставя готов за употреба в предварително напълнени градуирани спринцовки. Предварително напълнената градуирана спринцовка позволява приложение на дози между 20 и 100 mg. Тъй като минималната доза е 20 mg, спринцовката не е подходяща за педиатрични пациенти с телесно тегло под 10 kg. Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаща. Инструкциите за употреба и приготвяне са представени в точка 6.6.

Препоръчва се редуване на инжекционните места, за да се избегне дискомфорт на мястото на инжектиране. Охлаждането на инжекционното място, затоплянето на инжекционната течност до стайна температура, използването на студени пакети (преди и след инжектирането) и използването на глюкокортикостероиди и антихистамини за локално приложение след инжектирането може да облекчи признаците и симптомите на реакция на мястото на инжектиране.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или протеини, придобити чрез *E. coli*.

Не трябва да се започва лечение с Kineret при пациенти с неутропения (ANC < 1,5 x 10⁹/l) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Алергични реакции

Алергични реакции, включително анафилактични реакции и ангиоедем, се съобщават нечесто. Повечето от тези реакции са макулопапулозни или уртикариални обриви.

Ако се появи тежка алергична реакция, приложението на Kineret трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Събития, свързани с черния дроб

При клинични проучвания е наблюдавано преходно повишение на стойностите на чернодробните ензими. Това повишение не е свързано с признаци и симптоми на хепатоцелуларно увреждане, с изключение на един пациент със SJA, развил сериозен хепатит във връзка с инфекция с цитомегаловирус.

По време на постмаркетинговата употреба са съобщени събития, свързани с черния дроб, които не са повлияли чернодробната функция. По-голямата част от пациентите са били лекувани за болестта на Still или са имали предразполагащи фактори, напр. анамнеза за повишаване на трансаминазите. Допълнително са съобщени случаи на неинфекциозен хепатит, включително редки събития на остра чернодробна недостатъчност, при пациенти с болестта на Still по време на лечението с Kineret.

При пациенти с болестта на Still събития, свързани с черния дроб, възникват предимно през първия месец от лечението с Kineret. Трябва да се помисли за рутинно изследване на чернодробните ензими през първия месец, особено ако пациентът има предразполагащи фактори или развива симптоми, показателни за нарушена чернодробна функция.

Ефикасността и безопасността на Kineret при пациенти със стойности на AST(ACAT)/ALT(АЛАТ) $\geq 1,5$ пъти горната граница на нормата не са оценявани.

Сериозни инфекции

Kineret е свързан с повишена честота на поява на сериозни инфекции (1,8%) спрямо плацебо (0,7%) при пациенти с РА. При малък брой пациенти с астма честотата на сериозни инфекции е по-висока при пациентите, лекувани с Kineret (4,5%), спрямо лекуваните с плацебо пациенти (0%) като тези инфекции са били свързани главно с дихателните пътища.

Безопасността и ефикасността на Kineret при пациенти с хронични и сериозни инфекции не са изследвани.

Не трябва да се започва лечение с Kineret при пациенти с активни инфекции. Лечението с Kineret трябва да се прекъсне при пациенти с РА, ако се развие сериозна инфекция. При лекувани с Kineret пациенти с CAPS или FMF съществува риск от пристъпи на болестта при прекъсване на лечението с Kineret. При внимателно проследяване, лечението с Kineret може да бъде продължено и по време на сериозна инфекция. Лечението с Kineret при COVID-19 може да бъде продължено, въпреки (вторични) инфекции.

Лекарите трябва да бъдат внимателни, когато прилагат Kineret на пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които предразполагат към инфекции.

Безопасността при приложението на Kineret при пациенти с латентна туберкулоза не е известна. Има съобщения за случаи на туберкулоза при пациенти, при които се прилагат няколко биологични противовъзпалителни терапевтични режима. Пациентите трябва да се изследват за туберкулоза преди започване на лечение с Kineret. Трябва да се вземат предвид и наличните медицински насоки.

Други антиревматични лечения са асоциирани с реактивация на хепатит В. Следователно трябва да се проведе също и изследване за вирусен хепатит, в съответствие с публикуваните насоки, преди започване на лечение с Kineret.

Бъбречно увреждане

Kineret се елиминира чрез гломерулна филтрация и последващ тубуларен метаболизъм. Следователно плазменият клирънс на Kineret се понижава с намаляване на бъбречната функция.

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (CLcr 60 до 89 ml/min). Kineret трябва да се прилага внимателно при пациенти с умерено бъбречно увреждане (CLcr 30 до 59 ml/min). При пациенти с тежко чернодробно увреждане (CLcr < 30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност, включително на диализа, трябва да се обсъди приложение на предписаните дози Kineret през ден.

Неутропения

Прилагането на Kineret често се свързва с неутропения ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) при плацебо-контролираните проучвания при РА и са наблюдавани случаи на неутропения при пациенти с COVID-19, CAPS и болест на Still. За повече информация относно неутропенията вижте точка 4.3 и 4.8.

Лечение с Kineret не трябва да се започва при пациенти с неутропения ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$). Препоръчва се определяне на броя на неутрофилите преди започване на лечение с Kineret и по време на приемане на Kineret, месечно през първите 6 месеца от лечението и веднъж на три месеца след това. При пациенти, които развиват неутропения ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$), ANC трябва да се проследява стриктно и лечението с Kineret трябва да бъде преустановено. Безопасността и ефикасността на Kineret при пациенти с неутропения не са оценени.

Белодробни събития

По време на постмаркетинговата употреба са получени съобщения за случаи на интерстициална белодробна болест, белодробна алвеоларна протеиноза и белодробна хипертония, главно при педиатрични пациенти с болестта на Still, лекувани с IL-6 и IL-1 инхибитори, включително Kineret. Изглежда, че в по-голямата си част те засягат пациенти с тризомия 21. При клинични проучвания при болестта на Still, спонсорирани от компании, няма съобщения за такива случаи. При едно неинтервенционално, дългосрочно проучване за безопасност при 306 педиатрични пациенти с болестта на Still един пациент е имал сериозно белодробно събитие, неуточнена интерстициална белодробна болест. В проучването не е имало пациент с белодробна алвеоларна протеиноза или белодробна хипертония. Не е установена причинно-следствена връзка между Kineret и белодробните събития.

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Рядко се съобщава за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при пациенти, лекувани с Kineret, предимно при пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит (SJIA). Пациентите с DRESS може да се нуждаят от хоспитализация, тъй като този синдром може да бъде летален. Ако се появят признаци и симптоми на DRESS и не може да се установи алтернативна етиология, Kineret трябва да се преустанови и да се обмисли друго лечение.

Имуносупресия

Влиянието на лечението с Kineret върху предшестващи малигнени заболявания не е изследвано. Поради тази причина употребата на Kineret при пациенти с предшестващи малигнени заболявания не се препоръчва.

Онкологични заболявания

Пациентите с РА вероятно са изложени на по-висок риск (приблизително 2-3 пъти) за развитие на лимфом. При клинични проучвания, пациентите, лекувани с Kineret, имат по-висока честота на лимфом, отколкото очакваната честота в общата популация, но тази честота съответства на честотата, съобщавана като цяло, при пациентите с ревматоиден артрит.

В клинични проучвания необработената честота на малигнени заболявания е една и съща при пациенти, лекувани с Kineret, и при пациенти, лекувани с плацебо, и не се отличава от тази в общата популация. Освен това общата честота на малигнени заболявания не се повишава през 3-годишния период на експозиция на пациенти на Kineret.

Ваксинации

В плацебо-контролирано клинично проучване (n = 126) не е установена разлика в образуването на анти-тетанус антитела в групата, лекувана с Kineret, и съответно групата на плацебо в отговор на едновременното прилагане на тетанус/дифтерия токсид ваксина и Kineret. Липсват данни за ефекта на ваксинацията с други инактивирани антигени, или ваксини срещу COVID-19, при пациенти, получаващи Kineret.

Липсват данни както за ефектите на жива ваксина върху пациенти, получаващи Kineret, така и относно вторично предаване на инфекции при живи ваксини. Поради това живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно с Kineret.

Популация в старческа възраст (> 65 години)

Общо 752 пациенти \geq 65-годишна възраст, включващи 163 пациенти \geq 75-годишна възраст и 173 пациенти \geq 65-годишна възраст с COVID-19, са изследвани в клинични проучвания. Като цяло не се наблюдават разлики в безопасността и ефективността при тези и при по-млади пациенти. Опитът при лекуването на възрастни пациенти с CAPS, FMF и болест на Still е ограничен. Поради по-високата честота на инфекции при популацията в старческа възраст като цяло, лечението при тях трябва да става внимателно.

Едновременно лечение с Kineret и антагонист на тумор некротизиращ фактор алфа (TNF- α antagonist)

Едновременното прилагане на Kineret и етанерцепт се асоциира с повишен риск от тежки инфекции и неутропения в сравнение със самостоятелното прилагане на етанерцепт при пациенти с РА. Тази комбинирана терапия не показва по-голяма клинична полза.

Едновременното прилагане на Kineret и етанерцепт или други антагонисти на тумор некротизиращ фактор алфа не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Пациенти с COVID-19

Ефектът от лечението с Kineret не е установен при пациенти с COVID-19 със suPAR < 6 ng/ml.

Лечението с Kineret не трябва да се започва при пациенти, при които е необходима неинвазивна или инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенция (ЕСМО), тъй като ефикасността не е установена в тези пациентски популации.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 100 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Kineret с други лекарствени продукти. В клинични проучвания взаимодействия на Kineret с други лекарства (включително нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, глюкокортикоиди и DMARD (модифициращи болестта антиревматични лекарства)) не са наблюдавани.

Едновременно лечение с Kineret и антагонист на тумор некротизиращ фактор алфа (TNF- α antagonist)

В клинично проучване при пациенти с РА, получаващи основна терапия с метотрексат, при пациентите, лекувани с Kineret и етанерцепт, се наблюдава по-висока честота на сериозни инфекции (7%) и неутропения, отколкото при пациентите, лекувани само с етанерцепт, и по-висока от тази, наблюдавана при предходни клинични проучвания, където Kineret е прилаган самостоятелно. Едновременното лечение с Kineret и етанерцепт не показва увеличаване на клиничната полза.

Едновременната употреба на Kineret и етанерцепт или друг антагонист на тумор некротизиращ фактор алфа не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Субстрати на цитохром P450

Синтезът на ензими CYP450 се потиска от повишени нива на цитокини (напр. IL-1) при протичане на хронично възпаление. Следователно може да се очаква, че за рецепторен антагонист на IL-1 като анакинра, синтезът на ензими CYP450 може да се нормализира по време на лечение. Това би било клинично значимо за субстратите на CYP450 с тесен терапевтичен индекс (напр. варфарин и фенитоин). При започване или завършване на лечение с Kineret при пациенти на такъв вид лекарствени продукти е уместно да се има предвид терапевтично проследяване на ефекта или концентрацията на тези продукти, като може да има нужда от адаптиране на индивидуалната доза.

Относно информацията за ваксинации вижте точка 4.4.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на анакинра при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на анакинра по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали анакинра/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Kineret.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В плацебо-контролираните проучвания при пациенти с РА най-често съобщаваните нежелани реакции при Kineret са реакции на мястото на инжектиране (РМИ), които са леки до умерени при повечето пациенти. Най-честата причина за оттегляне от клинично проучване на пациенти с РА, лекувани с Kineret, е реакция на мястото на инжектиране. Честотата на сериозните нежелани реакции при препоръчаната доза Kineret (100 mg дневно) е сравнима с плацебо (7,1% в сравнение с 6,5% при групата на плацебо). Честотата на сериозни инфекции е по-висока при пациентите, лекувани с Kineret, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (1,8% спрямо 0,7%). Намаление на неутрофилите се наблюдава много по-често при пациенти, получаващи Kineret, в сравнение с плацебо.

Данните за нежелани реакции при пациенти с COVID-19 са базирани на едно рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 405 пациенти с COVID-19 пневмония, лекувани с Kineret (проучване SAVE-MORE). Честотата на сериозни нежелани реакции в групата на лечение с анакинра е сравнима с тази в групата на плацебо. Неутропения, повишаване на нивата на чернодробните функционални показатели, обрив и реакции на мястото на инжектиране се съобщават по-често при пациенти, получаващи Kineret, в сравнение с плацебо. Общият профил на безопасност при пациенти с COVID-19, лекувани с Kineret, е сходен с този при пациенти с РА, лекувани с Kineret.

Данните за нежелани реакции при пациенти с CAPS са базирани на отворено проучване при 43 пациенти с NOMID/CINCA, лекувани с Kineret в продължение на 5 години с обща експозиция на Kineret 159,8 пациентогодини. По време на 5-годишното проучване 14 пациенти (32,6%) са съобщили 24 сериозни събития. Единадесет сериозни събития при 4 пациенти (9,3%) са били счестени за свързани с Kineret.

Данните за нежелани събития при пациенти с болестта на Still са базирани на едно частично отворено и частично сляпо, плацебо-контролирано проучване на 15 пациенти със SJA, лекувани в продължение на до 1,5 години и едно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване при 12 възрастни и педиатрични пациенти с болестта на Still (6 получавали Kineret и 6 получавали плацебо), лекувани в продължение на 12 седмици и проследявани в продължение на още 4 седмици. Освен това едно неинтервенционално, дългосрочно проучване за безопасност при 306 педиатрични пациенти с болестта на Still, съобщенията за нежелани събития в постмаркетинговия период и публикуваните проучвания предоставят допълнителни данни.

Данните за нежелани събития при пациенти с FMF са базирани на съобщенията за нежелани събития в постмаркетинговия период и публикуваните проучвания.

Нито тези проучвания, нито съобщенията от постмаркетинговия период показват различие на общият профил на безопасност при пациенти с CAPS, FMF или болестта на Still от този при пациенти с РА, с изключение на постмаркетинговото наблюдение на по-висока честота на съобщени чернодробни събития при пациенти с болестта на Still. Затова таблицата с нежеланите реакции по-долу се отнася за лечението с Kineret на РА, CAPS, FMF и болест на Still. При дългосрочно лечение на РА, CAPS и болестта на Still профилът на безопасност остава непроменен с времето.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA и по честота.

Категориите честоти са определени съгласно следните условия: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органна класификация по MedDRA база данни	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Сериозни инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Неутропения Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Алергични реакции, включително анафилактични реакции, ангиоедем, уртикария и сърбеж
Нарушения на нервната система	Много чести ($\geq 1/10$)	Главоболие
Хепатобилиарни нарушения	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Повишени стойности на чернодробните ензими
	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)	Неинфекциозен хепатит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести ($\geq 1/10$)	Реакции на мястото на инжекциите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Обрив
Изследвания	Много чести ($\geq 1/10$)	Повишени нива на холестерол в кръвта

Сериозни инфекции

Честотата на сериозни инфекции в проучванията при РА, провеждани с препоръчителната доза (100 mg/ден), е 1,8% при пациенти, лекувани с Kineret, и 0,7% при пациенти, получаващи плацебо. В проследявания до три години честотата на сериозни инфекции остава стабилна. Наблюдаваните инфекции са главно бактериални като целулит, пневмония, костни и ставни инфекции. Повечето пациенти продължават лечението с изпитвания лекарствен продукт след отминаване на инфекцията.

В клиничното проучване при пациенти с COVID-19 вторичните сериозни инфекции са чести, обаче се наблюдават по-рядко при пациенти, лекувани с Kineret, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо.

В едно проучване при 43 пациенти с CAPS, проследявани в продължение на до 5 години, честотата на сериозни инфекции е била 0,1/година, като най-чести от тях са били пневмония и гастроентерит. Kineret е бил временно спрял при един пациент, всички останали пациенти са продължили с лечението с Kineret в хода на инфекциите.

В едно проучване при 15 пациенти със SJA, проследявани в продължение на до 1,5 години, един пациент е развил сериозен хепатит във връзка с инфекция с цитомегаловирус. В едно проучване при 11 пациенти с болестта на Still (SJA и AOSD), рандомизирани да получават Kineret (6 пациенти) или плацебо (5 пациенти) и проследявани в продължение на 16 седмици, няма съобщения за сериозни инфекции. В едно неинтервенционално, дългосрочно проучване за безопасност на Kineret при 306 педиатрични пациенти с болестта на Still, проследявани в продължение на повече от 9 години (средната продължителност на курса на лечение с Kineret е 17,0 (стандартно отклонение 21,1) месеца, а медианата на продължителността на лечението е 8,9 месеца), сериозни инфекции са съобщени при 13 пациенти. Съобщенията за нежелани събития от постмаркетинговия период и публикуваните проучвания не показват, че вида и тежестта на инфекциите при пациенти с FMF се раличават от тези при пациенти с РА, CAPS или болестта на Still.

В клинични проучвания и по време на постмаркетинговата употреба са наблюдавани редки случаи на опортюнистични инфекции, които са включвали гъбични, микобактериални, бактериални и вирусни патогени. Инфекции са наблюдавани във всички органи и системи и са съобщавани при пациенти, получаващи само Kineret или в комбинация с имуносупресори.

Неутропения

При плацебо-контролирани проучвания при РА с Kineret лечението се свързва със слабо понижаване на средните стойности на общия брой бели кръвни клетки и абсолютния брой на неутрофилите (ANC). Неутропения ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) е съобщавана при 2,4% от пациентите, получаващи Kineret, в сравнение с 0,4% при лекуваните с плацебо пациенти. Нито един от тези пациенти не е имал сериозни инфекции, асоциирани с неутропения.

В клиничното проучване при пациенти с COVID-19 събития на неутропения се съобщават при 3,0% от пациентите, лекувани с Kineret, и при 0,5% от пациентите, получаващи плацебо. Всички нежелани събития на неутропения са с лека до умерена тежест.

В едно проучване при 43 пациенти с CAPS, проследявани в продължение на до 5 години, неутропения е била докладвана при 2 пациента. И двата епизода на неутропения се отзвучали с времето при продължаване на лечението с Kineret.

В едно проучване при 15 пациенти със SJA, проследявани в продължение на до 1,5 години, е докладвано едно събитие на преходна неутропения. В едно проучване при 11 пациенти с болестта на Still (SJA и AOSD), рандомизирани да получават Kineret (6 пациенти) или плацебо (5 пациенти) и проследявани в продължение на 16 седмици, няма съобщения за неутропения. В едно неинтервенционално, дългосрочно проучване за безопасност при 306 педиатрични пациенти с болестта на Still, проследявани в продължение на повече от 9 години (средната продължителност на курса на лечение с Kineret е 17,0 (стандартно отклонение 21,1) месеца, а медианата на продължителността на лечението е 8,9 месеца), има съобщения за 5 събития на неутропения, включително 1 събитие на фебрилна неутропения.

Тромбоцитопения

В клинични проучвания при пациенти с РА тромбоцитопения се съобщава при 1,9% от лекуваните пациенти в сравнение с 0,3% в групата с плацебо. Наблюдаваните тромбоцитопении са леки, т.е. броят тромбоцити е бил $> 75 \times 10^9/l$. Лека тромбоцитопения се наблюдава също така и при пациенти с CAPS.

При постмаркетинговата употреба на Kineret се съобщава тромбоцитопения, включително редки съобщения, които сочат тежка тромбоцитопения (т.е. брой тромбоцити $< 10 \times 10^9/l$).

Алергични реакции

Не често с Kineret се съобщават алергични реакции, включително анафилактични реакции, ангиоедем, уртикария, обрив и сърбеж. Преобладаващата част от тези реакции са били макулопапулозни обриви или уртикария.

В едно проучване при 43 пациенти с CAPS, проследявани в продължение на до 5 години, не е имало сериозно алергично събитие и нито едно събитие не е наложило прекъсване на лечението с Kineret.

В едно проучване при 15 пациенти със SJA, проследявани в продължение на до 1,5 години, не е имало сериозно алергично събитие и нито едно събитие не е наложило прекъсване на Kineret. В едно проучване при 11 пациенти с болестта на Still (SJA и AOSD), рандомизирани да получават Kineret (6 пациенти) или плацебо (5 пациенти) и проследявани в продължение на 16 седмици, няма съобщения за алергични реакции.

В едно проучване при 12 пациенти с FMF, лекувани 4 месеца с Kineret в едно публикувано рандомизирано контролирано проучване, не се съобщава за сериозно алергично събитие и нито едно събитие не е наложило прекъсване на Kineret.

В клиничното проучване при пациенти с COVID-19 няма алергична реакция, която да се счита за свързана с Kineret.

Имуногенност

В клинични проучвания при РА до 3% от изследваните възрастни пациенти поне веднъж по време на проучването са серопозитивни за неутрализиращи анти-анакинра антители. Типично, появата на антитела е била временна и не се свързва с клинично проявени нежелани реакции или намалена ефективност. Освен това в едно клинично проучване 6% от изследваните 86 педиатрични пациенти с JIA, от които нито един от 15-те пациенти със SJA подтип, поне веднъж по време на проучването са серопозитивни за неутрализиращи анти-анакинра антители. В едно клинично проучване при 6 пациенти, рандомизирани да получават анакинра в продължение на 12 седмици за болестта на Still (SJA и AOSD), всички пациенти са развили антилекарствени антители, но нито един от изследваните пациентите не е серопозитивен за неутрализиращи анти-анакинра антители.

По-голямата част от пациентите с CAPS при Проучване 03-AR-0298 развили антитела срещу лекарството анакинра. Това не е било свързано със значими клинични ефекти върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността.

Събития, свързани с черния дроб

При клинични проучвания е наблюдавано преходно повишение на стойностите на чернодробните ензими. Това повишение не е свързано с признаци и симптоми на хепатоцелуларно увреждане, с изключение на един пациент със SJA, който е развил сериозен хепатит във връзка с инфекция с цитомегаловирус.

По време на постмаркетинговата употреба са съобщени изолирани случаи на неинфекциозен хепатит. Събития, свързани с черния дроб, по време на постмаркетингова употреба, са били съобщавани главно при пациенти, лекувани за болестта на Still, и пациенти с предразполагащи фактори, напр. анамнеза за повишаване на трансминазите преди започване на лечение с Kineret.

Реакции на мястото на инжектиране

РМИ обикновено се появяват в рамките на първите 2 седмици от лечението и изчезват до 4-6 седмици. Развитието на РМИ при пациенти, които по-рано не са имали такива реакции, не е често след първия месец от лечението.

При пациенти с РА най-честите и системно съобщавани нежелани реакции, свързани с лечението с Kineret, са РМИ. По-голяма част (95%) от РМИ са съобщени като леки до умерени. Те обикновено се характеризират с 1 или повече от следните признаци: еритем, екхимозис, възпаление и болка. При доза 100 mg/ден 71% от пациентите с РА развиват РМИ в сравнение с 28% от пациентите, лекувани с плацебо.

В едно проучване при 43 пациенти с CAPS, проследявани в продължение на до 5 години, нито един не е прекъснал временно или окончателно лечението с Kineret заради реакции на мястото на инжектиране.

В едно проучване при 15 пациенти със SJA, проследявани в продължение на до 1,5 години, най-честите и системно съобщавани нежелани реакции, свързана с лечението с Kineret, са РМИ. Един от 15-те пациенти е прекратил лечението поради РМИ. В едно плацебо-контролирано проучване при 11 пациенти с болестта на Still (SJA и AOSD), рандомизирани да получават Kineret (6 пациенти) или плацебо (5 пациенти) в продължение на 12 седмици, и в двете групи на лечение са възникнали РМИ, всички от които са с умерена тежест. Нито един пациент не е преустановил лечението поради РМИ. В едно неинтервенционално дългосрочно проучване за безопасност при 306 педиатрични пациенти с болестта на Still, проследявани в продължение на повече от 9 години (средната продължителност на курса на лечение с Kineret е 17,0 (стандартно отклонение 21,1) месеца, а медианата на продължителността е 8,9 месеца). Честотата на РМИ с умерена до тежка интензивност е 1,6 на 100 пациентогодини.

При пациенти с FMF видовете и честотата на РМИ са подобни на наблюдаваните при РА и SJA. Прекъсвания на лечението поради РМИ е имало и при пациенти с FMF.

При пациенти с COVID-19, лекувани с Kineret, реакции на мястото на инжектиране се съобщават с ниска честота.

Повишени нива на холестерол в кръвта

В клинични проучвания при РА, при 775 пациенти, лекувани с дневна доза Kineret 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg или 2 mg/kg, се наблюдава повишение от 2,4% до 5,3% на нивата на общия холестерол 2 седмици след началото на лечението с Kineret без връзка между дозата и клиничния отговор. Подобна закономерност се наблюдава след 24 седмици на лечение с Kineret. Лечението с плацебо (n=213) води до понижение с приблизително 2,2% на нивата на общия холестерол на седмица 2 и с 2,3% на седмица 24. Липсват данни за LDL или HDL холестерол.

Педиатрична популация

Kineret е проучен при 36 пациенти с CAPS, 21 пациенти със SJA и 71 пациенти с други форми на JA, на възраст от 8 месеца до < 18 години, в продължение на до 5 години. С изключение на инфекциозните и свързаните с тях симптоми, които са съобщавани по-често при пациенти на възраст < 2 години, профилът на безопасност е бил подобен при всички педиатрични възрастови групи. Освен това 306 педиатрични пациенти с болестта на Still са проследявани в продължение на до 9 месеца в едно неинтервенционално дългосрочно проучване за безопасност. Профилът на безопасност при педиатричните пациенти е бил подобен на този, установен при възрастната популация, и не са наблюдавани нови клинично значими нежелани реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не е установена ограничаваща дозата токсичност по време на клинични проучвания.

По време на проучвания при сепсис 1 015 пациенти са получили Kineret в доза до 2 mg/kg/час интравенозно (~ 35 пъти по-голяма доза от препоръчителната за пациенти с РА) за 72-часов период на лечение. Профилът на нежеланите събития от тези проучвания като цяло не показва разлики спрямо този, наблюдаван по време на проучвания при ревматоиден артрит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкините, АТС код: L04AC03

Механизъм на действие

Анакинра неутрализира биологичната активност на интерлевкин-1 α (IL-1 α) и интерлевкин-1 β (IL-1 β) чрез конкурентно инхибиране на тяхното свързване към интерлевкин-1 тип I рецептора (IL-1RI). Интерлевкин-1 (IL-1) е основен проинфламаторен цитокин, медиращ множество клетъчни отговори, включително тези, важни за синовиалното възпаление.

Фармакодинамични ефекти

IL-1 се открива в плазмата и синовиалната течност на пациенти с ревматоиден артрит и е съобщено за корелация между концентрациите на IL-1 в плазмата и активността на заболяването. Анакинра инхибира отговора, предизвикан от IL-1 *in vitro*, включително индукцията на азотен окис и простагландин E₂ и/или производството на колагеназа от синовиалните клетки, фибробластите и хондроцитите.

При пациенти с COVID-19 прогресията от инфекция на долните дихателни пътища (ИДДП) до тежка дихателна недостатъчност (ТДН) зависи от ранното освобождаване на IL-1 α от инфектираните с вируса епителни клетки на белите дробове, което от своя страна стимулира по-нататъшното производство на цитокини, включително IL-1 β , от алвеоларните макрофаги.

Открити са спонтанни мутации в гена CIAS1/NLRP3 при голяма част от пациентите с CAPS. Генът CIAS1/NLRP3 кодира криопирин, компонент на инфлазомата. Активирането на инфлазомата води до протеолитично узряване и секреция на IL-1 β , който има широк спектър от ефекти, включително системно възпаление. Нелекуваните пациенти с CAPS се характеризират с повишени нива на CRP, SAA и IL-6 в сравнение с нормалните серумни нива. Приложението на Kineret води до понижаване на стойностите на реактантите на острата фаза и се наблюдава понижаване на нивото на експресия на IL-6. Забелязват се понижени нива на протеините на острата фаза през първите седмици от лечението.

При пациенти с FMF мутация в гена MEFV, кодиращ пирин, води до неправилно функциониране и свръхпроизводство на интерлевкин-1 β (IL-1 β) във FMF инфлазомата. Нелекуваната FMF се характеризира с повишени нива на CRP и SAA. Приложението на Kineret води до понижаване на стойностите на реактантите на острата фаза (напр. CRP и SAA).

Освен с различните степени на артрит болестта на Still се характеризира със системни симптоми на възпаление като повишавания на температура, кожен обрив, хепатоспленомегалия, серозит и повишаване на стойностите на реактантите на острата фаза, предизвикано от IL-1 активност. Известно е, че като системен отговор, IL-1 причинява хипоталамично повишаване на температурата и предизвиква хипералгезия. Ролята на IL-1 в патогенезата на болестта на Still е показана чрез *ex vivo* проучвания и проучвания на генната експресия,

Клинична ефикасност и безопасност при пациенти с РА

Безопасността и ефикасността на анакинра в комбинация с метотрексат е демонстрирана при 1 790 пациенти с РА на възраст \geq 18 години с различна степен на тежест на заболяването.

Клиничният отговор към анакинра обикновено се появява в рамките на 2 седмици от началото на лечението и се поддържа с продължаващо приложение на анакинра. Максималният клиничен отговор обикновено е видим в рамките на 12 седмици след началото на лечението.

Комбинираното лечение анакинра и метотрексат показва статистически и клинично значимо намаляване на тежестта на признаците и симптомите на РА при пациенти, които са имали неадекватен отговор към метотрексат, приложен самостоятелно (38% спрямо 22% респондери, измерени чрез критериите ACR₂₀). Значимо подобрене се наблюдава при болката, броя на болезнените стави и физическата активност (HQA score), маркерите, характерни за острата фаза, общата оценка на пациентите и лекарите.

При клинично проучване с анакинра са проведени рентгенологични изследвания. Те не показват вреден ефект върху ставния хрущял.

Клинична ефикасност и безопасност при пациенти с COVID-19

Безопасността и ефикасността на Kineret е оценена при пациенти с COVID-19 пневмония на възраст ≥ 18 години, с риск от развитие на тежка дихателна недостатъчност, в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Пациентската популация, включена в проучването SAVE-MORE, е хоспитализирана с потвърдена пневмония, свързана с COVID-19 (рентгенографски потвърдена LRTI чрез рентгенография или КТ на гръден кош) и е приета за такава с риск от развитие на SRF, определен като повишение на suPAR (≥ 6 ng/ml). Пациентите са имали ниво на suPAR ≥ 6 ng/ml, измерено с кита suPARnostic Quick Triage. Тези пациенти все още не са имали прогресия до SRF (т.е. изключващите критерии са били: съотношение pO₂/FiO₂ под 150 mmHg или необходимост от механична вентилация, NIV или ЕСМО). Повечето пациенти са получавали допълнителен кислород с нисък или висок дебит по време на скрининга (81,6%). Проучването е включвало 606 пациенти и анализа за ефикасност е извършен в популацията с намерение за лечение (ITT), състояща се от 594 пациенти, от които 189 пациенти са били рандомизирани в рамото с плацебо + стандартни грижи и 405 пациенти – в рамото с анакинра + стандартни грижи. По-голямата част от пациентите (91,4%) са имали тежка пневмония, свързана с COVID-19, а 8,6% от пациентите са имали умерено тежка пневмония, свързана с COVID-19, в началото на лечението. 85,9% от пациентите са получили дексаметазон. Средната (SD) продължителност на лечение с Kineret е 8,4 (2,1) дни. Първичната крайна точка на проучването е била сравнителната 11-точкова ординална скала за клинична прогресия на СЗО (Clinical Progression ordinal Scale, CPS) между двете рамена на лечение до Ден 28. 11-точковата CPS на СЗО е измерител за тежестта на заболяването в диапазон от 0 (без инфекция); 1-3 (лека степен на заболяване), 4-5 (хоспитализация – умерена степен на заболяване), 6-9 (хоспитализация – тежка степен на заболяване с увеличаваща се необходимост от NIV, MV и ЕСМО) до 10 (смърт). От пациентите, рандомизирани в проучването SAVE-MORE 8,6% са имали оценка по CPS на СЗО на изходно ниво 4; 84,7% са имали оценка по CPS на СЗО на изходно ниво 5, и 6,7% са имали оценка по CPS на СЗО на изходно ниво 6.

При пациентите, лекувани с Kineret в продължение на до 10 дни е демонстрирано значително подобрене на клиничния статус по CPS на СЗО до Ден 28 в сравнение с плацебо (OR: 0,36 [95% CI 0,26 до 0,50] P<0,001). Подобрене на клиничния статус на пациентите е наблюдавано до Ден 14. Ползата от лечението с Kineret се подкрепя от увеличение в броя на напълно възстановените пациенти и намаление на броя на пациентите с прогресия до тежка дихателна недостатъчност или смърт в сравнение с плацебо. Не са наблюдавани нови сигнали за безопасност или съображения, свързани с безопасността при употребата на Kineret за лечение на COVID-19.

Клинична ефикасност и безопасност при пациенти с CAPS

Безопасността и ефикасността на Kineret са били демонстрирани при пациенти с CAPS с различна степен на тежест на болестта. В клинично проучване, включващо 43 възрастни и педиатрични пациенти (36 пациенти на възраст 8 месеца до < 18 години) с тежка форма на CAPS (NOMID/CINCA и MWS), клиничен отговор от анакинра е бил наблюдаван в рамките на 10 дни след започване на лечението при всички пациенти и е бил поддържан в продължение на 5 години с непрекъснато приложение на Kineret.

Лечението с Kineret значително намалява проявите на CAPS, включително намаляване на често проявяващи се симптоми като треска, обрив, ставна болка, главоболие, умора и зачервяване на очите. Настъпва бързо и трайно намаляване на нивата на биомаркерите на възпалението, серумен амилоид (SAA), С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), и се наблюдава нормализиране на хематологичните промени, свързани с възпалението. При тежката форма на CAPS дълготрайното лечение подобрява системните възпалителни органи прояви на окото, вътрешното ухо и ЦНС. Слуховата и визуалната острота не са се влошили допълнително по време на лечението с анакинра.

Анализът на появилите се по време на лечението антители АЕ, класифицирани чрез присъствието на CIAS1 мутация, е показал, че няма големи разлики между групите с CIAS1 мутация и групите без CIAS1 мутация по отношение на общата честота на съобщаване на АЕ, съответно 7,4 и 9,2. Подобни честоти са били получени за групите на ниво SOC, с изключение на нарушения на очите с 55 случая на АЕ (ниво 0,5), от които 35 са очна хиперемия (което също може да е симптом на CAPS) в групата с CIAS1 мутация и 4 АЕ в групата без CIAS1 мутация (ниво 0,1).

Клинична ефикасност и безопасност при FMF

Безопасността и ефикасността на Kineret при лечение на пациенти с резистентна на колхицин FMF са демонстрирани в едно рандомизирано, двойнослепо и плацебо-контролирано публикувано проучване с период на лечение 4 месеца. Първичните резултати за ефикасност са брой пристъпи на месец и брой пациенти със средно < 1 пристъп на месец. Включени са 25 пациенти с резистентна на колхицин FMF; 12, рандомизирани да получават Kineret, и 13 - да получават плацебо. Средният брой пристъпи на пациент на месец е значително по-нисък при тези, получаващи Kineret (1,7), в сравнение с плацебо (3,5). Броят на пациентите с < 1 пристъп на месец е значително по-висок в групата на Kineret – 6 пациенти в сравнение с нито един в групата на плацебо.

Публикуваните допълнителни данни при пациенти с FMF, с непоносимост към колхицин или с резистентна на колхицин FMF, показват, че клиничният ефект на Kineret се проявява както по отношение на клиничните симптоми на пристъпи, така и по отношение на понижените нива на маркери на възпалението като CRP и SAA. В публикуваните проучвания профилът на безопасност на анакинра при пациенти с FMF обикновено е подобен на този при други показания.

Клинична ефикасност и безопасност при болестта на Still

Ефикасността и безопасността на Kineret при лечението на болестта на Still (SJA и AOSD) са оценени в едно рандомизирано, двойно слепо, плацебо-контролирано многоцентрово проучване при 11 пациенти (на възраст от 1 до 51 години), лекувани в продължение на 12 седмици, от които 6 пациенти са получавали Kineret. Kineret е ефикасен при лечението на болестта на Still, както се демонстрира от превъзходството спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка “ACR30 отговор с отсъствие на повишена температура на Седмица 2” (p-стойност = 0,0022). Демонстрираната ефикасност на Kineret по отношение на ACR30, ACR50, ACR70 и ACR90 отговорите на Седмица 2 се поддържа през целия 12-седмичен период на лечение. Не са наблюдавани значими неочаквани находки, свързани с безопасността, и резултатите са съвместими с известния профил на безопасност на Kineret.

Безопасността и ефикасността са показани в едно публикувано рандомизирано контролирано проучване при 24 пациенти със SJA, лекувани с Kineret в продължение на до 1 година. След 1-месечна слепя фаза, 8 от 12 пациенти в групата на лечение с Kineret са определени като повлияли се от лечението (респондери) по модифицираните критерии ACRpedi30 в сравнение с 1 от 12 пациенти в групата на плацебо. В същата времева точка, 7 от 12 пациенти в групата на лечение с Kineret са класифицирани като респондери по критериите ACRpedi50 и 5 от 12 пациенти като респондери по критериите ACRpedi70, в сравнение с нито един в групата на плацебо. 16 пациенти са завършили следващата отворена фаза, а сред 7 респондери на 12-тия месец, 6 са спрели лечението с глюкокортикостероиди и 5 от тях са имали неактивно заболяване.

В едно публикувано, проспективно, неконтролирано, обсервационно кохортно проучване на 20 пациенти с новопоявил се SJIA Kineret е използван като начална терапия след като не е имало отговор на лечението с НСПВС, но преди употребата на МБАРЛ, системни глюкокортикоиди или други биологични средства. Лечението с Kineret е довело до нормализиране на телесната температура при 18 от 20 пациенти. При проследяването на 1-вата година, 18 от 20 пациенти показват най-малкото отговор по адаптираните критерии ACRpedi 70, а 17 от 20 пациенти са постигнали отговор по адаптираните критерии ACRpedi 90, както и неактивно заболяване.

Едно неинтервенционално проучване за безопасност при 306 педиатрични пациенти с болестта на Stills потвърждава дългосрочния профил на безопасност на Kineret без никакви находки, свързани с безопасността. Приблизително половината (46,1%) от пациентите са били на непрекъснато лечение с Kineret в продължение на най-малко 1 година, а 28,1% в продължение на най-малко 2 години. Моделът и честотата на нежеланите събития (АЕ), включително сериозни АЕ, са съвместими с известния профил на безопасност на Kineret. Общо честота на АЕ е най-висока през първите 6 месеца от лечението и значително по-ниска през по-късните периоди от време. Няма смъртни случаи по време на лечението с Kineret. Малко пациенти са преустановили участието си поради АЕ. Основната причина за преустановяване на приема на Kineret е неефикасност, обаче втората най-честа причина за преустановяване на приема е ремисия на заболяването. Дългосрочното лечение с Kineret при пациенти със SJIA се понася добре, без общо повишаване на честота на АЕ, включително синдром на активиране на макрофагите (Macrophage Activation Syndrome, MAS), с времето.

Безопасността и ефикасността на Kineret спрямо МБАРЛ е докладвана в едно публикувано 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване на 22 пациенти с глюкокортикоид-зависима рефрактерна болест на Still при възрастни (AOSD). На седмица 24, 6 от 12 пациенти на лечение с Kineret са били в ремисия спрямо 2 от 10 пациенти на лечение с МБАРЛ. По време на фазата на едно отворено продължение е било възможно преминаване към или допълващо лечение с лекарството за сравнение (компаратор), ако не е настъпило подобрене в рамките на 24 седмици. 17 пациенти са завършили фазата на отворено продължение (Седмица 52), от които 7 от 14 пациенти, лекувани с Kineret, и 2 от 3 пациенти, лекувани с МБАРЛ, са били в ремисия в тази времева точка.

Публикуваните допълнителни данни при болестта на Still показват, че Kineret индуцира бързо отзвучаване на системните симптоми, като повишена температура, обрив и повишени стойности на реактантите на острата фаза. В много случаи дозите на глюкокортикоидите може да бъдат намалени след започване на терапия с Kineret.

Педиатрична популация

Като цяло профилът на ефикасност и безопасност на Kineret е сравним при възрастни и педиатрични пациенти с CAPS или болестта на Still.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kineret в една или повече подгрупи на педиатричната популация при CAPS и РА (JIA) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Безопасност при педиатрични пациенти с РА (JIA)

Kineret е изпитан в единично рандомизирано сляпо, многоцентрово проучване при 86 пациенти с полиартикуларно протичане на JIA (възраст 2-17 години), получаващи доза от 1 mg/kg/ден подкожно до максимална доза от 100 mg. 50-те пациенти, получили клиничен отговор след 12-седмично отворено проучване, са рандомизирани на Kineret (25 пациенти) или плацебо (25 пациенти) ежедневно в продължение на 16 допълнителни седмици. Подгрупа от тези пациенти е продължила отворено лечение с Kineret в продължение на 1 година в придружаващо разширено проучване. При тези проучвания е наблюдаван профил на нежелани събития, подобен на този при възрастни пациенти с РА. Данните от това проучване не са достатъчни, за да демонстрират ефикасност и следователно Kineret не се препоръчва за педиатрична употреба при JIA.

Имуногенност

Вижте точка 4.8.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсолютната бионаличност на анакинра след 70 mg подкожна болус инжекция при здрави индивиди ($n = 11$) е 95%. Процесът на абсорбция е ограничаващ скоростта фактор за изчезването на анакинра от плазмата след подкожна инжекция. При пациенти с ревматоиден артрит максимални плазмени концентрации на анакинра се появяват на 3-ия до 7-ия час след подкожно приложение на анакинра в клинично приложими дози (1 до 2 mg/kg; $n = 18$). Плазмената концентрация е намаляла без видима фаза на разпределение и терминалният полуживот варира от 4 до 6 часа. При пациенти с ревматоиден артрит не е наблюдавана неочаквана кумулация на анакинра след s.c. дневна доза за период до 24 седмици. Средните (SD) изчисления за клирънс (CL/F) и обем на разпределение (Vd/F) от популяционен анализ на данните от две РК проучвания при 35 пациенти с РА са 105(27) ml/min и съответно 18,5(11) l. Данните при хора и животни показват, че бъбрекът е главният орган, отговорен за елиминирането на анакинра. Клирънсът на анакинра при пациенти с РА се увеличава с увеличаване на креатининовия клирънс.

Влиянието на демографските вариации върху фармакокинетиката на анакинра е изследвано чрез популяционен фармакокинетичен анализ, включващ 341 пациенти, получаващи дневна подкожна инжекция при дози 30, 75 и 150 mg за период до 24 седмици. Изчисленият клирънс на анакинра се увеличава с увеличаване на креатининовия клирънс и телесното тегло. Популяционният фармакокинетичен анализ показва, че средното ниво на плазмения клирънс след подкожно приложение на болус е приблизително 14% по-високо при мъже, отколкото при жени, и около 10% по-високо при индивиди < 65 години в сравнение с индивиди ≥ 65 години. Въпреки това, след адаптиране според креатининовия клирънс и телесното тегло, полът и възрастта не са значими фактори за средния плазмен клирънс. Не се налага адаптиране на дозата в зависимост от възраст и пол.

Като цяло фармакокинетиката при пациенти с CAPS е подобна на тази при пациенти с РА. При пациенти с CAPS е отбелязана приблизителна линейност на дозата със слаба тенденция към по-високо от пропорционално увеличение. Фармакокинетични данни при деца на възраст < 4 години липсват, но клиничен опит е наличен от възраст 8 месеца и при започване с препоръчителната доза от 1-2 mg/kg/ден не са установени съображения за безопасност. Липсват фармакокинетични данни при по-възрастни пациенти с CAPS. Доказано е разпределение в гръбначномозъчната течност.

Медианата на нормализираната спрямо дозата концентрация на анакинра в равновесно състояние при пациенти със SJA (на възраст от 3 до 17 години) в течение на 28 седмици е сравнима с тази, наблюдавана при пациенти с РА.

Чернодробно увреждане

Проведено е проучване, включващо 12 пациенти с чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), на които е приложена единична доза от 1 mg/kg интравенозно. Фармакокинетичните параметри не са съществено различни от тези при здрави доброволци, с изключение на намаление на клирънса с приблизително 30% в сравнение с данните от проучване при здрави доброволци. Съответно намаление на креатининовия клирънс е наблюдавано в популацията с чернодробно увреждане. Следователно намалението на клирънса най-вероятно се обяснява с намаляване на бъбречната функция при тази популация. Тези данни подкрепят факта, че не се налага адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане при Child-Pugh клас B. Вижте точка 4.2.

Бъбречно увреждане

Средният плазмен клирънс на Kineret при участници с леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-49 ml/min) бъбречно увреждане се е понижил, съответно, с 16% и 50%. При тежко бъбречно увреждане и терминално бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) средният плазмен клирънс е понижен, съответно, със 70% и 75%. По-малко от 2,5% от приложената доза Kineret е отстранена чрез хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа. Тези данни са в подкрепа на това, че не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{cr} 50 до 80 ml/минута). Вижте точка 4.2.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Анакинра няма установен ефект върху фертилитета, ранното развитие, ембрио-феталното развитие или пери- и постнаталното развитие при плъхове в доза, надвишаваща човешката до 100 пъти (2 mg/kg/ден). Не е установен ефект върху ембрио-феталното развитие при зайци в дози, надвишаващи 100 пъти дозата при хора.

При стандартния набор от тестове, предназначен за откриване на риск по отношение на ДНК, анакинра не индуцира генни мутации в бактериални клетки и клетки на бозайници. Анакинра не повишава честотата на хромозомни аномалии или микронуклеусите в костномозъчните клетки при мишки. Не са провеждани дългосрочни проучвания за оценка на канцерогенния потенциал на анакинра. Данните от мишки със свръхекспресия на IL-1 α и от мишки-мутанти с липса на IL-1 α гена не показват повишен риск относно развитие на тумори.

Проведеното по стандартите проучване за токсикологично и токсикокинетично взаимодействие при плъхове не показва данни, че Kineret повлиява токсикологичния и фармакокинетичния профил на метотрексат.

Млади плъхове, лекувани при дози, надвишаващи дозата при хора до 100 пъти от ден 7 след ражданото до половото им съзряване, не показват никакви признаци на нежелани реакции от лечението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина, безводна
Натриев хлорид
Динатриев едетат дихидрат
Полисорбат 80
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба, Kineret може да се съхранява на стайна температура до 25°C за максимален период от 72 часа. След изваждане от хладилника, Kineret трябва да се използва в рамките на 72 часа или да се изхвърли. След като е съхраняван на стайна температура, Kineret не трябва да се поставя обратно в хладилника.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,67 ml инжекционен разтвор в градуирана предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ограничител на буталото (бромбутилова гума) и игла 29 G. Предварително напълнената спринцовка има външен твърд пластмасов предпазител на иглата, прикрепен към вътрешен предпазител на иглата..

Опаковки по 1, 7 или 28 (групова опаковка, съдържаща 4 опаковки по 7 предварително напълнени спринцовки) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Kineret е стерилен разтвор. Предназначен е само за еднократна употреба.

Не разклащайте. Предварително напълнената спринцовка трябва да достигне стайна температура преди инжектиране.

Преди прилагане визуално проверете разтвора за наличие на частици и промяна на цвета. Трябва да се инжектират само бистри, безцветни до бели разтвори, които може да съдържат свързани с продукта полупрозрачни до бели аморфни частици.

Наличието на тези частици не повлиява качеството на продукта.

Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваният лекарствен продукт. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/203/005 – опаковка от 1
EU/1/02/203/006 – опаковка от 7
EU/1/02/203/007 – опаковка от 28

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 март 2002 г.
Дата на последно подновяване: 20 март 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Австрия

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Швеция

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Kineret за новото показание "Болест на Still" във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Главните цели на програмата са да бъде предоставена информация за начина на приложение и да се повиши осведомеността за потенциалния риск от сериозни инфекции.

ПРУ ще осигури във всички държави членки, където Kineret се продава, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, които се очаква да предписват или използват Kineret, да имат достъп до/да бъдат снабдени със следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента и болногледача

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти

Ръководството за медицинските специалисти ще съдържа следните ключови елементи:

- Значението на обяснението на употребата на спринцовката и правилната техника на инжектиране за пациенти и/или болногледачи
- Информация, че не се препоръчва започване на лечение с Kineret при пациенти с текуща инфекция
- Значението на снабдяването на пациентите и/или болногледачите с обучителните материали

Информационният пакет за пациента и болногледача трябва да съдържа:

- Информационна листовка за пациента
- Ръководство за пациента и болногледача
- Напомняща карта за пациента

Ръководството за пациента и болногледача ще съдържа следните ключови елементи:

- Инструкции за употреба на спринцовката
- Инструкции за правилните процедури на инжектиране и изхвърляне на използваните спринцовки
- Начин на овладяване на реакциите на мястото на инжектиране

Напомнящата карта за пациента ще съдържа следните ключови съобщения:

- Идентификационни данни за пациента
- Данни за контакт с неговия лекар
- Предписаната доза Kineret
- Описание на признаците на сериозни инфекции

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА
(С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kineret 100 mg/0,67 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Анакинра

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка градуирана предварително напълнена спринцовка от 0,67 ml съдържа 100 mg анакинра.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: безводна лимонена киселина, натриев хлорид, динатриев едетат дихидрат, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 ГРАДУИРАНА предварително напълнена спринцовка
7 ГРАДУИРАНИ предварително напълнени спринцовки
Групова опаковка: 28 (4 x 7) ГРАДУИРАНИ предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократна употреба.
За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/203/005 – опаковка от 1
EU/1/02/203/006 – опаковка от 7
EU/1/02/203/007 – опаковка от 28

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА МЕЖДИННА ОПАКОВКА СЪС 7 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kineret 100 mg/0,67 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Анакинра

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка градуирана предварително напълнена спринцовка от 0,67 ml съдържа 100 mg анакинра.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: безводна лимонена киселина, натриев хлорид, динатриев едетат дихидрат, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
7 ГРАДУИРАНИ предварително напълнени спринцовки
Тази кутия, съдържаща 7 предварително напълнени спринцовки, е част от групова опаковка с 28 предварително напълнени спринцовки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократна употреба.
За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/203/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kineret 100 mg/0,67 ml инжекция
Анакинра

s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,67 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Kineret 100 mg/0,67 ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки Анакинра (Anakinra)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kineret и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kineret
3. Как да използвате Kineret
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kineret
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kineret и за какво се използва

Kineret съдържа активното вещество анакинра. Това е вид цитокин (имуносупресивно средство), който се използва за лечение на:

- Ревматоиден артрит (РА)
- COVID-19 при пациенти с пневмония, които се нуждаят от допълнителен кислород и са с риск от дихателна недостатъчност
- Синдроми на периодична треска:
 - Криопирин-свързани периодични синдроми (CAPS)
 - o Мултисистемно възпалително заболяване с начало в неонаталния период (NOMID), наречено още хроничен инфантилен неврологично-кожно-ставен синдром (CINCA),
 - o Синдром на Мъкъл Уелс (MWS),
 - o Фамилен студов автоинфламаторен синдром (FCAS)
 - Фамилна средиземноморска треска (FMF)
- Болест на Стил, включително системен юношески идиопатичен артрит (Systemic Juvenile Idiopathic, SJA) и болест на Стил при възрастни (Adult-Onset Still's Disease, AOSD)

Цитокините са белтъци, произведени от Вашия организъм, които координират връзката между клетките и подпомагат контрола на клетъчната активност. При РА, CAPS, FMF, болестта на Стил и при COVID-19 пневмония Вашият организъм произвежда твърде много от цитокина, наречен интерлевкин-1. Това води до вредни ефекти, които водят до възпаление, причиняващо симптомите на заболяването. Нормално Вашият организъм произвежда белтък, който блокира вредните ефекти на интерлевкин-1. Активната субстанция на Kineret е анакинра, която действа по същия начин както Вашия естествен интерлевкин-1 блокиращ протеин. Анакинра се синтезира чрез ДНК технология, използваща микроорганизма *E. coli*.

При РА Kineret се използва за лечение на признаците и симптомите на болестта при възрастни (на възраст 18 и повече години) в комбинация с друго лекарство, наречено метотрексат. Kineret е предназначен за пациенти, чиито отговор към самостоятелно прилаган метотрексат е недостатъчно добър за контрол на ревматоидния артрит.

При COVID-19 Kineret се използва за лечение на хипервъзпаление (по-силно от обикновеното възпаление), свързано с болестта, при възрастни (на възраст 18 и повече години) с пневмония, които се нуждаят от допълнителен кислород за подпомагане на дишането (кислород с нисък или висок дебит) и са с риск от дихателна недостатъчност.

При CAPS Kineret се използва за лечение на признаците и симптомите на свързаното с болестта възпаление, като обрив, ставна болка, треска, главоболие и умора при възрастни и деца (на възраст 8 месеца и по-големи).

При FMF Kineret се използва за лечение на признаците и симптомите на свързаното с болестта възпаление, като повтаряща се треска, умора, болка в корема, мускулна и ставна болка и обрив. Kineret може да се използва заедно с колхицин, ако е подходящо.

При болестта на Стил Kineret се използва за лечение на признаците и симптомите на свързаното с болестта възпаление, като обрив, ставна болка и треска.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kineret

Не използвайте Kineret

- ако сте алергични към анакинра или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако сте алергични към други продукти, произведени чрез ДНК технология посредством микроорганизма *E. coli*;
- ако имате неутропения (нисък брой на белите кръвни клетки), определен след кръвен тест.

Свържете се незабавно с Вашия лекар:

- ако получите обрив по цялото тяло, затруднено дишане, хриптене, ускорен пулс или изпотяване след инжекцията Kineret. Това може да са белези, че сте алергични към Kineret.
- ако някога сте получавали нетипичен, обширен обрив или белене на кожата след приложение на Kineret.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Kineret:

- ако в миналото сте имали повтарящи се инфекции или страдате от астма. Kineret може да влоши тези състояния;
- ако имате рак. Вашият лекар ще реши дали да използвате Kineret;
- ако някога сте имали повишени стойности на чернодробните ензими;
- ако Ви се налагат ваксинации. Не трябва да използвате живи ваксини, докато се лекувате с Kineret.

Болест на Стил

- В редки случаи пациенти с болестта на Стил, главно деца, могат да развият белодробно заболяване, също и по време на лечение с Kineret. Рискът може да е по-голям при пациенти със синдром на Даун (тризомия 21). Симптоми на белодробно заболяване могат да са, например, задух при леко физическо натоварване, сутрешна кашлица и затруднено дишане. Ако имате признаци на белодробно заболяване, трябва да се свържете с Вашия лекар възможно най-скоро.
- Сериозната кожна реакция DRESS (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми) се съобщава рядко във връзка с лечение с Kineret, предимно при пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит (SJIA). Незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите нетипичен, обширен обрив, който може да се появи, придружен от висока телесна температура и увеличени лимфни възли.

Деца и юноши

- РА: Употребата на Kineret при деца и юноши с ревматоиден артрит не е напълно проучена и затова не може да бъде препоръчана.
- COVID-19: Употребата на Kineret при деца и юноши с COVID-19 не е проучена и затова не може да бъде препоръчана.
- CAPS, FMF, болест на Стил: Kineret не се препоръчва при деца, по-малки от 8 месеца, защото липсват данни за тази възрастова група.

Други лекарства и Kineret

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Лекарства, наречени инхибитори на тумор-некротизиращия фактор (TNF- α), като етанерцепт, не трябва да се използват заедно с Kineret, защото може да се увеличи рискът от инфекции.

Когато започнете да приемате Kineret, хроничното възпаление в организма Ви ще намалее. Това означава, че дозите на някои други лекарства, напр. варфарин или фенитоин, трябва да бъдат адаптирани.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Kineret не е изпитван при бременни жени. Употребата на Kineret не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте бременна, ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове от употребата на Kineret по време на бременност.

Не е известно дали анакинра се отделя в кърмата. Не трябва да кърмите, ако използвате Kineret.

Kineret съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 100 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Kineret

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Kineret трябва да се инжектира под кожата (подкожно) дневно. Трябва да се стремите да поставяте инжекцията си по едно и също време всеки ден.

Препоръчителната доза е 20 до 90 mg или 100 mg. Вашият лекар ще Ви каже дозата, от която имате нужда или дали имате нужда от доза, по-висока от 100 mg

COVID-19: Препоръчителната доза е 100 mg, инжектиран под кожата (подкожно), ежедневно в продължение на 10 дни.

Самостоятелно инжектиране на Kineret

Вашият лекар може да реши за Ваше удобство сами да си инжектирате Kineret. Вашият лекар или сестра ще Ви покажат как сами да си поставяте инжекциите. Не правете опит за самостоятелно инжектиране, ако не сте били обучени.

За инструкции относно това как да инжектирате Kineret на себе си или на Вашето дете, моля, прочетете раздела „Инструкции за подготовка и прилагане на инжекция Kineret“ в края на листовката.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Kineret

Ако случайно сте използвали повече Kineret, отколкото Ви е необходимо, няма да имате сериозни проблеми. Въпреки това, трябва да се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако това се случи. Ако не се чувствате добре, при всички случаи трябва да се свържете с Вашия лекар или медицинска сестра незабавно.

Ако сте пропуснали да използвате Kineret

Ако сте пропуснали да използвате дозата Kineret, трябва да се свържете с Вашия лекар, за да обсъдите кога да приложите следващата доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможните нежелани реакции са подобни, независимо дали се лекувате с Kineret за РА, CAPS, FMF, болестта на Стил или COVID-19.

Ако някое от долуописаните се случи, незабавно съобщете на Вашия лекар.

- По време на лечението с Kineret могат да се проявят **сериозни инфекции**, като пневмония (гръдна инфекция) или кожни инфекции. Симптомите могат да бъдат постоянна висока температура, тръпки, кашлица, главоболие и зачервяване и болезненост на кожата. Признаци на инфекция могат да бъдат също постоянна леко повишена температура, загуба на тегло и упорита кашлица.
- **Сериозните алергични реакции** са нечести. Някои от следните симптоми обаче могат да указват алергична реакция към Kineret, затова трябва да потърсите неотложна медицинска помощ. Не инжектирайте повече Kineret.
 - подуване на лицето, езика или гърлото
 - затруднено гълтане или дишане
 - внезапно усещане за ускорен пулс или изпотяване
 - кожен обрив или сърбеж

Много честите нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- зачервяване, оток, посиняване или сърбеж на мястото на инжектиране. Тези симптоми като цяло са леки до умерени и са по-чести в началото на лечението;
- главоболие;
- повишени нива на общ холестерол в кръвта.

Честите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- неутропения (нисък брой на бели кръвни клетки), определена след кръвен тест. Това може да увеличи риска да получите инфекция. Симптомите на инфекция могат да включват висока температура или възпалено гърло;
- сериозни инфекции, като пневмония (гръдна инфекция) или кожни инфекции;
- тромбоцитопения (ниско ниво на тромбоцити в кръвта).

Нечестите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- сериозни алергични реакции, включващи подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено гълтане или дишане, внезапно усещане за ускорен пулс или изпотяване, кожен обрив или сърбеж.
- повишени нива на чернодробните ензими, установено след кръвен тест.

Нежелани реакции с неизвестна честота (честотата не може да бъде изчислена от наличните данни):

- признаци на чернодробни нарушения като пожълтяване на кожата и очите, гадене, загуба на апетит, тъмна урина и светли изпражнения.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kineret

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте Kineret, ако мислите, че е замръзвал. Веднъж извадена от хладилника и достигнала стайна температура (до 25°C), спринцовката трябва или да се използва в следващите 72 часа, или да се изхвърли. Не я поставяйте обратно в хладилника, ако е била съхранявана на стайна температура.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kineret

- Активното вещество е анакинра. Всяка градуирана предварително напълнена спринцовка съдържа 100 mg анакинра.
- Другите съставки са безводна лимонена киселина, натриев хлорид, динатриев едетат дихидрат, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

Как изглежда Kineret и какво съдържа опаковката

Kineret е бистър, безцветен до бял инжекционен разтвор и се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Възможно е да съдържа полупрозрачни до бели частици от протеин. Наличието на тези частици не повлиява качеството на продукта.

Опаковки по 1, 7 или 28 (групова опаковка, съдържаща 4 опаковки по 7) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Швеция

Дата на последно преразглеждане на листовката

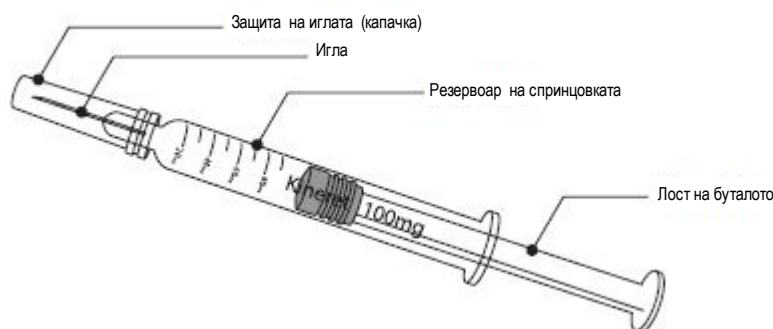
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ИНСТРУКЦИИ ЗА ПОДГОТОВКА И ПОСТАВЯНЕ НА ИНЖЕКЦИЯ KINERET

Този раздел съдържа информация как да инжектирате Kineret на себе си или на Вашето дете. Важно е да не се опитвате да си поставяте инжекция самостоятелно или на Вашето дете, докато не бъдете обучени от лекар, медицинска сестра или фармацевт. Ако имате въпроси как да поставяте инжекциите, моля, обърнете се за помощ към Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как Вие или лицето, поставящо инжекцията, трябва да използвате Kineret предварително напълнени спринцовки?

Трябва да поставяте инжекциите на себе си или на Вашето дете по едно и също време всеки ден. Kineret се инжектира точно под кожата. Това се нарича подкожна инжекция.



Приспособления

За поставяне на подкожна инжекция на себе си или на Вашето дете Ви е необходимо:

- предварително напълнена спринцовка с Kineret; и
- тампон, напоен със спирт или подходящ дезинфектант; и
- стерилна марля или лигнин.

Какво трябва да направите, преди да си поставите подкожна инжекция Kineret на себе си или на Вашето дете?

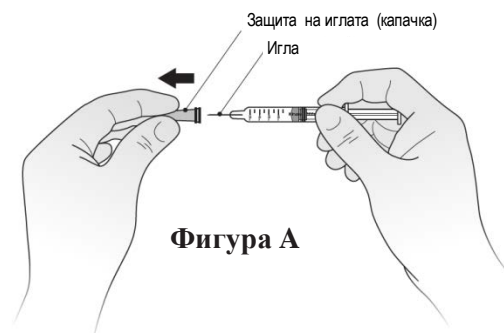
1. Извадете от хладилника предварително напълнената спринцовка Kineret.
2. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка.
3. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до). Не употребявайте, ако датата е след последния ден на посочения месец.
4. Проверете вида на Kineret. Той трябва да бъде бистър, безцветен до бял разтвор. Възможно е в разтвора да има полупрозрачни до бели частици от протеин. Наличието на тези частици не повлиява качеството на продукта. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, ако е мътен или ако има наличие на други, освен полупрозрачни до бели частици.
5. За по-комфортна инжекция оставете на стайна температура за около 30 минути или дръжте внимателно предварително напълнената спринцовка в ръка за няколко минути. **Не** затопляйте Kineret по какъвто и да е друг начин (например, не затопляйте в микровълнов уред или чрез гореща вода).
6. **Не** отстранявайте предпазителя от иглата, докато не сте готови да инжектирате.

7. **Измийте старателно ръцете си.**
8. Намерете удобна, добре осветена, чиста повърхност и поставете необходимите Ви приспособления в близост до Вас.
9. Уверете се, че знаете каква доза Kineret Ви е предписал Вашият лекар; 20 до 90 mg, 100 mg или по-висока.
 - Ако лекарят Ви е предписал доза от 100 mg, продължете към раздела „**Как да подготвите доза от 100 mg**“.
 - Ако лекарят Ви е предписал по-ниска доза, продължете към раздела „**Как да подготвите доза от 20 до 90 mg**“.

Как да подготвите доза от 100 mg?

Преди да си инжектирате Kineret, трябва да направите следното:

1. Хванете резервоара на спринцовката и внимателно отстранете предпазителя от иглата без въртеливи движения. Издърпайте хоризонтално, както е посочено на **Фигура А**. Не докосвайте иглата и не избутвайте буталото. Незабавно изхвърлете предпазителя на иглата.



2. Може да забележите малки въздушни мехурчета в предварително напълнената спринцовка. Не е необходимо преди инжектиране да отстранявате въздушните мехурчета. Инжектиране на разтвора с въздушните мехурчета е безопасно.
3. Сега може да използвате предварително напълнената спринцовка, както е описано в раздела „**Къде трябва да си поставите инжекцията?**“ и раздела „**Как да си поставите инжекцията?**“.

Как да пригответе доза от 20 до 90 mg

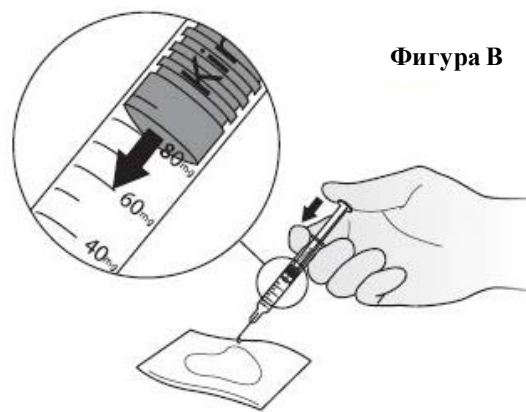
Преди да инжектирате Kineret, трябва да направите следното:

1. Хванете спринцовката и внимателно отстранете предпазителя от иглата без да го огъвате. Издърпайте напред, както е показано на **Фигура А**. Недейте да докосвате иглата или да натискате буталото. Незабавно изхвърлете предпазителя на иглата.



2. Трябва да държите спринцовката с една ръка, с игла, насочена нагоре, както е показано на **Фигура Б**. Поставете палеца си на лоста на буталото и натискайте бавно, докато видите малка капка течност на върха на иглата.

3. Обърнете спринцовката така, че иглата да е насочена надолу. Поставете стерилна марля или лигнин на гладка повърхност и дръжте спринцовката над нея с игла, насочена към марлята или лигнина, както е показано на **Фигура В**. Уверете се, че иглата не докосва марлята или кърпата.



4. Поставете палеца си на лоста на буталото и натискайте бавно, докато предната част на буталото достигне делението на Вашата доза Kineret. (Вашият лекар ще Ви е казал каква доза да използвате.) Изтласканата течност ще се абсорбира от марлята или кърпата, както е показано на **Фигура В**.

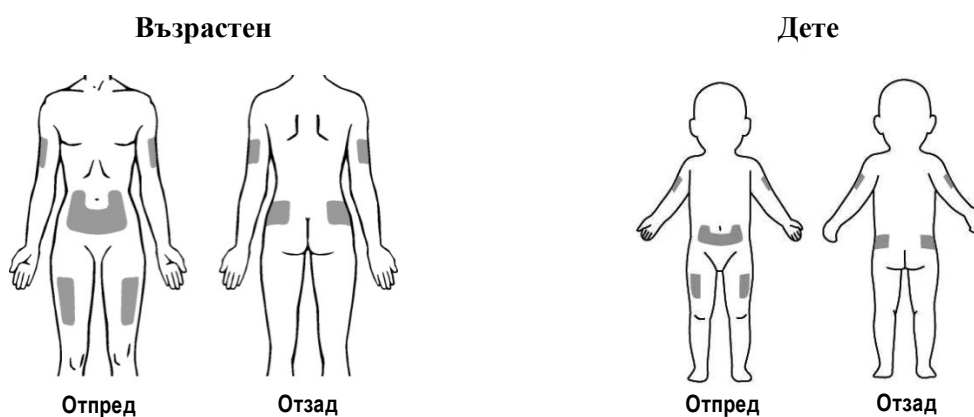
5. Ако не можете да нагласите точната доза, изхвърлете спринцовката и използвайте нова.

6. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка, както е описано в раздела „Къде трябва да си поставите инжекцията?“ и в раздела „Как да си поставите инжекцията?“.

Къде трябва да си поставите инжекцията?

Най-подходящите места за инжектиране на себе си и на Вашето дете са (Вижте **Фигура Г**):

- корема, с изключение на областта около пъпа
- горната част на бедрата
- горните външни части на хълбоците и
- външната страна на мишницата.



Фигура Г

Променяйте мястото, където инжектирате, всеки път, за да не се получат болезнени области. Ако някой друг Ви прави инжекциите, може да използва външната страна на ръцете Ви.

Как да си поставите инжекцията?

1. Дезинфекцирайте кожата, като използвате напоен със спирт тампон, и я захванете между палеца и показалеца си, без да притискате.
2. Вкарайте напълно иглата в кожата, както е било показано от Вашата медицинска сестра или лекар.
3. Инжектирайте течността бавно и равномерно, като продължавате да държите кожата захваната като на **Фигура Д**.



Фигура Д

4. След инжектиране на течността извадете иглата и отпуснете кожата си.
5. Неизползваното лекарство трябва да се изхвърли. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция. Не използвайте спринцовка повторно, защото това може да предизвика инфекция.

Запомнете

Ако имате проблеми, моля, не се притеснявайте да се обърнете към Вашия лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на използваните спринцовки и материали

- Не поставяйте предпазител обратно на използвани игли.
- Съхранявайте използваните спринцовки далече от деца.
- Никога не изхвърляйте използваните предварително напълнени спринцовки в контейнера за домашни отпадъци.
- Ако Вашата доза е по-ниска от 100 mg, трябва да Ви е казано да изтласкате течност от спринцовката на марля или кърпа. След инжектирането изхвърлете мократа марля или кърпа и почистете повърхността с нова кърпа.
- Използваната предварително напълнена спринцовка и всяка марля или кърпа с разтвор на Kineret трябва да бъде изхвърлена в съответствие с местните изисквания. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за анакинра, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на наличните данни за риск от MAS при пациенти с болестта на Still от клинични проучвания, публикуваната литература и неинтервенционални проучвания, PRAC счита, че наличните данни не потвърждават наличието на причинно-следствена връзка между риска от MAS и анакинра. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи анакинра, трябва да бъде съответно изменена.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за анакинра CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) анакинра, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.