

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kineret 100 mg/0,67 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka se stupnicí obsahuje anakinrum* 100 mg v 0,67 ml (150 mg/ml).

* Antagonista humánního receptoru pro interleukin-1 (r-metHuIL-1ra) produkovaný v buňkách *Escherichia coli* pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až bělavý injekční roztok, který může obsahovat průsvitné až bílé amorfni částice léku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

Přípravek Kineret je indikován v kombinaci s methotrexatem k léčbě známek a symptomů RA u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na samotný methotrexat.

Syndromy periodické horečky

Přípravek Kineret je indikován k léčbě následujících autoinflamatorních syndromů periodické horečky u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku 8 měsíců a starších s hmotností 10 kg nebo větší:

Kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS)

Přípravek Kineret je indikován k léčbě CAPS, včetně:

- multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) / chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA)
- Muckle–Wellsova syndromu (MWS)
- familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS)

Familiární středozevní horečka (FMF)

Přípravek Kineret je indikován k léčbě familiární středozevní horečky (FMF). Je třeba jej podávat v kombinaci s kolchicinem, je-li to relevantní.

Stillova nemoc

Přípravek Kineret je indikován u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku 8 měsíců a starších s hmotností 10 kg nebo větší k léčbě Stillovy nemoci, včetně systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA) a Stillovy nemoci dospělých (Adult-Onset Still's Disease, AOSD), s aktivními systémovými znaky střední až vysoké aktivity onemocnění nebo u pacientů s přetrvávající aktivitou onemocnění i po léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) nebo glukokortikoidy.

Přípravek Kineret lze podávat v monoterapii nebo v kombinaci s jinými protizánětlivými léky a chorobu modifikujícími antirevmatiky (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Kineret mají zahajovat a sledovat specializovaní lékaři se zkušenostmi v diagnostice a léčbě RA, CAPS, FMF a Stillovy nemoci.

Dávkování

RA: dospělí

Doporučená dávka přípravku Kineret je 100 mg jednou denně v subkutánní injekci. Dávka by měla být aplikována každý den přibližně ve stejnou dobu.

CAPS: dospělí, dospívající, děti a kojenci ve věku 8 měsíců nebo starší s hmotností 10 kg nebo větší:

Počáteční dávka

Doporučená počáteční dávka pro všechny subtypy CAPS je 1-2 mg/kg/den podkožní injekcí. Terapeutická odpověď se primárně projeví snížením klinických příznaků, jako je horečka, vyrážka, bolesti kloubů a bolest hlavy, ale také snížením zánětlivých markerů v séru (hladiny CRP/SAA) nebo snížením výskytu exacerbací.

Udržovací dávka u mírných CAPS (FCAS, mírný MWS)

Pacienti jsou obvykle dobře kontrolováni udržováním doporučené počáteční dávky (1-2 mg/kg/den).

Udržovací dávka u závažných CAPS (MWS a NOMID/CINCA)

Zvyšování dávek může být na základě terapeutické odpovědi během 1-2 měsíců nezbytné. Obvyklá udržovací dávka u těžkých CAPS je 3-4 mg/kg/den, a může být upravena až na maximálně 8 mg/kg/den.

Kromě hodnocení klinických symptomů a zánětlivých markerů u těžkých CAPS se doporučuje po počátečních 3 měsících léčby a poté každých 6 měsíců, dokud není stanovena účinná léčebná dávka, hodnocení zánětů CNS, včetně vnitřního ucha (MRI nebo CT, lumbální punkce a audiologie) a očí (oftalmologická hodnocení). Když jsou pacienti dobře klinicky kontrolováni, lze provádět CNS a oftalmologická sledování ročně.

FMF

Doporučená dávka u pacientů o hmotnosti 50 kg nebo vyšší je 100 mg/den ve formě subkutánní injekce. Pacientům o hmotnosti nižší než 50 kg je třeba podávat dávky podle tělesné hmotnosti; doporučená dávka je 1–2 mg/kg/den.

Stillova nemoc

Doporučená dávka u pacientů o hmotnosti 50 kg nebo vyšší je 100 mg/den ve formě subkutánní injekce. Pacientům o hmotnosti nižší než 50 kg je třeba podávat dávky podle tělesné hmotnosti; počáteční dávka má být 1-2 mg/kg/den.

Odpověď na léčbu je třeba vyhodnotit po uplynutí 1 měsíce. V případě přetrvávajících systémových manifestací může ošetřující lékař u dětí dávku upravit nebo znovu zvážit pokračování v léčbě přípravkem Kineret.

Starší populace (≥ 65 let)

RA: Není zapotřebí žádná úprava dávek. Dávkování a způsob podání jsou stejné jako pro dospělé osoby ve věku od 18 do 64 let.

CAPS: Údaje o starších pacientech jsou omezené. Nepředpokládá se, že by byla nutná úprava dávek.

Stillova nemoc: Údaje o starších pacientech jsou omezené. Nepředpokládá se, že by byla nutná úprava dávek.

Pediatrická populace (< 18 let)

Pro děti mladší 8 měsíců nejsou dostupné žádné údaje.

RA: Účinnost přípravku Kineret u dětí s RA (JIA) ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena.

CAPS: Dávkování a způsob podání u dětí a kojenců ve věku 8 měsíců a starších s hmotností 10 kg nebo větší jsou stejné jako pro dospělé pacienty s CAPS, na základě tělesné hmotnosti.

FMF: Dětem o hmotnosti nižší než 50 kg je třeba podávat dávky podle tělesné hmotnosti; doporučená dávka je 1–2 mg/kg/den. Pacientům o hmotnosti 50 kg nebo vyšší se podává dávka 100 mg/den. U dětí s nedostatečnou odpovědí lze dávku zvýšit až na 4 mg/kg/den.

U dětí s FMF ve věku do 2 let jsou údaje o účinnosti přípravku Kineret omezené.

Stillova nemoc: Dětem o hmotnosti nižší než 50 kg je třeba podávat dávky podle tělesné hmotnosti; počáteční dávka má být 1–2 mg/kg/den. Pacientům o hmotnosti 50 kg a vyšší se podává dávka 100 mg/den. U dětí s nedostatečnou odpovědí lze dávku zvýšit až na 4 mg/kg/den.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace B) není zapotřebí žádná úprava dávek. U pacientů s vážnou poruchou funkce jater by měl být přípravek Kineret používán s opatrností.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 60 až 89 ml/min) není nutná žádná úprava dávek. Pacientům se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 30 až 59 ml/min) by měl být přípravek Kineret podáván s nezbytnou opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{cr} < 30$ ml/min) nebo v konečném stádiu renálního onemocnění (včetně dialýzy) je třeba zvážit podávání předepsané dávky přípravku Kineret každý druhý den.

Způsob podání

Přípravek Kineret se podává subkutánní injekcí.

Přípravek Kineret se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce se stupnicí. Předplněná injekční stříkačka se stupnicí umožňuje dávkování od 20 do 100 mg. Vzhledem k tomu, že je minimální dávka 20 mg, není stříkačka vhodná pro pediatrické pacienty s hmotností nižší než 10 kg. Předplněnou stříkačkou netřepte. Pokyny pro použití přípravku a zacházení s ním jsou uvedeny v bodě 6.6.

Aby se předešlo nepříjemným pocitům v místě vpichu, doporučuje se měnit místa aplikace. Příznaky a symptomy v místě vpichu může zmírnit chlazení místa vpichu, zahřátí injekčního roztoku na pokojovou teplotu, použití chladicích balíčků (před a po injekci) a použití topických glukokortikoidů a antihistaminik po vpichu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na proteiny pocházející z *E. coli*.

U pacientů s neutropenií ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) nesmí být léčba přípravkem Kineret zahajována (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Alergické reakce

Alergické reakce, včetně anafylaktických reakcí či angioedému, byly hlášeny méně často. Ve většině případů se jednalo o makulopapulární nebo urtikariální kožní exantém.

V případě výskytu těžké alergické reakce by mělo být podávání přípravku Kineret přerušeno a měla by být zahájena odpovídající léčba.

Jaterní příhody

V klinických studiích byla pozorována přechodná zvýšení jaterních enzymů. Tato zvýšení nebyla spojena s příznaky nebo symptomy buněčného poškození jater, s výjimkou jednoho pacienta s SJIA, u něhož se rozvinula těžká hepatitida související s infekcí způsobenou cytomegalovíry.

Při postmarketingovém používání byly hlášeny případy jaterních příhod, jež neměly vliv na funkci jater. Většina pacientů se léčila se Stillovou nemocí nebo měla predispozice, např. zvýšení transamináz v anamnéze. Kromě toho byly u pacientů se Stillovou nemocí během léčby přípravkem Kineret hlášeny případy neinfekční hepatitidy, včetně občasných příhod akutního jaterního selhání.

Jaterní příhody se u pacientů se Stillovou nemocí vyskytují převážně během prvního měsíce léčby přípravkem Kineret. V průběhu prvního měsíce je tedy třeba zvážit pravidelné vyšetřování jaterních enzymů, zvláště pokud pacient vykazuje predisponující faktory nebo se u něj rozvinou symptomy poukazující na poruchu funkce jater.

Účinnost a bezpečnost přípravku Kineret u pacientů s $AST/ALT \geq 1,5x$ zvýšenou hladinou nad normál nebyly hodnoceny.

Vážné infekce

Podávání přípravku Kineret u pacientů s RA bylo provázeno zvýšením incidence vážných infekcí v porovnání s placebem (1,8 % vs. 0,7 %). U malého počtu pacientů s astmatem byla incidence závažných infekcí vyšší u pacientů léčených přípravkem Kineret (4,5 %) při porovnání s pacienty užívajícími placebo (0 %), tyto infekce se týkaly hlavně dýchacích cest.

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Kineret u pacientů s chronickými a vážnými infekcemi nebyla hodnocena.

Léčba přípravkem Kineret by neměla být zahajována u pacientů s aktivními infekcemi. U pacientů s RA, u nichž se rozvine závažná infekce, by měla být léčba přípravkem Kineret ukončena. U pacientů s CAPS nebo FMF léčených přípravkem Kineret existuje riziko vzplanutí nemoci, když ukončí léčbu přípravkem Kineret. Je-li pacient pečlivě monitorován, je možné v léčbě přípravkem Kineret pokračovat i během závažné infekce.

Syndrom aktivovaných makrofágů (MAS) je známé, život ohrožující onemocnění, které se může rozvinout u pacientů se Stillovou nemocí. Při rozvinutí MAS nebo při podezření na jeho výskyt je nutno co nejdříve zahájit vyšetření a příslušnou léčbu. Lékař má věnovat pozornost symptomům infekce nebo zhoršování Stillovy nemoci, jelikož se jedná o známé spouštěcí faktory MAS. Dostupné údaje o tom, zda lze v průběhu závažné infekce u pacientů se Stillovou nemocí pokračovat v léčbě přípravkem Kineret, jsou omezené. Jestliže léčba přípravkem Kineret během závažné infekce pokračuje, je třeba pacienta pečlivě monitorovat, aby se snížilo riziko vzplanutí nemoci.

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy MAS u pacientů se Stillovou nemocí léčených přípravkem Kineret. Pacienti se Stillovou nemocí podléhají vyššímu riziku spontánního rozvoje MAS. Kauzální vztah mezi přípravkem Kineret a MAS nebyl zjištěn.

K podávání přípravku Kineret pacientům s anamnézou rekurentních infekcí nebo se základním onemocněním, které může být predisponujícím faktorem infekce, by měl lékař přistupovat s nezbytnou obezřelostí.

Bezpečnost přípravku Kineret není u jedinců s latentní tuberkulózou známa. U pacientů užívajících několik biologických protizánětlivých léčebných režimů byla hlášena tuberkulóza. Před zahájením léčby přípravkem Kineret by měli být pacienti vyšetřeni na latentní tuberkulózu. Také by měla být brána v úvahu dostupná lékařská doporučení.

S reaktivací hepatitidy B byla spojena další antirevmatická terapie. Proto by měla být i před zahájením léčby přípravkem Kineret prováděna vyšetření na virovou hepatitidu v souladu s vydanými pokyny.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Kineret je eliminován glomerulární filtrací a následným tubulárním metabolismem.

V důsledku toho klesá plazmatická clearance přípravku Kineret souběžně se snižující se funkcí ledvin.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 60 až 89 ml/min) není nutná žádná úprava dávek. Pacientům se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 30 až 59 ml/min) by měl být přípravek Kineret podáván s nezbytnou opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{cr} < 30$ ml/min) nebo v konečném stádiu renálního onemocnění (včetně dialýzy) je třeba zvážit podávání předepsané dávky přípravku Kineret každý druhý den.

Neutropenie

V placebem kontrolovaných studiích RA byl přípravek Kineret často spojován s neutropenií ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) a u pacientů s CAPS a Stillovou nemocí byly pozorovány případy neutropenie. Pro více informací o neutropenii viz část 4.8.

U pacientů s neutropenií (absolutní počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$) by léčba přípravkem Kineret neměla být zahajována. Počet neutrofilů se doporučuje vyšetřit před zahájením terapie pomocí přípravku Kineret, jednou za měsíc během prvních 6 měsíců léčby a dále čtvrtletně. U pacientů, u kterých se neutropenie objeví (absolutní počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$), by měla být léčba přípravkem Kineret přerušena a absolutní počet neutrofilů by měl být pečlivě sledován. Bezpečnost a účinnost přípravku Kineret u pacientů s neutropenií nebyla hodnocena.

Plicní příhody

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, plicní alveolární proteinózy a plicní hypertenze, a to hlavně u pediatrických pacientů se Stillovou nemocí léčených inhibitory IL-6 a IL-1, včetně přípravku Kineret. Jeví se, že pacienti s trizomií 21 jsou nadměrně zastoupeni. Příčinná souvislost s přípravkem Kineret nebyla zjištěna.

Imunosuprese

Účinky léčby přípravkem Kineret na preexistující maligní nádorové onemocnění nebyly studovány. Podávání přípravku Kineret pacientům s preexistujícím maligním nádorovým onemocněním se proto nedoporučuje.

Malignity

U pacientů s RA může být vyšší riziko (v průměru 2 až 3násobné) vzniku lymfomů. Při klinických hodnoceních u pacientů léčených přípravkem Kineret byla zjištěna incidence lymfomů vyšší, než se předpokládá v běžné populaci; tento počet však odpovídá počtům uváděným obecně pro pacienty s RA.

Hrubá incidence maligních nádorových onemocnění byla při klinických hodnoceních stejná u pacientů léčených přípravkem Kineret jako ve skupině užívající placebo a nelišila se od běžné populace. Kromě toho se celková incidence malignit u pacientů nezvyšovala ani během tříleté léčby přípravkem Kineret.

Vakcinace

V placebem kontrolovaném klinickém hodnocení ($n = 126$) nebyl zjištěn žádný rozdíl v protilátkové odpovědi na podání antitetanového séra mezi skupinami pacientů léčených přípravkem Kineret a placebem, kdy byla vakcína obsahující tetanový/difterický toxoid aplikována současně s přípravkem Kineret. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti očkování pacientů užívajících přípravek Kineret jinými inaktivovanými antigeny.

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích vakcinace živou očkovací látkou ani o sekundárním přenosu infekce živou očkovací látkou u pacientů užívajících přípravek Kineret. Pacienti užívající přípravek Kineret by proto neměli být současně očkováni živou vakcínou.

Starší populace (≥ 65 let)

V klinických studiích bylo sledováno celkem 752 pacientů s RA ≥ 65 let, včetně 163 pacientů ≥ 75 let. Mezi těmito pacienty a mladšími pacienty nebyl zaznamenán žádný celkový rozdíl s ohledem na bezpečnost anebo účinnost. S léčbou starších pacientů s CAPS, FMF a Stillovou nemocí jsou omezené zkušenosti. Vzhledem k tomu, že u starší populace je incidence infekčních onemocnění obecně vyšší, je třeba léčbu starších pacientů provádět s nezbytnou opatrností.

Současná léčba přípravkem Kineret a TNF- α antagonisty

Současná léčba přípravkem Kineret a etanerceptem je spojena se zvýšeným rizikem vážných infekcí a s rizikem neutropenie v porovnání s léčbou etanerceptem samotným u pacientů s RA. Tato léčebná kombinace neprokázala vyšší klinický přínos.

Současné podávání přípravku Kineret a etanerceptu nebo dalších TNF- α antagonistů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na 100 mg dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mezi přípravkem Kineret a jinými léčivými přípravky nebyly ve formálně prováděných studiích sledovány. V klinických studiích nebyly pozorovány interakce mezi přípravkem Kineret a ostatními léčivými přípravky (včetně nesteroidních protizánětlivých, léčivých přípravků, glukokortikoidů a DMARD).

Současná léčba přípravkem Kineret a TNF- α antagonisty

V klinické studii s pacienty s RA, jejichž základní léčbou byl methotrexat, byl u pacientů léčených přípravkem Kineret a etanerceptem zaznamenán vyšší počet vážných infekcí (7 %) a neutropenií než u pacientů léčených etanerceptem samotným. Tento počet byl rovněž vyšší než v předchozích studiích, ve kterých byl přípravek Kineret podáván samotný. Současné podávání přípravku Kineret a etanerceptu neprokázalo vyšší klinický přínos.

Současné podávání přípravku Kineret s etanerceptem nebo jinými TNF- α antagonisty se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Substráty cytochromu P450

Tvorba enzymů CYP450 je při chronickém zánětu potlačena zvýšenými hladinami cytokinů (např. IL-1). Proto lze očekávat, že by antagonist receptoru IL-1, např. anakinra, mohl během léčby normalizovat tvorbu enzymů CYP450. To by bylo klinicky relevantní pro substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem (např. warfarin a fenytoin). Na začátku nebo konci léčby přípravkem Kineret u pacientů léčených těmito léčivými přípravky může být relevantní zvážit, terapeutické sledování účinku nebo koncentrace těchto přípravků a může být zapotřebí upravit individuální dávku léčivého přípravku.

Informace o vakcinaci jsou uvedeny v bodě 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání látky anakinra těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání látky anakinra

v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, se z bezpečnostních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se anakinra/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby Kineretem přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve studiích kontrolovaných placebem u pacientů s RA byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s podáváním přípravku Kineret reakce v místě vpichu (ISR), jež dosáhly u většiny pacientů mírné až střední intenzity. Nejčastějším důvodem přerušení účasti pacientů s RA léčených přípravkem Kineret v klinické studii byla reakce v místě vpichu. Incidence vážných nežádoucích účinků ve studiích RA při aplikaci doporučené dávky přípravku Kineret (100 mg/den) byla srovnatelná s placebem (7,1 % v porovnání s 6,5 % v placebové skupině). Incidence vážných infekcí byla u pacientů léčených přípravkem Kineret vyšší než u pacientů na placebo (1,8 % vs. 0,7 %). U pacientů léčených přípravkem Kineret se v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, častěji vyskytl pokles počtu neutrofilů.

Údaje o nežádoucích účincích u pacientů s CAPS jsou založeny na otevřené studii 43 pacientů s NOMID/CINCA léčených přípravkem Kineret až 5 let, s celkovou expozicí přípravku Kineret 159,8 pacientoroků. Během 5leté studie hlásilo 14 pacientů (32,6 %) 24 závažných účinků. O jedenácti závažných účincích 4 (9,3 %) pacientů se soudilo, že souvisely s léčbou přípravkem Kineret. Žádný pacient z důvodu nežádoucích účinků z léčby přípravkem Kineret neodstoupil.

Údaje o nežádoucích účincích u pacientů se Stillovou nemocí vycházejí z částečně otevřené a částečně zaslepené, placebem kontrolované studie s 15 pacienty s SJIA, kteří byli léčeni po dobu až 1,5 roku. Vedle toho byly využity i podpůrné údaje, tvořené hlášeními o nežádoucích účincích v období po uvedení přípravku na trh a údaji z publikovaných studií.

Údaje o nežádoucích účincích u pacientů s FMF vycházejí z hlášení o nežádoucích účincích v období po uvedení přípravku na trh a z publikovaných studií.

Údaje z těchto studií ani ze zpráv o nežádoucích účincích po uvedení přípravku na trh nenaznačují, že by se celkový bezpečnostní profil u pacientů s CAPS, FMF nebo Stillovou nemocí lišil od celkového bezpečnostního profilu u pacientů s RA, s výjimkou rizika vzniku MAS u pacientů se Stillovou nemocí. Tabulka nežádoucích účinků uvedená níže se tedy vztahuje k léčbě přípravkem Kineret u RA, CAPS, FMF a Stillovy nemoci.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorie četností. Kategorie četností jsou definovány za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Orgánový systém dle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Závažné infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Neutropenie Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Alergické reakce zahrnující anafylaktické reakce, angioedém, kopřivku a pruritus
Poruchy nervového systému	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Bolesti hlavy
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zvýšené jaterní enzymy
	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Neinfekční hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Reakce v místě vpichu
	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Vyrážka
Vyšetření	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi

Vážné infekce

Incidence vážných infekcí ve studiích RA s aplikací doporučené dávky (100 mg/den) byla 1,8 % ve skupině pacientů léčených přípravkem Kineret a 0,7 % ve skupině pacientů léčených placebem. V průběhu až tříletého období sledování zůstával počet závažných infekcí stabilní. Pozorované infekce byly především bakteriálního původu jako například celulitida, pneumonie či infekční onemocnění kostí a kloubů. Po zhojení infekce pokračovala většina pacientů ve studii léčivým přípravkem.

U 43 pacientů s CAPS sledovaných až 5 let byla frekvence závažných infekcí 0,1/rok, nejčastější byly zápal plic a gastroenteritida. U jednoho pacienta bylo užívání přípravku Kineret dočasně přerušeno, všichni ostatní pacienti během infekcí pokračovali v jeho užívání.

Z 15 pacientů s SJIA sledovaných po dobu až 1,5 roku se u jednoho pacienta rozvinula těžká hepatitida související s infekcí způsobenou cytomegaloviry. Údaje z období po uvedení přípravku na trh nenaznačují, že by se typ a závažnost infekcí u pacientů se Stillovou nemocí lišily od těch, jež byly zaznamenány u pacientů s RA nebo CAPS.

V klinických studiích a během používání v postmarketingovém období byly pozorovány vzácné případy infekcí oportunními mikroorganismy, včetně plísní, mykobakterií, bakterií a virů. Infekce byly zjištěny u všech orgánových systémů a byly zaznamenány u pacientů užívajících přípravek Kineret v monoterapii i v kombinaci s imunosupresivy.

Neutropenie

V placebem kontrolovaných studiích RA s přípravkem Kineret byla léčba doprovázena malým snížením průměrných hodnot celkového počtu leukocytů a absolutního počtu neutrofilů. Podávání přípravku Kineret bylo spojeno s neutropenií (absolutní počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$) u 2,4 % pacientů v porovnání s 0,4 % pacientů na placebo. Žádný z těchto pacientů neměl závažné infekce spojené s neutropenií.

Ze 43 pacientů s CAPS sledovaných až 5 let byla neutropenie hlášena u 2 pacientů. Obě epizody neutropenie byly v průběhu času vyřešeny při pokračující léčbě přípravkem Kineret.

Ve skupině 15 pacientů s SJIA sledovaných po dobu až 1,5 roku byla hlášena jedna příhoda přechodné neutropenie.

Trombocytopenie

V klinických studiích prováděných u pacientů s RA byla trombocytopenie zjištěna u 1,9 % léčených pacientů v porovnání s 0,3 % v placebové skupině. Trombocytopenie byly mírné, tj. počty krevních destiček byly $> 75 \times 10^9/l$. Mírná trombocytopenie byla pozorována i u pacientů s CAPS.

Při postmarketingovém používání přípravku Kineret byla zjištěna trombocytopenie, včetně občasných hlášení o případech těžké trombocytopenie (tj. počty krevních destiček $< 10 \times 10^9/l$).

Alergické reakce

Méně často byly u přípravku Kineret hlášeny alergické reakce, včetně anafylaktických reakcí, angioedému, kopřivky, vyrážky a pruritu. Většina těchto reakcí byly makulopapulární nebo urtikariální vyrážky.

U 43 pacientů s CAPS sledovaných až 5 let nebyla žádná alergická reakce závažná a žádná událost nevyžadovala ukončení léčby přípravkem Kineret.

Ve skupině 15 pacientů s SJIA sledovaných po dobu až 1,5 roku nebyla žádná alergická reakce závažná a žádná si nevyžádala ukončení léčby přípravkem Kineret.

U 12 pacientů s FMF léčených v publikované randomizované kontrolní studii přípravkem Kineret po dobu 4 měsíců nebyla žádná alergická reakce hlášena jako závažná a žádná si nevyžádala ukončení léčby přípravkem Kineret.

Imunogenicita

V klinických studiích RA měla až 3 % dospělých pacientů alespoň jednou pozitivní výsledek v sérologickém testu v průběhu studie na neutralizační protilátky proti anakinře. Výskyt protilátek byl většinou přechodný a neměl souvislost s výskytem nežádoucích účinků nebo snížením účinnosti. Kromě toho bylo v klinické studii 6 % z 86 pediatrických pacientů s JIA, z nichž žádný nepatřil do skupiny 15 pacientů s podtypem SJIA, testováno seropozitivně alespoň jednou v průběhu studie na neutralizační protilátky proti anakinře.

U většiny pacientů s CAPS se ve studii 03-AR-0298 vyvinuly protilátky proti anakinře. Nebylo to spojováno s žádnými klinicky významnými účinky na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost.

Jaterní příhody

V klinických studiích byla pozorována přechodná zvýšení jaterních enzymů. Tato zvýšení nebyla spojena s příznaky nebo symptomy buněčného poškození jater, s výjimkou jednoho pacienta s SJIA, u něhož se rozvinula těžká hepatitida související s infekcí způsobenou cytomegalovírou.

Při postmarketingovém používání byl hlášen ojedinělý případ indikující neinfekční hepatitidu. Jaterní příhody při postmarketingovém používání byly hlavně hlášeny u pacientů léčených se Stillovou nemocí a u pacientů s predispozicí, např. zvýšenými transaminázami v anamnéze před zahájením léčby přípravkem Kineret.

Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu se obvykle objeví během 2 týdnů léčby a během 4-6 týdnů zmizí. Výskyt reakce v místě vpichu po uplynutí prvního měsíce léčby u pacientů, u kterých se tato reakce neobjevila ani v minulosti, nebyl častý.

Nejčastěji a nejdůsledněji hlášeným nežádoucím účinkem spojeným s léčbou přípravkem Kineret u pacientů s RA byla reakce v místě vpichu injekce. Většina (95 %) z těchto hlášených reakcí měla lehkou až středně těžkou intenzitu. Reakce typicky zahrnovaly jeden nebo více z následujících projevů: erytém, ekchymózu, zánětlivé projevy a bolestivost. Při aplikaci dávky 100 mg/den došlo ke vzniku reakce v místě vpichu u 71 % pacientů s RA, ve srovnání s 28 % pacientů, kteří dostávali placebo.

U 43 pacientů s CAPS sledovaných až 5 let neukončil ani dočasně nepřerušil léčbu přípravkem Kineret z důvodu reakce v místě vpichu žádný pacient.

Ve skupině 15 pacientů s SJIA sledovaných po dobu až 1,5 roku byly nejčastějším a konzistentně hlášeným nežádoucím účinkem spojeným s léčbou přípravkem Kineret reakce v místě vpichu. V důsledku reakce v místě vpichu ukončil léčbu jeden z těchto 15 pacientů.

U pacientů s FMF se typ a frekvence reakcí v místě vpichu podobají těmto aspektům zaznamenaným u RA a SJIA. I u pacientů s FMF došlo v důsledku reakce v místě vpichu k ukončení léčby.

Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi

V klinických studiích RA se 775 pacienty denně léčenými dávkami přípravku Kineret o síle 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg nebo 2 mg/kg došlo k nárstu o 2,4 % až 5,3 % celkových hladin cholesterolu 2 týdny po zahájení léčby přípravkem Kineret, bez vzájemného vztahu mezi dávkou a odezvou. Podobný vzorec se opakoval po 24 týdnech léčby přípravkem Kineret. Léčba placebem (n=213) vedla ke snížení celkové hladiny cholesterolu přibližně o 2,2 % ve 2. týdnu a 2,3 % ve 24. týdnu. Nejsou k dispozici žádné údaje o cholesterolu LDL nebo HDL.

Pediatrická populace

Přípravek Kineret byl až 5 let studován na 36 pacientech s CAPS, 15 pacientech s SJIA a 71 pacientech s jinými formami JIA ve věku 8 měsíců až < 18 let. S výjimkou infekcí a s nimi souvisejících symptomů, které byly častěji hlášeny u pacientů < 2 let, byl bezpečnostní profil podobný v celé pediatrické věkové skupině. Bezpečnostní profil byl u pediatrických pacientů podobný tomu v dospělých populacích a nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní nové nežádoucí reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Během klinických studií nebyly zaznamenány žádné známky toxicity, které by si vynutily úpravu dávek.

Ve studiích, kde byla sledována sepse, dostávalo přípravek Kineret 1 015 pacientů, a to v dávkách až do 2 mg/kg/hod i.v. (~35násobku doporučené dávky při RA) během 72hodinové léčebné periody. Profil nežádoucích příhod zaznamenaných v těchto studiích se celkově nijak nelišil od údajů získaných ve studiích s revmatoidní artritidou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC03

Mechanismus účinku

Anakinra neutralizuje biologickou aktivitu interleukinu-1 α (IL-1 α) a interleukinu-1 β (IL-1 β) kompetitivní inhibicí jejich vazby na receptor typu I pro interleukin-1 (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) je klíčovým prozánětlivým cytokinem, který zprostředkovává řadu buněčných odpovědí, včetně reakcí významných při zánětlivých procesech synoviální tkáně.

Farmakodynamické účinky

IL-1 se nachází v plasmě a synoviální tekutině pacientů s revmatoidní artritidou a byla popsána korelace mezi plasmatickými koncentracemi IL-1 a aktivitou onemocnění.

Anakinra inhibuje reakce vyvolané prostřednictvím IL-1 *in vitro*, včetně indukce oxidu dusnatého a prostaglandinu E₂ a/nebo produkce kolagenázy synoviálními buňkami, fibroblasty a chondrocyty.

U většiny pacientů s CAPS byla zjištěna spontánní mutace v genu CIAS1/NLRP3. CIAS1/NLRP3 kódují kryopyrin, složku inflamazomu. Aktivovaný inflamazom způsobuje proteolytickou mutaci a sekreci IL-1 β , který má široké spektrum účinků, včetně systémového zánětu. Neléčené pacienty s CAPS charakterizuje zvýšené CRP, SAA a IL-6 vzhledem k normálním hladinám séra. Podávání přípravku Kineret vede ke snížení reaktantů akutní fáze a bylo pozorováno snížení hladiny exprese IL-6. Během prvních týdnů léčby byly zaznamenány snížené hladiny proteinů akutní fáze.

U pacientů s FMF vede mutace genu MEFV kódujícího pyrin k poruše funkce a nadměrné tvorbě interleukinu-1 β (IL-1 β) v inflamazomu FMF. Pro neléčenou FMF je charakteristické zvýšení hodnot CRP a SAA. Podávání přípravku Kineret vede ke snížení reaktantů akutní fáze (např. CRP a SAA).

Stillovu nemoc charakterizují vedle různého stupně artritidy znaky systémového zánětu, jako je vysoká horečka, kožní vyrážka, hepatosplenomegalie, serozitida a zvýšená hladina reaktantů akutní fáze zánětu, podněcená aktivitou IL-1. Je známo, že systémově vyvolává IL-1 odpověď v podobě hypotalamické horečky a podněcuje hyperalgezi. Role IL-1 v patogenezi Stillovy nemoci byla prokázána ve studiích *ex vivo* a studiích genové exprese.

Klinická účinnost a bezpečnost při RA

Bezpečnost a účinnost anakinry v kombinaci s methotrexatem byla prokázána u 1 790 pacientů s RA \geq 18 let s různým stupněm intenzity onemocnění.

Klinická odpověď na léčbu anakinrou se většinou objevila během 2 týdnů po zahájení léčby a trvala s pokračující aplikací anakinry. Maximální klinická odezva byla obvykle zaznamenána během 12 týdnů po zahájení terapie.

Kombinovaná léčba anakinrou a methotrexatem prokázala statisticky a klinicky signifikantní snížení intenzity známek a symptomů RA u pacientů, u kterých odpověď na léčbu samotným methotrexatem nebyla dostatečná (38 % vs. 22 % pozitivních odpovědí na léčbu, měřeno pomocí kritérií ACR₂₀). Významné zlepšení se týká bolestivosti, počtu bolestivých kloubů, tělesných funkcí (HAQ skóre), reaktantů akutní fáze a celkového hodnocení stavu lékařem i pacientem.

V jedné klinické studii s anakinrou byla prováděna RTG vyšetření. Tato vyšetření neprokázala žádný škodlivý účinek anakinry na kloubní chrupavku.

Klinická účinnost a bezpečnost při CAPS

Bezpečnost a účinnost přípravku Kineret byla prokázána u pacientů s CAPS s různými stupni závažnosti onemocnění. V klinické studii zahrnující 43 dospělých a pediatrických pacientů (36 pacientů ve věku 8 měsíců až < 18 let) se závažným CAPS (NOMID/CINCA a MWS) byla u všech pacientů pozorována klinická odezva na anakinru během 10 dnů a byla udržována až 5 let při pokračujícím podávání přípravku Kineret.

Léčba přípravkem Kineret významně snižuje projevy CAPS, včetně snížení často se vyskytujících symptomů, jako je horečka, vyrážka, bolesti kloubů, hlavy, únava a zarudnutí očí. Byl pozorován rychlý a trvalý pokles hladin zánětlivých biomarkerů, sérového amyloidu A (SAA), C-reaktivního proteinu (CRP) a rychlosti sedimentace eryocytů (ESR) a normalizace zánětlivých hematologických změn. U těžkých forem CAPS zlepšuje dlouhodobá léčba projevy systémového zánětu orgánů, očí, vnitřního ucha a CNS. Ostrost slyšení a vidění se při léčbě anakinrou dále nezhoršovala.

Analýza nežádoucích účinků (AE) vyžadujících léčbu, klasifikovaná přítomností mutace CIAS1, ukázala, že mezi skupinami CIAS1 a non-CIAS1 nebyly velké rozdíly v celkových četnostech hlášení AE, jež byly 7,4 a 9,2. Podobné četnosti byly získány pro skupiny na hladině SOC, s výjimkou poruch zraku - 55 AE (četnost 0,5), z čehož bylo 35 očních hyperémií (což by mohl být také symptom CAPS) ve skupině CIAS1 a 4 AE ve skupině non-CIAS1 (četnost 0,1).

Klinická účinnost a bezpečnost u FMF

Bezpečnost a účinnost přípravku Kineret při léčbě pacientů s FMF rezistentní na kolchicin byla prokázána v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované publikované studii, v níž

léčebné období trvalo 4 měsíce. Primárním cílem účinnosti byl počet záchvatů za měsíc a počet pacientů s průměrnou hodnotou < 1 záchvat za měsíc. Do studie bylo zařazeno 25 pacientů s FMF rezistentní na kolchicin; 12 pacientů bylo randomizováno k léčbě přípravkem Kineret a 13 pacientů k podávání placebo. Průměrný počet záchvatů na pacienta a měsíc byl výrazně nižší u pacientů, jimž byl podáván Kineret (1,7), ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (3,5). Počet pacientů s < 1 záchvatem za měsíc byl výrazně vyšší ve skupině s přípravkem Kineret (šlo o 6 pacientů). Naproti tomu ve skupině s placebem nebyl žádný takový pacient.

Dodatečně publikované údaje týkající se pacientů s FMF s intolerancí kolchicinu nebo kolchicin-rezistentní FMF prokazují, že klinický účinek přípravku Kineret je evidentní jak u klinických symptomů záchvatů, tak u snížení hladiny zánětlivých markerů, jako je CRP a SAA. V publikovaných studiích byl bezpečnostní profil anakinry u pacientů s FMF zpravidla podobný tomu u jiných indikací.

Klinická účinnost a bezpečnost u Stillovy nemoci

Bezpečnost a účinnost byla prokázána v publikované randomizované, kontrolované studii s 24 pacienty s SJIA léčenými přípravkem Kineret po dobu až 1 roku. Po uplynutí 1měsíční zaslepené fáze bylo ve skupině léčené přípravkem Kineret identifikováno 8 z 12 pacientů jako respondéři na modifikované kritérium ACRpedi30 (ve srovnání s 1 z 12 pacientů ve skupině s placebem). Ve stejném časovém bodu bylo 7 z 12 pacientů ve skupině léčené přípravkem Kineret hodnoceno jako respondéři na kritérium ACRpedi50 a 5 ze 12 pacientů v téže skupině jako respondéři na kritérium ACRpedi70 (ve srovnání s tím nebyli žádní takoví respondéři ve skupině s placebem). Následnou otevřenou fází dokončilo 16 pacientů; ze 7 respondérů ve 12. měsíci 6 ukončilo léčbu glukokortikoidy a u 5 z nich bylo onemocnění neaktivní.

V publikované prospektivní, nekontrolované, observační kohortní studii s 20 pacienty s nově vzniklou SJIA byl přípravek Kineret podáván jako úvodní léčba poté, kdy pacienti neodpověděli na léčbu NSAID, avšak před nasazením DMARD, systémových glukokortikoidů či jiných biologických látek. Léčba přípravkem Kineret vedla u 18 z 20 pacientů k normalizaci tělesné teploty. Při následné kontrole po 1 roce vykázalo 18 ze 20 pacientů alespoň odpověď na adaptované kritérium ACRpedi70 a 17 ze 20 pacientů dosáhlo odpovědi na adaptované kritérium ACRpedi90, stejně jako inaktivity onemocnění.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Kineret ve srovnání s DMARD byly uvedeny v publikované 24týdenní multicentrické, randomizované, otevřené studii s 22 pacienty s glukokortikoid-dependentní refrakterní AOSD. Ve 24. týdnu bylo v remisi 6 ze 12 pacientů léčených anakinrou (ve srovnání se 2 z 10 pacientů léčených DMARD). Během otevřené pokračovací fáze bylo možno přejít na srovnávací lék nebo jej přidat jako doplňkovou léčbu, pokud v průběhu 24 týdnů nedošlo ke zlepšení. Otevřenou pokračovací fází (týden 52) dokončilo 17 pacientů; z toho 7 ze 14 pacientů léčených přípravkem Kineret a 2 ze 3 pacientů léčených DMARD bylo v tomto časovém bodě v remisi.

Dodatečně publikované údaje týkající se Stillovy nemoci naznačují, že přípravek Kineret indukuje rychlou korekci systémových znaků, jako je horečka, vyrážka a zvýšení hladiny reaktantů akutní fáze zánětu. Po zahájení léčby přípravkem Kineret lze v mnoha případech snížit dávky glukokortikoidů.

Pediatrická populace

Celkově jsou účinnost a bezpečnostní profil přípravku Kineret srovnatelné u dospělých a pediatrických pacientů s CAPS nebo Stillovou nemocí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kineret u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s CAPS a RA (JIA), (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Bezpečnost u pediatrických pacientů s RA (JIA)

Přípravek Kineret byl zkoumán v jediné randomizované, zaslepené, multicentrické studii s 86 pacienty s polyartikulárním průběhem JIA (věk 2-17 let) přijímajícími podkožně dávku 1 mg/kg denně, až do dávky 100 mg. 50 pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi po 12 týdnech odslepené zaváděcí fáze, bylo randomizováno mezi přípravek Kineret (25 pacientů) a placebo (25 pacientů), podávané denně po

dalších 16 týdnů. Podskupina těchto pacientů pokračovala v odslepené léčbě s přípravkem Kineret až 1 rok ve společné navazující studii. V těchto studiích byl pozorovaný profil nežádoucích účinků podobný těm, které lze vidět u dospělých pacientů s RA. Údaje v těchto studiích jsou nedostatečné pro prokázání účinnosti, a tudíž se přípravek Kineret nedoporučuje pro použití u pediatrických pacientů s JIA.

Imunogenicitá

Viz bod 4.8

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absolutní biologická dostupnost anakinry po subkutánním podání dávky 70 mg zdravým subjektům ($n = 11$) je 95 %. Faktorem limitujícím rychlost vymizení anakinry z plasmu po subkutánní injekci je absorpční proces. U subjektů s RA bylo maximální plasmatické koncentrace anakinry dosaženo za 3 až 7 hodin po subkutánní aplikaci anakinry v klinicky relevantních dávkách (1 až 2 mg/kg; $n = 18$). Koncentrace v plazmě se snižovala bez patrné distribuční fáze a terminální poločas se pohyboval od 4 do 6 hodin. U pacientů s RA nebyla zaznamenána žádná neočekávaná kumulace anakinry po každodenní subkutánní aplikaci dávek po dobu až 24 týdnů. Průměrné (SD) hodnoty clearance (CL/F) a objemu distribuce (Vd/F) získané analýzou populace z údajů ze dvou farmakokinetických studií na 35 pacientech s RA byly 105 (27) ml/min nebo 18,5 (11) l. Údaje od lidí a zvířat prokázaly, že hlavní orgán zodpovědný za odstranění anakinry jsou ledviny. Clearance anakinry u pacientů s RA se zvyšovala s rostoucí clearancí kreatininu.

Vliv demografických kovariancí na farmakokinetiku anakinry byl hodnocen na základě populační farmakokinetické analýzy vzorku 341 pacientů, kteří dostávali denně subkutánní injekce anakinry v dávkách 30, 75 a 150 mg po dobu až 24 týdnů. Předběžně určená clearance anakinry vzrůstala se stoupající clearancí kreatininu a tělesnou hmotností. Populační farmakokinetická analýza prokázala, že průměrná hodnota plasmatické clearance po podání subkutánního bolusu byla přibližně o 14 % vyšší u mužů než u žen a přibližně o 10 % vyšší u subjektů < 65 let než u subjektů ≥ 65 let. Nicméně po úpravě s ohledem na clearanci kreatininu a tělesnou hmotnost nebyly pohlaví ani věk významnými faktory působícími na průměrnou plasmatickou clearanci. Není třeba žádná úprava dávky podle věku nebo pohlaví.

Farmakokinetika u pacientů s CAPS je obecně podobná té u pacientů s RA. U pacientů s CAPS byla zaznamenána přibližná linearita dávky s mírným sklonem k vyšším než přímo úměrným hodnotám. Chybí farmakokinetické údaje u dětí < 4 let, ale je k dispozici klinická zkušenost u dětí od věku 8 měsíců a při zahájení na doporučené denní dávce 1-2 mg/kg nebyly zjištěny žádné obavy o bezpečnost. U starších pacientů s CAPS farmakokinetické údaje chybí. Byla prokázána distribuce do mozkomíšního moku.

V průběhu 28 týdnů byl medián koncentrace anakinry normalizované ve vztahu k dávce v ustáleném stavu u pacientů s SJIA srovnatelný s hodnotou u pacientů s RA.

Jaterní poškození

Byla provedena studie zahrnující 12 pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace B), ve které byla podána jednorázová intravenózní dávka 1 mg/kg. Farmakokinetické parametry se od zdravých dobrovolníků podstatně nelišily, mimo snížení clearance o 30 % v porovnání s údaji ze studie se zdravými dobrovolníky. V populaci s jaterním selháním bylo pozorováno odpovídající snížení clearance kreatininu. V souladu s tím se nejpravděpodobnějším vysvětlením zdálo snížení clearance snížením renálních funkcí u této populace. Tyto údaje dokládají, že u pacientů s jaterní dysfunkcí B dle Child-Pughovy klasifikace není třeba žádná úprava dávkování. Viz bod 4.2.

Porucha funkce ledvin

Průměrná plasmatická clearance přípravku Kineret u subjektů s mírnou (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a střední (clearance kreatininu 30-49 ml/min) poruchou funkce ledvin se snížila na 16 % a 50 %. U závažné poruchy funkce ledvin a v konečném stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), se průměrná plasmatická clearance snížila o 70 % a 75 %. Hemodialýzou

nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou bylo odstraněno méně než 2,5 % podané dávky přípravku Kineret. Tyto údaje dokládají, že u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr 50 až 80 ml/min) není nutná žádná úprava dávek. Viz bod 4.2.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly pozorovány žádné účinky anakinry na plodnost, časný vývoj, vývoj embrya a plodu ani na peri- a postnatální vývoj u potkanů v dávkách až stonásobně vyšších, než je dávka pro člověka (2 mg/kg/den). Nebyly rovněž pozorovány žádné účinky anakinry na vývoj embrya a plodu u králíka v dávkách až stonásobně vyšších, než je dávka pro člověka.

Ve standardní sérii testů určených k identifikaci rizika s ohledem na DNA, anakinra nevyvolávala genové mutace bakteriálních ani savčích buněk. Anakinra rovněž nezvyšovala výskyt chromozomálních abnormalit či mikrojader v buňkách kostní dřeně u myši. Dlouhodobé studie, které by hodnotily karcinogenní potenciál anakinry, nebyly provedeny. Údaje získané od myši s nadměrnou expresí IL-1ra a od mutantních „*knock-out*“ myši pro IL-1ra nenaznačovaly zvýšené riziko vzniku nádorového bujení.

Formální toxikologické a toxikokinetické interakční studie u potkanů nezjistily žádný důkaz toho, že by přípravek Kineret ovlivňoval toxikologický nebo farmakokinetický profil methotrexátu.

Juvenilní potkani, jimž byly od 7. dne po porodu až do období adolescence podávány dávky až stonásobně vyšší než dávka určená pro člověka, nevykazovali žádné známky nežádoucích účinků léčby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina citronová
Chlorid sodný
Dihydrát dinatrium-edetátu
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Kineret přemístěn z chladničky do prostředí o teplotě do 25 °C maximálně na období 12 hodin. Datum expirace nesmí být překročeno. Na konci tohoto období přípravek nesmí být vrácen do ledničky a musí být zlikvidován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,67 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce se stupnicí (sklo typu I) se zátkou pístu (bromobutylová pryž) a jehlou 29 G. Předplněná injekční stříkačka má vnější tuhý plastový chránič jehly připevněný k vnitřnímu krytu jehly. Žádná ze složek stříkačky a chrániče jehly není vyrobena z přírodní pryže latexu.

Velikost balení 1, 7 nebo 28 předplněných stříkaček (balení obsahující 4 balíčky po 7 předplněných stříkačkách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Kineret je sterilní roztok bez konzervačních přísad. Je určen pouze pro jednorázové použití.

Neprotřepávejte. Před injekčním podáním ponechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Před podáním vizuálně zkontrolujte přítomnost částic a zbarvení. Podán může být pouze čirý, bezbarvý až bílý roztok, který může obsahovat průsvitné až bílé amorfnní částice léku.

Přítomnost těchto částic neovlivňuje kvalitu léku.

Předplněná stříkačka je pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/203/005 – 1 balení
EU/1/02/203/006 – 7 balení
EU/1/02/203/007 – 28 balení

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 20. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co kg
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vídeň
Rakousko

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Švédsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RPM)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Kineret v nové indikaci pro Stillovu nemoc na trh se držitel MAH musí v každém členském státě dohodnout na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně

komunikačních médií, způsobů distribuce a veškerých dalších aspektů programu, s národním odpovědným orgánem.

Hlavním cílem programu je poskytnout informace o způsobu podání a zvýšit povědomí o potenciálním riziku syndromu aktivovaných makrofágů (MAS) a o potenciálním riziku závažných infekcí.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Kineret uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou přípravek Kineret předepisovat nebo jej používat, přístup k následujícímu souboru vzdělávacích materiálů nebo aby jim byl tento soubor poskytnut:

- Vzdělávací materiál pro lékaře
- Soubor informačních materiálů pro pacienty a pečovatele

Vzdělávací materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Průvodce pro zdravotnické pracovníky

Průvodce pro zdravotnické pracovníky má obsahovat následující klíčové prvky:

- Důležitost vysvětlení pacientům nebo pečovateltům, jak používat injekční stříkačku a správnou injekční techniku
- Informaci o tom, že se nedoporučuje zahájit léčbu přípravkem Kineret u pacientů s probíhající infekcí
- Informace o syndromu aktivovaných makrofágů (MAS) u pacientů, jimž je přípravek podáván k léčbě Stillovy nemoci
- Důležitost poskytovat pacientům nebo pečovateltům vzdělávací materiály

Soubor informačních materiálů pro pacienty a pečovatele má obsahovat:

- Příbalovou informaci
- Průvodce pro pacienty a pečovatele
- Připomínkovou kartu pacienta

Průvodce pro pacienty a pečovatele má obsahovat následující klíčové prvky:

- Návod na použití stříkačky
- Návod na správné postupy vstřikování injekce a likvidace použitých stříkaček
- Jak zvládat reakce v místě vpichu

Připomínková karta pacienta má obsahovat následující klíčová upozornění:

- Identifikační údaje pacienta
- Kontaktní údaje pacientova lékaře
- Předepsanou dávku přípravku Kineret
- Časné známky poukazující na MAS
- Popis známek závažných infekcí

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kineret 100 mg/0,67 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Anakinrum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka se stupnicí o objemu 0,67 ml obsahuje anakinrum 100 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina citronová, chlorid sodný, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
1 předplněná injekční stříkačka SE STUPNICÍ
7 předplněných injekčních stříkaček SE STUPNICÍ
Balení: 28 (4 x 7) předplněných injekčních stříkaček SE STUPNICÍ

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednorázové použití.
Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/203/005 – 1 balení
EU/1/02/203/006 – 7 balení
EU/1/02/203/007 – 28 balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ 7 PŘEDPLNĚNÝCH INJEKČNÍCH STŘÍKAČEK (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kineret 100 mg/0,67 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Anakinrum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka se stupnicí o objemu 0,67 ml obsahuje anakinrum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina citronová, chlorid sodný, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
7 předplněných injekčních stříkaček SE STUPNICÍ
Toto balení obsahující 7 předplněných injekčních stříkaček je součástí balení s 28 ks.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednorázové použití.
Subkutánní podání.
Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/203/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Kineret 100 mg/0,67 ml injekce
Anakinra

s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,67 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Kineret 100 mg/0,67 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce anakinrum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kineret a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kineret používat
3. Jak se přípravek Kineret používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kineret uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kineret a k čemu se používá

Léčivou látkou obsaženou v přípravku Kineret je anakinra. To je typ cytokinu (imunosupresivní látka), který se používá k léčbě:

- revmatoidní artritidy (RA)
- syndromů periodické horečky:
 - kryopyrin-asociovaných periodických syndromů (CAPS)
 - o multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID), také zvaného chronický infantilní neurologický kožní a kloubní syndromu (CINCA),
 - o Muckle–Wellsova syndromu (MWS),
 - o familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS)
 - familiární středozemní horečky (FMF)
- Stillovy nemoci, včetně systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA) a Stillovy nemoci dospělých (AOSD)

Cytokiny jsou bílkoviny produkované v lidském organismu, které koordinují vzájemné dorozumívání mezi buňkami a pomáhají usměrňovat aktivitu buněk. Při RA, CAPS, FMF a Stillově nemoci organismus tvoří nadměrné množství cytokinu, který se nazývá interleukin-1. To vede ke škodlivým účinkům, které způsobují zánět, a vyvolávají příznaky nemoci. Za normálních okolností váš organismus produkuje bílkovinu, která škodlivý účinek interleukinu-1 blokuje. Léčivou látkou obsaženou v přípravku Kineret je anakinra, která účinkuje stejně jako bílkovina přirozeně blokující interleukin-1. Anakinra je produkovaná DNA technologií za použití mikroorganismu *E. coli*.

Přípravek Kineret se používá k léčbě známek a příznaků RA u dospělých pacientů (věk 18 let a více) v kombinaci s dalším lékem, který se nazývá methotrexat. Přípravek Kineret se podává těm pacientům, jejichž odpověď na léčbu samotným methotrexatem ke zvládnutí revmatoidní artritidy nestačí.

U CAPS se přípravek Kineret používá k léčbě příznaků a známek zánětu spojených s onemocněním, jako je vyrážka, bolesti kloubů, horečka, bolest hlavy a únava u dospělých a dětí (ve věku 8 měsíců a starších).

U FMF se přípravek Kineret používá k léčbě známek a příznaků zánětu souvisejícího s onemocněním, jako je opakující se horečka, únava, bolest břicha, bolest svalů nebo kloubů a vyrážka. Přípravek Kineret je možné používat současně s kolchicinem, pokud je to vhodné.

U Stillovy nemoci se přípravek Kineret používá k léčbě známek a příznaků zánětu souvisejících s onemocněním, jako je vyrážka, bolest kloubů a horečka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kineret používat

Nepoužívejte přípravek Kineret

- jestliže jste alergický(á) na anakinru nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže jste alergický/á na jiné přípravky vyrobené DNA technologií s použitím mikroorganismu *E. coli*;
- jestliže máte neutropenii (nízký počet leukocytů) stanovenou krevním testem.

Ihned se spojte se svým lékařem

- jestliže se po injekci přípravku Kineret objeví vyrážka na celém těle, dýchavičnost, sípot při dýchání, zrychlení pulsu nebo pocení. Může se jednat o projevy přecitlivělosti na přípravek Kineret.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Kineret se poradte se svým lékařem:

- jestliže trpíte opakovanými infekcemi nebo pokud máte astma. Přípravek Kineret může tato onemocnění zhoršit;
- jestliže máte zhoubné nádorové onemocnění. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Kineret užívat;
- jestliže máte v anamnéze zvýšené hladiny jaterních enzymů;
- jestliže potřebujete očkování. Během léčby přípravkem Kineret nesmíte být očkovan(a) pomocí živých vakcín.

Stillova nemoc

- U pacientů se Stillovou nemocí se může rozvinout stav zvaný syndrom aktivovaných makrofágů (MAS), který může být život ohrožující. Riziko vzniku MAS se zvyšuje, jestliže máte infekci nebo nedostatečně kontrolované příznaky Stillovy nemoci. Příznakem MAS může být například přetrvávající vysoká horečka, otok mízních uzlin a přetrvávající vyrážka. Pokud se u Vás rozvinou známky infekce nebo se Vám zhorší příznaky Stillovy nemoci, je třeba, abyste se co nejdříve obrátil(a) na svého lékaře.
- Ve vzácných případech se u pacientů se Stillovou nemocí, hlavně u dětí, může vyvinout onemocnění plic, a to také během léčby přípravkem Kineret. Riziko může být vyšší u pacientů s Downovým syndromem (trizomie 21). Příznaky onemocnění plic mohou být např. dušnost během mírné námahy, ranní kašel a problémy s dýcháním. Pokud se u Vás rozvinou známky onemocnění plic, je třeba, abyste se co nejdříve obrátil(a) na svého lékaře.

Děti a dospívající

- RA: Použití přípravku Kineret u dětí ani dospívajících s revmatoidní artritidou nebylo dostatečně zhodnoceno, a proto jej nelze doporučit.
- CAPS, FMF, Stillova nemoc: Přípravek Kineret se nedoporučuje pro děti mladší 8 měsíců, protože pro tuto skupinu nejsou žádné údaje.

Další léčivé přípravky a přípravek Kineret

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

S přípravkem Kineret by se neměly používat léčivé přípravky zvané inhibitory faktoru způsobujícího nekrózu nádorů (TNF- α), například etanercept, protože se tím může zvyšovat riziko infekce.

Když začnete užívat přípravek Kineret, začne chronický zánět ve vašem těle ustupovat. To může vést k tomu, že bude potřeba upravit dávky některých dalších léčiv, např. warfarinu nebo fenytoinu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Kineret nebyl testován u těhotných žen. Během těhotenství a u žen v plodném věku, které nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje užívat přípravek Kineret. Je důležité, abyste lékařovi sdělila, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Kineret během těhotenství.

Není známo, zda se anakinra vylučuje do lidského mateřského mléka. Pokud užíváte Kineret, nesmíte kojit.

Přípravek Kineret obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na 100 mg dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Kineret používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Kineret se podává denně v podkožní injekci (subkutánně). Je vhodné, abyste se vyznažil(a) aplikovat injekci každý den ve stejnou dobu.

Doporučená dávka je buď 20 až 90 mg, nebo 100 mg. Váš lékař Vás bude informovat o dávce, kterou potřebujete, nebo zda potřebujete dávku vyšší než 100 mg.

Podávání injekcí přípravku Kineret pacientem samotným

Váš lékař může rozhodnout, že by pro Vás bylo nejvhodnější, abyste si sám (sama) podával(a) injekce přípravku Kineret. Postup, jakým si sám (sama) budete injekce podávat, Vám ukáže lékař nebo sestra. Nepokoušejte si dát injekci sami, pokud jste k tomu nebyli vyškoleni.

Pokyny, jak si sám (sama) podávat injekce přípravku Kineret, naleznete v odstavci na konci této příbalové informace.

Pokyny, jak si sám (sama) nebo svému dítěti podávat injekce přípravku Kineret, naleznete v odstavci „Pokyny pro přípravu a podávání injekce přípravku Kineret“ na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Kineret, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně použil(a) více přípravku Kineret, než potřebujete, nemělo by dojít k žádným závažným potížím. I přesto se, prosím, obraťte na svého lékaře, sestru nebo lékárníka, pokud k tomu dojde. V případě, že se v jakémkoliv ohledu nebudete cítit dobře, neprodleně vyhledejte svého lékaře nebo sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Kineret

Jestliže jste si zapomněl(a) aplikovat dávku přípravku Kineret, měl(a) byste se spojit se svým lékařem a dohodnout se, kdy byste si měl(a) vzít další dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Bez ohledu na to, zda přípravkem Kineret léčíte RA, CAPS, FMF nebo Stillovu nemoc, jsou možné nežádoucí účinky podobné.

Dojde-li k výskytu kteréhokoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě informujte svého lékaře:

- Během léčby přípravkem Kineret se mohou objevit **těžké infekce**, jako je pneumonie (zápal plic) nebo infekce kůže. Příznaky mohou být přetrvávající vysoká horečka, zimnice, kašel, bolest hlavy nebo zarudnutí a citlivost kůže. Známkou infekce může být také přetrvávající zvýšená teplota, váhový úbytek a přetrvávající kašel.
- **Závažné alergické reakce** jsou méně časté. Kterýkoli z následujících symptomů však může ukazovat na alergickou reakci na přípravek Kineret; proto objeví-li se u vás, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc. Přípravek Kineret dále neužívejte.
 - Otok obličeje, jazyka nebo hrdla.
 - Potíže s polykáním či dýcháním.
 - Náhlý pocit rychlého tlukotu srdce či pocení.
 - Svědění kůže či vyrážka.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 člověka z 10):

- Zarudnutí, otok, podlitina nebo svědění v místě vpichu injekce. Tyto obtíže jsou obvykle mírné až střední intenzity a vyskytují se častěji na začátku léčby.
- Bolesti hlavy.
- Zvýšené celkové hladiny cholesterolu v krvi.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 člověka z 10):

- Neutropenie (nízký počet bílých krvinek) zjištěná po vyšetření krve. Pokles počtu bílých krvinek může zvýšit riziko vzniku infekce. Příznaky infekce mohou zahrnovat horečku nebo bolest v krku.
- Těžké infekce, jako je například pneumonie (zápal plic) nebo infekce kůže.
- Trombocytopenie (nízký počet krevních destiček).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 člověka ze 100):

- Vážné alergické reakce, včetně otoku obličeje, jazyka nebo hrdla, potíží při polykání či dýchání, náhlého pocitu rychlého tlukotu srdce či pocení, svědění kůže či vyrážky.
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů stanovené po krevním testu.

Nežádoucí účinky s neznámou četností (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- Příznaky jaterních poruch, jako jsou žlutá kůže a oči, nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč a světle zbarvená stolice.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kineret uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „Použitelné do:“ a „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte přípravek Kineret, jestliže si myslíte, že mohlo dojít k jeho zmrznutí. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25 °C), musí být buď použita do 12 hodin, nebo zlikvidována.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kineret obsahuje

- Léčivou látkou je anakinrum. Jedna předplněná injekční stříkačka se stupnicí obsahuje anakinrum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou kyselina citronová, chlorid sodný, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Kineret vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Kineret je čirý, bezbarvý až bělavý injekční roztok a je dodáván v předplněných injekčních stříkačkách připravených pro použití. Může obsahovat průhledné až bílé částice bílkoviny. Přítomnost těchto částic neovlivňuje kvalitu léku.

Velikost balení 1, 7 nebo 28 (balení obsahující 4 balíčky po 7 předplněných injekčních stříkačkách) předplněných stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

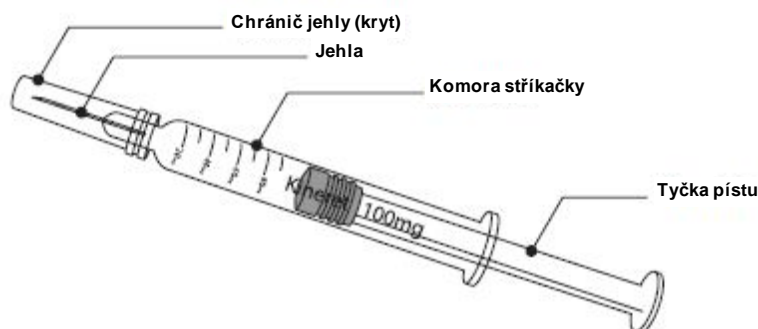
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

POKYNY PRO PŘÍPRAVU A PODÁVÁNÍ INJEKCE PŘÍPRAVKU KINERET

Tato část podává informace o tom, jak sobě nebo svému dítěti podávat injekce přípravku Kineret. Je důležité, abyste se nepokoušeli sami sobě podávat injekce, dokud Vám lékař, sestra nebo lékárník neposkytne odborný zázrak. Pokud máte jakékoliv další otázky, jak si podávat injekci, požádejte, prosím, o pomoc svého lékaře, sestru nebo lékárníka.

Jak použijete Vy nebo druhá osoba předplněnou stříkačku přípravku Kineret?

Je třeba, abyste si nebo svému dítěti aplikoval (aplikovala) injekci každý den ve stejnou dobu. Přípravek Kineret se podává injekcí pod kůži. Tento způsob podání se označuje jako podkožní (subkutánní) injekce.



Vybavení:

K podání podkožní injekce sobě nebo svému dítěti budete potřebovat:

- předplněnou stříkačku přípravku Kineret
- alkoholové tampóny nebo jim podobný prostředek a
- sterilní gázu nebo hadřík

Co máte udělat před podáním subkutánní injekce přípravku Kineret sobě nebo svému dítěti?

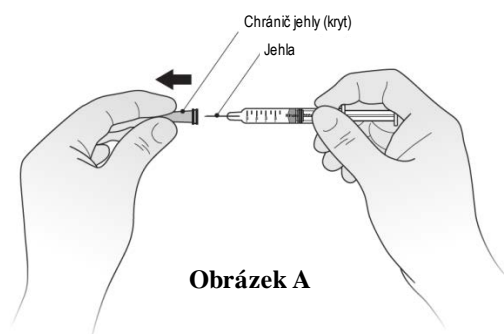
1. Vyjměte předplněnou injekční stříkačku přípravku Kineret z chladničky.
2. Předplněnou injekční stříkačku neprotřepávejte.
3. Zkontrolujte dobu použitelnosti na štítku předplněné injekční stříkačky (EXP:). Nepoužívejte ji po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce.
4. Zkontrolujte vzhled přípravku Kineret. Musí jít o čirý, bezbarvý až bílý roztok. Roztok může obsahovat průhledné až bílé částice bílkoviny. Přítomnost těchto částic neovlivňuje kvalitu léku. Roztok se nesmí použít při změně barvy nebo při zákalu, nebo pokud obsahuje částice, které nejsou průhledné až bílé.
5. Aby byla injekce příjemnější, ponechte předplněnou injekční stříkačku po dobu 30 minut při pokojové teplotě nebo ji po dobu několika minut opatrně držte v ruce. Přípravek Kineret **neohřívejte** žádným jiným způsobem (například jej neohřívejte v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě).
6. **Neodstraňujte** kryt ze stříkačky dříve, než jste připraveni k injekci.
7. **Důkladně si umyjte ruce.**

8. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené a čisté místo a vše, co potřebujete, si připravte na dosah.
9. Ujistěte se, že víte, jakou dávku přípravku Kineret vám lékař předepsal; 20 až 90 mg, 100 mg nebo vyšší.
 - Pokud Váš lékař předepsal dávku 100 mg, přejděte k odstavci „**Jak připravit dávku 100 mg**“.
 - Pokud Váš lékař předepsal nižší dávku, přejděte k odstavci „**Jak připravit dávku 20 až 90 mg**“.

Jak připravit dávku 100 mg

Před podáním injekce přípravku Kineret musíte provést následující kroky:

1. Držte komoru stříkačky a opatrně bez otáčení odstraňte kryt z jehly. Táhněte přímo, jak je vidět na **obrázku A**. Nedotýkejte se jehly a nestlačujte píst. Kryt jehly okamžitě zlikvidujte.
2. V předplněné stříkačce mohou být malé bubliny vzduchu. Bubliny nemusíte před injekcí odstraňovat. Injekce roztoku s bublinami je neškodná.
3. Předplněnou injekční stříkačku můžete nyní použít podle popisu v částech „**Kam si budete injekce podávat?**“ a „**Jak budete postupovat při vpichu injekce?**“.



Obrázek A

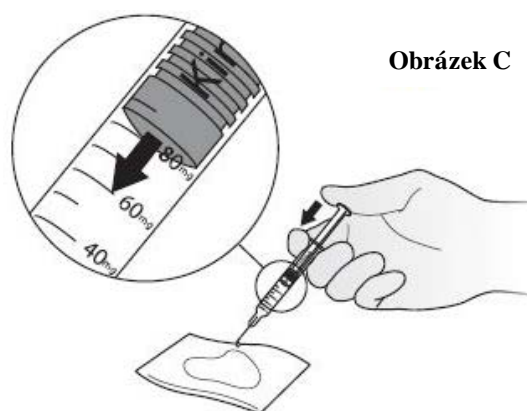
Jak připravit dávku 20 až 90 mg

Před podáním injekce přípravku Kineret musíte provést následující kroky:

1. Držte komoru stříkačky a opatrně bez otáčení odstraňte kryt z jehly. Táhněte přímo, jak je vidět na **obrázku A**. Nedotýkejte se jehly a nestlačujte píst. Kryt jehly okamžitě zlikvidujte.
2. Vezměte stříkačku jednou rukou s jehlou směřující přímo vzhůru, jak je znázorněno na **obrázku B**. Položte palec na píst a pomalu tlačte, dokud nevidíte na špičce jehly kapičku tekutiny.
3. Otočte stříkačku tak, aby jehla nyní směřovala dolů. Dejte sterilní gázu nebo hadřík na rovnou plochu. Držte nad ním jehlu tak, aby směřovala ke gáze nebo hadříku, jak je vidět na **obrázku C**. Ujistěte se, že se jehla nedotýká gázy nebo hadříku.
4. Dejte palec na píst a pomalu tlačte, dokud přední část pístu nedosáhne značky stupnice s vaší dávkou přípravku Kineret. (Váš doktor Vám řekne, jakou dávku budete užívat.) Vypuštěné množství kapaliny se vsákne do gázy nebo hadříku, jak je vidět na **obrázku C**.
5. Pokud se Vám nepovedlo nastavit správnou dávku, zlikvidujte stříkačku a vezměte si novou.
6. Předplněnou injekční stříkačku můžete nyní použít podle popisu v částech „**Kam si budete injekce podávat?**“ a „**Jak budete postupovat při vpichu injekce?**“.



Obrázek B

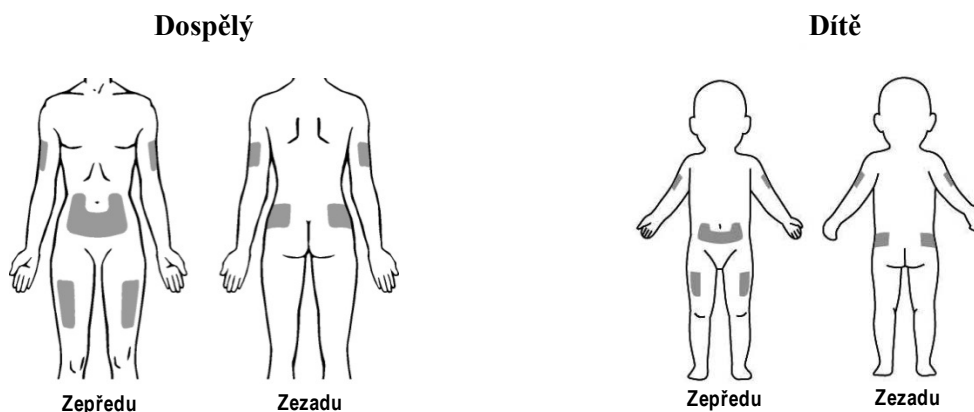


Obrázek C

Kam si budete injekce podávat?

Nejvhodnějšími místy k podávání injekcí Vám nebo Vašemu dítěti (**viz obrázek D**) jsou:

- břicho (kromě oblasti v okolí pupku)
- horní část stehen
- horní vnější oblast hýždí a
- vnější oblast horní části paží



Pokaždé změňte místo podání injekce, abyste se vyhnuli vzniku bolestivosti v jedné oblasti. Pokud Vám injekci bude podávat někdo další, může použít také zadní stranu paží.

Jak budete postupovat při vpichu injekce?

1. Alkoholovým tampónem vydezinfikujte kůži a uchopte záhyb kůže mezi palec a ukazováček, aniž byste ji tiskli silou.
2. Proveďte vpich jehlou do kůže tak, jak Vám to ukázala sestra nebo lékař.
3. Tekutinu injikujte pomalu a rovnoměrně; záhyb kůže stále držte jako na **obrázku E**.



4. Po dokončení injekce vyjměte jehlu z kůže a kůži uvolněte.
5. Veškeré nepoužité léčivo se musí zlikvidovat. Jednu stříkačku použijte pouze k jedné injekci. Nepoužívejte stříkačku opakovaně, může to způsobit infekci.

Zapamatujte si

Pokud budete mít jakékoliv problémy, obraťte se bez obav s žádostí o radu či pomoc na svého lékaře nebo sestru.

Likvidace použitých stříkaček a dalšího materiálu

- Nenasazujte kryt zpět na použité jehly.
- Použité injekční stříkačky uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Nikdy nevyhazujte použité předplněné injekční stříkačky do běžného domácího koše na odpadky.
- Pokud máte dávku nižší než 100 mg, bude vám řečeno, jak vypustit kapalinu ze stříkačky na gázu nebo hadřík. Po aplikaci injekce zlikvidujte vlhkou gázu nebo hadřík se svou stříkačkou a očistěte povrch čistým hadříkem.
- Použitá předplněná stříkačka a veškerá gáza nebo hadřík s roztokem přípravku Kineret se musí zlikvidovat v souladu s místními předpisy. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.