

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra* in 0,67 ml (150 mg/ml).

*Humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist (r-metHuIL-1ra), der in *Escherichia coli*-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose bis weißliche Injektionslösung, die für das Produkt typische, durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis (RA)

Kineret wird angewendet zur Behandlung der Symptome der RA in Kombination mit Methotrexat bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen.

COVID-19

Kineret wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr (Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie) benötigen und bei denen das Risiko für eine Progression zu einer schweren respiratorischen Insuffizienz besteht, bestimmt anhand einer Plasmakonzentration des löslichen Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptors (suPAR) von ≥ 6 ng/ml (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Periodische Fiebersyndrome

Kineret wird angewendet zur Behandlung der folgenden autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndrome bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten oder älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg:

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

Kineret wird angewendet zur Behandlung von CAPS, einschließlich:

- Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronisches infantiles neurokutaneo-artikuläres Syndrom (CINCA)
- Muckle-Wells-Syndrom (MWS)
- Familiäres kalte-induzierbares autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Kineret wird angewendet zur Behandlung des familiären Mittelmeerfiebers (FMF). Kineret sollte gegebenenfalls in Kombination mit Colchicin verabreicht werden.

Still-Syndrom

Kineret wird angewendet zur Behandlung des Still-Syndroms einschließlich der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) und des Still-Syndroms des Erwachsenen (*Adult-Onset Still's Disease*, AOSD) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten oder älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, die aktive systemische Merkmale einer moderaten bis hohen Krankheitsaktivität aufweisen, oder bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität nach Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Glukokortikoiden.

Kineret kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln und Basistherapeutika (DMARD) angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kineret sollte von spezialisierten Ärzten, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von RA, COVID-19, CAPS, FMF bzw. des Still-Syndroms verfügen, eingeleitet und überwacht werden.

suPAR-Test

Sofern im Anwendungsgebiet angegeben, sollte der suPAR-Wert von ≥ 6 ng/ml, anhand dessen die Patienten für die Behandlung mit Kineret ausgewählt werden, mittels eines validierten Tests bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

RA: Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Kineret beträgt 100 mg und wird als subkutane Injektion einmal täglich angewendet. Die Dosis sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit gegeben werden.

COVID-19: Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Kineret beträgt 100 mg und wird als subkutane Injektion einmal täglich über 10 Tage angewendet.

CAPS: Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Kleinkinder ab 8 Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg.

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis bei allen CAPS-Subtypen beträgt 1-2 mg/kg täglich durch subkutane Injektion. Die therapeutische Reaktion manifestiert sich primär im Rückgang von klinischen Symptomen wie Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen, jedoch ebenso in Entzündungsmarkern im Serum (CRP/SAA-Spiegel) oder dem Auftreten von Krankheitsschüben.

Erhaltungsdosis bei leichtem CAPS (FCAS, leichtes MWS)

Normalerweise sind die Patienten durch Beibehaltung der empfohlenen Anfangsdosis (1-2 mg/kg täglich) ausreichend eingestellt.

Erhaltungsdosis bei schwerem CAPS (MWS und NOMID/CINCA)

Eine Dosissteigerung kann je nach therapeutischem Ansprechen innerhalb von 1-2 Monaten erforderlich sein. Die übliche Erhaltungsdosis bei schwerem CAPS beträgt 3-4 mg/kg täglich und kann bis maximal 8 mg/kg täglich angepasst werden.

Neben der Evaluierung von klinischen Symptomen und Entzündungsmarkern bei schwerem CAPS empfiehlt sich die Abklärung von Entzündungen des zentralen Nervensystems, einschließlich Innenohr (MRT oder CT, Lumbalpunktion und Audiologie) und Augen (ophthalmologische Untersuchungen), nach den ersten 3 Behandlungsmonaten und danach jeweils alle 6 Monate, bis eine wirksame Behandlungsdosis identifiziert wurde. Bei klinisch gut eingestellten Patienten kann die Untersuchung des ZNS und der Augen jährlich stattfinden.

FMF

Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg beträgt 100 mg/Tag als subkutane Injektion. Patienten mit einem Körpergewicht von unter 50 kg sollten eine gewichtsabhängige Dosis erhalten, wobei die empfohlene Dosis 1-2 mg/kg/Tag beträgt.

Still-Syndrom

Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg beträgt 100 mg/Tag als subkutane Injektion. Patienten mit einem Körpergewicht von unter 50 kg sollten eine gewichtsabhängige Dosis erhalten, beginnend mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag.

Das Therapieansprechen sollte nach 1 Monat beurteilt werden: Bei persistierenden systemischen Manifestationen kann die Dosis bei Kindern angepasst werden oder die weitere Behandlung mit Kineret sollte durch den behandelnden Arzt überdacht werden.

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

RA und COVID-19: Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

CAPS: Die Daten zu älteren Patienten sind begrenzt. Eine Dosisanpassung ist erwartungsgemäß nicht erforderlich.

Still-Syndrom: Die Daten zu älteren Patienten sind begrenzt. Eine Dosisanpassung ist erwartungsgemäß nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Für Kinder im Alter von unter 8 Monaten liegen keine Daten vor.

RA: Die Wirksamkeit von Kineret bei Kindern mit RA (JIA) im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

COVID-19: Die Wirksamkeit von Kineret bei Kindern mit COVID-19 im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

CAPS: Dosierung und Verabreichung bei Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg sind gleich wie bei erwachsenen Patienten mit CAPS und richten sich nach dem Körpergewicht.

FMF: Kinder mit einem Körpergewicht von unter 50 kg erhalten eine gewichtsabhängige Dosis, wobei die empfohlene Dosis 1-2 mg/kg/Tag beträgt; Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg erhalten 100 mg/Tag. Bei Kindern mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 4 mg/kg/Tag erhöht werden.

Die Daten zur Wirksamkeit von Kineret zu Kindern unter 2 Jahren mit FMF sind begrenzt.

Still-Syndrom: Kinder mit einem Körpergewicht von unter 50 kg erhalten eine gewichtsabhängige Dosis, beginnend mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag, Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder darüber erhalten 100 mg/Tag. Bei Kindern mit unzureichendem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 4 mg/kg/Tag erhöht werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) nicht erforderlich. Kineret sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CL_{Cr} 60 bis 89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Kineret sollte bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} 30 bis 59 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz einschließlich dialysepflichtiger Patienten sollte erwogen werden, die verordnete Kineret-Dosis jeden zweiten Tag anzuwenden.

Art der Anwendung

Kineret wird als subkutane Injektion verabreicht.

Kineret ist gebrauchsfertig in einer graduierten Fertigspritze erhältlich. Die graduierte Fertigspritze ist für Dosierungen zwischen 20 und 100 mg geeignet. Da die Mindestdosis 20 mg beträgt, ist die Spritze nicht für Kinder mit einem Körpergewicht unter 10 kg geeignet. Die Fertigspritze nicht schütteln. Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Um Beschwerden an der Einstichstelle zu vermeiden, wird ein Wechseln der Einstichstelle empfohlen. Eine Kühlung der Einstichstelle, Erwärmung der Injektionsflüssigkeit auf Raumtemperatur, die Verwendung von Kältepackungen (vor und nach der Injektion) sowie die Anwendung von topischen Glukokortikoiden und Antihistaminika nach der Injektion können die Anzeichen und Symptome von Reaktionen an der Einstichstelle lindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegenüber aus *E. coli* gewonnenen Proteinen.

Bei Patienten mit Neutropenie ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$) darf keine Behandlung mit Kineret begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme, wurden gelegentlich gemeldet. In der Mehrzahl handelte es sich bei diesen Reaktionen um makulopapulöse oder urtikarielle Hautausschläge.

Falls es zu einer schweren allergischen Reaktion kommt, muss die Gabe von Kineret abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien kam es zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens verbunden war, außer bei einem Patienten mit SJIA, bei dem sich im Zusammenhang mit einer Zytomegalievirus-Infektion eine schwerwiegende Hepatitis entwickelte.

Während der Anwendung nach der Zulassung wurden hepatische Ereignisse ohne Auswirkungen auf die Leberfunktion gemeldet. Die meisten Patienten wurden wegen eines Still-Syndroms behandelt oder wiesen Risikofaktoren auf, z. B. eine Erhöhung der Transaminasen in der Anamnese. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit Still-Syndrom während der Behandlung mit Kineret über Fälle von nicht-infektiöser Hepatitis berichtet, einschließlich gelegentlicher Fälle eines akuten Leberversagens.

Hepatische Ereignisse treten bei Patienten mit Still-Syndrom überwiegend im ersten Monat der Behandlung mit Kineret auf. Es sollte eine routinemäßige Kontrolle der Leberenzyme im ersten Behandlungsmonat in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn der Patient prädisponierende Faktoren aufweist oder Symptome entwickelt, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kineret bei Patienten mit $AST/ALT \geq 1,5$ x der normalen Obergrenze wurden nicht untersucht.

Schwerwiegende Infektionen

Kineret wurde bei Patienten mit RA mit einer erhöhten Inzidenz für schwerwiegende Infektionen (1,8 %) versus Placebo (0,7 %) in Verbindung gebracht. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Asthma war die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion bei Behandlung mit Kineret höher (4,5 %), als bei Behandlung mit Placebo (0 %). Diese Infektionen standen hauptsächlich mit den Atemwegen in Zusammenhang.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret wurden bei Patienten mit chronischen und schwerwiegenden Infektionen nicht untersucht.

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte keine Behandlung mit Kineret begonnen werden. Bei Patienten mit RA sollte die Behandlung mit Kineret im Falle des Ausbruchs einer schwerwiegenden Infektion abgebrochen werden. Bei mit Kineret behandelten CAPS- oder FMF-Patienten kann es beim Abbruch der Behandlung zu Krankheitsschüben kommen. Die Behandlung mit Kineret kann unter engmaschiger Beobachtung auch während einer schwerwiegenden Infektion fortgeführt werden. Die Behandlung mit Kineret gegen COVID-19 kann trotz (sekundärer) Infektionen fortgeführt werden.

Ärzte sollten eine sorgfältige Überwachung vornehmen, wenn sie Kineret bei Patienten anwenden, die eine Vorgeschichte von rezidivierenden Infektionen haben oder die Grunderkrankungen haben, die sie für Infektionen prädisponieren können.

Die Sicherheit von Kineret bei Personen mit latenter Tuberkulose ist unbekannt. Es wurden Fälle von Tuberkulose bei Patienten gemeldet, die mit verschiedenen biologischen Entzündungshemmern behandelt wurden. Patienten sollten vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret auf latente Tuberkulose untersucht werden. Zudem sind die verfügbaren medizinischen Leitlinien zu berücksichtigen.

Andere antirheumatische Therapien wurden mit einer Hepatitis-B-Reaktivierung in Zusammenhang gebracht. Daher sollten Patienten auch vor dem Beginn einer Therapie mit Kineret gemäß den veröffentlichten Leitlinien auf virale Hepatitis untersucht werden.

Nierenfunktionsstörung

Die Elimination von Kineret erfolgt durch glomeruläre Filtration und nachfolgende tubuläre Metabolisierung. Daher vermindert sich mit abnehmender Nierenfunktion die Clearance von Kineret aus dem Plasma.

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{Cr} 60 bis 89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Kineret sollte bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} 30 bis 59 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz einschließlich dialysepflichtiger Patienten sollte erwogen werden die verordnete Kineret-Dosis jeden 2. Tag anzuwenden.

Neutropenie

Kineret war bei placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA mit einer Neutropenie ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$) assoziiert und bei Patienten mit COVID-19, CAPS und Still-Syndrom wurden Fälle einer Neutropenie beobachtet. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.8. für weitere Informationen zur Neutropenie.

Bei Patienten mit Neutropenie ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$) sollte eine Behandlung mit Kineret nicht eingeleitet werden. Es wird empfohlen, die Anzahl der Neutrophilen vor Einleitung der Behandlung mit Kineret sowie während der ersten 6 Behandlungsmonate mit Kineret monatlich und danach vierteljährlich zu bestimmen. Bei Patienten, die neutropenisch werden ($ANZ < 1,5 \times 10^9/l$), sollte die Anzahl der Neutrophilen sorgfältig überwacht und die Behandlung mit Kineret abgebrochen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret bei Patienten mit Neutropenie wurde nicht untersucht.

Pulmonale Ereignisse

Während der Anwendung nach der Zulassung wurden Ereignisse in Form von interstitieller Lungenerkrankung, pulmonaler alveolärer Proteinose und pulmonaler Hypertonie hauptsächlich bei pädiatrischen Patienten mit Still-Syndrom berichtet, die mit IL-6- und IL-1-Inhibitoren, einschließlich Kineret, behandelt wurden. Patienten mit Trisomie 21 scheinen überrepräsentiert zu sein. In vom Unternehmen gesponserten klinischen Studien zum Still-Syndrom gab es keine Berichte über derartige Ereignisse. In einer nichtinterventionellen Langzeit-Sicherheitsstudie an 306 pädiatrischen Patienten mit Still-Syndrom trat bei einem Patienten ein schwerwiegendes pulmonales Ereignis in Form einer nicht spezifizierten interstitiellen Lungenerkrankung auf. Kein Patient in der Studie wies eine pulmonale alveoläre Proteinose oder pulmonale Hypertonie auf. Ein Kausalzusammenhang zwischen Kineret und pulmonalen Ereignissen wurde nicht hergestellt.

Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde bei Patienten, die mit Kineret behandelt wurden, vor allem bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA), selten berichtet. Patienten mit DRESS müssen unter Umständen ins Krankenhaus eingewiesen werden, da diese Erkrankung tödlich verlaufen kann. Wenn Anzeichen und Symptome von DRESS auftreten und keine alternative Ätiologie festgestellt werden kann, sollte Kineret abgesetzt und eine andere Behandlung in Betracht gezogen werden.

Immunsuppression

Die Auswirkungen einer Behandlung mit Kineret auf vorbestehende maligne Erkrankungen wurden nicht untersucht. Daher wird die Gabe von Kineret bei Patienten mit vorbestehender maligner Erkrankung nicht empfohlen.

Maligne Erkrankungen

Das Risiko, Lymphome zu entwickeln, kann für Patienten mit RA höher (im Durchschnitt um das 2-3-Fache) sein. In klinischen Studien zeigten Patienten, welche Kineret erhielten, eine höhere Inzidenz für Lymphome als die für die Normalbevölkerung zu erwartende Rate. Die Rate unter Kineret-Behandlung stimmt jedoch mit derjenigen überein, die im Allgemeinen für Patienten mit RA berichtet wurde.

Die Inzidenzrate für maligne Erkrankungen war in klinischen Studien bei mit Kineret behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar und unterschied sich nicht von der in der Normalbevölkerung. Außerdem war die Gesamtinzidenz maligner Erkrankungen bei Patienten nach 3 Jahren Kineret-Exposition nicht erhöht.

Impfungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Kineret und einem Tetanus-/Diphtherie-Toxin-Impfstoff wurde in einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie (n = 126) kein Unterschied in der anti-Tetanus Antikörperantwort zwischen der mit Kineret oder der mit Placebo behandelten Gruppe beobachtet. Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Impfungen mit anderen inaktivierten Antigenen oder COVID-19-Impfstoffen bei mit Kineret behandelten Patienten vor.

Über die Wirkung von Lebendimpfstoffen oder über die sekundäre Übertragung einer Infektion durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Kineret erhalten, sind keine Daten verfügbar. Lebendimpfstoffe sollten daher nicht gleichzeitig mit Kineret verabreicht werden.

Ältere Personen (> 65 Jahre)

In klinischen Studien wurden insgesamt 752 Patienten mit RA im Alter von ≥ 65 Jahren, darunter 163 Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren und 173 COVID-19-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, untersucht. Es wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Behandlung von älteren Patienten mit CAPS, FMF und Still-Syndrom vor. Da die Häufigkeit von Infektionen in der älteren Bevölkerung allgemein höher ist, sollte die Behandlung älterer Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF- α -Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept wurde bei Patienten mit RA mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender Infektionen und Neutropenien in Verbindung gebracht, verglichen mit der Anwendung von Etanercept allein. Diese Kombinationsbehandlung zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder anderen TNF- α -Antagonisten wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

COVID-19-Patienten

Die Wirkung der Behandlung mit Kineret bei COVID-19-Patienten mit einem suPAR-Wert < 6 ng/ml ist nicht erwiesen.

Bei Patienten, die eine nicht-invasive Beatmung oder invasive mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) benötigen, sollte keine Behandlung mit Kineret begonnen werden, da die Wirksamkeit bei diesen Patientengruppen nicht erwiesen ist.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Kineret mit anderen Arzneimitteln sind nicht durch gezielte klinische Studien untersucht worden. In klinischen Studien wurden keine Interaktionen zwischen Kineret und anderen Arzneimitteln (einschließlich nichtsteroidaler Antiphlogistika, Glukokortikoiden und Basistherapeutika (DMARDs)) beobachtet.

Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF- α -Antagonisten

In einer klinischen Studie mit RA-Patienten, die als Basistherapie Methotrexat erhielten, zeigten Patienten, die Kineret und Etanercept erhielten, eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen (7 %) und Neutropenien als Patienten, die nur mit Etanercept behandelt wurden. Die Inzidenz war ebenfalls höher als in vorangegangenen Studien, in denen Kineret allein angewendet wurde. Die gleichzeitige Behandlung mit Kineret und Etanercept zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder einem anderen TNF- α -Antagonisten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Substrate

Die Bildung von CYP450-Enzymen wird durch einen erhöhten Cytokinspiegel (z. B. IL-1) während einer chronischen Entzündung unterdrückt. Es wäre daher zu erwarten, dass sich die Bildung von CYP450-Enzymen unter der Behandlung mit einem IL-1-Rezeptorantagonisten wie etwa Anakinra normalisiert. Dies wäre für CYP450-Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Warfarin und Phenytoin) von klinischer Relevanz. Nach dem Beginn oder Ende einer Behandlung mit Kineret bei Patienten, die diese Art von Arzneimitteln einnehmen, könnte eine therapeutische Überwachung der Wirkung bzw. Konzentration dieser Produkte in Betracht gezogen werden und die individuelle Dosis des Arzneimittels muss möglicherweise angepasst werden.

Informationen bezüglich Impfungen siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Anakinra bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen empfiehlt es sich eine Anwendung von Anakinra während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Anakinra/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Kineret unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Kineret Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei der Mehrzahl der Patienten leicht bis mäßig waren. Eine Reaktion an der Einstichstelle war der häufigste Grund für einen Studienabbruch bei mit Kineret behandelten RA-Patienten. Die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen in RA-Studien bei der empfohlenen Dosis von Kineret (100 mg/Tag) war vergleichbar mit der unter Placebo (7,1 % verglichen mit 6,5 % in der Placebogruppe). Die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion lag bei den mit Kineret behandelten Patienten höher als bei den Patienten, die Placebo erhielten (1,8 % versus 0,7 %). Ein Abfall der Neutrophilen trat bei Patienten, die Kineret erhielten, häufiger auf als unter Placebo.

Die Daten zu Nebenwirkungen bei Patienten mit COVID-19 stammen aus einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 405 mit Kineret behandelten Patienten mit COVID-19-Pneumonie (Studie SAVE-MORE). Die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Behandlungsgruppe mit Anakinra war mit der in der Placebogruppe vergleichbar. Neutropenie, erhöhte Leberfunktionswerte, Ausschlag und Reaktionen an der Einstichstelle wurden bei Patienten, die Kineret erhielten, häufiger berichtet als unter Placebo. Das Gesamtsicherheitsprofil bei COVID-19-Patienten, die mit Kineret behandelt wurden, ist ähnlich wie bei den mit Kineret behandelten Patienten mit RA.

Die Daten zu Nebenwirkungen bei Patienten mit CAPS stammen aus einer Open-Label-Studie an 43 Patienten mit NOMID/CINCA, die für einen Zeitraum bis zu 5 Jahren mit Kineret behandelt wurden, mit einer Kineret-Exposition von insgesamt 159,8 Patientenjahren. Während der 5-Jahres-Studie wurden bei 14 Patienten (32,6 %) 24 schwerwiegende Ereignisse beobachtet. 11 schwerwiegende Ereignisse bei 4 (9,3 %) Patienten wurden mit Kineret in Zusammenhang gebracht. Bei keinem Patienten musste die Behandlung mit Kineret aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit Still-Syndrom beruhen auf einer partiell offenen und partiell verblindeten placebokontrollierten Studie mit 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang behandelt wurden, sowie einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 12 erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Still-Syndrom (6 unter Kineret und 6 unter Placebo), die über 12 Wochen behandelt und weitere 4 Wochen lang beobachtet wurden. Hinzu kommen eine nichtinterventionelle Langzeit-Sicherheitsstudie an 306 pädiatrischen Patienten mit

Still-Syndrom, nach der Zulassung gemeldete unerwünschte Ereignisse und publizierte Studien als unterstützende Daten.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit FMF beruhen auf nach der Zulassung gemeldeten unerwünschten Ereignissen und publizierten Studien.

Weder aus diesen Studien noch aus Nebenwirkungsmeldungen seit der Markteinführung ergeben sich Hinweise darauf, dass sich das Gesamtsicherheitsprofil bei Patienten mit CAPS, FMF oder Still-Syndrom von jenem bei RA-Patienten unterscheidet, abgesehen von hepatischen Ereignissen, die nach Markteinführung bei Patienten mit Still-Syndrom häufiger berichtet wurden. Daher trifft die untenstehende Nebenwirkungstabelle auf die Behandlung mit Kineret bei Patienten mit RA, CAPS, FMF und Still-Syndrom zu. Während der Langzeitbehandlung von RA, CAPS und Still-Syndrom bleibt das Sicherheitsprofil über die Zeit unverändert.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse und -Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nach der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Schwerwiegende Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme, Urtikaria und Pruritus
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Kopfschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Erhöhte Leberenzyme
	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Nichtinfektiöse Hepatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Reaktionen an der Einstichstelle
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Ausschlag
Untersuchungen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

Schwerwiegende Infektionen

Die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen in RA-Studien, die mit der empfohlenen Dosis (100 mg/Tag) durchgeführt wurden, war 1,8 % bei mit Kineret behandelten Patienten und 0,7 % bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Rate schwerwiegender Infektionen blieb über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 Jahren stabil. Die beobachteten Infektionen waren vorwiegend bakteriellen Ursprungs wie zum Beispiel Entzündungen des Unterhautgewebes, Pneumonie sowie Knochen- und Gelenkinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Anwendung der Studienmedikation fort, nachdem die Infektion vollständig zurückgegangen war.

In der klinischen Studie zu COVID-19 traten häufig schwerwiegende Sekundärinfektionen auf; sie wurden jedoch seltener bei Patienten beobachtet, die mit Kineret behandelt wurden, als unter Placebo.

In einer Studie mit 43 Patienten mit CAPS, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, betrug die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen 0,1/Jahr, wobei Pneumonie und Gastroenteritis am häufigsten waren. Kineret wurde vorübergehend bei 1 Patient abgesetzt, bei allen anderen Patienten wurde die Behandlung mit Kineret während der Infektionen fortgesetzt.

In einer Studie mit 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang beobachtet wurden, entwickelte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Hepatitis im Zusammenhang mit einer Zytomegalievirus-Infektion. In einer Studie an 11 Patienten mit Still-Syndrom (SJIA und AOSD), in der 6 Patienten Kineret und 5 Patienten Placebo erhielten und 16 Wochen lang beobachtet wurden, gab es keine Berichte über schwerwiegende Infektionen. Im Rahmen einer nichtinterventionellen Langzeit-Sicherheitsstudie zu Kineret an 306 pädiatrischen Patienten mit Still-Syndrom, die bis zu mehr als 9 Jahre lang beobachtet wurden (die Behandlung mit Kineret dauerte im Mittel 17,0 Monate [Standardabweichung: 21,1 Monate] und im Median 8,9 Monate), wurde bei 13 Patienten über schwerwiegende Infektionen berichtet. Unerwünschte Ereignisse die nach der Markteinführung gemeldet wurden sowie publizierte Studien ergeben keine Hinweise darauf, dass sich die Art und der Schweregrad von Infektionen bei Patienten mit FMF von jenen bei Patienten mit RA, CAPS oder Still-Syndrom unterscheiden.

Seltene Fälle von opportunistischen Infektionen, einschließlich solcher, welche auf Pilz-, Mycobakterien-, Bakterien- und Viruspathogene zurückzuführen sind, wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Infektionen wurden in allen Organsystemen beobachtet. Über Infektionen wurde bei Patienten, welche Kineret alleine, oder in Kombination mit immunsuppressiven Substanzen erhielten, berichtet.

Neutropenie

In placebokontrollierten RA-Studien mit Kineret war die Behandlung mit geringen Abnahmen der mittleren Gesamtleukozytenwerte und der absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) assoziiert. Eine Neutropenie (ANZ $< 1,5 \times 10^9/l$) wurde bei 2,4 % der mit Kineret behandelten Patienten verglichen mit 0,4 % der Placebopatienten berichtet. Keiner dieser Patienten hatte eine schwerwiegende Infektion, die mit der Neutropenie assoziiert wurde.

In der klinischen Studie zu COVID-19 wurde bei 3,0 % der mit Kineret behandelten Patienten und 0,5 % der Patienten, die Placebo erhielten, das Auftreten einer Neutropenie gemeldet. Alle unerwünschten Ereignisse die Neutropenie betreffend, waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt.

In einer Studie mit 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, wurde bei 2 Patienten eine Neutropenie gemeldet. Beide Episoden verschwanden letztendlich unter der weitergeführten Behandlung mit Kineret.

In einer Studie mit 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang beobachtet wurden, wurde über einen Fall einer vorübergehenden Neutropenie berichtet. In einer Studie an 11 Patienten mit Still-Syndrom (SJIA und AOSD), in der 6 Patienten Kineret und 5 Patienten Placebo erhielten und 16 Wochen lang beobachtet wurden, gab es keine Berichte über Neutropenie. Im Rahmen einer nichtinterventionellen Langzeit-Sicherheitsstudie an 306 pädiatrischen Patienten mit Still-Syndrom, die bis zu mehr als 9 Jahre lang beobachtet wurden (die Behandlung mit Kineret dauerte im Mittel 17,0 Monate [Standardabweichung: 21,1 Monate] und im Median 8,9 Monate), wurde über 5 Fälle von Neutropenie, einschließlich einer febrilen Neutropenie, berichtet.

Thrombozytopenie

In klinischen Studien an RA-Patienten wurden Fälle von Thrombozytopenie bei 1,9 % der behandelten Patienten im Vergleich zu 0,3 % in der Placebo-Gruppe gemeldet. Die Thrombozytopenie war leicht, d.h. die Thrombozytenzahl betrug $> 75 \times 10^9/l$. Eine leichte Thrombozytopenie wurde auch bei CAPS-Patienten beobachtet.

Während der Anwendungsbeobachtung von Kineret wurde Thrombozytopenie berichtet, einschließlich gelegentlicher Fälle, die auf eine schwere Thrombozytopenie hindeuten (d.h. Thrombozytenzahl $<10 \times 10^9/l$).

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme, Urtikaria, Ausschlag und Pruritus, wurden bei Kineret gelegentlich berichtet. Bei diesen Reaktionen handelte es sich überwiegend um makulopapulöse oder urtikarielle Ausschläge.

In einer Studie mit 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, traten keine schwerwiegenden allergischen Ereignisse auf, und kein Ereignis erforderte den Abbruch der Behandlung mit Kineret.

In einer Studie mit 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang beobachtet wurden, war kein allergisches Ereignis schwerwiegend, und kein Ereignis erforderte ein Absetzen von Kineret. In einer Studie an 11 Patienten mit Still-Syndrom (SJIA und AOSD), in der 6 Patienten Kineret und 5 Patienten Placebo erhielten und 16 Wochen lang beobachtet wurden, gab es keine Berichte über allergische Reaktionen.

In einer Studie mit 12 FMF-Patienten, die 4 Monate in einer publizierten randomisierten, kontrollierten Studie mit Kineret behandelt wurden, wurde kein allergisches Ereignis als schwerwiegend berichtet, und kein Ereignis erforderte ein Absetzen von Kineret.

In der klinischen Studie zu COVID-19 wurde bei keiner allergischen Reaktion ein Zusammenhang zu Kineret gesehen.

Immunogenität

In klinischen Studien zur RA wurden 3 % der erwachsenen Patienten mindestens einmal während der Studie seropositiv auf neutralisierende Antikörper gegen Anakinra getestet. Das Auftreten dieser Antikörper war üblicherweise vorübergehend und nicht mit klinisch unerwünschten Reaktionen oder verminderter Wirksamkeit assoziiert. Zusätzlich wurden in einer klinischen Studie 6 % von 86 pädiatrischen Patienten mit JIA, darunter keiner der 15 Patienten mit dem SJIA-Subtyp, mindestens einmal während der Studie seropositiv auf neutralisierende Antikörper gegen Anakinra getestet. In einer klinischen Studie mit 6 Patienten, die 12 Wochen lang randomisiert Anakinra zur Behandlung eines Still-Syndroms (SJIA und AOSD) erhielten, entwickelten alle Patienten Anti-Drug-Antikörper, aber keiner der Patienten wurde seropositiv auf neutralisierende Antikörper gegen Anakinra getestet.

Die meisten CAPS-Patienten in Studie 03-AR-0298 entwickelten Antikörper gegen Anakinra. Dies hatte keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit.

Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien kam es zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens verbunden war, außer bei einem Patienten mit SJIA, bei dem sich im Zusammenhang mit einer Zytomegalievirus-Infektion eine schwerwiegende Hepatitis entwickelte.

Während der Anwendung nach der Zulassung wurden einzelne Fälle einer nicht-infektiösen Hepatitis gemeldet. Die während der Anwendung nach der Zulassung berichteten hepatischen Ereignisse traten hauptsächlich bei Patienten, die wegen eines Still-Syndroms behandelt wurden, sowie bei Patienten mit Risikofaktoren auf, z. B. erhöhte Transaminasen vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret.

Reaktionen an der Einstichstelle

Über Reaktionen an der Einstichstelle wurde normalerweise innerhalb der ersten 2 Wochen der Therapie berichtet und diese verschwanden innerhalb von 4-6 Wochen wieder. Nach dem ersten Behandlungsmonat kam es bei Patienten, die zuvor keine Reaktionen an der Einstichstelle gezeigt hatten, gelegentlich zur Entwicklung von Reaktionen an der Einstichstelle.

Die häufigsten und konsistent im Zusammenhang mit einer Kineret Behandlung berichteten unerwünschten Wirkungen waren bei Patienten mit RA Reaktionen an der Einstichstelle. Die Mehrheit (95 %) der Reaktionen an der Einstichstelle wurde als leicht bis mäßig berichtet. Diese wurden in der Regel durch eines oder mehrere der folgenden Symptome charakterisiert: Erythem, Ekchymose, Entzündung und Schmerzen. Bei einer Dosis von 100 mg/Tag entwickelten 71 % der RA-Patienten eine Reaktion an der Einstichstelle, verglichen mit 28 % der mit Placebo behandelten Patienten.

In einer Studie mit 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, brach kein Patient die Behandlung mit Kineret aufgrund von Reaktionen an der Einstichstelle dauerhaft oder vorübergehend ab.

In einer Studie mit 15 SJIA-Patienten, die bis zu 1,5 Jahre lang beobachtet wurden, waren die häufigsten und konsistent im Zusammenhang mit einer Kineret-Behandlung berichteten Nebenwirkungen Reaktionen an der Einstichstelle. Einer dieser 15 Patienten brach die Behandlung wegen Reaktionen an der Einstichstelle ab. In einer placebokontrollierten Studie an 11 Patienten mit Still-Syndrom (SJIA und AOSD), in der 6 Patienten Kineret und 5 Patienten Placebo über 12 Wochen erhielten, traten in beiden Behandlungsgruppen Reaktionen an der Einstichstelle auf. Diese waren jedoch alle nur leicht ausgeprägt. Kein Patient brach die Behandlung wegen Reaktionen an der Einstichstelle ab. Im Rahmen einer nichtinterventionellen Langzeit-Sicherheitsstudie an 306 pädiatrischen Patienten mit Still-Syndrom, die bis zu mehr als 9 Jahre lang beobachtet wurden (die Behandlung mit Kineret dauerte im Mittel 17,0 Monate [Standardabweichung: 21,1 Monate] und im Median 8,9 Monate), traten mäßige oder schwere Reaktionen an der Einstichstelle mit einer Inzidenzrate von 1,6 pro 100 Patientenjahre auf.

Bei FMF-Patienten waren die Art und Häufigkeit von Reaktionen an der Einstichstelle vergleichbar mit denen, die bei RA- und SJIA-Patienten beobachtet wurden. Auch bei FMF-Patienten kam es aufgrund von Reaktionen an der Einstichstelle zu einem Abbruch der Behandlung.

Bei Patienten mit COVID-19 wurden unter der Behandlung mit Kineret in seltenen Fällen Reaktionen an der Einstichstelle gemeldet.

Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

Im Rahmen klinischer Studien zu RA wurde bei 775 Patienten mit einer täglichen Kineret-Dosis von 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg bzw. 2 mg/kg ein Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels um 2,4 % bis 5,3 % 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Kineret ohne Dosis-Reaktions-Beziehung beobachtet. Ein ähnliches Muster wurde nach 24 Wochen Behandlung mit Kineret festgestellt. Die Placebo-Behandlung (n = 213) führte zu einer Senkung des Gesamtcholesterinspiegels um ca. 2,2 % in Woche 2 sowie 2,3 % in Woche 24. Es liegen keine Daten zu LDL- bzw. HDL-Cholesterin vor.

Kinder und Jugendliche

Kineret wurde an 36 Patienten mit CAPS, 21 Patienten mit SJIA und 71 Patienten mit anderen Formen einer JIA im Alter von 8 Monaten bis < 18 Jahren für den Zeitraum von bis zu 5 Jahren untersucht. Mit der Ausnahme von Infektionen und damit einhergehenden Symptomen, die häufiger bei Patienten < 2 Jahren auftraten, war das Sicherheitsprofil in allen pädiatrischen Altersgruppen gleich. Darüber hinaus wurden 306 pädiatrische Patienten mit Still-Syndrom bis zu mehr als 9 Jahre lang im Rahmen einer nichtinterventionellen Langzeit-Sicherheitsstudie beobachtet. Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten glich jenem von Erwachsenen und es wurden keine neuen Nebenwirkungen von klinischer Relevanz beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. In Studien zur Sepsis erhielten 1.015 Patienten Kineret in Dosierungen bis zu 2 mg/kg/Stunde intravenös (ca. das 35-fache der empfohlenen Dosis bei RA) über einen Behandlungszeitraum von 72 Stunden. Das Nebenwirkungsprofil aus diesen Studien unterscheidet sich insgesamt nicht von dem aus Studien zur rheumatoiden Arthritis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC03

Wirkmechanismus

Anakinra neutralisiert die biologische Aktivität von Interleukin-1 α (IL-1 α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) indem es kompetitiv deren Bindung an den Interleukin-1 Typ I Rezeptor (IL-1RI) hemmt. Interleukin-1 (IL-1) ist ein zentrales proinflammatorisches Zytokin, das als Mediator vieler zellulärer Antworten dient, einschließlich solcher, die bei Synovitis wesentlich sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

IL-1 findet sich im Plasma und der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Eine Korrelation zwischen der IL-1 Konzentration im Plasma und der Aktivität der Erkrankung wurde berichtet. Anakinra hemmt *in vitro* die von IL-1 hervorgerufenen Reaktionen, einschließlich der Induktion von Stickstoffmonoxid und der Produktion von Prostaglandin E₂ und/oder von Kollagenase durch Synovialzellen, Fibroblasten und Chondrozyten.

Bei COVID-19-Patienten hängt die Progression von einer Infektion der unteren Atemwege zur schweren respiratorischen Insuffizienz von der frühen Freisetzung von IL-1 α aus den mit dem Virus infizierten Lungeneithelzellen ab. Dies wiederum stimuliert die weitere Produktion von Cytokinen einschließlich IL-1 β aus Alveolarmakrophagen.

Spontanmutationen im CIAS1/NLRP3-Gen wurden bei den meisten Patienten mit CAPS festgestellt. CIAS1/NLRP3 codiert für Cryopyrin, einen Bestandteil des Inflammasoms. Das aktivierte Inflammasom führt zu einer proteolytischen Reifung und Sekretion von IL-1 β , das ein breites Wirkungsspektrum, u. a. systemische Entzündung, aufweist. Unbehandelte CAPS-Patienten zeichnen sich durch erhöhte CRP-, SAA- und IL-6-Serumspiegel aus. Die Verabreichung von Kineret senkt die Akute-Phase-Proteine, und es wurde auch ein Rückgang der IL-6-Expression beobachtet. Ein niedrigerer Akute-Phase-Proteinspiegel lässt sich in den ersten Behandlungswochen beobachten.

Bei FMF-Patienten führt eine Mutation des MEFV-Gens, das Pyrin codiert, zu einer Fehlfunktion und Überproduktion von Interleukin-1 β (IL-1 β) im FMF-Inflammasom. Unbehandelt zeichnet sich FMF durch erhöhte CRP- und SAA-Werte aus. Die Verabreichung von Kineret senkt die Akute-Phase-Proteine (z. B. CRP und SAA).

Das Still-Syndrom zeichnet sich nicht nur durch verschiedene Grade der Arthritis, sondern auch durch systemische Entzündungsmerkmale wie intermittierendes Fieber, Hautausschlag, Hepatosplenomegalie, Serositis und erhöhte Akute-Phase-Reaktanten aus, die wiederum durch IL-1-Aktivität hervorgerufen werden. Systemisch verursacht IL-1 bekanntlich die über den Hypothalamus gesteuerte Fieberreaktion und fördert eine Hyperalgesie. Die Rolle von IL-1 beim Still-Syndrom wurde in *Ex-vivo*- und in Genexpressionsstudien nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei RA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anakinra in Kombination mit Methotrexat wurden bei 1.790 RA-Patienten im Alter \geq 18 Jahren mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung nachgewiesen.

Ein klinisches Ansprechen auf Anakinra setzte im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung ein und hielt bei fortgesetzter Anakinra-Gabe an. Ein maximales klinisches Ansprechen wurde in der Regel innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet.

Bei kombinierter Behandlung mit Anakinra und Methotrexat zeigt sich eine statistisch und klinisch signifikante Abnahme des Schweregrades der Symptome der RA bei Patienten, die auf Methotrexat allein nur unzureichend angesprochen haben (Ansprechrate 38 % versus 22 %, ermittelt nach ACR₂₀ Kriterien). Signifikante Verbesserungen werden im Hinblick auf Schmerzen, Anzahl der schmerzhaften Gelenke, körperliche Funktion (HAQ Score), Akute-Phase-Proteine und in der Gesamtbeurteilung durch Patient und Arzt gesehen.

In einer klinischen Studie mit Anakinra wurden Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Diese zeigten keine nachteilige Wirkung auf den Gelenkknorpel.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei COVID-19

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit COVID-19-Pneumonie ab 18 Jahren untersucht, bei denen das Risiko für die Entwicklung einer schweren respiratorischen Insuffizienz bestand. Die in die Studie SAVE-MORE aufgenommene Patientenpopulation war wegen bestätigter COVID-19-Pneumonie hospitalisiert (Infektion der unteren Atemwege durch Röntgenaufnahme oder CT des Thorax bestätigt) und bei diesen Patienten wurde das Risiko für die Entwicklung einer schweren respiratorischen Insuffizienz – bestimmt anhand einer Erhöhung des suPAR-Werts (≥ 6 ng/ml) – gesehen. Der suPAR-Wert der Patienten von ≥ 6 ng/ml wurde mit dem suPARnostic Quick Triage Kit bestimmt. Bei diesen Patienten war die Erkrankung noch nicht zur schweren respiratorischen Insuffizienz fortgeschritten (d. h., Ausschlusskriterien waren: pO_2/FiO_2 -Verhältnis von unter 150 mmHg, oder die Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung, nicht-invasiven Beatmung oder ECMO). Die Mehrzahl der Patienten erhielt beim Screening zusätzlich Low- oder High-Flow-Sauerstoff (81,6 %). In die Studie wurden 606 Patienten aufgenommen. Die Wirksamkeitsanalysen erfolgten anhand der Intent-to-treat (ITT)-Population, die aus 594 Patienten bestand. Davon wurden 189 in den Arm mit Placebo + Standardversorgung und 405 Patienten in den Arm mit Anakinra + Standardversorgung randomisiert. Zu Behandlungsbeginn hatte die Mehrzahl der Patienten (91,4 %) eine schwere COVID-19-Pneumonie und bei 8,6 % war die COVID-19-Pneumonie mittelschwer ausgeprägt. 85,9 % der Patienten erhielten Dexamethason. Die mittlere (SD) Dauer der Behandlung mit Kineret betrug 8,4 (2,1) Tage. Der primäre Endpunkt der Studie war ein Vergleich der 11 Punkte umfassenden Ordinalskala der WHO für die klinische Progression (Clinical Progression Scale [CPS]) zwischen den beiden Behandlungsarmen bis Tag 28. Die 11-Punkte-Skala WHO-CPS liefert einen Messwert für den Schweregrad der Erkrankung im Bereich von 0 (nicht infiziert), 1-3 (leichte Erkrankung), 4-5 (hospitalisiert – mittelschwere Erkrankung), 6-9 (hospitalisiert – schwere Erkrankung mit zunehmendem Grad an nicht-invasiver Beatmung, mechanischer Beatmung und ECMO) bis 10 (tot). Die Patienten, die in der Studie SAVE-MORE randomisiert wurden, hatten folgende Ausgangswerte auf der Skala WHO-CPS: 8,6 % wiesen einen Wert von 4 auf, bei 84,7 % betrug der Wert 5 und bei 6,7 % lag er bei 6.

Bei Patienten, die bis zu 10 Tage mit Kineret behandelt wurden, kam es bis Tag 28 zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Zustands gemäß der Skala WHO-CPS im Vergleich zu Placebo (OR: 0,36 [95%-KI 0,26 bis 0,50] $p < 0,001$). Ein verbesserter klinischer Zustand wurde bei den Patienten bereits bis Tag 14 beobachtet. Belege für den Nutzen der Behandlung mit Kineret gegenüber Placebo waren eine erhöhte Anzahl vollständig genesener Patienten und weniger Patienten, bei denen die Erkrankung zur schweren respiratorischen Insuffizienz oder zum Tod voranschritt. Bei der Anwendung von Kineret zur Behandlung von COVID-19 wurden keine weiteren Sicherheitssignale oder -bedenken festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei CAPS

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret wurden bei CAPS-Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung nachgewiesen. In einer klinischen Studie mit 43 erwachsenen und pädiatrischen Patienten (36 Patienten im Alter von 8 Monaten bis < 18 Jahren) mit schwerem CAPS (NOMID/CINCA bzw. MWS) wurde innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Behandlung bei allen

Patienten eine klinische Reaktion auf Anakinra beobachtet, die bei fortgesetzter Verabreichung von Kineret bis zu 5 Jahre anhielt.

Kineret verringert signifikant die Manifestationen des CAPS, einschließlich des Rückgangs von häufig auftretenden Symptomen wie Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Fatigue und gerötete Augen. Ein rascher und anhaltender Abfall der Konzentration an inflammatorischen Biomarkern; Serum-Amyloid A (SAA), C-reaktivem Protein (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie eine Normalisierung der inflammatorischen hämatologischen Veränderungen wurden beobachtet. Bei schweren Formen des CAPS verbessert eine Langzeitbehandlung die systemischen organbezogenen Entzündungsmanifestationen des Auges, Innenohrs und zentralen Nervensystems. Die Hör- und Sehschärfe verschlechterten sich nicht weiter unter der Behandlung mit Anakinra.

Eine Analyse von behandlungsbedingten, durch das Vorliegen der CIAS1-Mutation klassifizierten Nebenwirkungen zeigte keine größeren Unterschiede zwischen den CIAS1- und nicht-CIAS1-Gruppen bei der Gesamtrate an Nebenwirkungen, die 7,4 bzw. 9,2 betrug. Ähnliche Raten wurden für die SOC-Gruppen erzielt, außer bei den Nebenwirkungen am Auge mit 55 Ereignissen (Rate von 0,5), davon 35 okuläre Hyperämien (was auch ein Symptom des CAPS sein könnte) in der CIAS1-Gruppe und 4 solche Ereignisse in der nicht-CIAS1-Gruppe (Rate von 0,1).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei FMF

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret bei der Behandlung von FMF-Patienten, die gegenüber Colchicin resistent waren, wurde in einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten publizierten Studie mit einer Behandlungsdauer von 4 Monaten nachgewiesen. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Anzahl an Schüben im Monat und die Anzahl der Patienten mit durchschnittlich < 1 Schub im Monat. 25 FMF-Patienten, die gegenüber Colchicin resistent waren, wurden in die Studie aufgenommen. Sie wurden randomisiert, wobei 12 Kineret und 13 Placebo erhielten. Die mittlere Anzahl an Schüben pro Patient im Monat war bei denjenigen, die Kineret (1,7) erhielten, signifikant geringer als bei denen, die ein Placebo (3,5) erhielten. Die Anzahl an Patienten mit < 1 Schub im Monat war mit 6 Patienten in der Kineret-Gruppe signifikant höher, als in der Placebo-Gruppe mit 0 Patienten.

Weitere publizierte Daten zu FMF-Patienten, die Colchicin nicht vertrugen oder Colchicin gegenüber resistent waren, zeigen die offensichtliche klinische Wirksamkeit von Kineret sowohl bei den klinischen Symptomen (den Schüben) als auch bei den verringerten Werten von Entzündungsmarkern (z. B. CRP und SAA). In den publizierten Studien war das Sicherheitsprofil von Anakinra bei FMF-Patienten im Allgemeinen vergleichbar mit dem der anderen Indikationen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Still-Syndrom

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kineret bei der Behandlung des Still-Syndroms (SJIA und AOSD) wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie an 11 Patienten (Alter 1 bis 51 Jahre) beurteilt. Die Behandlung dauerte 12 Wochen und 6 dieser Patienten erhielten Kineret. Kineret erwies sich als wirksam bei der Behandlung des Still-Syndroms; die Überlegenheit gegenüber Placebo wurde anhand des primären Endpunkts (ACR30-Ansprechen ohne Auftreten von Fieber in Woche 2) nachgewiesen (p-Wert = 0,0022). Die in Woche 2 nachgewiesene Wirksamkeit von Kineret hinsichtlich des ACR30-, ACR50-, ACR70- und ACR90-Ansprechens blieb über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum erhalten. In der Studie wurden keine relevanten unerwarteten Sicherheitshinweise festgestellt, und die Ergebnisse entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Kineret.

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in einer publizierten randomisierten, kontrollierten Studie mit 24 SJIA-Patienten nachgewiesen, die bis zu 1 Jahr lang mit Kineret behandelt wurden. Nach einer einmonatigen verblindeten Phase wurden 8 von 12 Patienten der Kineret-Behandlungsgruppe als Responder gemäß modifizierten ACRpedi30-Kriterien identifiziert, verglichen mit 1 von 12 Patienten der Placebogruppe. Zum selben Zeitpunkt wurden 7 von 12 Patienten der Kineret-Behandlungsgruppe als ACRpedi50-Responder und 5 von 12 Patienten als ACRpedi70-Responder klassifiziert, während in der Placebogruppe kein Patient ein entsprechendes Ansprechen erreichte. 16 Patienten absolvierten die

nachfolgende offene Studienphase. Von den 7 Respondern in Monat 12 hatten 6 die Glukokortikoid-Behandlung beendet, und 5 dieser Patienten wiesen einen inaktiven Krankheitsstatus auf.

In einer publizierten prospektiven, nicht kontrollierten Kohorten-Beobachtungsstudie mit 20 Patienten mit neu aufgetretener SJIA wurde nach fehlendem Ansprechen auf NSAR, aber vor einer Behandlung mit DMARD, systemischen Glukokortikoiden oder anderen biologischen Arzneimitteln, Kineret als initiale Therapie angewendet. Die Behandlung mit Kineret führte bei 18 von 20 Patienten zu einer Normalisierung der Körpertemperatur. Nach einer Nachbeobachtung über 1 Jahr zeigten 18 von 20 Patienten mindestens ein Ansprechen gemäß adaptierten ACRpedi70-Kriterien, und 17 von 20 Patienten zeigten ein Ansprechen gemäß adaptierten ACRpedi90-Kriterien sowie einen inaktiven Krankheitsstatus.

Eine nicht-interventionelle Sicherheitsstudie an 306 pädiatrischen Patienten mit Still-Syndrom bestätigte das Langzeit-Sicherheitsprofil von Kineret und es gab keine neuen Sicherheitshinweise. Ungefähr die Hälfte (46,1 %) der Patienten wurde mindestens 1 Jahr lang kontinuierlich mit Kineret behandelt und 28,1 % für mindestens 2 Jahre. Muster und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE), einschließlich schwerwiegenden UE, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Kineret. Im Allgemeinen war die Rate an UE in den ersten 6 Monaten der Behandlung am höchsten; in späteren Zeiträumen lag sie deutlich niedriger. Während der Behandlung mit Kineret gab es keine Todesfälle und nur wenige Patienten setzten das Arzneimittel wegen UE ab. Der Hauptgrund für ein Absetzen von Kineret war mangelnde Wirksamkeit, am zweithäufigsten wurde das Arzneimittel jedoch aufgrund einer Krankheitsremission abgesetzt. Die Langzeitbehandlung mit Kineret bei Patienten mit SJIA war gut verträglich; die Inzidenzrate von UE, einschließlich Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS), war über die Zeit insgesamt nicht erhöht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kineret versus DMARD wurden in einer publizierten 24-wöchigen multizentrischen, randomisierten, offenen Studie mit 22 Patienten mit einem Glukokortikoid-abhängigen, refraktären AOSD beschrieben. In Woche 24 befanden sich 6 von 12 Patienten unter Kineret in Remission, verglichen mit 2 von 10 Patienten unter DMARD. Während einer offenen Verlängerungsphase war eine Therapieumstellung auf bzw. eine zusätzliche Gabe des Vergleichspräparats möglich, wenn es innerhalb von 24 Wochen nicht zu einer Besserung gekommen war. 17 Patienten schlossen die offene Verlängerungsphase ab (Woche 52); zu diesem Zeitpunkt befanden sich 7 von 14 Patienten unter Kineret und 2 von 3 Patienten unter DMARD in Remission.

Weitere publizierte Daten zum Still-Syndrom weisen darauf hin, dass Kineret eine rasche Rückbildung systemischer Merkmale wie Fieber, Hautausschlag und Erhöhung der Akute-Phase-Reaktanten induziert. In vielen Fällen kann die Glukokortikoid-Dosis nach Einleitung der Kineret-Behandlung reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt ist das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Kineret bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit CAPS oder Still-Syndrom vergleichbar.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kineret eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei CAPS und RA (JIA) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen mit RA (JIA)

Kineret wurde im Rahmen einer randomisierten, einfach verblindeten multizentrischen Studie an 86 Patienten mit JIA (Alter 2-17 Jahre) mit polyartikulärem Verlauf untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten eine Tagesdosis von 1 mg/kg subkutan bis zu einer Höchstdosis von 100 mg. Jene 50 Patienten, die nach einer 12-wöchigen Open-Label-Phase klinisch ansprachen, wurden auf Kineret (25 Patienten) bzw. Placebo (25 Patienten) mit täglicher Verabreichung für weitere 16 Wochen randomisiert. Eine Untergruppe dieser Patienten setzte die Open-Label-Behandlung mit Kineret für die Dauer von bis zu 1 Jahr im Rahmen einer begleitenden Extensionsstudie fort. In diesen Studien wurde

ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei erwachsenen RA-Patienten beobachtet. Diese Studiendaten reichen nicht aus, um die Wirksamkeit zu belegen. Daher wird Kineret bei JIA nicht empfohlen.

Immunogenität

Siehe Abschnitt 4.8.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit von Anakinra nach einer subkutanen Bolusinjektion von 70 mg liegt bei gesunden Probanden (n = 11) bei 95 %. Der Absorptionsprozess ist der limitierende Faktor für die Geschwindigkeit der Elimination von Anakinra aus dem Plasma nach subkutaner Injektion. Bei Patienten mit RA wurden die maximalen Plasmakonzentrationen von Anakinra 3 bis 7 Stunden nach subkutaner Gabe von Anakinra in klinisch relevanten Dosen (1 bis 2 mg/kg; n = 18) erreicht. Die Plasmakonzentration sank ohne erkennbare Verteilungsphase und die terminale Halbwertszeit lag zwischen 4 bis 6 Stunden. Bei Patienten mit RA wurde nach täglicher subkutaner Gabe für bis zu 24 Wochen keine unerwartete Kumulation von Anakinra beobachtet. Die geschätzten Mittelwerte (SD) für Clearance (CL/F) und Verteilungsvolumen (Vd/F) nach Populationsanalyse der Daten zweier PK-Studien an 35 Patienten mit RA betragen 105 (27) ml/min bzw. 18,5 (11) l. Human- und Tierdaten belegten, dass Anakinra primär über die Niere ausgeschieden wird. Die Clearance von Anakinra bei Patienten mit RA stieg mit zunehmender Kreatinin-Clearance.

Der Einfluss demographischer Kovariablen auf die Pharmakokinetik von Anakinra wurde mittels einer pharmakokinetischen Populationsanalyse untersucht, die 341 Patienten umfasste, welche bis zu 24 Wochen lang täglich eine subkutane Injektion von Anakinra in Dosen von 30, 75 und 150 mg erhielten. Die geschätzte Clearance von Anakinra nahm mit steigender Kreatinin-Clearance und zunehmendem Körpergewicht zu. Die pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass der mittlere Wert der Plasma-Clearance nach subkutaner Bolusgabe bei Männern ca. 14 % höher lag als bei Frauen und bei Probanden < 65 Jahren um ca. 10 % höher lag als bei Probanden ≥ 65 Jahren. Geschlecht und Alter waren jedoch nach Einstellung bzgl. Kreatinin-Clearance und Körpergewicht keine signifikanten Faktoren für die mittlere Plasma-Clearance. Eine Dosisanpassung nach Alter oder Geschlecht ist nicht erforderlich.

Im Allgemeinen gleicht das pharmakokinetische Profil bei Patienten mit CAPS jenem bei Patienten mit RA. Bei Patienten mit CAPS wurde im Wesentlichen eine Dosislinearität mit leichter Tendenz zu einem steilerem als rein proportionalem Anstieg festgestellt. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Kindern < 4 Jahren vor; es sind jedoch klinische Erfahrungen ab einem Alter von 8 Monaten verfügbar, und bei Therapiebeginn mit der empfohlenen Tagesdosis von 1-2 mg/kg ergaben sich keine Sicherheitsbedenken. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten mit CAPS. Eine Verteilung im Liquor wurde nachgewiesen.

Die mediane dosisnormalisierte Steady-State-Konzentration von Anakinra bei SJIA-Patienten (Alter 3 bis 17 Jahre) über 28 Wochen war mit der bei RA-Patienten vergleichbar.

Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Studie mit 12 Patienten mit Leberdysfunktion (Child-Pugh-Klasse B) durchgeführt, die eine intravenöse Einzeldosis von 1 mg/kg erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter unterschieden sich nicht wesentlich von gesunden Probanden, mit Ausnahme einer um ca. 30 % geringeren Clearance im Vergleich zu Daten aus einer Studie an gesunden Probanden. Eine entsprechende Verringerung der Kreatinin-Clearance wurde in der Leberinsuffizienz-Population festgestellt. Demnach lässt sich die Abnahme der Clearance höchstwahrscheinlich durch die Abnahme der Nierenfunktion in dieser Population erklären.

Diese Daten sprechen dafür, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung Child-Pugh-Klasse B erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

Nierenfunktionsstörung

Die mittlere Plasma-Clearance von Kineret bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) und mäßiger (Kreatinin-Clearance 30-49 ml/min) Niereninsuffizienz verringerte sich um 16 % bzw. 50 %. Bei schwerer Niereninsuffizienz und terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) verringerte sich die mittlere Plasma-Clearance um 70 % bzw. 75 %. Weniger als 2,5 % der verabreichten Kineret-Dosis wurde durch Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse eliminiert. Diese Daten sprechen dafür, dass bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CL_{cr} 50 bis 80 ml/Minute) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Anakinra zeigte bei der Ratte in Dosierungen, die bis zu hundertmal höher lagen als beim Menschen (2 mg/kg/Tag), keine Auswirkungen auf Fruchtbarkeit, Frühentwicklung, Entwicklung des Embryos/Fetus oder peri- und postnatale Entwicklung. Beim Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung des Embryos/Fetus bei Dosierungen beobachtet, welche die Dosierung beim Menschen um das Hundertfache überstiegen.

In Standardtestreihen zur Ermittlung des DNA-Gefährdungspotentials, induzierte Anakinra in Bakterien- oder Säugetierzellen keine Genmutationen. Darüber hinaus war durch Anakinra die Inzidenz von Chromosomenanomalien oder Mikronuklei in Knochenmarkzellen bei Mäusen nicht erhöht. Es wurden keine Langzeitstudien durchgeführt, um das kanzerogene Potential von Anakinra zu untersuchen. Daten von Mäusen mit IL-1RA Überexpression und von IL-1RA Mutant Knock-out Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Tumorentwicklung.

Eine konventionell durchgeführte toxikologische und toxikokinetische Interaktionsstudie an Ratten erbrachte keinen Hinweis darauf, dass Kineret das toxikologische oder pharmakokinetische Profil von Methotrexat verändert.

Bei juvenilen Ratten, die ab dem 7. postpartalen Tag bis zur Adoleszenz mit Dosen bis zum Hundertfachen der humantherapeutischen Dosis behandelt wurden, zeigten sich keinerlei Anzeichen für Nebenwirkungen der Behandlung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure, wasserfrei
Natriumchlorid
Natriumedetat-Dihydrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zum Zwecke der ambulanten Anwendung kann Kineret bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) maximal 72 Stunden lang gelagert werden. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Kineret innerhalb von 72 Stunden angewendet oder anschließend verworfen werden. Kineret darf nicht zurück in den Kühlschrank gestellt werden, sobald es bei Raumtemperatur gelagert wurde.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,67 ml Injektionslösung in einer graduierten Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einem Gummistopfen (aus Bromobutylkautschuk) und einer Kanüle Nr. 29 (Gauge). Die Fertigspritze verfügt über eine äußere Nadelschutzkappe aus Hartplastik die an einer inneren Nadelabdeckung befestigt ist.

Packungen mit 1, 7 oder 28 (Bündelpackung mit 4 Packungen je 7 Fertigspritzen) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kineret ist eine sterile Lösung. Zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht schütteln. Die Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

Vor der Anwendung muss die Lösung optisch auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Es dürfen nur klare, farblose bis weißliche Lösungen injiziert werden, welche durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten können, die für das Produkt typisch sind.

Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Produktes.

Die Fertigspritze ist zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/005 – 1-er Pack
EU/1/02/203/006 – 7-er Pack
EU/1/02/203/007 – 28-er Pack

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. März 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wien
Österreich

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Schweden

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch:

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung des neuen Anwendungsgebiets Still-Syndrom für Kineret in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Informationsmaterials einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und etwaigen anderen Aspekten des Programms in Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde festlegen.

Die Hauptziele des Programms bestehen darin, über die Art der Anwendung aufzuklären und das Bewusstsein für das mögliche Risiko schwerwiegender Infektionen zu schärfen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in allen Mitgliedstaaten, in denen Kineret vertrieben wird, sicherzustellen, dass das gesamte medizinische Fachpersonal und Patienten/Betreuungspersonen, die Kineret voraussichtlich verschreiben oder anwenden werden, das folgende Informationsmaterial erhalten oder Zugang zu diesem Material bekommen:

- Informationsmaterial für Ärzte
- Informationspaket für Patienten und Betreuungspersonen

Das **Informationsmaterial für Ärzte** enthält die folgenden Informationen:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal enthält die folgenden Schlüsselinformationen:

- Die Wichtigkeit, Patienten und/oder Betreuungspersonen die Verwendung der Spritze und die korrekte Injektionstechnik zu erklären
- Dass nicht empfohlen wird, die Behandlung mit Kineret bei Patienten mit bestehender Infektion einzuleiten
- Die Wichtigkeit, Patienten und/oder Betreuungspersonen mit dem Informationsmaterial zu versorgen

Das **Informationspaket für Patienten und Betreuungspersonen** enthält:

- Gebrauchsinformation
- Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen
- Patientenausweis

Der Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen enthält die folgenden Schlüsselinformationen:

- Anleitung zur Verwendung der Spritze
- Anleitung zum korrekten Injektionsverfahren und zur Entsorgung gebrauchter Spritzen
- Vorgehensweise bei Reaktionen an der Einstichstelle

Der Patientenausweis enthält die folgenden Schlüsselinformationen:

- Patientenidentifikation
- Kontaktdaten des Arztes
- Verschriebene Dosis von Kineret
- Beschreibung der Anzeichen einer schwerwiegenden Infektion

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FERTIGSPRITZE KARTON (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Anakinra

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,67 ml graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Wasserfreie Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumedetat-Dihydrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze.
1 GRADUIERTE Fertigspritze
7 GRADUIERTE Fertigspritzen
Bündelpackung: 28 (4 x 7) GRADUIERTE Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einmalgebrauch.
Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/005 – 1 er Pack
EU/1/02/203/006 – 7 er Pack
EU/1/02/203/007 – 28 er Pack

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG MIT 7 FERTIGSPRITZEN ALS ZWISCHENPACKUNG / TEIL DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Anakinra

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,67 ml graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Wasserfreie Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumedetat-Dihydrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze
7 GRADUIERTE Fertigspritzen
Diese Packung enthält 7 Fertigspritzen als Teil einer Bündelpackung mit 28 Fertigspritzen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einmalgebrauch.
Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektion

Anakinra

s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,67 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Anakinra

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kineret und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kineret beachten?
3. Wie ist Kineret anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kineret aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kineret und wofür wird es angewendet?

Kineret enthält den Wirkstoff Anakinra. Dies ist ein Zytokin (ein immunsuppressiver Wirkstoff), das zur Behandlung folgender Erkrankungen eingesetzt wird:

- Rheumatoide Arthritis (RA)
- COVID-19 bei Patienten mit Lungenentzündung, die zusätzlich Sauerstoff benötigen und bei denen das Risiko eines Lungenversagens besteht
- Periodische Fiebersyndrome:
 - Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)
 - o Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID), auch als chronisches infantiles neuro-kutaneo-artikuläres Syndrom (CINCA) bezeichnet,
 - o Muckle-Wells-Syndrom (MWS),
 - o Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)
 - Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)
- Still-Syndrom einschließlich der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) und des Still-Syndroms des Erwachsenen (*Adult-Onset Still's Disease*, AOSD)

Zytokine sind Proteine, die von Ihrem Körper zur Koordination der Kommunikation zwischen den Zellen produziert werden und die bei der Kontrolle der Zellaktivitäten mitwirken. Bei RA, CAPS, FMF, Still-Syndrom und einer COVID-19-Lungenentzündung produziert Ihr Körper zu viel von einem Zytokin, das als Interleukin-1 bezeichnet wird. Daraus ergeben sich schädliche Wirkungen, die zu Entzündungen führen und die Symptome der Erkrankung verursachen. Normalerweise produziert Ihr Körper ein Protein, das die schädigenden Wirkungen von Interleukin-1 hemmt. Der Wirkstoff von Kineret ist Anakinra; er funktioniert auf dieselbe Weise wie Ihr natürliches Interleukin-1-hemmendes Protein. Anakinra wird durch DNA-Technologie unter Verwendung des Mikroorganismus *E. coli* hergestellt.

Bei RA wird Kineret zur Behandlung der Symptome der Erkrankung bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, Methotrexat, eingesetzt. Kineret ist für Patienten bestimmt, die nicht ausreichend auf Methotrexat allein ansprechen, um die rheumatoide Arthritis zu kontrollieren.

Bei COVID-19 wird Kineret zur Behandlung der mit der Krankheit verbundenen Hyperinflammation (stärker als eine gewöhnliche Entzündung) bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) eingesetzt, die eine Lungenentzündung haben, die zur Unterstützung der Atmung zusätzlichen Sauerstoff (Niedrig- oder Hochfluss-Sauerstoff) benötigen und bei denen das Risiko eines Lungenversagens besteht.

Bei CAPS wird Kineret zur Behandlung der mit der Erkrankung einhergehenden Entzündungszeichen und -symptome, wie etwa Ausschlag, Gelenkschmerzen, Fieber, Kopfschmerzen und Fatigue bei Erwachsenen und Kindern (8 Monate und älter) eingesetzt.

Bei FMF wird Kineret zur Behandlung der mit der Erkrankung einhergehenden Entzündungszeichen und -symptome, wie etwa wiederkehrendes Fieber, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Muskel- oder Gelenkschmerzen sowie Hautausschlag, angewendet. Gegebenenfalls kann Kineret gemeinsam mit Colchicin angewendet werden.

Beim Still-Syndrom wird Kineret zur Behandlung der mit der Erkrankung einhergehenden Entzündungszeichen und -symptome, wie etwa Hautausschlag, Gelenkschmerzen und Fieber, angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kineret beachten?

Kineret darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Anakinra oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen andere Produkte sind, welche durch DNA-Technologie unter Verwendung des Mikroorganismus *E. coli* hergestellt werden;
- wenn Sie laut Blutuntersuchung eine Neutropenie (geringe Anzahl der weißen Blutkörperchen) haben.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt,

- wenn Sie nach der Injektion von Kineret einen Hautausschlag am ganzen Körper bekommen, kurzatmig werden, Pfeifgeräusche beim Atmen bemerken, einen schnellen Puls bekommen oder schwitzen. Dies können Anzeichen dafür sein, dass Sie gegenüber Kineret allergisch sind.
- wenn Sie nach der Einnahme von Kineret einen Hautausschlag oder eine Hautabschälung entwickelt haben, die atypisch und großflächig waren.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Kineret anwenden,

- wenn Sie eine Vorgeschichte von wiederkehrenden Infektionen haben oder an Asthma leiden. Kineret kann diese Zustände verschlimmern;
- wenn Sie Krebs haben. Ihr Arzt muss entscheiden, ob Sie Kineret dennoch anwenden dürfen;
- wenn Sie erhöhte Leberenzyme haben;
- wenn Sie geimpft werden müssen. Während der Behandlung mit Kineret dürfen Sie keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Still-Syndrom

- In seltenen Fällen kann es bei Patienten mit Still-Syndrom, hauptsächlich Kindern, auch während der Behandlung mit Kineret zur Entstehung einer Lungenerkrankung kommen. Das Risiko kann bei Patienten mit Down-Syndrom (Trisomie 21) erhöht sein. Symptome einer Lungenerkrankung sind z. B. Kurzatmigkeit während leichter körperlicher Belastung, morgendlicher Husten und Atemschwierigkeiten. Wenn bei Ihnen Anzeichen einer Lungenerkrankung auftreten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt.
- Die schwerwiegende Hautreaktion DRESS (Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) wurde im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Kineret, vor allem bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA), selten berichtet. Holen Sie unverzüglich ärztlichen Rat ein, wenn Sie einen atypischen, großflächigen

Hautausschlag bemerken, der in Verbindung mit hoher Körpertemperatur und vergrößerten Lymphknoten auftreten kann.

Kinder und Jugendliche

- RA: Die Anwendung von Kineret bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischer Arthritis ist bisher nicht umfassend untersucht worden und kann daher nicht empfohlen werden.
- COVID-19: Die Anwendung von Kineret bei Kindern und Jugendlichen mit COVID-19 ist bisher nicht untersucht worden und kann daher nicht empfohlen werden.
- CAPS, FMF, Still-Syndrom: Kineret wird bei Kindern unter 8 Monaten nicht empfohlen, da für diese Altersgruppe keine Daten vorliegen.

Anwendung von Kineret zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Sogenannte Tumornekrosefaktor-Hemmer (TNF- α -Hemmer) wie zum Beispiel Etanercept sollten nicht zusammen mit Kineret angewendet werden, da sich das Infektionsrisiko dadurch erhöhen kann.

Wenn Sie mit der Anwendung von Kineret beginnen, geht die chronische Entzündung in Ihrem Körper zurück. Dies bedeutet möglicherweise, dass die Dosis anderer Arzneimittel, z. B. Warfarin oder Phenytoin, angepasst werden muss.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Kineret wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht. Die Anwendung von Kineret während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die möglichen Risiken sprechen, die mit der Anwendung von Kineret während der Schwangerschaft einhergehen.

Es ist nicht bekannt, ob Anakinra in die Muttermilch übertritt. Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Kineret anwenden.

Kineret enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Kineret anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Kineret muss täglich unter die Haut gespritzt werden (subkutan). Sie sollten versuchen, die Injektion jeden Tag zur gleichen Zeit vorzunehmen.

Die empfohlene Dosis beträgt entweder 20 bis 90 mg oder 100 mg. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Dosis Sie benötigen bzw. ob Sie eine höhere Dosis als 100 mg benötigen.

COVID-19: Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg und wird 10 Tage lang täglich unter die Haut (subkutan) gespritzt.

Wenn Sie sich Kineret selbst spritzen

Möglicherweise entscheidet Ihr Arzt, dass es zweckmäßiger für Sie ist, wenn Sie sich Kineret selbst spritzen. Ihr Arzt oder Ihr Krankenpflegepersonal werden Ihnen zeigen, wie Sie sich selbst spritzen. Versuchen Sie es jedoch nicht selbst, wenn Sie noch nicht entsprechend geschult worden sind.

Zur Selbstinjektion von Kineret bzw. Injektion von Kineret bei Ihrem Kind lesen Sie bitte die „Anleitung zur Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion mit Kineret“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Wenn Sie eine größere Menge von Kineret angewendet haben, als Sie sollten

Es dürften keine schwerwiegenden Probleme auftreten, wenn Sie versehentlich mehr Kineret anwenden als notwendig. Jedoch sollten Sie sich an Ihren Arzt, Ihr Krankenpflegepersonal oder Ihren Apotheker wenden, wenn dies vorkommt. Wenden Sie sich in jedem Fall sofort an Ihren Arzt oder Ihr Krankenpflegepersonal, wenn Sie sich in irgendeiner Weise unwohl fühlen.

Wenn Sie die Anwendung von Kineret vergessen haben

Wenn Sie einmal vergessen haben, eine Dosis von Kineret anzuwenden, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, um mit ihm zu besprechen, wann die nächste Dosis anzuwenden ist.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die möglichen Nebenwirkungen von Kineret sind unabhängig davon, ob hiermit eine RA, ein CAPS, FMF, ein Still-Syndrom oder COVID-19 behandelt wird.

Wenn Sie Folgendes an sich bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt:

- **Schwerwiegende Infektionen** wie z. B. Lungenentzündung (eine Infektion des Brustraums) oder Infektionen der Haut können während der Behandlung mit Kineret auftreten. Die Symptome können anhaltendes hohes Fieber, Frösteln, Husten, Kopfschmerzen sowie Rötung und Schmerzempfindlichkeit der Haut sein. Auch anhaltendes niedriges Fieber, Gewichtsverlust und anhaltender Husten können Anzeichen einer Infektion sein.
- **Schwerwiegende allergische Reaktionen** treten gelegentlich auf. Jedes der folgenden Symptome kann auf eine allergische Reaktion auf Kineret hinweisen, so dass Sie sofortige medizinische Hilfe aufsuchen sollten. Injizieren Sie kein Kineret mehr.
 - Schwellung des Gesichts, der Zunge oder der Kehle
 - Schluck- oder Atembeschwerden
 - Plötzlicher Pulsanstieg oder Schwitzen
 - Juckende Haut oder Hautausschlag

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Anwendern betreffen):

- Rötung, Schwellung, Bluterguss oder Juckreiz an der Einstichstelle. Diese sind in der Regel leicht bis mäßig und können häufiger zu Beginn Ihrer Behandlung auftreten.
- Kopfschmerzen.
- Erhöhter Gesamtcholesterinspiegel im Blut.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Anwendern betreffen):

- Neutropenie (geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen) nach Bestimmung durch einen Bluttest. Dies kann das Risiko erhöhen, dass Sie an einer Infektion erkranken. Symptome einer Infektion können Fieber oder eine Halsentzündung einschließen.
- Schwerwiegende Infektionen, wie z. B. Lungenentzündung (eine Infektion des Brustraums) oder Infektionen der Haut.
- Thrombozytopenie (verminderte Anzahl der Blutplättchen).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Anwendern betreffen):

- Schwerwiegende allergische Reaktionen mit Schwellung des Gesichts, der Zunge oder der Kehle, Schluck- oder Atembeschwerden, plötzliche Pulsanstiege oder Schwitzen und juckende Haut oder Hautausschlag.
- Erhöhte Leberwerte laut Blutuntersuchung.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Anzeichen einer Leberfunktionsstörung wie gelbliche Haut und Augen, Übelkeit, Appetitverlust, dunkler Urin und heller Stuhl.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kineret aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen Kineret nicht verwenden, wenn Sie den Eindruck haben, dass es gefroren war. Sobald eine Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen worden ist und Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreicht hat, muss sie entweder innerhalb von 72 Stunden verwendet oder verworfen werden. Kineret darf nicht zurück in den Kühlschrank gestellt werden, sobald es bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kineret enthält

- Der Wirkstoff ist: Anakinra. Jede graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Wasserfreie Citronensäure, Natriumchlorid, Natriumedetat-Dihydrat, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Kineret aussieht und Inhalt der Packung

Kineret ist eine klare, farblose bis weißliche Injektionslösung, die gebrauchsfertig in Fertigspritzen geliefert wird. Die Lösung kann durchsichtige bis weißliche Eiweiß-Partikel enthalten. Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Produktes.

Die Packungen enthalten 1, 7 oder 28 (Bündelpackung mit 4 Packungen je 7 Fertigspritzen) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

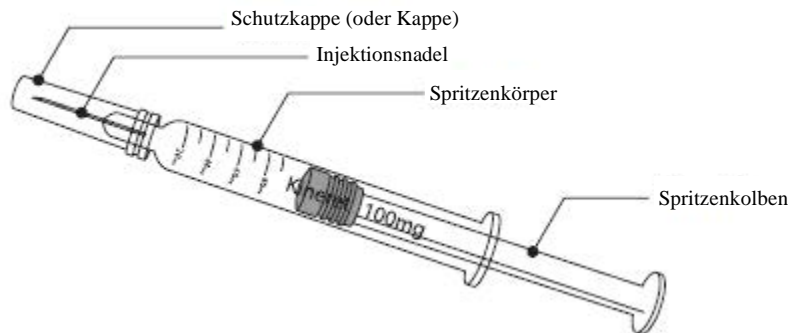
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANLEITUNG ZUR VORBEREITUNG UND ANWENDUNG EINER INJEKTION MIT KINERET

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Sie sich Kineret selbst bzw. wie Sie Kineret Ihrem Kind spritzen können. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst oder ihr Kind zu spritzen, wenn Sie nicht vorher von Ihrem Arzt oder Apotheker entsprechend geschult worden sind. Wenn Sie sich hinsichtlich der Verabreichung der Injektion nicht sicher sind oder Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder Ihren Apotheker um Hilfe.

Wie wenden Sie oder die Person, die Sie spritzt, die Kineret Fertigspritze an?

Sie sollten sich bzw. Ihrem Kind jeden Tag zur gleichen Zeit eine Injektion geben. Kineret wird dabei direkt unter die Haut gespritzt. Eine solche Injektion wird als subkutane Injektion bezeichnet.



Ausstattung

Um sich selbst bzw. Ihrem Kind eine subkutane Injektion zu geben, brauchen Sie:

- Eine Fertigspritze mit Kineret
- Alkoholtupfer oder ein anderes Desinfektionsmittel und
- Sterile Kompresse oder Tupfer

Was müssen Sie tun, bevor Sie sich selbst bzw. Ihrem Kind eine subkutane Kineret-Injektion geben?

1. Nehmen Sie Ihre Kineret-Fertigspritze aus dem Kühlschrank.
2. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.
3. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (EXP) Verwenden Sie sie nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits in der Vergangenheit liegt.
4. Prüfen Sie das Aussehen von Kineret. Es muss eine klare, farblose bis weißliche Lösung sein. Die Lösung kann durchsichtige bis weißliche Eiweiß-Partikel enthalten. Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Arzneimittels. Die Lösung sollte nicht angewendet werden, wenn sie verfärbt oder trübe ist, oder wenn sie andere als die durchsichtigen bis weißlichen Partikel enthält.
5. Die Injektion wird angenehmer, wenn Sie die Fertigspritze 30 Minuten liegen lassen, bis sie Raumtemperatur erreicht hat, oder indem Sie die Fertigspritze einige Minuten vorsichtig in der Hand halten. Erwärmen Sie Kineret **keinesfalls** auf eine andere Weise (beispielsweise nicht im Mikrowellengerät oder in heißem Wasser erwärmen).
6. Entfernen Sie **nicht** die Schutzkappe von der Spritze, bevor Sie zu Ihrer Selbstinjektion vorbereitet sind.
7. **Waschen Sie sich gründlich die Hände.**
8. Suchen Sie sich eine passende, gut beleuchtete, saubere Fläche und legen Sie dort alles in Reichweite, was Sie für die Injektion benötigen.

9. Vergewissern Sie sich, dass Sie die richtige Dosis kennen, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat: 20 bis 90 mg, 100 mg oder höher.
 - Wenn Ihr Arzt Ihnen eine Dosis von 100 mg verordnet hat, siehe „**Vorbereitung einer 100-mg-Dosis**“
 - Wenn Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verordnet hat, siehe „**Vorbereitung einer 20-mg- bis 90-mg-Dosis**“

Vorbereitung einer 100-mg-Dosis

Bevor Sie Kineret spritzen, müssen Sie Folgendes tun:

1. Halten Sie den Spritzenkörper fest und nehmen Sie vorsichtig die Kappe, ohne sie zu drehen, von der Injektionsnadel ab. Ziehen Sie die Kappe gerade ab, wie in **Abb. A** dargestellt. Berühren Sie nicht die Injektionsnadel und drücken Sie nicht auf den Spritzenkolben. Entsorgen Sie die Kappe umgehend.
2. Sie werden eventuell eine kleine Luftblase in der Fertigspritze bemerken. Sie müssen diese nicht vor der Injektion entfernen. Die Injektion mit der Luftblase ist unbedenklich.
3. Nun können Sie die Fertigspritze nach den Anweisungen der Abschnitte „**Wohin sollen Sie spritzen?**“ und „**Wie spritzen Sie?**“ benutzen.

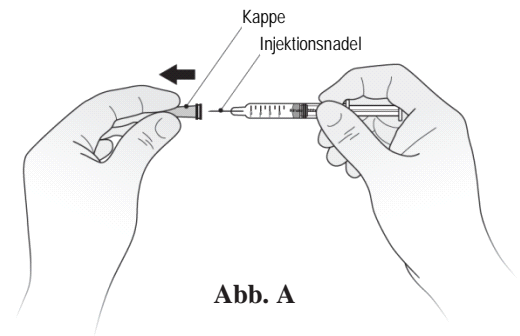


Abb. A

Vorbereitung einer 20-mg- bis 90-mg-Dosis

Bevor Sie Kineret spritzen, müssen Sie Folgendes tun:

1. Halten Sie den Spritzenkörper fest und nehmen Sie vorsichtig die Kappe, ohne sie zu drehen, von der Injektionsnadel ab. Ziehen Sie die Kappe gerade ab, wie in **Abb. A** dargestellt. Berühren Sie nicht die Injektionsnadel und drücken Sie nicht auf den Kolben der Spritze. Entsorgen Sie die Nadelkappe umgehend.
2. Halten Sie die Spritze mit einer Hand so, dass die Nadel nach oben zeigt, wie in **Abb. B** dargestellt. Drücken Sie mit dem Daumen langsam auf den Kolben, bis ein kleiner Flüssigkeitstropfen aus der Nadelspitze tritt.
3. Drehen Sie die Spritze nun so um, dass die Nadel nach unten zeigt. Legen Sie eine sterile Komresse oder einen Tupfer auf eine ebene Oberfläche und halten Sie die Spritze darüber, so dass die Nadel auf die Komresse bzw. den Tupfer zeigt, wie in **Abb. C** dargestellt. Achten Sie darauf, dass die Nadel die Komresse bzw. den Tupfer nicht berührt.
4. Drücken Sie mit dem Daumen langsam auf den Kolben, bis das vordere Kolbenende die Markierung Ihrer Kineret-Dosis erreicht hat (Ihr Arzt hat Ihnen mitgeteilt, welche Dosis Sie verwenden müssen). Die ausgetretene Flüssigkeit wird von der Komresse bzw. dem Tupfer aufgesaugt, wie in **Abb. C** zu sehen ist.
5. Entsorgen Sie die Spritze und verwenden Sie eine neue, wenn Sie nicht sicher sind, dass Sie die korrekte Dosis eingestellt haben.
6. Nun können Sie die Fertigspritze nach den Anweisungen der Abschnitte „**Wohin sollen Sie spritzen?**“ und „**Wie spritzen Sie?**“ benutzen.

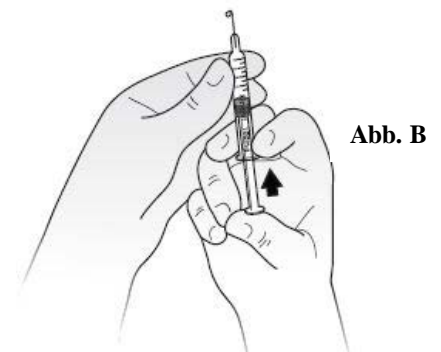


Abb. B

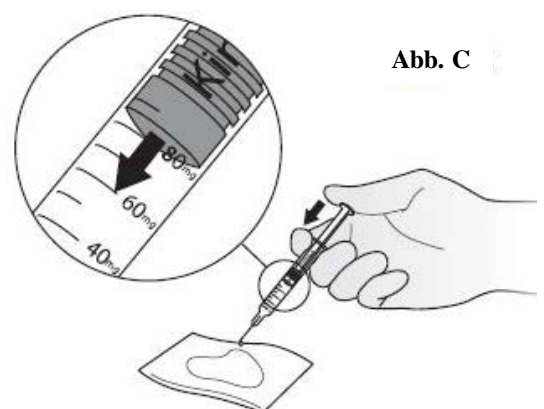


Abb. C

Wohin sollen Sie spritzen?

Am besten eignen sich folgende Körperstellen für die Injektion bei Ihnen selbst bzw. bei Ihrem Kind (Siehe **Abbildung D**):

- Bauch (mit Ausnahme der Nabelregion)
- Oberer Oberschenkelbereich
- Oberer äußerer Gesäßbereich
- Äußerer Bereich der Oberarme

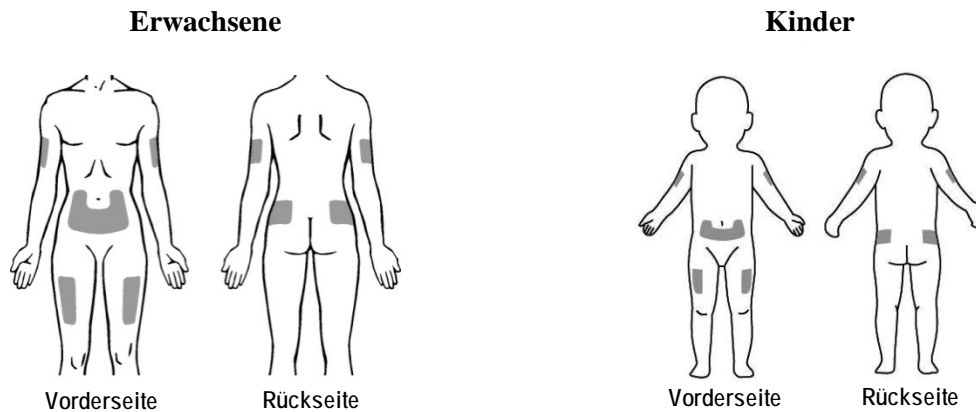


Abb. D

Wählen Sie jedes Mal eine andere Einstichstelle, da sonst Wunde Stellen auftreten können. Wenn Sie von einer anderen Person gespritzt werden, kann auch die Armrückseite gewählt werden.

Wie spritzen Sie?

1. Desinfizieren Sie die Haut mit einem Alkoholtupfer und nehmen Sie die Haut fest zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne sie zu quetschen.
2. Stechen Sie mit der Injektionsnadel unter die Hautoberfläche, wie es Ihnen Ihr Arzt oder Krankenpflegepersonal gezeigt hat.
3. Spritzen Sie die Flüssigkeit langsam und gleichmäßig und halten Sie dabei immer die Hautpartie fest, wie in **Abbildung E** gezeigt.

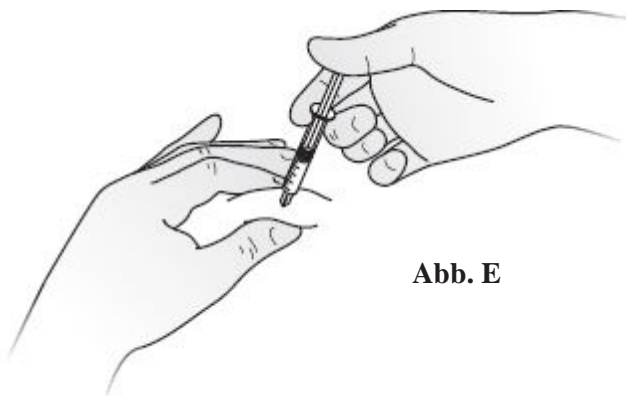


Abb. E

4. Sobald Sie die Flüssigkeit eingespritzt haben, entfernen Sie die Injektionsnadel und lassen die Haut los.
5. Nichtverbrauchtetes Arzneimittel muss entsorgt werden. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion. Eine Wiederverwendung der Spritze kann Infektionen verursachen.

Bitte beachten Sie

Sollten Sie Probleme haben, scheuen Sie sich nicht, Ihren Arzt oder Apotheker um Hilfe und Rat zu bitten.

Entsorgung von gebrauchten Spritzen und Zubehör

- Die Schutzkappe darf nicht wieder auf gebrauchte Injektionsnadeln gesteckt werden.
- Die gebrauchten Fertigspritzen für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Werfen Sie Ihre gebrauchten Fertigspritzen niemals in den normalen Abfalleimer.
- Wenn Sie eine geringere Dosis als 100 mg verwenden, müssen Sie gemäß den Anweisungen Flüssigkeit aus der Spritze auf eine Kompresse oder einen Tupfer träufeln. Entsorgen Sie nach der Injektion die nasse Kompresse bzw. den Tupfer gemeinsam mit der Spritze und reinigen Sie die Oberfläche mit einem sauberen Tuch.
- Die gebrauchte Fertigspritze samt Kompresse bzw. Tupfer, die Kineret Injektionslösung enthalten, müssen nach den örtlichen Vorschriften entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Anakinra zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der vorliegenden Daten aus klinischen Prüfungen, der Literatur sowie nicht-interventionellen Studien zum Risiko eines MAS bei Patienten mit Still-Syndrom ist der PRAC der Auffassung, dass die verfügbare Evidenz einen Kausalzusammenhang zwischen dem Risiko für MAS und Anakinra nicht belegt. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Anakinra enthalten, entsprechend anzupassen ist.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Anakinra der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Anakinra enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.