

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kineret 100 mg/0,67 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η κάθε διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 100 mg anakinra* ανά 0,67 ml (150 mg/ml).

*Ανταγωνιστής του υποδοχέα της ανθρώπινης ιντερλευκίνης-1 (r-metHuIL-1ra), ο οποίος παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα *Escherichia coli*

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Διαυγές, άχρωμο έως λευκό ενέσιμο διάλυμα, το οποίο μπορεί να περιέχει μερικά σχετιζόμενα με το προϊόν ημιδιαφανή έως λευκά άμορφα σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ)

Το Kineret ενδείκνυται για τη θεραπεία των σημείων και συμπτωμάτων της ΡΑ σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, σε ενήλικες με ανεπαρκή απόκριση στη μεθοτρεξάτη όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία.

COVID-19

Το Kineret ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονία που απαιτούν συμπληρωματικό οξυγόνο (οξυγόνο χαμηλής ή υψηλής ροής), οι οποίοι διατρέχουν κίνδυνο εξέλιξης σε βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια που προσδιορίζεται από συγκέντρωση στο πλάσμα του διαλυτού υποδοχέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (suPAR) ≥ 6 ng/ml (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Περιοδικά πυρετικά σύνδρομα

Το Kineret ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων αυτοφλεγμονωδών περιοδικών πυρετικών συνδρόμων σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας 8 μηνών και άνω με σωματικό βάρος 10 kg και άνω:

Περιοδικά Σύνδρομα σχετιζόμενα με την Κρυοπυρίνη (CAPS)

Το Kineret ενδείκνυται για τη θεραπεία των CAPS, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- Πολυσυστηματική Φλεγμονώδης Νόσος Νεογνικής Έναρξης (NOMID) / Χρόνιο Παιδικό Νευρολογικό, Δερματικό, Αρθρικό Σύνδρομο (CINCA)
- Σύνδρομο Muckle-Wells (MWS)
- Οικογενές αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο εκ ψύχους (FCAS)

Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (FMF)

Το Kineret ενδείκνυται για τη θεραπεία του Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού (FMF). Το Kineret πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με κολχικίνη, εφόσον απαιτείται.

Νόσος του Still

Το Kineret ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας 8 μηνών και άνω με σωματικό βάρος 10 kg και άνω για τη θεραπεία της νόσου του Still, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (SJIA) και της νόσου του Still των ενηλίκων (AOSD), με ενεργά συστηματικά χαρακτηριστικά μέτριας έως υψηλής δραστηριότητας της νόσου, ή σε ασθενείς με συνεχιζόμενη δραστηριότητα της νόσου μετά από θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή γλυκοκορτικοειδή.

Το Kineret μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα και νοσοτροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα (DMARD).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της αγωγής με Kineret θα πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της PA, της COVID-19, των συνδρόμων CAPS, του FMF και της νόσου του Still, αντίστοιχα.

Εξετάσεις suPAR

Εάν καθορίζεται στην ένδειξη, η επιλογή των ασθενών για θεραπεία με το Kineret με βάση ένα επίπεδο suPAR ≥ 6 ng/ml πρέπει να μετράται με επικυρωμένη εξέταση (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 5.1).

Δοσολογία

PA: Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Kineret είναι 100 mg, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση μία φορά την ημέρα. Η δόση πρέπει να χορηγείται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

COVID-19: Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του Kineret είναι 100 mg, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση μία φορά την ημέρα για 10 ημέρες.

Σύνδρομο CAPS: Ενήλικες, έφηβοι, παιδιά και βρέφη ηλικίας 8 μηνών και άνω με σωματικό βάρος 10 kg και άνω

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε όλους τους υπότυπους των συνδρόμων CAPS είναι 1-2 mg/kg/ημέρα με υποδόρια ένεση. Η θεραπευτική απόκριση εκφράζεται κυρίως με τη μείωση των κλινικών συμπτωμάτων, όπως του πυρετού, των εξανθημάτων, της αρθραλγίας και της κεφαλαλγίας, αλλά και τη μείωση των δεικτών φλεγμονής στον ορό (επίπεδα CRP/SAA) ή των εξάρσεων.

Δόση συντήρησης σε ήπιες μορφές των συνδρόμων CAPS (FCAS, ήπιο MWS)

Οι ασθενείς συνήθως ελέγχονται επαρκώς με τη διατήρηση της συνιστώμενης δόσης έναρξης (1-2 mg/kg/ημέρα).

Δόση συντήρησης σε σοβαρές μορφές των συνδρόμων CAPS (MWS και NOMID/CINCA)

Οι αυξήσεις της δοσολογίας ενδέχεται να καταστούν απαραίτητες εντός 1-2 μηνών ανάλογα με τη θεραπευτική απόκριση. Η συνήθης δόση συντήρησης σε σοβαρές μορφές των συνδρόμων CAPS είναι 3-4 mg/kg/ημέρα, η οποία μπορεί να προσαρμοστεί μέχρι τη μέγιστη δόση των 8 mg/kg/ημέρα.

Επιπρόσθετα με την αξιολόγηση των κλινικών συμπτωμάτων και των δεικτών φλεγμονής στις σοβαρές μορφές των συνδρόμων CAPS, συνιστώνται επίσης αξιολογήσεις της φλεγμονής του ΚΝΣ (κεντρικού νευρικού συστήματος), συμπεριλαμβανομένου του έσω ωτός (μαγνητική τομογραφία-MRI ή αξονική τομογραφία-CT, οσφυονωτιαία παρακέντηση και ακοολογία) και των ματιών (οφθαλμολογικές εξετάσεις) μετά από χρονικό διάστημα 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας και, κατόπιν, κάθε 6 μήνες, μέχρι να προσδιοριστεί η αποτελεσματική δοσολογία για τη θεραπεία. Όταν

επιτευχθεί επαρκής κλινικός έλεγχος των ασθενών, η παρακολούθηση του ΚΝΣ και η οφθαλμολογική παρακολούθηση μπορούν να διεξάγονται κάθε έτος.

FMF

Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο είναι 100 mg/ημέρα μέσω υποδόριας ένεσης. Η δοσολογία σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg θα πρέπει να καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος με συνιστώμενη δόση 1-2 mg/kg/ημέρα.

Νόσος του Still

Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο είναι 100 mg/ημέρα μέσω υποδόριας ένεσης. Η δοσολογία σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg θα πρέπει να καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος με δόση έναρξης 1-2 mg/kg/ημέρα.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται μετά από 1 μήνα: Σε περίπτωση επίμονων συστηματικών εκδηλώσεων, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί στα παιδιά ή η συνεχιζόμενη θεραπεία με Kineret θα πρέπει να επανεξεταστεί από τον θεράποντα ιατρό.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας ≥ 65 ετών)

PA και COVID-19: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης είναι τα ίδια όπως και για τους ενήλικες ηλικίας 18 έως 64 ετών.

Σύνδρομο CAPS: Τα δεδομένα για τους ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένα. Δεν αναμένεται ανάγκη προσαρμογής της δόσης.

Νόσος του Still: Τα δεδομένα σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένα. Δεν αναμένεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας < 18 ετών)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 8 μηνών.

PA: Η αποτελεσματικότητα του Kineret σε παιδιά με PA (νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα-NIA) ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

COVID-19: Η αποτελεσματικότητα του Kineret σε παιδιά με COVID-19 ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Σύνδρομο CAPS: Η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης σε παιδιά και βρέφη ηλικίας 8 μηνών και άνω με σωματικό βάρος 10 kg και άνω είναι τα ίδια όπως και για τους ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο CAPS, με βάση το σωματικό βάρος.

FMF: Η δοσολογία σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος με συνιστώμενη δόση 1-2 mg/kg/ημέρα, ενώ σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg και άνω η δόση είναι 100 mg/ημέρα. Σε παιδιά με ανεπαρκή ανταπόκριση, η δόση μπορεί να κλιμακωθεί σε έως και 4 mg/kg/ημέρα.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του Kineret σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με FMF είναι περιορισμένα.

Νόσος του Still: Η δοσολογία σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος με δόση έναρξης 1-2 mg/kg/ημέρα, ενώ σε ασθενείς που ζυγίζουν 50 kg και άνω η δόση είναι 100 mg/ημέρα. Σε παιδιά με ανεπαρκή ανταπόκριση, η δόση μπορεί να κλιμακωθεί σε έως και 4 mg/kg/ημέρα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B κατά Child-Pugh). Το Kineret θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή από ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 60 έως 89 ml/min). Το Kineret θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή από ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 30 έως 59 ml/min). Σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{cr} < 30$ ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συμπεριλαμβανομένης της αιμοδιαπίδυσης, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της συνταγογραφημένης δόσης του Kineret κάθε δεύτερη ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Το Kineret χορηγείται με υποδόρια ένεση.

Το Kineret διατίθεται έτοιμο προς χρήση σε διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα. Η διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα επιτρέπει τη χορήγηση δόσεων μεταξύ 20 και 100 mg. Επειδή η ελάχιστη δόση είναι 20 mg, η σύριγγα δεν είναι κατάλληλη για παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος χαμηλότερο των 10 kg. Δεν πρέπει να ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

Η εναλλαγή του σημείου της ένεσης συνιστάται, ώστε να αποφεύγεται η δυσφορία στο σημείο της ένεσης. Η ψύξη του σημείου της ένεσης, η αύξηση της θερμοκρασίας του ενέσιμου υγρού σε θερμοκρασία δωματίου, η χρήση κρύων επιθεμάτων (πριν και μετά από την ένεση) και η χρήση τοπικών γλυκορτικοειδών και αντισταμινικών μετά από την ένεση μπορούν να καταπραΰνουν τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων της θέσης ένεσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε πρωτεΐνες παραγόμενες από *E coli*.

Η αγωγή με Kineret δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ουδετεροπενία ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αναφέρθηκαν μη συχνές αλλεργικές αντιδράσεις, όπως αναφυλακτικές αντιδράσεις και αγγειοοίδημα. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων αυτών ήταν κηλιδοβλατιδικά ή κνιδωτικά εξανθήματα.

Εάν παρουσιαστεί μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Kineret και να ξεκινήσει η κατάλληλη αγωγή.

Ηπατικά συμβάντα

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Αυτές οι αυξήσεις δεν έχουν συσχετιστεί με σημεία ή συμπτώματα ηπατοκυτταρικής βλάβης, εκτός από έναν ασθενή με SJIA που ανέπτυξε σοβαρή ηπατίτιδα σε σύνδεση με λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί ηπατικά συμβάντα, που δεν επηρέασαν την ηπατική λειτουργία. Η πλειονότητα των ασθενών λάμβαναν θεραπεία για νόσο του Still ή είχαν παράγοντες προδιάθεσης, όπως π.χ. ιστορικό αύξησης των τρανσαμινασών. Επιπλέον, περιπτώσεις μη λοιμώδους ηπατίτιδας, συμπεριλαμβανομένων περιστασιακών συμβάντων οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με νόσο του Still κατά τη διάρκεια της αγωγής με Kineret.

Τα ηπατικά συμβάντα σε ασθενείς με νόσο του Still εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με Kineret. Θα πρέπει να εξετάζεται ο έλεγχος ρουτίνας των ηπατικών ενζύμων κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα, ιδίως εάν ο ασθενής έχει παράγοντες προδιάθεσης ή αναπτύξει συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kineret σε ασθενείς με επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)/αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) $\geq 1,5$ x από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα δεν έχουν αξιολογηθεί.

Σοβαρές λοιμώξεις

Το Kineret έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων (1,8%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,7%) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Για έναν μικρό αριθμό ασθενών με άσθμα, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Kineret (4,5%) έναντι των ασθενών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο (0%) και αυτές οι λοιμώξεις σχετίζονταν κυρίως με την αναπνευστική οδό.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αγωγής με Kineret σε ασθενείς με χρόνιες και σοβαρές λοιμώξεις δεν έχουν αξιολογηθεί.

Η αγωγή με Kineret δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις. Η αγωγή με Kineret πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αν προκύψει σοβαρή λοίμωξη. Σε ασθενείς με σύνδρομο CAPS ή FMF οι οποίοι υποβάλλονται σε αγωγή με Kineret, υπάρχει κίνδυνος έξαρσης της νόσου κατά τη διακοπή της αγωγής με Kineret. Με προσεκτική παρακολούθηση, η αγωγή με Kineret μπορεί να συνεχιστεί επίσης κατά τη διάρκεια μιας σοβαρής λοίμωξης. Η αγωγή με Kineret για COVID-19 μπορεί να συνεχιστεί παρά τις (δευτερογενείς) λοιμώξεις.

Οι ιατροί θα πρέπει να δίδουν ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του Kineret σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή με υποκείμενες καταστάσεις, οι οποίες ενδέχεται να τους προκαλέσουν προδιάθεση για λοιμώξεις.

Η ασφάλεια του Kineret σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση είναι άγνωστη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν διάφορα βιολογικά αντιφλεγμονώδη θεραπευτικά σχήματα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται προληπτικά για λανθάνουσα φυματίωση, πριν από την έναρξη της αγωγής με Kineret. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι διαθέσιμες ιατρικές οδηγίες.

Άλλες αντιρρευματικές θεραπείες έχουν συσχετιστεί με επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β. Επομένως, πρέπει επίσης να πραγματοποιείται προληπτικός έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα σύμφωνα με τις δημοσιευμένες οδηγίες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kineret.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Kineret αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και επακόλουθου σωληναριακού μεταβολισμού. Κατά συνέπεια, η κάθαρση του Kineret στο πλάσμα μειώνεται με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 60 έως 89 ml/min). Το Kineret πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 30 έως 59 ml/min). Σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{cr} < 30$ ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συμπεριλαμβανομένης της αιμοδιαπίδυσης, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της συνταγογραφημένης δόσης του Kineret κάθε δεύτερη ημέρα.

Ουδετεροπενία

Το Kineret έχει συνδεθεί συχνά με την εμφάνιση ουδετεροπενίας ($ANC < 1,5 \times 10^9/L$) σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ περιπτώσεις ουδετεροπενίας έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με COVID-19, σύνδρομο CAPS και νόσο του Still. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ουδετεροπενία, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.3 και 4.8.

Η αγωγή με Kineret δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ουδετεροπενία ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$). Συνιστάται να προσδιορίζεται ο αριθμός των ουδετερόφιλων πριν από την έναρξη της αγωγής με Kineret, καθώς και κατά τη διάρκεια της λήψης του Kineret, σε μηνιαία βάση κατά τους 6 πρώτους μήνες της αγωγής και έπειτα ανά τρίμηνο. Σε ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) πρέπει να παρακολουθείται στενά ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) και να διακόπτεται η αγωγή με Kineret. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kineret σε ασθενείς με ουδετεροπενία δεν έχουν αξιολογηθεί.

Πνευμονικά συμβάντα

Κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί συμβάντα διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονικής κυψελιδικής πρωτεΐνωσης και πνευμονικής υπέρτασης, κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Still που λάμβαναν θεραπεία με αναστολείς IL-6 και IL-1, συμπεριλαμβανομένου του Kineret. Οι ασθενείς με τρισωμία 21 φαίνεται να υπερεκπροσωπούνται. Σε κλινικές μελέτες με χορηγία την εταιρεία στη νόσο του Still, δεν αναφέρθηκαν τέτοια συμβάντα. Σε μια μη παρεμβατική μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας σε 306 παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Still ένας ασθενής παρουσίασε ένα σοβαρό πνευμονικό συμβάν, μη καθορισμένη διάμεση πνευμονοπάθεια. Δεν υπήρξε κανένας ασθενής με πνευμονική κυψελιδική πρωτεΐνωση ή πνευμονική υπέρταση στη μελέτη. Μια αιτιώδης σχέση μεταξύ του Kineret και πνευμονικών συμβάντων δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS)

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS) σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Kineret, κυρίως σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (SJIA). Οι ασθενείς με σύνδρομο DRESS μπορεί να χρειάζονται νοσηλεία, καθώς η πάθηση αυτή μπορεί να είναι θανατηφόρα. Εάν υπάρχουν ενδείξεις και συμπτώματα του συνδρόμου DRESS και δεν μπορεί να τεκμηριωθεί εναλλακτική αιτιολογία, η χορήγηση του Kineret πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης διαφορετικής θεραπείας.

Ανοσοκαταστολή

Η επίδραση της αγωγής με Kineret σε προϋπάρχουσες κακοήθειες δεν έχει μελετηθεί. Επομένως, η χρήση του Kineret σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κακοήθεια δεν συνιστάται.

Κακοήθειες

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (κατά μέσο όρο διπλάσιο ή τριπλάσιο) ανάπτυξης λεμφώματος. Σε κλινικές μελέτες, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Kineret είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος από την αναμενόμενη συχνότητα στον γενικό πληθυσμό, το ποσοστό αυτό είναι σε συμφωνία με τα ποσοστά που αναφέρονται γενικά για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Σε κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης νέων κρουσμάτων κακοήθειας ήταν η ίδια στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Kineret και σε εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και δεν διέφερε από εκείνη στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, η συνολική συχνότητα εμφάνισης κακοηθειών δεν αυξήθηκε κατά τη διάρκεια των 3 ετών έκθεσης των ασθενών στο Kineret.

Εμβολιασμοί

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη ($n = 126$), δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές στην αντίδραση των αντιτετανικών αντισωμάτων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Kineret και των ασθενών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση εμβολίου τοξοειδών τετάνου / διφθερίτιδας και Kineret. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του εμβολιασμού με άλλα αδρανοποιημένα αντιγόνα, ή εμβόλια COVID-19, σε ασθενείς που λαμβάνουν Kineret.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του εμβολιασμού με ζωντανούς οργανισμούς ή σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από εμβολιασμό με ζωντανούς οργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν Kineret. Συνεπώς, δεν θα πρέπει να πραγματοποιούνται εμβολιασμοί με ζωντανούς οργανισμούς ταυτόχρονα με τη χορήγηση Kineret.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Ένα σύνολο 752 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας ≥ 65 ετών, συμπεριλαμβανομένων 163 ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών και 173 ασθενών με COVID-19 ηλικίας ≥ 65 ετών, μελετήθηκε σε κλινικές μελέτες. Σε γενικές γραμμές δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου μεταξύ αυτών και νεότερων ασθενών. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με σύνδρομα CAPS, FMF και νόσο του Still. Καθώς η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι γενικά υψηλότερη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η αγωγή εφαρμόζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ταυτόχρονη αγωγή με Kineret και ανταγωνιστές του TNF-α

Η ταυτόχρονη χορήγηση Kineret και ετανερσέπτης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων και ουδετεροπενίας, συγκριτικά με τη χορήγηση της ετανερσέπτης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ο συνδυασμός αυτής της αγωγής δεν έχει δείξει αυξημένο κλινικό όφελος.

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση Kineret και ετανερσέπτης ή άλλων ανταγωνιστών του TNF-α (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με COVID-19

Η επίδραση της θεραπείας με Kineret δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με COVID-19 με suPAR < 6 ng/ml.

Η θεραπεία με Kineret δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που απαιτούν μη επεμβατικό ή επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή εξωσωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης (ECMO) καθώς η αποτελεσματικότητά δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 100 mg δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Kineret και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν διερευνηθεί σε επίσημες μελέτες. Δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Kineret και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμακευτικών προϊόντων, των γλυκοκορτικοειδών και των νοσοτροποποιητικών αντιρευματικών φαρμάκων).

Ταυτόχρονη αγωγή με Kineret και ανταγωνιστές του TNF-α

Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, παρατηρήθηκε ότι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με Kineret και ετανερσέπτη παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων (7%) και ουδετεροπενίας από ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία μόνο με ετανερσέπτη και υψηλότερο απ' ό,τι παρατηρήθηκε σε προηγούμενες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το Kineret ως μονοθεραπεία. Η ταυτόχρονη αγωγή με Kineret και ετανερσέπτη δεν έχει δείξει αυξημένο κλινικό όφελος.

Η ταυτόχρονη χρήση Kineret και ετανερσέπτης ή οποιουδήποτε άλλου ανταγωνιστή του TNF-α δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα κυτοχρώματος P450

Ο σχηματισμός ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από αυξημένα επίπεδα κυτοκινών (π.χ. ιντερλευκίνη-1 (IL-1)) κατά τη διάρκεια χρόνιας φλεγμονής. Επομένως, ενδέχεται να αναμένεται ότι για έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 (IL-1), όπως το anakinra, ο σχηματισμός των ενζύμων CYP450 θα μπορούσε να ομαλοποιηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό θα ήταν κλινικά σημαντικό για τα υποστρώματα CYP450 με μικρό δείκτη θεραπείας (π.χ. βαρφαρίνη και φαινοτοΐνη). Κατά την έναρξη ή τη λήξη της αγωγής με Kineret σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτούς

τους τύπους των φαρμακευτικών προϊόντων, ενδέχεται να πρέπει να ληφθεί υπόψη η θεραπευτική παρακολούθηση της επίδρασης ή της συγκέντρωσης αυτών των προϊόντων και ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της μεμονωμένης δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Για πληροφορίες σχετικά με τους εμβολιασμούς, βλέπε παράγραφο 4.4.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του anakinra σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του anakinra κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το anakinra/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kineret.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του Kineret ήταν οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης, οι οποίες ήταν ήπιες έως μέτριες στην πλειονότητα των ασθενών. Η πιο συχνή αιτία απόσυρσης από τη μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε Kineret ήταν η αντίδραση στη θέση ένεσης. Στις μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στη συνιστώμενη δόση του Kineret (100 mg/ημέρα) ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρείται κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (7,1% σε σύγκριση με το 6,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης ήταν υψηλότερη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Kineret, σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (1,8% έναντι 0,7%). Μειώσεις των ουδετερόφιλων παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν Kineret σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Τα δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στην COVID-19 βασίζονται σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 405 ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Kineret με πνευμονία από COVID-19 (μελέτη SAVE-MORE). Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα θεραπείας με anakinra ήταν συγκρίσιμη με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Ουδετεροπενία, αύξηση στην εξέταση ηπατικής λειτουργίας, εξάνθημα και αντιδράσεις της θέσης ένεσης αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν Kineret σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με COVID-19 που έλαβαν θεραπεία με Kineret είναι παρόμοιο με εκείνο των ασθενών με PA που έλαβαν θεραπεία με Kineret.

Τα δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με σύνδρομο CAPS βασίζονται σε μια ανοιχτή μελέτη σε 43 ασθενείς με NOMID/CINCA που υπεβλήθησαν σε αγωγή με Kineret για έως και 5 έτη, με συνολική έκθεση στο Kineret για 159,8 ανθρωποέτη ασθενών. Κατά τη διάρκεια της 5ετούς μελέτης, 14 ασθενείς (32,6%) ανέφεραν 24 σοβαρά συμβάντα. Έντεκα σοβαρά συμβάντα σε 4 (9,3%) ασθενείς θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται με το Kineret. Κανένας ασθενής δεν αποσύρθηκε από την αγωγή με Kineret λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα σε ασθενείς με νόσο του Still βασίζονται σε μια εν μέρει ανοιχτή και εν μέρει τυφλοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 15 ασθενών με SJIA, που έλαβαν

θεραπεία για έως και 1,5 έτη και μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 12 ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με νόσο του Still (6 Kineret και 6 εικονικό φάρμακο) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για ακόμη 4 εβδομάδες. Επιπλέον, μια μη παρεμβατική μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας σε 306 παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Still, αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων μετά την κυκλοφορία στην αγορά και δημοσιευμένες μελέτες συνιστούν υποστηρικτικά δεδομένα.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα σε ασθενείς με FMF βασίζονται σε αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων μετά την κυκλοφορία στην αγορά και δημοσιευμένες μελέτες.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις από αυτές τις μελέτες ή από τις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία στην αγορά ότι το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με σύνδρομο CAPS, FMF ή νόσο του Still είναι διαφορετικό από εκείνο σε ασθενείς με PA, με την εξαίρεση της παρατήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά μιας υψηλότερης συχνότητας αναφερόμενων ηπατικών συμβάντων σε ασθενείς με νόσο του Still. Ο πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών παρακάτω εφαρμόζεται επομένως στη θεραπεία με Kineret της PA, των συνδρόμων CAPS, του FMF και της νόσου του Still. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας της PA, των συνδρόμων CAPS και της νόσου του Still, το προφίλ ασφάλειας παραμένει αμετάβλητο διαχρονικά.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

| Οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA | Συχνότητα | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|--|--|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) | Σοβαρές λοιμώξεις |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) | Ουδετεροπενία Θρομβοπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) | Αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, αγγειοοιδήματος, κνίδωσης και κνησμού |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) | Κεφαλαλγία |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) | Αύξηση ηπατικών ενζύμων |
| | Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) | Μη λοιμώδης ηπατίτιδα |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) | Αντίδραση της θέσης ένεσης |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) | Εξάνθημα |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Πολύ συχνές ($\geq 1/10$) | Χοληστερόλη αίματος αυξημένη |

Σοβαρές λοιμώξεις

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων στις μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα που διεξήχθησαν στη συνιστώμενη δόση (100 mg/ημέρα) ήταν 1,8% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Kineret και 0,7% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σε παρατηρήσεις διάρκειας έως 3 ετών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε σταθερό με την

πάροδο του χρόνου. Οι λοιμώξεις που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν κυρίως συμβάντα βακτηριακού τύπου, όπως κυτταρίτιδα, πνευμονία και λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν το φαρμακευτικό προϊόν στο πλαίσιο της μελέτης μετά την υποχώρηση της λοίμωξης.

Στην κλινική μελέτη στην COVID-19, δευτερογενείς σοβαρές λοιμώξεις ήταν συχνές, ωστόσο παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kineret σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε μια μελέτη με 43 ασθενείς με σύνδρομο CAPS που παρακολούθηθηκαν για έως και 5 έτη, η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,1/έτος, με πιο συχνές την πνευμονία και τη γαστρεντερίτιδα. Το Kineret διακόπηκε προσωρινά σε έναν ασθενή, ενώ όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς συνέχισαν την αγωγή με Kineret κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων.

Σε μια μελέτη με 15 ασθενείς με SJIA που παρακολούθηθηκαν για έως και 1,5 έτη, ένας ασθενής ανέπτυξε σοβαρή ηπατίτιδα σε σύνδεση με λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Σε μια μελέτη με 11 ασθενείς με νόσο του Still (SJIA και AOSD) που τυχαιοποιήθηκαν σε Kineret (6 ασθενείς) ή εικονικό φάρμακο (5 ασθενείς) και παρακολούθηθηκαν για 16 εβδομάδες, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις. Σε μια μη παρεμβατική μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας του Kineret σε 306 παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Still που παρακολούθηθηκαν για έως περισσότερο από 9 έτη (η μέση διάρκεια μιας περιόδου θεραπείας με το Kineret ήταν 17,0 (τυπική απόκλιση 21,1) μήνες και η διάμεση διάρκεια ήταν 8,9 μήνες), αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε 13 ασθενείς. Δεν υπάρχουν ενδείξεις από τις αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων και των δημοσιευμένων μελετών μετά την κυκλοφορία στην αγορά ότι οι τύποι και η βαρύτητα των λοιμώξεων σε ασθενείς με FMF διαφέρουν από εκείνα στους ασθενείς με PA, σύνδρομο CAPS ή νόσο του Still.

Σε κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων που περιλάμβαναν μυκητιασικές, μυκοβακτηριδιακές, βακτηριδιακές λοιμώξεις και λοιμώξεις από παθογόνους ιούς. Λοιμώξεις σημειώθηκαν σε όλα τα συστήματα οργάνων και αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν Kineret ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Ουδετεροπενία

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα με χορήγηση Kineret, η αγωγή σχετίστηκε με μικρές μειώσεις στις μέσες τιμές του συνολικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων και του απόλυτου αριθμού των ουδετερόφιλων (ANC). Ουδετεροπενία ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) αναφέρθηκε στο 2,4% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το Kineret, σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν είχε σοβαρές λοιμώξεις σχετιζόμενες με την ουδετεροπενία.

Στην κλινική μελέτη στην COVID-19, συμβάντα ουδετεροπενίας αναφέρθηκαν στο 3,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kineret και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα ουδετεροπενίας ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας.

Σε μια μελέτη με 43 ασθενείς με σύνδρομο CAPS που παρακολούθηθηκαν για έως και 5 έτη, αναφέρθηκε ουδετεροπενία σε 2 ασθενείς. Και τα δύο επεισόδια ουδετεροπενίας υποχώρησαν με την πάροδο του χρόνου, με συνέχιση της θεραπείας με Kineret.

Σε μια μελέτη με 15 ασθενείς με SJIA οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για έως και 1,5 έτη, αναφέρθηκε ένα συμβάν παροδικής ουδετεροπενίας. Σε μια μελέτη με 11 ασθενείς με νόσο του Still (SJIA και AOSD) που τυχαιοποιήθηκαν σε Kineret (6 ασθενείς) ή εικονικό φάρμακο (5 ασθενείς) και παρακολούθηθηκαν για 16 εβδομάδες, δεν αναφέρθηκε ουδετεροπενία. Σε μια μη παρεμβατική μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας σε 306 παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Still που παρακολούθηθηκαν για έως περισσότερο από 9 έτη (η μέση διάρκεια της περιόδου θεραπείας με το Kineret ήταν 17,0 (τυπική απόκλιση 21,1) μήνες και η διάμεση διάρκεια ήταν 8,9 μήνες), αναφέρθηκαν 5 συμβάντα ουδετεροπενίας, συμπεριλαμβανομένου 1 συμβάντος εμπύρετης ουδετεροπενίας.

Θρομβοπενία

Στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αναφέρθηκαν περιστατικά θρομβοπενίας στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν την αγωγή έναντι 0,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα περιστατικά θρομβοπενίας ήταν ήπια, δηλ. τα επίπεδα αιμοπεταλίων ήταν $>75 \times 10^9/l$. Ήπια περιστατικά θρομβοπενίας έχουν επίσης παρατηρηθεί και σε ασθενείς με περιοδικά σύνδρομα σχετιζόμενα με την κρουοπυρίνη (CAPS).

Κατά τη χρήση του Kineret μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφέρθηκαν περιστατικά θρομβοπενίας, συμπεριλαμβανομένων περιστασιακών περιπτώσεων σοβαρής θρομβοπενίας (δηλ. επίπεδα αιμοπεταλίων $< 10 \times 10^9/l$).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, εξανθήματος και κνησμού, αναφέρθηκαν όχι συχνά με το Kineret. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων αυτών ήταν κηλιδοβλατιδώδη ή κνιδωτικά εξανθήματα.

Σε μια μελέτη με 43 ασθενείς με σύνδρομο CAPS που παρακολούθηθηκαν για έως και 5 έτη, κανένα αλλεργικό επεισόδιο δεν ήταν σοβαρό και κανένα επεισόδιο δεν απαιτούσε διακοπή της αγωγής με Kineret.

Σε μια μελέτη με 15 ασθενείς με SJIA που παρακολούθηθηκαν για έως και 1,5 έτη, κανένα αλλεργικό επεισόδιο δεν ήταν σοβαρό και κανένα επεισόδιο δεν απαιτούσε διακοπή του Kineret. Σε μια μελέτη με 11 ασθενείς με νόσο του Still (SJIA και AOSD) που τυχαιοποιήθηκαν σε Kineret (6 ασθενείς) ή εικονικό φάρμακο (5 ασθενείς) και παρακολούθηθηκαν για 16 εβδομάδες, δεν αναφέρθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις.

Σε μια μελέτη με 12 ασθενείς με FMF που έλαβαν θεραπεία για 4 μήνες με το Kineret σε μια δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, κανένα αλλεργικό επεισόδιο δεν αναφέρθηκε ως σοβαρό και κανένα επεισόδιο δεν απαιτούσε διακοπή του Kineret.

Στην κλινική μελέτη στην COVID-19, καμία αλλεργική αντίδραση δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενη με το Kineret.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, έως 3% των ενήλικων ασθενών βρέθηκαν οροθετικοί τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης, κατά τον έλεγχο για ουδετεροποιητικά αντισώματα έναντι του anakinra. Η εμφάνιση αντισωμάτων ήταν τυπικά παροδική και δεν συσχετίστηκε με κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή μειωμένη αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, σε μία κλινική μελέτη, το 6% των 86 παιδιατρικών ασθενών με JIA, εκ των οποίων κανένας δεν ήταν από τους 15 ασθενείς με υπότυπο SJIA, βρέθηκαν οροθετικοί τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης, κατά τον έλεγχο για ουδετεροποιητικά αντισώματα έναντι του anakinra. Σε μια κλινική μελέτη με 6 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε anakinra για 12 εβδομάδες για τη νόσο του Still (SJIA και AOSD), όλοι οι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADAs), αλλά κανένας από τους ασθενείς δεν βρέθηκε οροθετικός για ουδετεροποιητικά αντισώματα έναντι του anakinra.

Η πλειοψηφία των ασθενών με σύνδρομο CAPS στη Μελέτη υπ' αριθμ. 03-AR-0298 ανέπτυξε αντισώματα κατά του anakinra. Αυτό το γεγονός δεν σχετίστηκε με καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Ηπατικά συμβάντα

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις των ενζύμων του ήπατος. Αυτές οι αυξήσεις δεν έχουν συσχετιστεί με σημεία ή συμπτώματα ηπατοκυτταρικής βλάβης, εκτός από έναν ασθενή με SJIA που ανέπτυξε σοβαρή ηπατίτιδα σε σύνδεση με λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά που υποδεικνύουν μη λοιμώδη ηπατίτιδα. Τα ηπατικά συμβάντα κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχουν αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για τη νόσο του Still και σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης, όπως π.χ. ιστορικό αύξησης των τρανσαμινασών πριν από την έναρξη της αγωγής με Kineret.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης εμφανίζονται συνήθως εντός 2 εβδομάδων αγωγής και εξαφανίζονται εντός 4-6 εβδομάδων. Η εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως εμφανίσει αντιδράσεις στη θέση ένεσης δεν ήταν συχνή μετά τον πρώτο μήνα της αγωγής.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι πιο συχνές και σταθερά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή με Kineret ήταν οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Οι περισσότερες ΑΣΕ (95%) αναφέρθηκαν από ήπιες έως μέτριες. Αυτές χαρακτηρίζονταν συνήθως από 1 ή περισσότερα από τα ακόλουθα: ερύθημα, εκχύμωση, φλεγμονή και πόνο. Σε μια δόση 100 mg/ημέρα, το 71% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφάνισε μια αντίδραση στη θέση ένεσης, σε σύγκριση με το 28% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Σε μια μελέτη με 43 ασθενείς με σύνδρομο CAPS που παρακολουθήθηκαν για έως και 5 έτη, κανένας ασθενής δεν διέκοψε, μόνιμα ή προσωρινά, την αγωγή με Kineret εξαιτίας αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε μια μελέτη με 15 ασθενείς με SJIA που παρακολουθήθηκαν για έως και 1,5 έτη, οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα και συνέπεια οι οποίες συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με Kineret ήταν αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Ένας από τους 15 ασθενείς διέκοψε λόγω αντιδράσεων στη θέση ένεσης. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 11 ασθενείς με νόσο του Still (SJIA και AOSD) που τυχαιοποιήθηκαν σε Kineret (6 ασθενείς) ή εικονικό φάρμακο (5 ασθενείς) για 12 εβδομάδες, αντιδράσεις στη θέση ένεσης εμφανίστηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας, εκ των οποίων όλες ήταν ήπιες βαρύτητας. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αντιδράσεων στη θέση ένεσης. Σε μια μη παρεμβατική μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας σε 306 παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Still που παρακολουθήθηκαν για έως περισσότερο από 9 έτη (η μέση διάρκεια μιας περιόδου θεραπείας με το Kineret ήταν 17,0 (τυπική απόκλιση 21,1) μήνες και η διάμεση διάρκεια ήταν 8,9 μήνες), αντιδράσεις στη θέση ένεσης μέτριας ή σοβαρής έντασης είχαν συχνότητα επίπτωσης 1,6 ανά 100 ανθρωποέτη ασθενών.

Σε ασθενείς με FMF, οι τύποι και οι συχνότητες των αντιδράσεων στη θέση ένεσης είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στη PA και στην SJIA. Διακοπές λόγω αντιδράσεων στη θέση ένεσης έχουν συμβεί επίσης σε ασθενείς με FMF.

Σε ασθενείς με COVID-19 οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Kineret, αναφέρθηκαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης με χαμηλή συχνότητα.

Αύξηση της χοληστερόλης στο αίμα

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 775 ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με Kineret σε ημερήσιες δόσεις των 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ή 2 mg/kg, σημειώθηκε μια αύξηση από 2,4% έως 5,3% στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης 2 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής με Kineret, χωρίς να υπάρχει σχέση δόσης-απόκρισης. Ένα παρόμοιο μοτίβο παρατηρήθηκε έπειτα από αγωγή διάρκειας 24 εβδομάδων με Kineret. Η αγωγή με εικονικό φάρμακο (n=213) είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση περίπου 2,2% στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης την εβδομάδα 2 και 2,3% την εβδομάδα 24. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την LDL ή HDL χοληστερόλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Kineret έχει μελετηθεί σε 36 ασθενείς με σύνδρομο CAPS, 21 ασθενείς με SJIA και 71 ασθενείς με άλλες μορφές JIA, ηλικίας 8 μηνών έως <18 ετών, για έως και 5 έτη. Με εξαίρεση τις λοιμώξεις και τα σχετικά συμπτώματα που αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς ηλικίας <2 ετών, το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες παιδιατρικού πληθυσμού. Επιπλέον,

306 παιδιατρικοί ασθενείς με νόσο του Still έχουν παρακολουθηθεί για έως περισσότερο από 9 έτη σε μια μη παρεμβατική μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας. Το προφίλ ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες και δεν παρατηρήθηκε καμία νέα κλινικά σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκαν δόσοπεριοριστικές τοξικότητες κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Σε μελέτες σηψαιμίας, 1.015 ασθενείς έλαβαν Kineret σε ενδοφλέβιες δόσεις έως και 2 mg/kg/ώρα (~35πλάσιες της συνιστώμενης δόσης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα) για χρονικό διάστημα 72 ωρών. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψε από τις μελέτες αυτές συνολικά δεν παρουσιάζει διαφορές από εκείνο που προέκυψε από τις μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC03

Μηχανισμός δράσης

Το anakinra εξουδετερώνει τη βιολογική δραστηριότητα της ιντερλευκίνης -1α (IL-1α) και της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη δέσμευσή τους στον υποδοχέα τύπου I της ιντερλευκίνης -1 (IL-1RI). Η ιντερλευκίνη -1 (IL-1) είναι μια βασική προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία μεσολαβεί σε πολλές κυτταρικές αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι σημαντικές στην αρθρική φλεγμονή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η IL-1 συναντάται στο πλάσμα και στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της IL-1 στο πλάσμα και της δραστηριότητας της νόσου.

Το anakinra αναστέλλει τις αποκρίσεις που προκαλούνται από την IL-1 *in vitro*, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής μονοξειδίου του αζώτου και προσταγλαδίνης E₂ και/ή της παραγωγής κολλαγόνας από αρθρικά κύτταρα, ινοβλάστες και χονδροκύτταρα.

Σε ασθενείς με COVID-19, η εξέλιξη από λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (LRTI) σε βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια (SRF) εξαρτάται από την πρόωμη απελευθέρωση της IL-1α από τα μολυσμένα από τον ιό επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την περαιτέρω παραγωγή κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της IL-1β από τα κυψελιδικά μακροφάγα.

Αυθόρμητες μεταλλάξεις στο γονίδιο CIAS1/NLRP3 έχουν εντοπιστεί στην πλειοψηφία των ασθενών με σύνδρομο CAPS. Το CIAS1/NLRP3 κωδικοποιεί την κρουπυρίνη, ένα συστατικό του φλεγμονοσώματος. Το ενεργοποιημένο φλεγμονόσωμα οδηγεί στην πρωτοεολυτική ωρίμανση και την έκκριση της IL-1β, που έχει μια πληθώρα επιδράσεων συμπεριλαμβανομένης της συστημικής φλεγμονής. Οι ασθενείς με σύνδρομο CAPS που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα CRP, SAA και IL-6 σε σχέση με τα κανονικά επίπεδα στον ορό. Η χορήγηση του Kineret έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των αντιδρώντων οξείας φάσης και έχει παρατηρηθεί μείωση

του επιπέδου έκφρασης της IL-6. Κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης οξείας φάσης.

Σε ασθενείς με FMF, μετάλλαξη στο γονίδιο MEFV που κωδικοποιεί την πυρίνη οδηγεί σε δυσλειτουργία και υπερπαραγωγή της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) στο φλεγμονόσωμα του FMF. FMF που δεν υποβάλλεται σε θεραπεία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα CRP και SAA. Η χορήγηση του Kineret έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των αντιδρώντων οξείας φάσης (π.χ. CRP και SAA).

Η νόσος του Still, επιπρόσθετα σε διάφορους βαθμούς αρθρίτιδας, χαρακτηρίζεται από συστηματικά φλεγμονώδη χαρακτηριστικά όπως αμφημερινός πυρετός, δερματικό εξάνθημα, ηπατοσπληνομεγαλία, ορώδης φλεγμονή και αυξημένα αντιδρώντα οξείας φάσης που ενεργοποιούνται από τη δραστηριότητα της IL-1. Από συστηματική άποψη, η IL-1 είναι γνωστό ότι προκαλεί την υποθαλαμική πυρετική απόκριση και προάγει την υπεραλγησία. Ο ρόλος της IL-1 στην παθογένεση της νόσου του Still έχει καταδειχθεί από μελέτες *ex vivo* και γονιδιακής έκφρασης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του anakinra σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη έχουν καταδειχθεί σε 1.790 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας ≥ 18 ετών με ποικίλους βαθμούς σοβαρότητας της νόσου.

Κλινική απόκριση στο anakinra εμφανίστηκε γενικά εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής και διατηρήθηκε με τη συνεχιζόμενη χορήγηση anakinra. Η μέγιστη κλινική απόκριση παρουσιαζόταν συνήθως εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής.

Η συνδυασμένη αγωγή anakinra και μεθοτρεξάτης παρουσιάζει στατιστικώς και κλινικώς σημαντικό περιορισμό στη σοβαρότητα των σημείων και συμπτωμάτων της PA σε ασθενείς που είχαν ανεπαρκή απόκριση στη μεθοτρεξάτη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία (αποκρίθηκε το 38% έναντι του 22%, όπως μετρήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια ACR₂₀). Σημαντικές βελτιώσεις παρατηρούνται ως προς τον πόνο, τη μέτρηση ευαισθησίας της άρθρωσης, τη σωματική λειτουργία (βαθμολόγηση HAQ), τα αντιδρώντα οξείας φάσης και τη συνολική εκτίμηση του ασθενούς και του ιατρού.

Έχουν διεξαχθεί εξετάσεις με ακτίνες X σε μία κλινική μελέτη με anakinra. Αυτές δεν έδειξαν καμία επιβλαβή επίδραση στον αρθρικό χόνδρο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην COVID-19

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kineret αξιολογήθηκε σε ασθενείς με πνευμονία από COVID-19 ηλικίας ≥ 18 ετών με κίνδυνο ανάπτυξης βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Ο πληθυσμός ασθενών που εντάχθηκε στη μελέτη SAVE-MORE νοσηλευόταν με επιβεβαιωμένη πνευμονία από COVID-19 (LRTI ακτινολογικά επιβεβαιωμένη με ακτινογραφία θώρακος ή CT) και θεωρούνταν ότι διέτρεχε κίνδυνο ανάπτυξης SRF, που προσδιορίζεται από μια αύξηση του suPAR (≥ 6 ng/ml). Οι ασθενείς είχαν επίπεδο suPAR ≥ 6 ng/ml μετρούμενο με το kit suPARnostic Quick Triage. Αυτοί οι ασθενείς δεν είχαν ακόμη παρουσιάσει εξέλιξη σε SRF (δηλ. τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: αναλογία pO₂/FiO₂ μικρότερη από 150 mmHg ή απαίτηση για μηχανικό αερισμό, NIV ή ECMO). Η πλειονότητα των ασθενών έλαβε συμπληρωματικό οξυγόνο χαμηλής ή υψηλής ροής κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο (81,6%). Στη μελέτη εντάχθηκαν 606 ασθενείς και η ανάλυση της αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), ο οποίος περιλάμβανε 594 ασθενείς, εκ των οποίων 189 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος με εικονικό φάρμακο+πρότυπο φροντίδας (SoC) και 405 ασθενείς στο σκέλος anakinra+SoC. Η πλειονότητα των ασθενών (91,4%) είχε βαριά πνευμονία από COVID-19 και το 8,6% των ασθενών είχε μέτρια πνευμονία από COVID-19 κατά την έναρξη της θεραπείας. Το 85,9% των ασθενών έλαβε δεξαμεθαζόνη. Η μέση διάρκεια (SD) της θεραπείας με Kineret ήταν 8,4 (2,1) ημέρες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συγκριτική τακτική Κλίμακα Κλινικής Εξέλιξης (CPS) 11 σημείων του ΠΟΥ (WHO-CPS) μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας έως την Ημέρα 28. Η κλίμακα 11 σημείων WHO-CPS παρέχει ένα μέτρο της βαρύτητας της νόσου σε ένα εύρος από 0 (δεν έχει μολυνθεί), 1-3 (ήπια νόσος), 4-5 (νοσηλευόμενος - μέτρια νόσος), 6-9 (νοσηλευόμενος - βαριά νόσος με αυξανόμενους βαθμούς NIV, MV και ECMO) έως 10 (αποθανόν). Από τους ασθενείς που

τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη SAVE-MORE το 8,6% είχε αρχική τιμή WHO-CPS 4, το 84,7% είχε αρχική τιμή WHO-CPS 5 και το 6,7% είχε αρχική τιμή WHO-CPS 6.

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kineret για έως και 10 ημέρες, καταδείχθηκε σημαντική βελτίωση της κλινικής κατάστασης σύμφωνα με την κλίμακα WHO-CPS έως την Ημέρα 28 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (OR: 0,36 [95% CI 0,26 έως 0,50] P<0,001). Βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών παρατηρήθηκε από την Ημέρα 14. Το θεραπευτικό όφελος του Kineret υποστηρίχθηκε από την αύξηση του αριθμού των ασθενών που ανάρρωσαν πλήρως και τη μείωση του αριθμού των ασθενών που παρουσίασαν εξέλιξη σε βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια ή θάνατο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας ή ζητήματα ασφάλειας από τη χρήση του Kineret για τη θεραπεία της COVID-19.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στα σύνδρομα CAPS

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kineret έχουν καταδειχθεί σε ασθενείς με σύνδρομο CAPS, με ποικίλους βαθμούς σοβαρότητας της νόσου. Σε μια κλινική μελέτη που περιλάμβανε 43 ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (36 ασθενείς ηλικίας από 8 μηνών έως < 18 ετών) με σοβαρή μορφή συνδρόμου CAPS (NOMID/CINCA και MWS), παρατηρήθηκε κλινική απόκριση στο anakinra εντός 10 ημερών από την έναρξη της αγωγής σε όλους τους ασθενείς και διατηρήθηκε για έως και 5 έτη με τη συνεχιζόμενη χορήγηση του Kineret.

Η αγωγή με Kineret μειώνει σημαντικά την εκδήλωση των συνδρόμων CAPS, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης στα συχνά παρουσιαζόμενα συμπτώματα, όπως ο πυρετός, το εξάνθημα, η αρθραλγία, η κεφαλαλγία, η κόπωση και η ερυθρότητα των ματιών. Έχει παρατηρηθεί ταχεία και παρατεταμένη μείωση στα επίπεδα των φλεγμονωδών βιοδεικτών, στο αμυλοειδές Α του ορού (SAA), στην C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και στην ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), καθώς και μια ομαλοποίηση των φλεγμονωδών αιματολογικών μεταβολών. Στη σοβαρή μορφή των συνδρόμων CAPS, η μακροπρόθεσμη αγωγή βελτιώνει τις συστηματικές φλεγμονώδεις εκδηλώσεις οργάνων του ματιού, του έσω ωτός και του ΚΝΣ. Η ακουστική και η οπτική οξύτητα δεν επιδεινώθηκαν περισσότερο κατά τη διάρκεια της αγωγής με anakinra.

Η ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών (AE) που προκύπτουν από την αγωγή, οι οποίες έχουν ταξινομηθεί με βάση την παρουσία μετάλλαξης του γονιδίου CIAS1, έδειξε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων CIAS1 και μη-CIAS1 στα συνολικά αναφερόμενα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών, 7,4 και 9,2, αντίστοιχα. Παρόμοια ποσοστά προέκυψαν για τις ομάδες στο επίπεδο SOC, εκτός από τις οφθαλμικές διαταραχές όπου προέκυψαν 55 ανεπιθύμητες ενέργειες (ποσοστό 0,5), εκ των οποίων 35 ήταν περιστατικά οφθαλμικής υπεραϊμίας (η οποία θα μπορούσε επίσης να αποτελεί σύμπτωμα των συνδρόμων CAPS), στην ομάδα CIAS1 και 4 ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα μη-CIAS1 (ποσοστό 0,1).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στον FMF

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kineret στη θεραπεία ασθενών με ανθεκτικό στην κολχικίνη FMF έχει καταδειχθεί σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δημοσιευμένη μελέτη με περίοδο θεραπείας 4 μηνών. Οι εκβάσεις πρωτογενούς αποτελεσματικότητας ήταν ο αριθμός επεισοδίων ανά μήνα και ο αριθμός των ασθενών με μέση τιμή <1 επεισόδιο ανά μήνα. Εντάχθηκαν 25 ασθενείς με ανθεκτικό στην κολχικίνη FMF 12 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Kineret και 13 για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Ο μέσος αριθμός επεισοδίων ανά ασθενή ανά μήνα ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε εκείνους που έλαβαν Kineret (1,7) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3,5). Ο αριθμός των ασθενών με <1 επεισόδιο ανά μήνα ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα του Kineret 6 ασθενείς, σε σύγκριση με κανέναν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Πρόσθετα δημοσιευμένα δεδομένα σε ασθενείς με FMF, μη ανθεκτικό στην κολχικίνη ή με ανθεκτικό στην κολχικίνη FMF, καταδεικνύουν ότι η κλινική επίδραση του Kineret είναι προφανής τόσο στα κλινικά συμπτώματα των επεισοδίων όσο και στα μειωμένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, όπως CRP και SAA. Στις δημοσιευμένες μελέτες, το προφίλ ασφάλειας του anakinra σε ασθενείς με FMF ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο σε άλλες ενδείξεις.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη νόσο του Still

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Kineret για τη θεραπεία της νόσου του Still (SJIA και AOSD) αξιολογήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική μελέτη 11 ασθενών (ηλικίας 1 έως 51 ετών) που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες, εκ των οποίων 6 ασθενείς έλαβαν Kineret. Το Kineret ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία της νόσου του Still όπως καταδείχθηκε από την υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο απόκρισης ACR30 με απουσία πυρετού την Εβδομάδα 2 (τιμή $p = 0,0022$). Η καταδειχθείσα αποτελεσματικότητα του Kineret στις αποκρίσεις ACR30, ACR50, ACR70 και ACR90 την Εβδομάδα 2 διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 12 εβδομάδων. Στη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν σχετικά μη αναμενόμενα ευρήματα ασφάλειας και τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του Kineret.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχουν καταδειχθεί σε μια δημοσιευμένη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε 24 ασθενείς με SJIA οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Kineret για έως και 1 έτος. Μετά από μια τυφλοποιημένη φάση 1 μηνός, 8 από τους 12 ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με Kineret αναγνωρίστηκαν ως ανταποκριθέντες με βαθμολογία ACRpredi30 σε σύγκριση με 1 από τους 12 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στο ίδιο χρονικό σημείο, 7 από τους 12 στην ομάδα θεραπείας με Kineret ταξινομήθηκαν ως ανταποκριθέντες με βαθμολογία ACRpredi50 και 5 από τους 12 ως ACRpredi70 σε σύγκριση με κανέναν στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. 16 ασθενείς ολοκλήρωσαν την επακόλουθη φάση ανοιχτής επισήμανσης και μεταξύ των 7 ανταποκριθέντων κατά τον μήνα 12, 6 είχαν σταματήσει τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και 5 από αυτούς είχαν ανενεργή νόσο.

Σε μια δημοσιευμένη προοπτική, μη ελεγχόμενη, παρατηρητική μελέτη κοόρτης 20 ασθενών με νεοεμφανιζόμενη SJIA, το Kineret χρησιμοποιήθηκε ως αρχική θεραπεία μετά από μη ανταπόκριση σε ΜΣΑΦ, αλλά πριν από τη χρήση DMARD, συστηματικών γλυκοκορτικοειδών ή άλλων βιολογικών παραγόντων. Η θεραπεία με Kineret είχε ως αποτέλεσμα την κανονικοποίηση της σωματικής θερμοκρασίας σε 18 από τους 20 ασθενείς. Στην παρακολούθηση 1 έτους, 18 από τους 20 ασθενείς έδειξαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση 70 στα προσαρμοσμένα κριτήρια ACRpredi, ενώ 17 από τους 20 ασθενείς έφθασαν μια ανταπόκριση 90 στα προσαρμοσμένα κριτήρια ACRpredi καθώς και ανενεργή νόσο.

Μια μη παρεμβατική μελέτη ασφάλειας σε 306 παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Still επιβεβαίωσε το προφίλ μακροχρόνιας ασφάλειας του Kineret χωρίς νέα ευρήματα ασφάλειας. Περίπου οι μισοί ασθενείς (46,1%) έλαβαν συνεχή θεραπεία με το Kineret για τουλάχιστον 1 έτος και το 28,1% για τουλάχιστον 2 έτη. Το μοτίβο και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του Kineret. Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερο κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας και σημαντικά χαμηλότερο κατά τη διάρκεια των μεταγενέστερων χρονικών περιόδων. Δεν υπήρξαν θάνατοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Kineret. Λίγοι ασθενείς διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο κύριος λόγος για τη διακοπή του Kineret ήταν η αναποτελεσματικότητα, ωστόσο, ο δεύτερος συχνότερος λόγος διακοπής ήταν η ύφεση της νόσου. Η μακροχρόνια θεραπεία με Kineret σε ασθενείς με SJIA ήταν καλώς ανεκτή, χωρίς συνολική αύξηση της συχνότητας επίπτωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου διέγερσης μακροφάγων (MAS), διαχρονικά.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kineret έναντι των DMARD έχουν αναφερθεί σε μια δημοσιευμένη, διάρκειας 24 εβδομάδων, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, ανοιχτή μελέτη 22 ασθενών με εξαρτώμενη από γλυκοκορτικοειδή ανθεκτική AOSD. Κατά την Εβδομάδα 24, 6 από τους 12 ασθενείς που έλαβαν Kineret βρίσκονταν σε ύφεση έναντι 2 από τους 10 ασθενείς που έλαβαν DMARD. Κατά τη διάρκεια μιας φάσης επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης, η εναλλαγή ή η πρόσθετη θεραπεία με το συγκριτικό φάρμακο ήταν δυνατή εάν δεν προέκυπτε βελτίωση εντός 24 εβδομάδων. 17 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη φάση επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης (Εβδομάδα 52), από τους οποίους 7 από τους 14 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kineret, και 2 από τους 3 ασθενείς που έλαβαν DMARD, βρίσκονταν σε ύφεση σε αυτό το χρονικό σημείο.

Πρόσθετα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τη νόσο του Still υποδεικνύουν ότι το Kineret επάγει μια ταχεία επίλυση των συστηματικών χαρακτηριστικών όπως πυρετός, εξάνθημα και αύξηση των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι δόσεις γλυκοκορτικοειδών μπορούν σε πολλές περιπτώσεις να μειωθούν μετά την έναρξη της θεραπείας με Kineret.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε γενικές γραμμές, τα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Kineret των ενηλίκων και των παιδιατρικών ασθενών που πάσχουν από σύνδρομα CAPS ή νόσο του Still είναι συγκρίσιμα.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Kineret σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στα σύνδρομα CAPS και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα)

Το Kineret μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, τυφλή, πολυκεντρική μελέτη σε 86 ασθενείς με πολυαρθρική JIA (ηλικίας 2-17 ετών) που λάμβαναν καθημερινά υποδόρια δόση 1 mg/kg, με μέγιστη δόση 100 mg. Οι 50 ασθενείς που είχαν κλινική απόκριση μετά από μια ανοιχτή προκαταρκτική περίοδο 12 εβδομάδων τυχαιοποιήθηκαν για καθημερινή χορήγηση Kineret (25 ασθενείς) ή εικονικού φαρμάκου (25 ασθενείς) για επιπλέον διάστημα 16 εβδομάδων. Μια υποκατηγορία αυτών των ασθενών συνέχισε την ανοιχτής επισήμανσης αγωγή με Kineret για χρονικό διάστημα έως και 1 έτους σε μια συνοδευτική μελέτη παράτασης. Σε αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκε ένα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοιο με αυτό που παρουσιάστηκε στους ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτά τα δεδομένα μελέτης είναι ανεπαρκή για την απόδειξη αποτελεσματικότητας και, επομένως, το Kineret δεν συνιστάται για παιδιατρική χρήση σε ασθενείς με JIA.

Ανοσογονικότητα

Βλέπε παράγραφο 4,8.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του anakinra μετά από μια ταχεία (bolus) υποδόρια ένεση 70 mg σε υγιά άτομα (n = 11) είναι 95%. Η διεργασία απορρόφησης αποτελεί τον παράγοντα περιορισμού της ταχύτητας για την εξαφάνιση του anakinra από το πλάσμα, μετά από υποδόρια ένεση. Σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις του anakinra στο πλάσμα 3 έως 7 ώρες μετά από υποδόρια χορήγηση του anakinra σε κλινικά σχετικές δόσεις (1 έως 2 mg/kg, n = 18). Η συγκέντρωση στο πλάσμα μειώθηκε χωρίς διακριτή φάση κατανομής και ο τελικός χρόνος ημιζωής κυμαινόταν από 4 έως 6 ώρες. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, δεν παρατηρήθηκε αναπάντεχη συσσώρευση του anakinra μετά από ημερήσιες υποδόριες δόσεις για έως και 24 εβδομάδες. Οι μέσες (SD) εκτιμήσεις κάθαρσης (CL/F) και όγκου κατανομής (Vd/F) βάσει δεδομένων ανάλυσης πληθυσμού από δύο μελέτες φαρμακοκινητικής σε 35 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 105(27) ml/λεπτό και 18,5(11) l, αντίστοιχα. Τα δεδομένα από μελέτες στον άνθρωπο και στα ζώα έδειξαν ότι ο νεφρός είναι το κύριο όργανο που ευθύνεται για την αποβολή του anakinra. Η κάθαρση του anakinra σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αυξήθηκε με την αύξηση της κάθαρσης της κρεατινίνης.

Η επίδραση των δημογραφικών συμμεταβλητών στη φαρμακοκινητική του anakinra μελετήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού που περιλάμβανε 341 ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν ημερήσιες υποδόριες ενέσεις anakinra σε δόσεις 30, 75 και 150 mg για διάστημα έως και 24 εβδομάδων. Η υπολογιζόμενη κάθαρση του anakinra αυξήθηκε με την αύξηση της κάθαρσης της κρεατινίνης και του σωματικού βάρους. Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού απέδειξε ότι η μέση τιμή κάθαρσης στο πλάσμα μετά από bolus υποδόρια χορήγηση ήταν περίπου κατά 14% υψηλότερη στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες και περίπου 10% υψηλότερη στα άτομα ηλικίας < 65 ετών από ό,τι στα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών. Ωστόσο, μετά την προσαρμογή στην κάθαρση της κρεατινίνης και στο σωματικό βάρος, το φύλο και η ηλικία δεν ήταν σημαντικοί παράγοντες για την μέση κάθαρση στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία ή το φύλο.

Κατά γενικό κανόνα, η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με σύνδρομο CAPS είναι παρόμοια με αυτήν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στους ασθενείς με σύνδρομο CAPS έχει παρατηρηθεί κατά προσέγγιση γραμμικότητα δόσης με ελαφριά τάση για μεγαλύτερη από την αναλογική αύξηση. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας < 4 ετών, αλλά διατίθεται κλινική εμπειρία από την ηλικία των 8 μηνών και κατά την έναρξη της χορήγησης της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης 1-2 mg/kg, δεν έχουν εντοπιστεί ζητήματα ασφάλειας. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς με σύνδρομο CAPS. Έχει παρατηρηθεί κατανομή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Η διάμεση, σταθεροποιημένης φάσης, κανονικοποιημένη ως προς τη δόση συγκέντρωση του anakinra σε ασθενείς με SJIA (ηλικίας 3 έως 17 ετών) για 28 εβδομάδες ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρείται στους ασθενείς με RA.

Ηπατική δυσλειτουργία

Έχει διεξαχθεί μια μελέτη που περιλάμβανε 12 ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Β κατά Child-Pugh) στους οποίους χορηγήθηκε μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 1mg/kg. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν ήταν ουσιωδώς διαφορετικές από αυτές των υγιών εθελοντών, εκτός από μια μείωση της κάθαρσης κατά περίπου 30% σε σύγκριση με δεδομένα από μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκε αντίστοιχη μείωση στην κάθαρση της κρεατινίνης στον πληθυσμό με ηπατική ανεπάρκεια. Κατά συνέπεια, η μείωση στην κάθαρση εξηγείται πιθανότατα από μια μείωση στη νεφρική λειτουργία σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Κατηγορίας Β κατά Child-Pugh. Βλέπε παράγραφο 4.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μέση κάθαρση στο πλάσμα του Kineret σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/λεπτό) και μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/λεπτό) νεφρική ανεπάρκεια μειώθηκε κατά 16% και 50%, αντίστοιχα. Στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό), η μέση κάθαρση στο πλάσμα μειώθηκε κατά 70% και 75%, αντίστοιχα. Ποσοστό λιγότερο από 2,5% της χορηγούμενης δόσης του Kineret απομακρύνθηκε μέσω αιμοκάθαρσης ή συνεχούς περιπατητικής περιτοναϊκής κάθαρσης. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 50 έως 80 ml/λεπτό). Βλέπε παράγραφο 4.2.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το anakinra δεν επέφερε καμία παρατηρηθείσα επίδραση στη γονιμότητα, την πρόιμη ανάπτυξη, την ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος ή την περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη των επίμυων σε δόσεις έως και 100πλάσιες της ανθρώπινης δόσης (2 mg/kg/ημέρα). Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος των κονίκλων σε δόσεις που ήταν 100πλάσιες της ανθρώπινης δόσης.

Σε μια πρότυπη συστοιχία εξετάσεων σχεδιασμένων για τον προσδιορισμό των κινδύνων σε σχέση με το DNA, το anakinra δεν προκάλεσε μεταλλάξεις σε γονίδια κυττάρων βακτηρίων ή θηλαστικών. Επίσης, το anakinra δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης των χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή μικροπυρήνων σε κύτταρα του μυελού των οστών σε ποντικούς. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού του anakinra. Τα στοιχεία από ποντικούς που υπερεκφράζουν την IL-1ra και από μεταλλαγμένους ποντικούς με εξουδετερωμένη IL-1ra δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης όγκου.

Μια επίσημη τοξικολογική και τοξικοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης που έγινε σε επίμυες δεν απέδειξε ότι το Kineret τροποποιεί το τοξικολογικό ή φαρμακοκινητικό προφίλ της μεθοτρεξάτης.

Νεαροί αρουραίοι που έλαβαν δόσεις έως και 100 φορές την ανθρώπινη δόση από την ημέρα 7 μετά τον τοκετό μέχρι την εφηβεία δεν έδειξαν οποιαδήποτε σημεία ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ, άνυδρο
Χλωριούχο νάτριο
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό
Πολυσορβικό 80
Υδροξείδιο νατρίου
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Όταν επιδιώκεται περιπατητική χρήση, το Kineret μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C για μέγιστο χρονικό διάστημα 72 ωρών. Μετά την αφαίρεση από το ψυγείο, το Kineret πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 72 ωρών ή να απορρίπτεται. Αφού φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου, το Kineret δεν πρέπει να επανατοποθετείται στο ψυγείο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,67 ml ενέσιμου διαλύματος σε διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I), με έμβολο πώμα εισχώρησης (από βρωμοβουτύλιο) και βελόνα διαμετρήματος 29. Η προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει ένα εξωτερικό άκαμπτο πλαστικό προστατευτικό κάλυμμα βελόνας, προσαρτημένο σε ένα εσωτερικό κάλυμμα βελόνας.

Συσκευασίες των 1, 7 ή 28 (πολυσυσκευασία που περιέχει 4 συσκευασίες των 7 προγεμισμένων συριγγών) προγεμισμένων συριγγών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Kineret είναι ένα στείρο διάλυμα. Για μία μόνο χρήση.

Μην ανακινείτε. Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν την ένεση.

Πριν από τη χορήγηση, επιθεωρείτε οπτικά το διάλυμα για σωματιδιακή ύλη και δυσχρωμία. Θα πρέπει να ενίνονται μόνο τα διαυγή, άχρωμα έως λευκά διαλύματα, τα οποία μπορεί να περιέχουν μερικά σχετιζόμενα με το προϊόν ημιδιαφανή έως λευκά άμορφα σωματίδια.

Η παρουσία των σωματιδίων αυτών δεν επηρεάζει την ποιότητα του προϊόντος.

Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Απορρίπτετε κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/203/005 – συσκευασία 1 προγεμισμένης σύριγγας
EU/1/02/203/006 – συσκευασία 7 προγεμισμένων συρίγγων
EU/1/02/203/007 – συσκευασία 28 προγεμισμένων συρίγγων

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Μαρτίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Μαρτίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Σουηδία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την έναρξη της νέας ένδειξης, νόσος του Still, για το Kineret σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την αρμόδια εθνική αρχή.

Οι κύριοι στόχοι του προγράμματος είναι η παροχή πληροφοριών σχετικά με τη μέθοδο χορήγησης και η ευαισθητοποίηση σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Kineret όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το Kineret έχουν πρόσβαση σε/εφοδιάζονται με το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό για τον γιατρό
- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή και το άτομο που φροντίζει τον ασθενή

Το εκπαιδευτικό υλικό για τον γιατρό πρέπει να περιλαμβάνει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας

Ο Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να περιέχει τα εξής βασικά στοιχεία:

- Τη σημασία της επεξήγησης στους ασθενείς και/ή στα άτομα που φροντίζουν τους ασθενείς της χρήσης της σύριγγας και της σωστής τεχνικής κατά την ένεση
- Ότι δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με Kineret σε ασθενείς με λοίμωξη σε εξέλιξη
- Τη σημασία της παροχής του εκπαιδευτικού υλικού στους ασθενείς και/ή στα άτομα που φροντίζουν τους ασθενείς

Το πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή και το άτομο που φροντίζει τον ασθενή πρέπει να περιλαμβάνει:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Τον οδηγό για τον ασθενή και το άτομο που φροντίζει τον ασθενή
- Την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς

Ο οδηγός για τον ασθενή και το άτομο που φροντίζει τον ασθενή θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Οδηγίες για τη χρήση της σύριγγας
- Οδηγίες για τις σωστές διαδικασίες ένεσης και απόρριψης των χρησιμοποιημένων συριγγών
- Διαχείριση των αντιδράσεων στη θέση ένεσης

Η κάρτα υπενθύμισης θα πρέπει να περιέχει τα εξής βασικά μηνύματα:

- Ταυτοποίηση του ασθενούς
- Πληροφορίες επικοινωνίας του γιατρού του
- Τη συνταγογραφημένη δόση του Kineret
- Περιγραφή των σημείων σοβαρών λοιμώξεων

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (ΠΕΡΙΕΧΕΙ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kineret 100 mg/0,67 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Anakinra

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Η κάθε διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα των 0,67 ml περιέχει 100 mg anakinra.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο κιτρικό οξύ, γλωριούχο νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διωδικό, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
1 ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΜΕΝΗ προγεμισμένη σύριγγα
7 ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΜΕΝΕΣ προγεμισμένες σύριγγες
Πολυσυσκευασία: 28 (4 x 7) ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΜΕΝΕΣ προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση.
Για υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/203/005 – συσκευασία 1 προγεμισμένης σύριγγας
EU/1/02/203/006 – συσκευασία 7 προγεμισμένων συρίγγων
EU/1/02/203/007 – συσκευασία 28 προγεμισμένων συρίγγων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 7 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΡΙΓΓΩΝ ΩΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kineret 100 mg/0,67 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Anakinra

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Η κάθε διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα των 0,67 ml περιέχει 100 mg anakinra.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο κιτρικό οξύ, γλωριούχο νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διωδικό, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
7 ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΜΕΝΕΣ προγεμισμένες σύριγγες
Αυτό το κουτί που περιέχει 7 προγεμισμένες σύριγγες είναι μέρος μιας πολυσυσκευασίας 28 τεμαχίων.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση.
Για υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/203/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kineret 100 mg/0,67 ml ενέσιμο
Anakinra

SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,67 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Kineret 100 mg/0,67 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα Anakinra

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Kineret και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kineret
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kineret
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kineret
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kineret και ποια είναι η χρήση του

Το Kineret περιέχει τη δραστική ουσία anakinra. Είναι ένας τύπος κυτοκίνης (ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας) που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των εξής:

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)
- COVID-19 σε ασθενείς που πάσχουν από πνευμονία, χρειάζονται επιπλέον οξυγόνο και διατρέχουν κίνδυνο πνευμονικής ανεπάρκειας
- Περιοδικά πυρετικά σύνδρομα:
 - Περιοδικά Σύνδρομα σχετιζόμενα με την Κρυοπυρίνη (CAPS)
 - ο Πολυσυστηματική Φλεγμονώδης Νόσος Νεογνικής Έναρξης (NOMID), η οποία ονομάζεται επίσης Χρόνιο Παιδικό Νευρολογικό, Δερματικό, Αρθρικό Σύνδρομο (CINCA),
 - ο Σύνδρομο Muckle-Wells (MWS),
 - ο Οικογενές αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο εκ ψύχους (FCAS)
 - Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (FMF)
- Νόσος του Still συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (SJIA) και της νόσου του Still των ενηλίκων (AOSD)

Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες που παράγει ο οργανισμός σας, οι οποίες συντονίζουν την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και βοηθούν στον έλεγχο της δραστηριότητας των κυττάρων. Στη ΡΑ, στα σύνδρομα CAPS, στον FMF, στη νόσο του Still και στην πνευμονία από COVID-19, ο οργανισμός σας παράγει υπερβολική ποσότητα μιας κυτοκίνης που ονομάζεται ιντερλευκίνη-1. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα επιβλαβείς επιδράσεις που οδηγούν σε φλεγμονή, η οποία προκαλεί τα συμπτώματα της νόσου. Κανονικά, ο οργανισμός σας παράγει μια πρωτεΐνη η οποία αναστέλλει τις επιβλαβείς επιδράσεις της ιντερλευκίνης-1. Η δραστική ουσία του Kineret είναι το anakinra, το οποίο λειτουργεί με τον ίδιο τρόπο όπως η φυσική πρωτεΐνη που αναστέλλει την ιντερλευκίνη-1. Το anakinra παράγεται με τεχνολογία DNA χρησιμοποιώντας τον μικροοργανισμό *E. coli*.

Στη ΡΑ, το Kineret χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω) σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που λέγεται μεθοτρεξάτη. Το Kineret προορίζεται για ασθενείς των οποίων η απόκριση στη μεθοτρεξάτη όταν χρησιμοποιείται μόνη της δεν είναι αρκετά καλή για τον έλεγχο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Στην COVID-19, το Kineret χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερφλεγμονής (ισχυρότερη από τη συνήθη φλεγμονή) που σχετίζεται με τη νόσο σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω) οι οποίοι πάσχουν από πνευμονία, χρειάζονται επιπλέον οξυγόνο για να τους βοηθήσει να αναπνέουν (οξυγόνο χαμηλής ή υψηλής ροής) και διατρέχουν κίνδυνο πνευμονικής ανεπάρκειας.

Στα σύνδρομα CAPS, το Kineret χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των σημείων και συμπτωμάτων της φλεγμονής που συσχετίζονται με τη νόσο, όπως του εξάνθηματος, των πόνων στις αρθρώσεις, του πυρετού, του πονοκέφαλου και της κόπωσης σε ενήλικες και παιδιά (ηλικίας 8 μηνών και άνω).

Για τον FMF, το Kineret χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων της φλεγμονής που συσχετίζονται με τη νόσο όπως υποτροπιάζων πυρετός, κόπωση, κοιλιακό άλγος, μυαλγία ή αρθραλγία και εξάνθημα. Το Kineret μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με κολχικίνη, εφόσον απαιτείται.

Για τη νόσο του Still, το Kineret χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων της φλεγμονής που συσχετίζονται με τη νόσο όπως εξάνθημα, αρθραλγία και πυρετός.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kineret

Μην χρησιμοποιήσετε το Kineret

- σε περίπτωση αλλεργίας στο anakinra ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου, που αναφέρονται στην παράγραφο 6,
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα προϊόντα που παράγονται με τεχνολογία DNA χρησιμοποιώντας τον μικροοργανισμό *E. coli*,
- σε περίπτωση που πάσχετε από ουδετεροπενία (μικρός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων) η οποία προσδιορίζεται ύστερα από εξέταση αίματος.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας

- εάν παρουσιαστεί εξάνθημα σε ολόκληρο το σώμα σας, δύσπνοια, συριγμός, ταχυπαλμία ή εφίδρωση μετά από την ένεση με Kineret. Αυτά ενδέχεται να αποτελούν ενδείξεις ότι είστε αλλεργικοί στο Kineret.
- εάν εμφανίσατε στο παρελθόν άτυπο, εκτεταμένο εξάνθημα ή αποφολίδωση του δέρματος μετά τη λήψη Kineret.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Kineret:

- εάν έχετε ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή εάν πάσχετε από άσθμα. Το Kineret ενδέχεται να επιδεινώσει αυτές τις καταστάσεις,
- εάν έχετε καρκίνο. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορείτε ακόμα να λαμβάνετε Kineret,
- εάν έχετε ιστορικό αυξημένων επιπέδων ηπατικών ενζύμων.
- εάν χρειάζεστε εμβολιασμούς. Δεν πρέπει να σας κάνουν εμβολιασμούς με ζωντανούς μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Kineret.

Νόσος του Still

- Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς με νόσο του Still, κυρίως παιδιά, μπορεί να αναπτύξουν πνευμονοπάθεια, επίσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kineret. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς με σύνδρομο Down (τρισωμία 21). Τα συμπτώματα της πνευμονοπάθειας μπορεί να είναι π.χ. δύσπνοια κατά τη διάρκεια ελαφριάς άσκησης, πρωινός βήχας και δυσκολίες στην αναπνοή. Εάν αναπτύξετε σημεία πνευμονοπάθειας, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον πάροχο ιατρικής περίθαλψής σας το συντομότερο δυνατόν.

- Η σοβαρή δερματική αντίδραση, το σύνδρομο DRESS (αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου) έχει σπανίως αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με Kineret, κυρίως σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (SJIA). Εάν παρατηρήσετε άτυπο, εκτεταμένο εξάνθημα, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένους λεμφαδένες, αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

Παιδιά και έφηβοι

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Η χρήση του Kineret σε παιδιά και εφήβους με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν έχει ερευνηθεί πλήρως και, κατά συνέπεια, δεν μπορεί να υπάρξει σύσταση χρήσης.
- COVID-19: Η χρήση του Kineret σε παιδιά και εφήβους με COVID-19 δεν έχει ερευνηθεί πλήρως και, κατά συνέπεια, δεν μπορεί να υπάρξει σύσταση χρήσης.
- Σύνδρομο CAPS, FMF, νόσος του Still: Το Kineret δεν συνιστάται σε παιδιά νεότερα των 8 μηνών, επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτήν την ηλικιακή κατηγορία.

Άλλα φάρμακα και Kineret

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF- α), όπως η ετανερσέπτη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Kineret, επειδή ενδέχεται να αυξηθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων.

Κατά την έναρξη λήψης του Kineret, θα μειωθεί η χρόνια φλεγμονή στον οργανισμό σας. Αυτό ενδέχεται να σημαίνει ότι πρέπει να προσαρμοστούν οι δόσεις κάποιων άλλων φαρμάκων, π.χ. της βαρφαρίνης ή της φαινυτοΐνης.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Kineret δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους. Η χρήση του Kineret δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Kineret κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν είναι γνωστό αν το anakinra απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε εάν χρησιμοποιείτε το Kineret.

Το Kineret περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 100 mg δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kineret

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Το Kineret πρέπει να χορηγείται με ένεση κάτω από την επιδερμίδα σας (υποδορίως) καθημερινά. Προσπαθήστε να κάνετε την ένεση την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Η συνιστώμενη δόση είναι είτε 20 έως 90 mg ή 100 mg. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τη δόση που χρειάζεστε ή για το αν χρειάζεστε δόση υψηλότερη των 100 mg.

COVID-19: Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενα με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια) ημερησίως για 10 ημέρες.

Αυτοένεση του Kineret

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι θα ήταν πιο βολικό να κάνετε εσείς οι ίδιοι την ένεση του Kineret στον εαυτό σας. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δείξουν πώς να κάνετε την αυτοένεση. Εάν δεν έχετε εκπαιδευτεί, μην επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση στον εαυτό σας.

Για οδηγίες σχετικά με την ένεση με Kineret στον εαυτό σας ή στο παιδί σας, διαβάστε την παράγραφο «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση της ένεσης του Kineret» που βρίσκεται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Kineret από την κανονική

Εάν λάβετε τυχαία μεγαλύτερη δόση Kineret από αυτή που χρειάζεστε, δεν θα πρέπει να σας παρουσιαστούν σοβαρά προβλήματα. Ωστόσο, εάν όντως συμβεί κάτι τέτοιο, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας. Εάν αισθανθείτε οποιαδήποτε αδιαθεσία, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Kineret

Εάν ξεχάσετε να πάρετε κάποια δόση του Kineret, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας για να συζητήσετε μαζί του πότε θα πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες ανεξάρτητα με το αν υποβάλλεστε σε αγωγή με το Kineret για θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, των συνδρόμων CAPS, του FMF, της νόσου του Still ή της COVID-19.

Εάν παρουσιαστεί κάποια από τις ακόλουθες, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας:

- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kineret μπορεί να εμφανιστούν **σοβαρές λοιμώξεις** όπως πνευμονία (λοιμώξη του θώρακα) ή λοιμώξεις του δέρματος. Τα συμπτώματα ενδέχεται να είναι επίμονος υψηλός πυρετός, ρίγη, βήχας, πονοκέφαλος και ερυθρότητα και ευαισθησία του δέρματος. Επίσης επίμονος πυρετός χαμηλού βαθμού, απώλεια βάρους και επίμονος βήχας ενδέχεται να είναι σημεία λοίμωξης.
- Οι **σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις** δεν είναι συχνές. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα μπορεί να υποδηλώνει αλλεργική αντίδραση στο Kineret, συνεπώς θα πρέπει να ζητήσετε άμεση ιατρική φροντίδα. Μην ενέσετε άλλο Kineret.
 - Οίδημα στο πρόσωπο, στη γλώσσα ή στο φάρυγγα
 - Δυσκολία κατάποσης ή δύσπνοια
 - Ξαφνική ταχυκαρδία ή εφίδρωση
 - Δερματικός κνησμός ή εξάνθημα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Ερυθρότητα, διόγκωση, μωλωπισμός ή κνησμός στο σημείο της ένεσης. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως είναι ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και είναι συνηθέστερα στην αρχή της θεραπείας.
- Πονοκέφαλοι.
- Αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους):

- Ουδετεροπενία (μικρός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων) η οποία προσδιορίζεται ύστερα από εξέταση αίματος. Ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε λοίμωξη. Τα συμπτώματα της λοίμωξης μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό ή πονόλαιμο.
- Σοβαρές λοιμώξεις όπως πνευμονία (λοιμώξη του θώρακα) ή λοιμώξεις του δέρματος.
- Θρομβοπενία (χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους):

- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, όπως οίδημα στο πρόσωπο, στη γλώσσα ή στο φάρυγγα, δυσκολία κατάποσης ή δύσπνοια, ξαφνική ταχυκαρδία ή εφίδρωση και δερματικός κνησμός ή εξάνθημα.
- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, τα οποία προσδιορίζονται ύστερα από εξέταση αίματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Σημεία ηπατικής διαταραχής, όπως κίτρινο χρώμα του δέρματος και των ματιών, ναυτία, απώλεια της όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα και ανοιχτόχρωμα κόπρανα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kineret

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Μην χρησιμοποιήσετε το Kineret εάν πιστεύετε ότι έχει καταψυχθεί. Από τη στιγμή που μια σύριγγα βγει από το ψυγείο και φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) θα πρέπει είτε να χρησιμοποιείται εντός 72 ωρών είτε να απορρίπτεται. Μην την επαναποθετείτε στο ψυγείο εάν έχει φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kineret

- Η δραστική ουσία είναι το anakinra. Κάθε διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 100 mg anakinra.
- Τα άλλα συστατικά είναι: άνυδρο κιτρικό οξύ, γλωριούχο νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό, πολυσορβικό 80, υδροξείδιο νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Kineret και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Kineret είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως λευκό ενέσιμο διάλυμα και διατίθεται έτοιμο προς χρήση σε προγεμισμένη σύριγγα. Ενδέχεται να περιέχει μερικά ημιδιαφανή έως λευκά σωματίδια πρωτεΐνης. Η παρουσία των σωματιδίων αυτών δεν επηρεάζει την ποιότητα του προϊόντος.

Συσκευασίες των 1, 7 ή 28 (πολυσυσκευασία που περιέχει 4 συσκευασίες των 7 προγεμισμένων συριγγών) προγεμισμένων συριγγών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΕΡΕΤ

Η παρούσα ενότητα περιέχει πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο μπορείτε να κάνετε την ένεση του Kineret στον εαυτό σας ή το παιδί σας. Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να κάνετε ένεση στον εαυτό σας ή στο παιδί σας, παρά μόνο εάν έχετε λάβει ειδική εκπαίδευση από τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας. Εάν έχετε απορίες σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης, παρακαλούμε ζητήστε τη βοήθεια του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Πώς μπορείτε εσείς ή το άτομο που σας κάνει την ένεση να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα Kineret;

Θα χρειαστεί να κάνετε την ένεση στον εαυτό σας ή στο παιδί σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Η ένεση του Kineret γίνεται ακριβώς κάτω από το δέρμα. Αυτή είναι γνωστή ως υποδόρια ένεση.



Ο εξοπλισμός που θα χρειαστείτε:

Για να κάνετε στον εαυτό σας ή στο παιδί σας μια υποδόρια ένεση, θα χρειαστείτε:

- μια προγεμισμένη σύριγγα Kineret
- μαντηλάκια εμποτισμένα με οινόπνευμα ή κάτι ανάλογο και
- μια αποστειρωμένη γάζα ή ύφασμα

Τι πρέπει να κάνετε πριν από την υποδόρια ένεση με Kineret στον εαυτό σας ή στο παιδί σας;

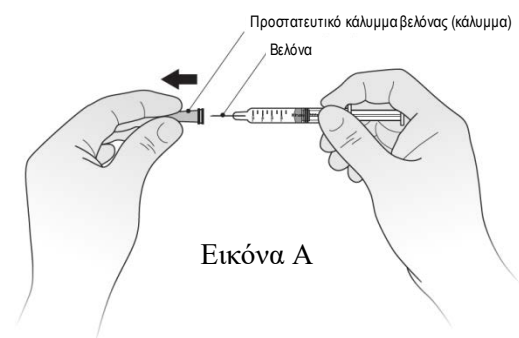
1. Βγάλτε την προγεμισμένη σύριγγα με το Kineret από το ψυγείο.
2. Μην ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.
3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας (EXP). Μην τη χρησιμοποιήσετε μετά την παρέλευση της ημερομηνίας αυτής, δηλαδή της τελευταίας ημέρας του μήνα που αναγράφεται.
4. Ελέγξτε την εμφάνιση του Kineret. Πρέπει να είναι ένα διαυγές, άχρωμο προς λευκό διάλυμα. Ενδέχεται να υπάρχουν μερικά ημιδιαφανή έως λευκά σωματίδια πρωτεΐνης στο διάλυμα. Η παρουσία των σωματιδίων αυτών δεν επηρεάζει την ποιότητα του προϊόντος. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν έχει δυσχρωμίες ή είναι νεφελώδες ή εάν υπάρχουν μέσα σε αυτό οποιαδήποτε άλλα σωματίδια εκτός από τα ημιδιάφανα έως λευκά σωματίδια.
5. Για να κάνετε πιο άνετα την ένεση, αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά ή κρατήστε την προσεκτικά στην παλάμη σας για λίγα λεπτά. **Μη** θερμαίνετε το Kineret με οποιοδήποτε άλλο τρόπο (για παράδειγμα, μην το θερμαίνετε σε φούρνο μικροκυμάτων ή σε ζεστό νερό).
6. **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα της σύριγγας παρά μόνο όταν είστε έτοιμοι για την ένεση.

7. **Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας.**
8. Επιλέξτε μια άνετη, καλά φωτισμένη, καθαρή επιφάνεια και τοποθετήστε όλα τα αντικείμενα που χρειάζεστε σε απόσταση όπου μπορείτε να τα φτάνετε.
9. Βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε τη δόση του Kineret που έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας: 20 έως 90 mg, 100 mg ή υψηλότερη.
 - Αν ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει δόση 100 mg, θα πρέπει να προχωρήσετε στην παράγραφο «**Πώς να προετοιμάσετε μια δόση 100 mg**».
 - Αν ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση, θα πρέπει να προχωρήσετε στην παράγραφο «**Πώς να προετοιμάσετε μια δόση 20 έως 90 mg**».

Πώς να προετοιμάσετε μια δόση 100 mg

Πριν κάνετε την ένεση με το Kineret, πρέπει να κάνετε τα εξής:

1. Πιάστε τον κύλινδρο της σύριγγας και αφαιρέστε μαλακά το κάλυμμα από τη βελόνα, χωρίς να το στρέψετε. Τραβήξτε ευθεία, όπως φαίνεται στην **Εικόνα Α**. Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην ωθείτε το έμβολο. Απορρίψτε αμέσως το κάλυμμα της βελόνας.
2. Μπορεί να παρατηρήσετε μια μικρή φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα. Δεν χρειάζεται να απομακρύνετε τη φυσαλίδα πριν από την ένεση. Η ένεση του διαλύματος με τη φυσαλίδα είναι ακίνδυνη.
3. Τώρα μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα, όπως περιγράφεται στις παραγράφους «**Σε ποιο σημείο θα πρέπει να κάνετε την ένεση;**» και «**Πώς να κάνετε την ένεση;**».



Εικόνα Α

Πώς να προετοιμάσετε μια δόση 20 έως 90 mg

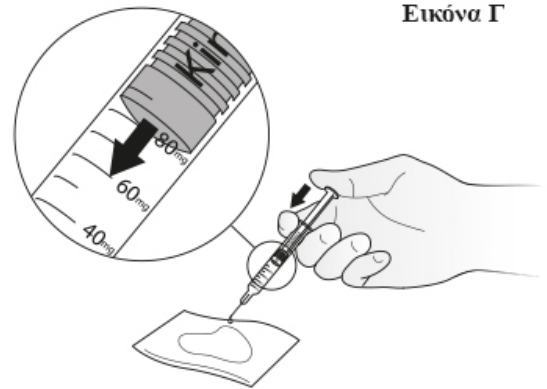
Πριν κάνετε την ένεση με το Kineret, πρέπει να κάνετε τα εξής:

1. Πιάστε τον κύλινδρο της σύριγγας και αφαιρέστε μαλακά το κάλυμμα από τη βελόνα, χωρίς να το στρέψετε. Τραβήξτε ευθεία, όπως φαίνεται στην **Εικόνα Α**. Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην ωθείτε το έμβολο. Απορρίψτε αμέσως το κάλυμμα της βελόνας.
2. Πρέπει να πιάσετε τη σύριγγα στο ένα χέρι με τη βελόνα στραμμένη ευθεία προς τα επάνω, όπως φαίνεται στην **Εικόνα Β**. Τοποθετήστε τον αντίχειρά σας στη ράβδο του εμβόλου και πιέστε αργά μέχρι να δείτε μια μικροσκοπική σταγόνα υγρού στο άκρο της βελόνας.
3. Στρέψτε τη σύριγγα, έτσι ώστε τώρα η βελόνα να είναι στραμμένη προς τα κάτω. Τοποθετήστε μια αποστειρωμένη γάζα ή ύφασμα σε μια επίπεδη επιφάνεια και κρατήστε τη σύριγγα πάνω από αυτή με τη βελόνα στραμμένη προς τη γάζα ή το ύφασμα, όπως φαίνεται στην **Εικόνα Γ**. Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα δεν έρχεται σε επαφή με τη γάζα ή το ύφασμα.



Εικόνα Β

4. Τοποθετήστε τον αντίχειρά σας στη ράβδο του εμβόλου και πιέστε αργά μέχρι η μπροστινή πλευρά του εμβόλου να φτάσει στην αριθμημένη ένδειξη της επιθυμητής δόσης Kineret. (Ο γιατρός σας θα σας έχει ενημερώσει για τη δόση που πρέπει να χρησιμοποιήσετε.) Το υγρό που θα εξαχθεί θα απορροφηθεί από τη γάζα ή το ύφασμα, όπως φαίνεται στην **Εικόνα Γ**.



Εικόνα Γ

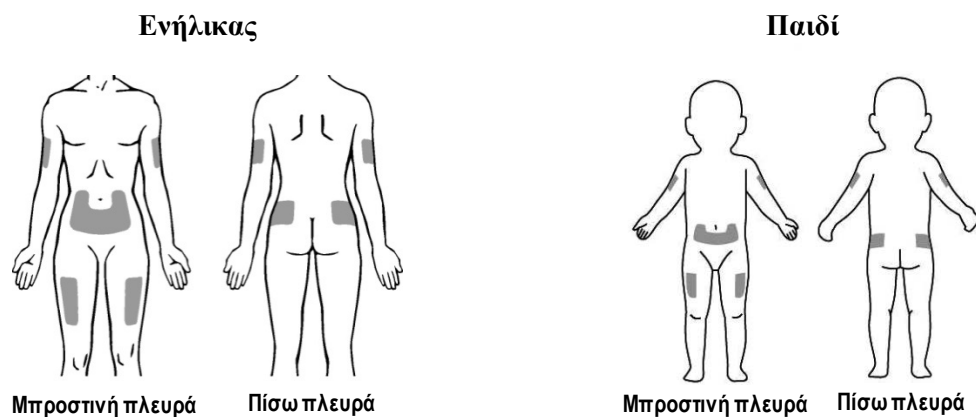
5. Αν δεν μπορείτε να ρυθμίσετε τη σωστή δόση, απορρίψτε τη σύριγγα και χρησιμοποιήστε μια καινούργια.

6. Τώρα μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα, όπως περιγράφεται στις παραγράφους «**Σε ποιο σημείο θα πρέπει να κάνετε την ένεση;**» και «**Πώς να κάνετε την ένεση;**».

Σε ποιο σημείο θα πρέπει να κάνετε την ένεση;

Τα πλέον κατάλληλα σημεία για να κάνετε ένεση στον εαυτό σας ή στο παιδί σας είναι (Βλ. **εικόνα Δ**):

- η κοιλιακή χώρα (εκτός από την περιοχή γύρω από τον ομφαλό)
- το επάνω μέρος των μηρών
- το επάνω εξωτερικό μέρος των γλουτών και
- το εξωτερικό μέρος των άνω βραχιόνων



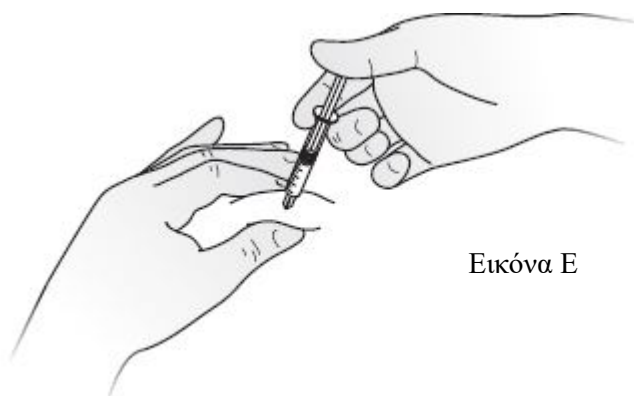
Εικόνα Δ

Αλλάζετε το σημείο όπου κάνετε την ένεση κάθε φορά, έτσι ώστε να μη δημιουργούνται ερεθισμοί σε μία συγκεκριμένη περιοχή. Εάν σας κάνει την ένεση κάποιος άλλος, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την πίσω πλευρά των μπράτσων σας.

Πώς να κάνετε την ένεση σας;

1. Απολυμάνετε το δέρμα χρησιμοποιώντας το μαντηλάκι με οινόπνευμα και κατόπιν συμπίεστε το δέρμα μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη, χωρίς να το σφίγγετε.
2. Εισάγετε πλήρως τη βελόνα στο δέρμα, όπως σας έχει δείξει ο νοσοκόμος ή ο γιατρός σας.

3. Ενέστε το υγρό αργά και ομοιόμορφα, εξακολουθώντας να συμπιέζετε το δέρμα, όπως στην **Εικόνα Ε**.



Εικόνα Ε

4. Αφού ενέσετε το υγρό, αφαιρέστε τη βελόνα και ελευθερώστε το δέρμα.
5. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται. Χρησιμοποιείτε την κάθε σύριγγα μόνο για μία ένεση. Μην επαναχρησιμοποιείτε μια σύριγγα, επειδή μπορεί να προκληθεί λοίμωξη.

Να θυμάστε

Εάν αντιμετωπίσετε οποιοδήποτε πρόβλημα, παρακαλούμε μη διστάσετε να ζητήσετε βοήθεια και συμβουλές από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Απόρριψη χρησιμοποιημένων συριγγών και εξοπλισμού

- Μην επανατοποθετείτε το κάλυμμα στις χρησιμοποιημένες βελόνες.
- Κρατήστε τις χρησιμοποιημένες σύριγγες σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν παιδιά.
- Ποτέ μην τοποθετείτε τις χρησιμοποιημένες προγεμισμένες σύριγγες στον οικιακό κάδο απορριμμάτων.
- Αν σας έχει συνταγογραφηθεί δόση μικρότερη από 100 mg, θα σας έχουν δοθεί οδηγίες να εξαγάγετε υγρό από τη σύριγγα σε μια γάζα ή ένα ύφασμα. Μετά την ένεση απορρίψτε την υγρή γάζα ή το ύφασμα με τη σύριγγά σας και καθαρίστε την επιφάνεια με ένα καθαρό ύφασμα.
- Η χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα και κάθε γάζα ή ύφασμα με διάλυμα Kineret πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το anakinra, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο συνδρόμου διέγερσης μακροφάγων (MAS) σε ασθενείς με νόσο του Still από κλινικές δοκιμές, τη βιβλιογραφία, μη επεμβατικές μελέτες, η PRAC θεωρεί ότι τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν αιτιώδη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου MAS και του anakinra. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν anakinra πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το anakinra, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) anakinra παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.