

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kineret 100 mg/0,67 ml, solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa graduada precargada contiene 100 mg de anakinra* en 0,67 ml (150 mg/ml).

* Antagonista del receptor humano para la interleucina 1 (r-metHuIL-1ra), producido en células de *Escherichia coli* por tecnología del ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución inyectable transparente, entre incolora y blanquecina que puede contener partículas amorfas, relacionadas con el producto, de aspecto entre translúcido y blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (AR)

Kineret está indicado en adultos para el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato solo.

COVID-19

Kineret está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes adultos con neumonía que necesitan oxígeno suplementario (flujo bajo o alto de oxígeno) y que tienen riesgo de evolucionar a una insuficiencia respiratoria grave determinada por una concentración plasmática del receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) ≥ 6 ng/ml (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Síndromes febriles periódicos

Kineret está indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes febriles periódicos autoinflamatorios en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad, con un peso corporal de 10 kg o superior:

Síndromes asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés)

Kineret está indicado para el tratamiento de los CAPS, a saber:

- Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)/síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico (CINCA)
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS)
- Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS)

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Kineret está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF). Kineret se debe administrar en combinación con colchicina, cuando corresponda.

Enfermedad de Still

Kineret está indicado en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad con un peso corporal de 10 kg o superior para el tratamiento de la enfermedad de Still, incluida la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) y la enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA), con manifestaciones sistémicas activas de actividad moderada a alta de la enfermedad, o en pacientes con actividad continuada de la enfermedad tras el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides.

Kineret se puede administrar en forma de monoterapia o en combinación con otros fármacos antiinflamatorios y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Kineret deberá ser iniciado y controlado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR, la COVID-19, los CAPS, la FMF y la enfermedad de Still, respectivamente.

Análisis de suPAR

Si se especifica en la indicación, la selección de pacientes para el tratamiento con Kineret basada en una concentración de suPAR ≥ 6 ng/ml debe realizarse utilizando una prueba validada (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Posología

AR: adultos

La dosis recomendada de Kineret es de 100 mg administrados una vez al día en inyección subcutánea. La dosis se debe administrar cada día a la misma hora aproximadamente.

COVID-19: adultos

La dosis recomendada de Kineret es de 100 mg administrados una vez al día en inyección subcutánea durante 10 días.

CAPS: adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad, con un peso corporal de 10 kg o superior

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada en todos los subtipos de CAPS es de 1-2 mg/kg/día en inyección subcutánea. La respuesta terapéutica se refleja principalmente en la reducción de los síntomas clínicos, como fiebre, erupción, dolor articular y cefalea, pero también de los marcadores séricos (niveles de CRP/SAA) o en la frecuencia de los brotes.

Dosis de mantenimiento en los CAPS leves (FCAS, MWS leve)

Por lo general, la enfermedad puede controlarse adecuadamente manteniendo la dosis inicial recomendada (1-2 mg/kg/día).

Dosis de mantenimiento en los CAPS graves (MWS y NOMID/CINCA)

Puede ser necesario un aumento de la dosis en los primeros 1-2 meses, en función de la respuesta terapéutica. La dosis de mantenimiento habitual en los CAPS graves es de 3-4 mg/kg/día, que puede ajustarse hasta un máximo de 8 mg/kg/día.

Además de evaluar los síntomas clínicos y los marcadores inflamatorios en los CAPS graves, se recomienda valorar la inflamación del SNC, incluyendo el oído interno (RMN o TAC, punción lumbar o audiometría) y los ojos (valoraciones oftalmológicas) después de los 3 primeros meses de tratamiento, y posteriormente cada 6 meses, hasta identificar la dosis de tratamiento eficaz. Cuando los pacientes estén bien controlados clínicamente, el seguimiento del SNC y oftalmológico puede realizarse anualmente.

FMF

La dosis recomendada para pacientes con un peso de 50 kg o superior es de 100 mg/día mediante inyección subcutánea. En pacientes con un peso inferior a 50 kg las dosis se administrarán en función del peso corporal, con una dosis recomendada de 1-2 mg/kg/día.

Enfermedad de Still

La dosis recomendada para pacientes con un peso de 50 kg o superior es de 100 mg/día mediante inyección subcutánea. En pacientes con un peso inferior a 50 kg las dosis se administrarán en función del peso corporal, con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día.

La respuesta al tratamiento se debe evaluar al cabo de 1 mes: en el caso de manifestaciones sistémicas persistentes se puede ajustar la dosis en niños o el médico responsable del tratamiento debe reconsiderar el tratamiento continuado con Kineret.

Población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

AR y la COVID-19: No es necesario ajustar la dosis. La posología y administración es la misma que en los adultos de 18 a 64 años.

CAPS: Los datos en pacientes de edad avanzada son limitados. No cabe esperar que se requieran ajustes de dosis.

Enfermedad de Still: Los datos en pacientes de edad avanzada son limitados. No cabe esperar que se requieran ajustes de dosis.

Población pediátrica (< 18 años)

No se dispone de datos en niños menores de 8 meses de edad.

AR: No se ha establecido la eficacia de Kineret en niños con AR (Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)) de 0 a 18 años.

COVID-19: No se ha establecido la eficacia de Kineret en niños y adolescentes con la COVID-19 de 0 a 18 años.

CAPS: La posología y forma de administración en niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad, con un peso corporal de 10 kg o superior es la misma que para los pacientes adultos con CAPS, basa en el peso corporal.

FMF: En niños con un peso inferior a 50 kg, las dosis se administrarán en función del peso corporal, con una dosis recomendada de 1-2 mg/kg/día, y en pacientes con un peso de 50 kg o superior se administrará una dosis de 100 mg/día. En niños con respuesta inadecuada, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 4 mg/kg/día.

Los datos de eficacia de Kineret en niños menores de 2 años de edad con FMF son limitados.

Enfermedad de Still: En niños con un peso inferior a 50 kg, las dosis se administrarán en función del peso corporal, con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día, y en pacientes con un peso de 50 kg o superior se administrará una dosis de 100 mg/día. En niños con respuesta inadecuada, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 4 mg/kg/día.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Kineret se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} 60 a 89 ml/minuto). Kineret se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{cr} 30 a 59 ml/minuto). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/minuto) o enfermedad renal

terminal, incluida diálisis, se debe considerar la administración de la dosis prescrita de Kineret en días alternos.

Forma de administración

Kineret se administra mediante inyección subcutánea.

Kineret se suministra listo para inyectar en una jeringa graduada precargada que permite administrar dosis de entre 20 y 100 mg. Dado que la dosis mínima es de 20 mg, la jeringa no es apta para pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 10 kg. La jeringa precargada no se debe agitar. Para las precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones, ver sección 6.6.

Se recomienda alternar el lugar de la inyección para evitar molestias en el mismo. Los signos y síntomas de las reacciones en el lugar de la inyección pueden aliviarse enfriando la zona, calentando el líquido de inyección a temperatura ambiente, aplicando compresas frías (antes y después de la inyección) y utilizando antihistamínicos y glucocorticoides de uso tópico después de la inyección.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a proteínas derivadas de *E. coli*.

No se debe iniciar el tratamiento con Kineret en pacientes con neutropenia ($RAN < 1,5 \times 10^9/l$) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones alérgicas

De forma poco frecuente se ha informado de reacciones alérgicas que incluyeron reacciones anafilácticas y angioedema. La mayoría de estas reacciones fueron erupciones maculopapulares o urticariales. En caso de que se produjera una reacción alérgica grave, se deberá interrumpir la administración de Kineret e iniciar el tratamiento apropiado.

Acontecimientos hepáticos

En los estudios clínicos se han observado aumentos transitorios de las enzimas hepáticas. Dichos aumentos no se han asociado a signos o síntomas de daño hepatocelular, excepto en un paciente con AIJS que desarrolló una hepatitis grave en relación con una infección por citomegalovirus.

En el seguimiento poscomercialización, se notificaron acontecimientos hepáticos sin afectación de la función hepática. La mayoría de los pacientes habían sido tratados para la enfermedad de Still o tenían factores predisponentes p. ej., antecedentes de transaminasas elevadas. Además, durante el tratamiento con Kineret en pacientes con enfermedad de Still se notificaron casos de hepatitis no infecciosa, que incluían acontecimientos ocasionales de insuficiencia hepática aguda.

Los acontecimientos hepáticos en los pacientes con enfermedad de Still se producen de forma predominante durante el primer mes de tratamiento con Kineret. Se debe considerar la realización sistemática de análisis de las enzimas hepáticas durante el primer mes, especialmente si el paciente tiene factores predisponentes o presenta síntomas que indiquen disfunción hepática.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Kineret en pacientes con $AST/ALT \geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad.

Infecciones graves

La administración de Kineret se ha asociado con una mayor incidencia de infecciones graves (1,8%) comparado con el placebo (0,7%) en pacientes con AR. En un reducido grupo de pacientes con asma, la incidencia de infecciones graves también fue mayor en los pacientes tratados con Kineret (4,5%) comparada con la de los pacientes tratados con placebo (0%). Estas infecciones están principalmente relacionadas con las vías respiratorias.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia del tratamiento con Kineret en pacientes con infecciones crónicas y graves.

No se debe iniciar el tratamiento con Kineret en pacientes con infecciones activas. El tratamiento con Kineret se debe interrumpir si los pacientes con AR desarrollan una infección grave. En los pacientes con CAPS o FMF tratados con Kineret, existe un riesgo de que se produzcan brotes de la enfermedad al interrumpir el tratamiento. Con una monitorización cuidadosa, el tratamiento con Kineret se puede continuar también durante una infección grave. El tratamiento con Kineret para la COVID-19 se puede continuar a pesar de las infecciones (secundarias).

Los médicos deberán actuar con precaución cuando administren Kineret a pacientes con un historial de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones.

Se desconoce la seguridad de Kineret en pacientes con tuberculosis latente. Se han registrado casos de tuberculosis en pacientes tratados con diversos regímenes de antiinflamatorios biológicos. Los pacientes deben someterse a un estudio para detectar tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con Kineret. También deben tenerse en cuenta las directrices médicas disponibles a este respecto.

Otros tratamientos con antirreumáticos se han asociado a una reactivación de la hepatitis B. Por tanto, también se debe realizar un estudio de hepatitis vírica en los pacientes, conforme a las directrices publicadas, antes de iniciar el tratamiento con Kineret.

Insuficiencia renal

Kineret se elimina mediante filtración glomerular y metabolismo tubular subsiguiente. Por tanto, el aclaramiento plasmático de Kineret disminuye al reducirse la función renal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} 60 a 89 ml/minuto). Kineret se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{cr} 30 a 59 ml/minuto). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/minuto) o enfermedad renal terminal, incluida diálisis, se debe considerar la administración de la dosis prescrita de Kineret en días alternos.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo sobre AR, Kineret se ha asociado frecuentemente a neutropenia ($RAN < 1,5 \times 10^9/l$) y se han observado casos de neutropenia en pacientes con la COVID-19, CAPS y con enfermedad de Still. Para más información sobre la neutropenia ver las secciones 4.3 y 4.8.

El tratamiento con Kineret no se debe iniciar en pacientes con neutropenia ($RAN < 1,5 \times 10^9/l$). Se recomienda valorar el recuento de neutrófilos antes de iniciar el tratamiento con Kineret y mientras dure su administración, mensualmente durante los primeros 6 meses de tratamiento y trimestralmente después. En los pacientes que desarrollen una neutropenia ($RAN < 1,5 \times 10^9/l$) se vigilará estrechamente el RAN y se interrumpirá la administración de Kineret. La seguridad y la eficacia de Kineret en pacientes con neutropenia no han sido evaluadas.

Acontecimientos pulmonares

Durante el uso tras la comercialización, se han notificado acontecimientos de enfermedad intersticial pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar e hipertensión pulmonar, principalmente en pacientes pediátricos con enfermedad de Still tratada con inhibidores de IL-6 e IL-1, incluido Kineret. Parece existir una proporción excesiva de pacientes con trisomía 21. En los estudios clínicos patrocinados por la empresa en pacientes con enfermedad de Still no se notificaron tales acontecimientos. En un estudio

observacional de seguridad a largo plazo llevado a cabo en 306 pacientes pediátricos con enfermedad de Still, un paciente experimentó un acontecimiento pulmonar grave, una enfermedad intersticial pulmonar no especificada. No había ningún paciente con proteinosis alveolar pulmonar o hipertensión pulmonar en el estudio. No se ha establecido una relación causal entre Kineret y los acontecimientos pulmonares.

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Rara vez se han notificado reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con Kineret, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS). Los pacientes con DRESS pueden requerir hospitalización, ya que esta afección puede ser mortal. Si hay signos y síntomas de DRESS y no se puede establecer una etiología alternativa, se debe interrumpir el uso de Kineret y considerar un tratamiento diferente.

Inmunosupresión

No se ha estudiado el efecto del tratamiento con Kineret en pacientes con neoplasias malignas preexistentes. Por tanto, no se recomienda el uso de Kineret en estos pacientes.

Neoplasias malignas

Los pacientes con AR pueden tener un mayor riesgo (una media de 2 a 3 veces superior) de desarrollar linfoma. En estudios clínicos, aunque los pacientes tratados con Kineret presentaron una mayor incidencia de linfoma respecto a la tasa esperada en la población general, dicha tasa es coherente con las tasas comunicadas generalmente en pacientes con AR.

En estudios clínicos, la tasa bruta de incidencia de neoplasias malignas fue la misma entre los pacientes tratados con Kineret y los pacientes tratados con placebo, y no fue diferente de la observada en la población general. Además, la incidencia total de neoplasias malignas no se incrementó en 3 años de exposición de pacientes a Kineret.

Vacunas

En un estudio clínico controlado con placebo (n = 126), no se detectaron diferencias en la respuesta de anticuerpos antitetánicos entre los grupos de tratamiento con Kineret o con placebo cuando se administró la vacuna toxoide tetánico/diftérica conjuntamente con Kineret. No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación con otros antígenos inactivados o de las vacunas frente a COVID-19 en pacientes tratados con Kineret.

No se dispone tampoco de datos sobre los efectos de la vacunación con microorganismos vivos, ni sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en los pacientes tratados con Kineret. Por tanto, no se deben administrar vacunas con microorganismos vivos conjuntamente con Kineret.

Población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los estudios clínicos se han estudiado un total de 752 pacientes ≥ 65 años con AR, incluyendo 163 pacientes ≥ 75 años, y 173 pacientes ≥ 65 años con la COVID-19. No se apreciaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. La experiencia en el tratamiento de pacientes de edad avanzada con CAPS, con FMF y con enfermedad de Still es escasa. Debido a la mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se actuará con cautela al tratar pacientes ancianos.

Tratamiento conjunto con Kineret y antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α)

La administración conjunta de Kineret y etanercept se ha relacionado con un incremento del riesgo de sufrir infección grave y neutropenia comparado con etanercept solo en pacientes con AR. Este tratamiento combinado no ha demostrado que incremente el beneficio clínico.

La administración conjunta de Kineret y etanercept u otros antagonistas del TNF- α no está recomendada (ver sección 4.5).

Pacientes con COVID-19

No se ha establecido el efecto del tratamiento con Kineret en pacientes con COVID-19 con suPAR < 6 ng/ml.

El tratamiento con Kineret no se debe iniciar en pacientes que requieran ventilación mecánica no invasiva o invasiva, u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), ya que no se ha establecido la eficacia en estas poblaciones de pacientes.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones de Kineret con otros medicamentos no se han investigado en estudios formales. En los estudios clínicos, no se han observado interacciones entre Kineret y otros medicamentos (incluyendo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)).

Tratamiento conjunto con Kineret y antagonistas del TNF- α

En un estudio clínico con pacientes con AR que estaban recibiendo metotrexato como tratamiento de base, se observó que el grupo de pacientes tratados con Kineret y etanercept presentaron una mayor incidencia de infecciones graves (7%) y neutropenia que el grupo tratado con etanercept solo y mayor que la observada en estudios previos en los que Kineret se administró solo. El tratamiento combinado de Kineret y etanercept no ha demostrado que incremente el beneficio clínico.

No se recomienda el uso conjunto de Kineret y etanercept o cualquier otro antagonista del TNF- α (ver sección 4.4).

Sustratos del citocromo P450

La formación de enzimas del CYP450 se inhibe al aumentar los niveles de citocinas (p. ej., IL-1) durante los procesos inflamatorios crónicos. Por tanto, es de esperar que, en el caso de un antagonista de los receptores de IL-1 como anakinra, la formación de las enzimas del CYP450 se normalice durante el tratamiento. Esto sería clínicamente relevante para los sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., warfarina y fenitoína). Al iniciar o terminar el tratamiento con Kineret en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, puede ser pertinente considerar la monitorización del efecto terapéutico o la concentración de estos productos, y puede ser necesario el ajuste individualizado de la dosis del medicamento.

Para información sobre vacunaciones, ver sección 4.4.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de anakinra en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de anakinra durante el embarazo y en las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si anakinra/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Kineret.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios controlados con placebo en pacientes con AR, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Kineret fueron reacciones en el lugar de la inyección (RLI), que fueron leves o moderadas en la mayoría de los pacientes. Estas reacciones fueron la causa más frecuente de abandono del estudio entre los pacientes con AR tratados con Kineret. La incidencia de reacciones adversas graves en los sujetos tratados con la dosis recomendada de Kineret en los estudios sobre la AR (100 mg/día) fue comparable a la del placebo (7,1% frente a un 6,5% en el grupo placebo). La incidencia de infección grave fue mayor en los pacientes tratados con Kineret, comparados con los pacientes tratados con placebo (1,8% frente a 0,7%). El descenso de neutrófilos se produjo con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con Kineret comparados con placebo.

Los datos sobre reacciones adversas en la COVID-19 se extrajeron de un estudio aleatorizado y controlado con placebo de 405 pacientes con neumonía por la COVID-19 tratados con Kineret (estudio SAVE-MORE). La incidencia de reacciones adversas graves en el grupo de tratamiento con anakinra fue comparable a la del grupo placebo. La neutropenia, la elevación en las pruebas de la función hepática, la erupción y las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Kineret en comparación con el placebo. El perfil de seguridad global de los pacientes con la COVID-19 tratados con Kineret es similar al de los pacientes con AR tratados con Kineret.

Los datos sobre reacciones adversas en pacientes con CAPS se extrajeron de un estudio abierto en el que participaron 43 pacientes con NOMID/CINCA tratados con Kineret durante un máximo de 5 años, con una exposición total a Kineret de 159,8 pacientes-año. Durante el estudio de 5 años de duración, 14 pacientes (32,6%) notificaron 24 acontecimientos graves, de los cuales 11 acontecimientos graves en 4 pacientes (9,3%) se consideraron relacionados con Kineret. Ningún paciente abandonó el tratamiento con Kineret debido a reacciones adversas.

Los datos sobre acontecimientos adversos en pacientes con enfermedad de Still se basan en un estudio controlado con placebo, parcialmente abierto y parcialmente ciego, en el que participaron 15 pacientes con AIJS tratados durante un máximo de 1,5 años y en un estudio doble ciego aleatorizado y controlado con placebo de 12 pacientes adultos y pediátricos con enfermedad de Still (6 Kineret y 6 placebo) tratados durante 12 semanas y seguidos durante 4 semanas adicionales. Además, un estudio observacional de seguridad a largo plazo llevado a cabo en 306 pacientes pediátricos con enfermedad de Still, los informes de acontecimientos adversos tras la comercialización y los estudios publicados constituyen datos de apoyo.

Los datos sobre acontecimientos adversos en pacientes con FMF se basan en los informes de acontecimientos adversos tras la comercialización y los estudios publicados.

No hay indicios ni de estos estudios ni de los informes de reacciones adversas tras la comercialización de que el perfil de seguridad global en los pacientes con CAPS, con FMF o con enfermedad de Still sea diferente del de los pacientes con AR, con la excepción de la observación tras la comercialización de una mayor frecuencia de acontecimientos hepáticos notificados en los pacientes con enfermedad de Still. La tabla de reacciones adversas que figura a continuación es aplicable, por tanto, al tratamiento con Kineret de la AR, los CAPS, la FMF y la enfermedad de Still. Durante el tratamiento a largo plazo de la AR, los CAPS y la enfermedad de Still, el perfil de seguridad permaneció inalterado en el tiempo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se recogen por orden de gravedad decreciente.

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Infecciones graves
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Reacciones alérgicas que incluyen reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria y prurito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Cefalea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Aumento de las enzimas hepáticas Hepatitis no infecciosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Reacción en el lugar de la inyección
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Erupción
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Aumento de los niveles sanguíneos de colesterol

Infecciones graves

La incidencia de infecciones graves en los estudios en AR realizados con la dosis recomendada (100 mg/día) fue del 1,8% entre los pacientes tratados con Kineret y del 0,7% entre los pacientes tratados con placebo. En estudios hasta 3 años, la tasa de infecciones graves se mantuvo estable en el tiempo. Las infecciones observadas consistieron, principalmente, en afecciones bacterianas, como celulitis, neumonía e infecciones óseas y articulares. La mayoría de los pacientes continuó en el estudio con el medicamento después de que se resolviera la infección.

En el estudio clínico de la COVID-19, las infecciones secundarias graves fueron frecuentes, aunque se observaron con menor frecuencia en los pacientes tratados con Kineret en comparación con los tratados con placebo.

En un estudio con 43 pacientes con CAPS y seguimiento de hasta 5 años, la frecuencia de infecciones graves fue de 0,1/año; las más frecuentes fueron neumonía y gastroenteritis. La administración de Kineret se interrumpió temporalmente en un paciente, mientras que los demás continuaron el tratamiento con este medicamento durante las infecciones.

En un estudio con 15 pacientes con AIJS y seguimiento de hasta 1,5 años, un paciente desarrolló una hepatitis grave en relación con una infección por citomegalovirus. En un estudio con 11 pacientes con enfermedad de Still (AIJS y ESIA) aleatorizados a Kineret (6 pacientes) o placebo (5 pacientes) y seguidos durante 16 semanas, no se notificaron infecciones graves. En un estudio observacional de seguridad a largo plazo de Kineret llevado a cabo en 306 pacientes pediátricos con enfermedad de Still con un seguimiento de más de 9 años (la duración media del tratamiento con Kineret fue de 17,0 (desviación estándar 21,1) meses y la mediana de la duración fue de 8,9 meses), se notificaron infecciones graves en 13 pacientes. No hay datos obtenidos de los informes de acontecimientos adversos tras la comercialización y de los estudios publicados que indiquen que los tipos y la gravedad de las infecciones en los pacientes con FMF sean diferentes de los de los pacientes con AR, CAPS o enfermedad de Still.

En estudios clínicos y durante el uso tras la comercialización, raramente se han observado casos de infecciones oportunistas que incluyen hongos, micobacterias, bacterias y virus. Las infecciones aparecieron en todos los sistemas corporales y en pacientes que recibieron Kineret solo o en combinación con agentes inmunosupresores.

Neutropenia

En los estudios en AR controlados con placebo realizados con Kineret, el tratamiento se asoció con pequeñas reducciones en la media del recuento total de leucocitos y en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN). Se notificó neutropenia (RAN $< 1,5 \times 10^9/l$) en el 2,4% de los pacientes tratados con Kineret comparados con el 0,4% de los tratados con placebo. Ninguno de estos pacientes sufrió infecciones graves asociadas con neutropenia.

En el estudio clínico de la COVID-19, se notificaron casos de neutropenia en el 3,0% de los pacientes tratados con Kineret y en el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo. Todos los acontecimientos adversos de neutropenia fueron de gravedad leve o moderada.

En un estudio con 43 pacientes con CAPS y seguimiento de hasta 5 años, se notificó neutropenia en 2 pacientes. Ambos episodios se resolvieron con el tiempo mientras se continuaba el tratamiento con Kineret.

En un estudio con 15 pacientes con AIJS y seguimiento de hasta 1,5 años, se notificó un acontecimiento de neutropenia transitoria. En un estudio con 11 pacientes con enfermedad de Still (AIJS y ESIA) aleatorizados a Kineret (6 pacientes) o placebo (5 pacientes) y seguidos durante 16 semanas, no se notificó neutropenia. En un estudio observacional de seguridad a largo plazo llevado a cabo en 306 pacientes pediátricos con enfermedad de Still seguidos durante más de 9 años (la duración media del tratamiento con Kineret fue de 17,0 (desviación estándar 21,1) meses y la mediana de la duración fue de 8,9 meses), se notificaron 5 acontecimientos de neutropenia, incluido 1 caso de neutropenia febril,

Trombocitopenia

En los estudios clínicos de pacientes con AR, se notificó trombocitopenia en el 1,9% de los pacientes tratados, comparado con el 0,3% de los pacientes en el grupo de placebo. Las trombocitopenias fueron leves, es decir, con recuentos de plaquetas $> 75 \times 10^9/l$. También se ha observado trombocitopenia leve en pacientes con CAPS.

Se ha notificado trombocitopenia en el seguimiento poscomercialización de Kineret, incluyendo informes esporádicos de casos de trombocitopenia grave (es decir, con recuentos de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$).

Reacciones alérgicas

De forma poco frecuente se han notificado reacciones alérgicas con Kineret, que incluyen reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria, erupción y prurito. La mayoría de estas reacciones fueron erupciones maculopapulares o urticariales.

En un estudio con 43 pacientes con CAPS y seguimiento de hasta 5 años, no se produjeron acontecimientos alérgicos graves y ninguno requirió la interrupción del tratamiento con Kineret.

En un estudio con 15 pacientes con AIJS y seguimiento de hasta 1,5 años, ningún acontecimiento alérgico fue grave ni ninguno requirió la interrupción de Kineret. En un estudio con 11 pacientes con enfermedad de Still (AIJS y ESIA) aleatorizados a Kineret (6 pacientes) o placebo (5 pacientes) y seguidos durante 16 semanas, no se notificaron reacciones alérgicas.

En un estudio con 12 pacientes con FMF tratados durante 4 meses con Kineret en un estudio controlado y aleatorizado publicado, ningún acontecimiento alérgico se notificó como grave ni ninguno requirió la interrupción de Kineret.

En el estudio clínico de la COVID-19, ninguna reacción alérgica se consideró relacionada con Kineret.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos en AR, alrededor de un 3% de pacientes adultos dieron un resultado positivo, al menos en una ocasión, en el test de detección de anticuerpos neutralizantes anti-anakinra. La aparición de anticuerpos fue generalmente transitoria y no se asoció con reacciones adversas clínicas o con una disminución de la eficacia. Adicionalmente en un estudio clínico, el 6% de 86 pacientes pediátricos con AIJ, entre los que no se encontraba ninguno de los 15 pacientes con subtipo AIJS, dieron un resultado positivo, al menos en una ocasión, en el test de detección de anticuerpos neutralizantes anti-anakinra. En un estudio clínico con 6 pacientes asignados aleatoriamente a anakinra durante 12 semanas para tratar la enfermedad de Still (AIJS y ESIA), todos los pacientes desarrollaron anticuerpos contra el fármaco, pero ninguno de ellos dio un resultado positivo en el test de detección de anticuerpos neutralizantes anti-anakinra.

La mayoría de los pacientes con CAPS del estudio 03-AR-0298 desarrollaron anticuerpos anti-anakinra. Esto no se asoció con ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética, la eficacia o la seguridad.

Acontecimientos hepáticos

En los estudios clínicos se han observado aumentos transitorios de las enzimas hepáticas. Dichos aumentos no se han asociado a signos o síntomas de daño hepatocelular, excepto en un paciente con AIJS que desarrolló una hepatitis grave en relación con una infección por citomegalovirus.

En el seguimiento post-comercialización, se han notificado casos aislados de hepatitis no infecciosa. Estos acontecimientos hepáticos observados tras la comercialización se han notificado sobre todo en pacientes tratados por enfermedad de Still y en pacientes con factores predisponentes, p. ej., pacientes con antecedentes de transaminasas elevadas antes de iniciar el tratamiento con Kineret.

Reacciones en el lugar de la inyección

Las RLI suelen aparecer en las 2 primeras semanas del tratamiento y desaparecen a las 4-6 semanas. El desarrollo de RLI en pacientes que no la habían experimentado previamente fue infrecuente después del primer mes de tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas asociadas con la administración de Kineret fueron las RLI. La mayoría de ellas (95%) se notificaron como leves o moderadas. Se caracterizaron típicamente por 1 o más de los siguientes signos o síntomas: eritema, equimosis, inflamación y dolor. Con la dosis de 100 mg/día, el 71% de los pacientes con AR desarrolló una RLI, comparado con el 28% entre los pacientes tratados con placebo.

En un estudio con 43 pacientes con CAPS y seguimiento de hasta 5 años, ningún paciente tuvo que interrumpir el tratamiento con Kineret, temporal o permanentemente, debido a RLI.

En un estudio con 15 pacientes con AIJS y seguimiento de hasta 1,5 años, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más comunes y notificadas de forma sistemática asociadas con la administración de Kineret fueron las RLI. Uno de los 15 pacientes interrumpió debido a RLI. En un estudio controlado con placebo con 11 pacientes con enfermedad de Still (AIJS y ESIA) aleatorizados a Kineret (6 pacientes) o placebo (5 pacientes) durante 12 semanas, se produjeron RLI en ambos grupos de tratamiento, de los cuales todas fueron de gravedad leve. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a las RLI. En un estudio observacional de seguridad a largo plazo llevado a cabo en 306 pacientes pediátricos con enfermedad de Still, seguidos durante más de 9 años (la duración media del tratamiento con Kineret fue de 17,0 (desviación estándar 21,1) meses y la mediana de la duración fue de 8,9 meses), las RLI de intensidad moderada o grave tuvieron una tasa de incidencia de 1,6 por cada 100 pacientes-año.

En los pacientes con FMF, los tipos de RLI y sus frecuencias son similares a los observados en la AR y la AIJS. Se han producido interrupciones del tratamiento debidas a RLI también en pacientes con FMF.

En los pacientes con la COVID-19 tratados con Kineret, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección con una frecuencia baja.

Aumento de los niveles sanguíneos de colesterol

En los estudios clínicos sobre la AR, en 775 pacientes tratados con dosis diarias de Kineret de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg o 2 mg/kg, se detectó un aumento del 2,4% al 5,3% en los niveles de colesterol total 2 semanas después del inicio del tratamiento con Kineret, sin que se observara una relación dosis-respuesta. El patrón era similar a las 24 semanas de tratamiento con Kineret. El tratamiento con placebo (n = 213) produjo una disminución en los niveles de colesterol total de alrededor del 2,2% en la semana 2 y del 2,3% en la semana 24. No se dispone de datos sobre el LDL o el HDL.

Población pediátrica

Kineret se ha estudiado durante 5 años en 36 pacientes con CAPS, 21 pacientes con AIJS y 71 pacientes con otras formas de AIJ, de edades comprendidas entre 8 meses y < 18 años. Con la excepción de las infecciones y sus síntomas relacionados, que se notificaron con más frecuencia en niños menores de 2 años, el perfil de seguridad fue similar en todos los grupos de edad pediátrica. Además, 306 pacientes pediátricos con enfermedad de Still fueron seguidos durante más de 9 años en un estudio observacional de seguridad a largo plazo. El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta, sin que se observaran nuevas reacciones adversas clínicamente relevantes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos no se observó toxicidad limitante de la dosis.

En los estudios de sepsis, 1.015 pacientes recibieron Kineret a dosis de hasta 2 mg/kg/hora IV (es decir, aprox. 35 veces la dosis recomendada en AR) durante un periodo de tratamiento de 72 horas. El perfil de acontecimientos adversos en estos estudios no muestra ninguna diferencia significativa con respecto a lo observado en los estudios de artritis reumatoide.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC03

Mecanismo de acción

Anakinra neutraliza la actividad biológica de la interleucina-1 α (IL-1 α) e interleucina-1 β (IL-1 β) inhibiendo competitivamente su unión al receptor de tipo I de la interleucina-1 (IL-1RI). La interleucina-1 (IL-1) es una citocina proinflamatoria clave, que interviene en muchas respuestas celulares entre ellas aquellas importantes en la inflamación sinovial.

Efectos farmacodinámicos

La IL-1 se encuentra en el plasma y el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, y se ha indicado una correlación entre las concentraciones de IL-1 en plasma y la actividad de la enfermedad. Anakinra inhibe las respuestas producidas por la IL-1 *in vitro*, incluyendo la inducción de óxido nítrico y prostaglandina E₂ y/o la producción de colagenasa por las células sinoviales, fibroblastos y los condrocitos.

En los pacientes con la COVID-19, la progresión de infección de vías respiratorias bajas (IVRB) a insuficiencia respiratoria grave (IRG) depende de la liberación temprana de IL-1 α por parte de las células epiteliales pulmonares infectadas por el virus, la cual a su vez estimula la producción de más citocinas, incluida la IL-1 β , por parte de los macrófagos alveolares.

Se han identificado mutaciones espontáneas del gen CIAS1/NLRP3 en la mayoría de los pacientes con CAPS. El gen CIAS1/NLRP3 codifica criopirina, un componente del inflamasoma. Cuando el inflamasoma se activa, se produce la maduración proteolítica y secreción de IL-1 β , que tiene un amplio abanico de efectos, entre ellos la inflamación sistémica. Los pacientes con CAPS que no reciben tratamiento se caracterizan por un aumento de CRP, SAA e IL-6 con respecto a los niveles séricos normales. La administración de Kineret disminuye los reactantes de fase aguda, y se ha observado un descenso del nivel de expresión de IL-6. La disminución de los niveles de proteínas de fase aguda se observó ya en las primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes con FMF, la mutación del gen MEFV, que codifica la pirina, da lugar a una disfunción y una producción excesiva de interleucina-1 β (IL-1 β) en el inflamasoma en la FMF. La FMF no tratada se caracteriza por un aumento de CRP y SAA. La administración de Kineret disminuye los reactantes de fase aguda (p. ej., CRP y SAA).

La enfermedad de Still se caracteriza, además de por diversos grados de artritis, por manifestaciones inflamatorias sistémicas como picos de fiebre, erupción cutánea, hepatoesplenomegalia, serositis y aumento de los reactantes de fase aguda como consecuencia de la actividad de la IL-1. Sistémicamente, se sabe que la IL-1 causa la respuesta febril hipotalámica y promueve la hiperalgesia. El papel de la IL-1 en la patogenia de la enfermedad de Still se ha demostrado mediante estudios *ex vivo* y de expresión genética.

Eficacia clínica y seguridad en AR

Se ha demostrado la seguridad y eficacia de anakinra en combinación con metotrexato en 1.790 pacientes de edad \geq 18 años con AR y distintos grados de severidad de la enfermedad.

La respuesta clínica a anakinra generalmente se observó a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, manteniéndose con la administración continuada de anakinra. La máxima respuesta clínica generalmente se observó a las 12 semanas de iniciar el tratamiento.

El tratamiento combinado con anakinra y metotrexato muestra una reducción estadística y clínicamente significativa en la gravedad de los signos y síntomas de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a la administración de metotrexato solo (38% frente a 22% de respuestas, usando como criterio de medida el ACR₂₀). Se han observado mejorías significativas en el dolor, en el recuento de articulaciones dolorosas, en la funcionalidad física (puntuación HAQ), en los reactantes de fase aguda y en las valoraciones globales del paciente y del médico.

Se han realizado exploraciones mediante rayos X en un estudio clínico con anakinra. No se ha demostrado un efecto perjudicial sobre el cartílago articular.

Eficacia clínica y seguridad en la COVID-19

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Kineret en pacientes con neumonía por la COVID-19 de edad \geq 18 años con riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria grave en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La población de pacientes inscrita en el estudio SAVE-MORE fue hospitalizada con neumonía por la COVID-19 confirmada (IVRB confirmada radiológicamente mediante radiografía de tórax o TC) y se consideró que tenía riesgo de desarrollar IRG, constatado por una elevación de suPAR (\geq 6 ng/ml). Los pacientes tenían una concentración de suPAR \geq 6 ng/ml medida con el kit suPARnostic Quick Triage. Estos pacientes aún no habían evolucionado a una IRG (es decir, los criterios de exclusión fueron: relación pO₂/FiO₂ inferior a 150 mmHg o la necesidad de ventilación mecánica, VNI o ECMO). La mayoría de los pacientes recibieron oxígeno suplementario de bajo o alto flujo en el momento de la selección (81,6%). El estudio incluyó a 606 pacientes y el análisis de la eficacia se realizó en la población con intención de tratar (ITT), formada por 594 pacientes, de los cuales 189 fueron asignados aleatoriamente al grupo de placebo+tratamiento

habitual y 405 al grupo de anakinra+tratamiento habitual. La mayoría de los pacientes (91,4%) tenía neumonía grave por la COVID-19 y el 8,6% de los pacientes tenía neumonía moderada por la COVID-19 al inicio del tratamiento. El 85,9 % de los pacientes recibió dexametasona. La duración media (DE) del tratamiento con Kineret fue de 8,4 (2,1) días. La variable primaria del estudio fue la Escala ordinal de Progresión Clínica comparativa de la OMS de 11 puntos (EPC) entre los dos grupos de tratamiento en el día 28. La escala ordinal de 11 puntos de la OMS proporciona una medida de la gravedad de la enfermedad en un rango de 0 (no infectado); 1-3 (enfermedad leve), 4-5 (hospitalizado - enfermedad moderada), 6-9 (hospitalizado - enfermedad grave con grados crecientes de VNI, VM y ECMO) a 10 (fallecimiento). De los pacientes asignados al azar en el estudio SAVE-MORE, el 8,6% tenía una puntuación EPC-OMS inicial de 4; el 84,7% tenía una EPC-OMS inicial de 5 y el 6,7% tenía una EPC-OMS inicial de 6.

En los pacientes tratados con Kineret durante un máximo de 10 días se demostró una mejoría significativa de su estado clínico según la EPC-OMS en el día 28 en comparación con el placebo (OR: 0,36 [IC del 95%: 0,26 a 0,50] $p < 0,001$). La mejoría del estado clínico de los pacientes se observó en el día 14. El beneficio del tratamiento con Kineret se vio respaldado por el aumento del número de pacientes totalmente recuperados y la reducción del número de pacientes que evolucionaron a una insuficiencia respiratoria grave o a la muerte en comparación con el placebo. No se observaron nuevas señales o problemas de seguridad derivados del uso de Kineret para el tratamiento de la COVID-19.

Eficacia clínica y seguridad en CAPS

Se ha demostrado la seguridad y eficacia de Kineret en pacientes con CAPS y distintos grados de severidad de la enfermedad. En un estudio clínico en el que participaron 43 pacientes adultos y pediátricos (36 pacientes tenían entre 8 meses y < 18 años de edad) con CAPS graves (NOMID/CINCA y MWS), se observó una respuesta clínica a anakinra en los primeros 10 días desde el inicio del tratamiento en todos los pacientes, y se mantuvo durante un periodo de hasta 5 años de administración continuada de Kineret.

El tratamiento con Kineret disminuye significativamente las manifestaciones de los CAPS, incluyendo una reducción de síntomas frecuentes como fiebre, erupción, dolor articular, cefalea, cansancio y enrojecimiento ocular. Se observa una disminución rápida y sostenida de los niveles de biomarcadores inflamatorios: amiloide A sérico (SAA), proteína C reactiva (CRP) y velocidad de sedimentación globular (VSG), y una normalización de los cambios hematológicos inflamatorios. En las formas graves de los CAPS, el tratamiento a largo plazo mejora las manifestaciones inflamatorias sistémicas en órganos como los ojos, el oído interno y el SNC. La audición y la agudeza visual dejan de deteriorarse durante el tratamiento con anakinra.

El análisis de los AA surgidos durante el tratamiento, clasificados por la presencia de la mutación CIAS1, demostró que no existían diferencias importantes entre los grupos con CIAS1 y sin CIAS1 en cuanto a las tasas globales de AA comunicados: 7,4 y 9,2, respectivamente. Se obtuvieron tasas similares para ambos grupos a nivel de órgano o sistema, excepto para los trastornos oculares, con 55 AA (tasa 0,5), de los cuales 35 fueron hiperemia ocular (que también puede ser un síntoma de los CAPS) en el grupo con CIAS1, y 4 AA en el grupo sin CIAS1 (tasa 0,1).

Eficacia clínica y seguridad en la FMF

Se ha demostrado la seguridad y eficacia de Kineret en el tratamiento de los pacientes con FMF resistente a colchicina en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo publicado, con un periodo de tratamiento de 4 meses. Las variables primarias de la eficacia fueron el número de crisis por mes y el número de pacientes con una media de menos de 1 crisis por mes. Se inscribió a 25 pacientes con FMF resistente a colchicina; 12 se aleatorizaron a recibir Kineret y 13 a recibir placebo. El número medio de crisis por paciente por mes fue significativamente menor en los que recibieron Kineret (1,7), en comparación con el placebo (3,5). El número de pacientes con menos de 1 crisis por mes fue significativamente mayor en el grupo tratado con Kineret: 6 pacientes, frente a ninguno en el grupo tratado con placebo.

Datos adicionales publicados en pacientes con FMF, intolerantes a la colchicina o con FMF resistente a colchicina, demuestran que el efecto clínico de Kineret es evidente tanto con respecto a los síntomas clínicos de las crisis como en cuanto a la reducción de los niveles de los marcadores inflamatorios, como CRP y SAA. En los estudios publicados, el perfil de seguridad de anakinra en los pacientes con FMF fue similar, en general, al observado en otras indicaciones.

Eficacia clínica y seguridad en enfermedad de Still

La eficacia y la seguridad de Kineret para el tratamiento de la enfermedad de Still (AIJS y ESIA) se evaluaron en un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 11 pacientes (de 1 a 51 años) tratados durante 12 semanas, de los cuales 6 recibieron Kineret. Kineret fue eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Still, demostrado por la superioridad respecto al placebo en la variable primaria, la respuesta en el ACR30 con ausencia de fiebre en la semana 2 (valor de $p = 0,0022$). La eficacia demostrada de Kineret en las respuestas en el ACR30, ACR50, ACR70 y ACR90 en la semana 2 se mantuvo durante las 12 semanas de tratamiento. En el estudio no se observaron datos inesperados de seguridad, y los resultados fueron acordes con el perfil de seguridad conocido de Kineret.

Se ha demostrado la seguridad y eficacia en un estudio controlado y aleatorizado publicado en 24 pacientes con AIJS tratados con Kineret durante un máximo de 1 año. Tras una fase ciega de 1 mes, 8 de 12 pacientes del grupo tratado con Kineret se identificaron como pacientes con respuesta en el ACRpedi30 modificado, frente a 1 de 12 en el grupo tratado con placebo. En el mismo punto temporal, 7 de 12 del grupo tratado con Kineret se clasificaron como pacientes con respuesta en el ACRpedi50 y 5 de 12 en el ACRpedi70, frente a ninguno en el grupo tratado con placebo. 16 pacientes completaron la fase abierta subsiguiente y de 7 pacientes con respuesta en el mes 12, 6 habían suspendido el tratamiento con glucocorticoides y 5 de ellos tenían enfermedad inactiva.

En un estudio observacional de cohortes, prospectivo y no controlado, publicado, en 20 pacientes con AIJS de reciente aparición, Kineret se utilizó como tratamiento inicial tras el fracaso de la respuesta a AINE, pero antes del uso de FARME, glucocorticoides sistémicos u otros agentes biológicos. El tratamiento con Kineret dio lugar a la normalización de la temperatura corporal en 18 de 20 pacientes. En el seguimiento al cabo de 1 año, 18 de 20 pacientes mostraron al menos una respuesta en el ACRpedi 70 adaptado y 17 de 20 pacientes lograron una respuesta en el ACRpedi 90 adaptado, así como enfermedad inactiva.

Un estudio observacional de seguridad realizado en 306 pacientes pediátricos con enfermedad de Still confirmó el perfil de seguridad a largo plazo de Kineret, sin encontrar nuevos datos de seguridad. Aproximadamente la mitad de los pacientes (46,1%) fueron tratados con Kineret de forma continua durante al menos 1 año, y el 28,1% durante al menos 2 años. El patrón y la frecuencia de los AA, incluidos los AAG, estuvieron en consonancia con el perfil de seguridad conocido de Kineret. En general, la tasa de AA fue más alta durante los primeros 6 meses de tratamiento y considerablemente menor durante los periodos posteriores. No se produjo ninguna muerte durante el tratamiento con Kineret. Pocos pacientes abandonaron el tratamiento debido a AA. El principal motivo de interrupción de Kineret fue la falta de eficacia, pero el segundo motivo más frecuente fue la remisión de la enfermedad. El tratamiento a largo plazo con Kineret en pacientes con AIJS fue bien tolerado, sin que se produjera un aumento general de la tasa de incidencia de AA, incluido el síndrome de activación macrofágica (SAM), con el tiempo.

Se ha notificado la seguridad y eficacia de Kineret frente a FARME en un estudio multicéntrico abierto y aleatorizado de 24 semanas de duración publicado en 22 pacientes con ESIA resistente al tratamiento y dependiente de glucocorticoides. En la semana 24, 6 de 12 pacientes tratados con Kineret se encontraban en remisión, frente a 2 de 10 pacientes tratados con FARME. Durante una fase de extensión abierta, era posible el cambio o el tratamiento adicional con el fármaco comparativo si no se había producido una mejoría en un plazo de 24 semanas. 17 pacientes completaron la fase de extensión abierta (semana 52), de los que 7 de 14 pacientes tratados con Kineret y 2 de 3 pacientes tratados con FARME se encontraban en remisión en dicho punto temporal.

Datos adicionales publicados sobre la enfermedad de Still indican que Kineret induce una rápida resolución de las manifestaciones sistémicas como la fiebre, la erupción y la elevación de los reactantes de fase aguda. En muchos casos se pueden reducir las dosis de glucocorticoides tras el inicio del tratamiento con Kineret.

Población pediátrica

En general, los perfiles de eficacia y seguridad de Kineret son comparables entre la población adulta y pediátrica de pacientes con CAPS o con enfermedad de Still.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Kineret en uno o más grupos de la población pediátrica en CAPS y AR (AIJ) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Seguridad en pacientes pediátricos con AR (AIJ)

Se evaluó Kineret en un único estudio aleatorizado, ciego, multicéntrico, en el que participaron 86 pacientes con AIJ (edades 2-17 años) que recibieron una dosis diaria subcutánea de 1 mg/kg, hasta una dosis máxima de 100 mg. Los 50 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica tras un periodo abierto de 12 semanas, fueron designados de forma aleatoria a recibir Kineret (25 pacientes) o placebo (25 pacientes), administrado diariamente durante otras 16 semanas adicionales. Un subgrupo de estos pacientes continuó el tratamiento abierto con Kineret durante un máximo de 1 año en un estudio de extensión complementario. En estos estudios se observó un perfil de acontecimientos adversos similar al observado en los pacientes adultos con AR. Los datos de este estudio son insuficientes para demostrar la eficacia, por lo que, no se recomienda el uso de Kineret en pacientes pediátricos con AIJ.

Inmunogenicidad

Ver sección 4.8.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad absoluta de anakinra en sujetos sanos (n = 11) después de inyectar 70 mg en bolo subcutáneo es del 95%. El proceso de absorción es el factor limitante de la velocidad de desaparición de anakinra del plasma después de la inyección subcutánea. En sujetos con AR, las concentraciones plasmáticas máximas de anakinra se produjeron entre las 3 y 7 horas después de la administración subcutánea del medicamento a dosis clínicamente relevantes (1 a 2 mg/kg; n = 18). La concentración plasmática disminuyó sin una fase de distribución discernible y la semivida terminal osciló entre 4 y 6 horas. En los pacientes con AR no se apreció una acumulación inesperada de anakinra después de la administración de dosis diarias subcutáneas durante un periodo de hasta 24 semanas. Las medias (DE) estimadas de aclaramiento (CL/F) y volumen de distribución (Vd/F) para los análisis de datos de población de dos estudios farmacocinéticos (FC) en 35 pacientes con AR fueron de 105 (27) ml/min y 18,5 (11) l, respectivamente. Los datos procedentes de animales y de humanos demostraron que el riñón es el principal órgano responsable de la eliminación de anakinra. El aclaramiento de anakinra en pacientes con AR aumentó con el incremento del aclaramiento de creatinina.

Se estudió la influencia de las covariables demográficas sobre la farmacocinética de anakinra utilizando un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 341 pacientes tratados con una inyección diaria subcutánea de anakinra en dosis de 30, 75 y 150 mg en un periodo de hasta 24 semanas. El aclaramiento estimado de anakinra aumentó al aumentar el aclaramiento de creatinina y el peso corporal. El análisis farmacocinético de la población demostró que el aclaramiento plasmático medio después de la administración en bolo subcutáneo fue aproximadamente un 14% mayor en los varones que en las mujeres y aproximadamente un 10% mayor en sujetos < 65 años que en ≥ 65 años. Sin embargo, después de ajustar según el aclaramiento de creatinina y el peso corporal, el sexo y la edad no fueron factores influyentes significativos en el aclaramiento plasmático medio. No se requieren ajustes de la dosis en función de la edad o el sexo del paciente.

En general, la farmacocinética en los pacientes con CAPS es similar a la de los pacientes con AR. En los pacientes con CAPS, se ha detectado una linealidad aproximada de la dosis con una ligera tendencia a un aumento mayor que el proporcional. Faltan datos farmacocinéticos en niños < 4 años, pero se dispone de experiencia clínica a partir de los 8 meses de edad y, cuando se comienza a la dosis diaria recomendada de 1-2 mg/kg, no se han identificado problemas de seguridad. Faltan datos farmacocinéticos en pacientes de más edad con CAPS. Se ha demostrado su distribución en el líquido cefalorraquídeo.

La mediana de concentración de anakinra dosis-normalizada en el estado estacionario en pacientes con AIJS (de 3 a 17 años de edad) a lo largo de 28 semanas fue comparable a la observada en pacientes con AR.

Insuficiencia hepática

Se ha realizado un estudio en el que participaron 12 pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh B) a los que se administró una dosis única intravenosa de 1 mg/kg. Los parámetros farmacocinéticos no fueron muy distintos de los hallados en voluntarios sanos, a excepción de una disminución del 30% en el aclaramiento, en comparación con los datos de un estudio en voluntarios sanos. Se observó una disminución correspondiente del aclaramiento de creatinina en la población con insuficiencia hepática. Por consiguiente, la disminución del aclaramiento es más probable que pueda explicarse por una reducción de la función renal en esta población. Estos datos avalan que no se requiera ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase B. Ver sección 4.2.

Insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático medio de Kineret en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min) se redujo en un 16% y un 50%, respectivamente. Con insuficiencia renal grave y enfermedad renal avanzada (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), el aclaramiento plasmático medio se redujo en un 70% y un 75%, respectivamente. Menos del 2,5% de la dosis de Kineret administrada se eliminó por hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria. Estos datos avalan que no se requiera ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{cr} 50 a 80 ml/minuto). Ver sección 4.2.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Anakinra no produjo ningún efecto observable sobre la fertilidad, desarrollo inicial, desarrollo embrio-fetal o desarrollo peri o posnatal en la rata a dosis de hasta 100 veces la dosis en humanos (2 mg/kg/día). Tampoco se han observado efectos en el desarrollo embrio-fetal en el conejo a dosis 100 veces la humana.

En una serie estándar de pruebas diseñada para identificar riesgos sobre el ADN, anakinra no indujo la aparición de mutaciones genéticas en bacterias o células de mamífero. Anakinra tampoco aumentó la incidencia de anomalías cromosómicas o micronúcleos en las células de la médula ósea del ratón. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de anakinra. Los datos obtenidos en ratones que sobreexpresan el IL-1ra y en ratones mutantes carentes de IL-1ra no indicaron un mayor riesgo de desarrollo tumoral.

Un estudio formal sobre las interacciones toxicológicas y toxicocinéticas en ratas no reveló ninguna prueba de que Kineret altere el perfil toxicológico o farmacocinético del metotrexato.

Ratas jóvenes tratadas con dosis hasta 100 veces la dosis en humanos desde el día 7 posparto hasta la adolescencia no mostraron signos de efectos adversos del tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro
Cloruro sódico
Edetato disódico dihidratado
Polisorbato 80
Hidróxido sódico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para el uso ambulatorio, Kineret se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un máximo de 72 horas. Una vez sacado de la nevera, Kineret se debe utilizar en las siguientes 72 horas o desechar. Una vez conservado a temperatura ambiente, Kineret no se debe volver a guardar en la nevera.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,67 ml de solución inyectable en jeringa graduada precargada (vidrio tipo I) con tapón de émbolo (caucho bromobutilo) y una aguja de calibre 29. La jeringa precargada tiene una funda externa para la aguja, de plástico rígido, unida a una cubierta interna.

Envases de 1, 7 o 28 (envase múltiple con 4 paquetes de 7 jeringas precargadas) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Kineret es una solución estéril. Para un solo uso.

No agitar. Dejar que la jeringa alcance la temperatura ambiente antes de inyectar.

Antes de la administración se debe comprobar visualmente si la solución contiene partículas o ha cambiado de color. Solamente se deben inyectar las soluciones que sean transparentes, entre incoloras y blanquecinas y que pueden contener partículas amorfas, relacionadas con el producto, de aspecto entre translúcido y blanco.

La presencia de estas partículas no afecta a la calidad del producto.

La jeringa precargada es de un solo uso. Deseche cualquier resto del medicamento no utilizado. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/203/005 envase de 1 jeringa precargada
EU/1/02/203/006 envase de 7 jeringas precargadas
EU/1/02/203/007 envase de 28 jeringas precargadas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 8/marzo/2002
Fecha de la última renovación: 20/marzo/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Viena
Austria

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Suecia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de la nueva indicación en la enfermedad de Still para Kineret en cada Estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

Los principales objetivos del programa son proporcionar información sobre el método de administración y concienciar sobre el posible riesgo de infecciones graves.

El TAC se asegurará de que en cada uno de los Estados miembros en los que se comercializa Kineret, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se prevé que vayan a prescribir o usar Kineret tengan acceso a/dispongan del siguiente paquete informativo:

- Material informativo para el médico
- Paquete de información para el paciente y el cuidador

El material informativo para el médico debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- La Guía para los profesionales sanitarios

La Guía para los profesionales sanitarios deberá contener los siguientes elementos clave:

- La importancia de explicar el uso de la jeringa y la correcta técnica de inyección para pacientes y/o cuidadores
- Que no se recomienda iniciar el tratamiento con Kineret en los pacientes con una infección en curso
- La importancia de facilitar a los pacientes y/o cuidadores el material educativo

El paquete de información para el paciente y el cuidador debe contener:

- El prospecto
- La guía para el paciente y el cuidador
- La tarjeta de recuerdo para el paciente

La guía para el paciente y el cuidador deberá contener los siguientes elementos clave:

- Instrucciones de uso de la jeringa
- Instrucciones sobre los procedimientos correctos de inyección y la eliminación de las jeringas usadas
- Cómo tratar las reacciones en el lugar de la inyección

La tarjeta de recuerdo para el paciente deberá contener los siguientes mensajes clave:

- La identificación del paciente
- Los datos de contacto de su médico
- La dosis prescrita de Kineret
- Una descripción de los signos de infecciones graves

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA (CONTIENE BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kineret 100 mg/0,67 ml solución inyectable en jeringa precargada
anakinra

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa graduada precargada de 0,67 ml contiene 100 mg de anakinra.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico anhidro, cloruro sódico, edetato disódico dihidratado, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa GRADUADA precargada

7 jeringas GRADUADAS precargadas

Envase múltiple: 28 (4 x 7) jeringas GRADUADAS precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Un solo uso.

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/203/005 – envase unitario
EU/1/02/203/006 – envase de 7 unidades
EU/1/02/203/007 – envase de 28 unidades

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA CON 7 JERINGAS PRECARGADAS COMO ENVASE INTERMEDIO (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kineret 100 mg/0,67 ml solución inyectable en jeringa precargada
anakinra

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa graduada precargada de 0,67 ml contiene 100 mg de anakinra.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico anhidro, cloruro sódico, edetato disódico dihidratado, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.
7 jeringas GRADUADAS precargadas
La caja que contiene 7 jeringas precargadas forma parte de un envase múltiple con 28 jeringas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Un solo uso.
Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/203/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGAS PRECARGADAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kineret 100 mg/0,67 ml inyectable
anakinra

SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,67 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Kineret 100 mg/0,67 ml solución inyectable en jeringa precargada anakinra

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kineret y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Kineret
3. Cómo usar Kineret
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kineret
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kineret y para qué se utiliza

Kineret contiene el principio activo anakinra. Es un tipo de citocina (un agente inmunosupresor) que se usa para tratar:

- Artritis reumatoide (AR)
- La COVID-19 en pacientes que tienen neumonía, necesitan oxígeno suplementario y tienen riesgo de insuficiencia pulmonar
- Síndromes febriles periódicos:
 - Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)
 - o Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)/síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico (CINCA)
 - o Síndrome de Muckle-Wells (MWS)
 - o Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS)
 - Fiebre mediterránea familiar (FMF)
- La enfermedad de Still, incluida la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) y la enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA)

Las citocinas son proteínas producidas por nuestro cuerpo que coordinan la comunicación entre las células y ayudan a controlar la actividad celular. En la AR, los CAPS, la FMF, la enfermedad de Still y la neumonía por la COVID-19, el cuerpo produce una cantidad excesiva de una citocina llamada interleucina-1. Esto da lugar a efectos nocivos que provocan inflamación y causan los síntomas de la enfermedad. Normalmente, el organismo produce una proteína que bloquea los efectos nocivos de la interleucina-1. El principio activo de Kineret es anakinra, que actúa de forma similar a la proteína natural que bloquea la interleucina-1. Anakinra se obtiene por tecnología del ADN recombinante utilizando el microorganismo *E. coli*.

En AR, Kineret se usa para tratar los signos y síntomas de la enfermedad en adultos (a partir de los 18 años de edad) en combinación con otro medicamento llamado metotrexato. Kineret está destinado a pacientes cuya respuesta a la administración de metotrexato por sí sola no es suficiente para controlar la artritis reumatoide.

En la COVID-19, Kineret se usa para tratar la hiperinflamación (más fuerte que la inflamación habitual) asociada a la enfermedad en adultos (a partir de los 18 años de edad) que tienen neumonía, necesitan oxígeno suplementario para ayudarles a respirar (flujo bajo o alto de oxígeno) y tienen riesgo de insuficiencia pulmonar.

En los CAPS, Kineret se usa para tratar los signos y síntomas de la inflamación asociada a esta enfermedad, como erupción, dolor en las articulaciones, fiebre, dolor de cabeza y cansancio, tanto en adultos como en niños (a partir de los 8 meses de edad).

En la FMF, Kineret se usa para tratar los signos y síntomas de la inflamación asociada a esta enfermedad, como fiebre recurrente, cansancio, dolor abdominal, dolor en los músculos o las articulaciones y erupción. Kineret se puede utilizar junto con colchicina, cuando corresponda.

En la enfermedad de Still, Kineret se usa para tratar los signos y síntomas de la inflamación asociada a esta enfermedad, como erupción, dolor en las articulaciones y fiebre.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Kineret

No use Kineret

- si es alérgico a anakinra o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a otros productos producidos por tecnología ADN recombinante que empleen el microorganismo *E. coli*
- si padece neutropenia (nivel bajo en el recuento de los glóbulos blancos) determinada tras un análisis de sangre.

Contacte con su médico inmediatamente

- si le aparece un sarpullido por todo el cuerpo, le falta la respiración, tiene pitidos al respirar, pulso rápido o sudoración después de inyectarse Kineret. Pueden ser los síntomas de que es alérgico a Kineret.
- si alguna vez ha presentado una erupción generalizada atípica o descamación cutánea después de tomar Kineret.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Kineret:

- si tiene antecedentes de infecciones recurrentes o si padece asma, ya que Kineret puede empeorar estas afecciones
- si tiene cáncer. Su médico tendrá que decidir si usted puede recibir Kineret
- si tiene antecedentes de aumento de los niveles de las enzimas hepáticas
- si necesita vacunarse. Usted no debe vacunarse con vacunas vivas mientras esté siendo tratado con Kineret.

Enfermedad de Still

- En raras ocasiones, los pacientes con enfermedad de Still, sobre todo los niños, pueden desarrollar enfermedad pulmonar, también durante el tratamiento con Kineret. El riesgo puede estar aumentado en los pacientes con síndrome de Down (trisomía 21). Los síntomas de enfermedad pulmonar pueden ser, p. ej., falta de respiración al realizar ejercicio ligero, tos matutina y dificultad para respirar. Si desarrolla signos de enfermedad pulmonar, póngase en contacto con su médico lo antes posible.
- Rara vez se ha notificado una reacción cutánea grave, DRESS (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos), asociada al tratamiento con Kineret, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS). Solicite atención médica de inmediato si observa una erupción generalizada atípica, que puede aparecer junto con fiebre alta y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

Niños y adolescentes

- AR: El uso de Kineret en niños y adolescentes con artritis reumatoide (AR) no se ha investigado de forma exhaustiva y, por tanto, no puede recomendarse.
- COVID-19: El uso de Kineret en niños y adolescentes con la COVID-19 no se ha investigado y, por tanto, no puede recomendarse.
- CAPS, FMF, enfermedad de Still: El uso de Kineret no se recomienda en niños menores de 8 meses, ya que no se dispone de datos para este grupo de edad.

Otros medicamentos y Kineret

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los medicamentos denominados inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- α), como etanercept, no deben utilizarse junto con Kineret ya que esto podría incrementar el riesgo de infecciones.

Cuando comience a usar Kineret, la inflamación crónica de su organismo disminuirá. Esto podría hacer que se deban ajustar las dosis de algunos otros medicamentos, como warfarina o fenitoína.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Kineret no ha sido probado en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Kineret durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo. Es importante que informe a su médico si está embarazada, si cree que podría estar embarazada o si tiene intención de quedarse embarazada. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar Kineret durante el embarazo.

Se desconoce si anakinra se excreta en la leche materna. Abandone la lactancia materna si está utilizando Kineret.

Kineret contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 100 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Kineret

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Kineret se inyecta debajo de la piel (inyección subcutánea) diariamente. Debe procurar ponerse la inyección cada día a la misma hora.

La dosis recomendada es de 20 a 90 mg o 100 mg. El médico le indicará la dosis que necesita, o si necesita una dosis mayor de 100 mg.

COVID-19: la dosis recomendada es de 100 mg inyectados debajo de la piel (subcutáneos) diariamente durante 10 días.

Autoadministración de Kineret

Su médico puede decidir que es más conveniente que se inyecte Kineret usted mismo. Su médico o enfermera le enseñarán cómo hacerlo. No intente inyectarse usted mismo si no le han explicado cómo hacerlo.

Para información sobre cómo inyectarse Kineret usted mismo o inyectárselo a su hijo, por favor lea la sección "Instrucciones para preparar y administrar una inyección de Kineret" incluida al final de este prospecto.

Si usa más Kineret del que debe

No debe tener ningún problema serio si, accidentalmente, usa más Kineret del que necesita. Sin embargo, debe contactar con su médico o farmacéutico si esto ocurriera. Si no se encuentra bien, debe contactar con su médico inmediatamente.

Si olvidó usar Kineret

Si olvidó ponerse una dosis de Kineret, debe contactar con su médico para comentar cuándo debe ponerse la dosis siguiente.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los posibles efectos adversos son similares tanto si se usa Kineret para la AR como para los CAPS, la FMF, la enfermedad de Still o la COVID-19.

Si se presentan algunos de los siguientes efectos adversos, informe a su médico inmediatamente:

- **Infecciones graves** tales como neumonía (infección torácica) o infecciones en la piel pueden darse durante el tratamiento con Kineret. Los síntomas pueden ser fiebre alta persistente, temblores, tos, dolor de cabeza y enrojecimiento y dolor en la piel. Otros posibles signos de infección son fiebre de bajo grado, pérdida de peso y tos persistente.
- Las **reacciones alérgicas graves** son poco frecuentes. Sin embargo, alguno de los siguientes síntomas puede indicar una reacción alérgica Kineret por la que debería buscar atención médica inmediata. No inyecte más Kineret:
 - Hinchazón de la cara, lengua o garganta
 - Problemas para tragar o respirar
 - Sensación súbita de taquicardia o sudoración
 - Picor en la piel o erupción

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Enrojecimiento, hinchazón, aparición de cardenales o picazón en el lugar de la inyección. Generalmente estos síntomas son leves a moderados y más frecuentes al inicio del tratamiento.
- Dolor de cabeza.
- Aumento de los niveles totales de colesterol en sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Neutropenia (bajo número de glóbulos blancos) determinada tras un análisis de sangre. La neutropenia puede aumentar el riesgo de que usted contraiga una infección. Los síntomas de una infección pueden ser fiebre o dolor de garganta.
- Infecciones graves como neumonía (infección torácica) o infecciones de la piel.
- Trombocitopenia (bajo número de plaquetas en la sangre).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Reacciones alérgicas graves que incluyen hinchazón de la cara, lengua o garganta, problemas para tragar o respirar, sensación súbita de taquicardia o sudoración, picor en piel o erupción.
- Niveles elevados de las enzimas hepáticas detectadas tras un análisis de sangre.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Signos de trastornos hepáticos, como color amarillo de la piel y de los ojos, náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro y heces de color muy claro.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kineret

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en la caja original para protegerlo de la luz.

No utilice Kineret si cree que ha estado congelado. Una vez que una jeringa se ha sacado de la nevera y alcanzado temperatura ambiente (hasta 25 °C), se debe utilizar en las 72 horas siguientes o desechar. No lo guarde de nuevo en la nevera si se ha conservado a temperatura ambiente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kineret

- El principio activo es anakinra. Cada jeringa graduada precargada contiene 100 mg de anakinra.
- Los demás componentes (excipientes) son: ácido cítrico anhidro, cloruro sódico, edetato disódico dihidratado, polisorbato 80, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kineret es una solución transparente, entre incolora y blanquecina que se presenta en una jeringa precargada lista para su uso. La solución puede contener partículas de proteína de aspecto entre translúcido y blanco cuya presencia no afecta a la calidad del producto.

Tamaños de envases de 1, 7 o 28 (envase múltiple con 4 paquetes de 7 jeringas precargadas) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

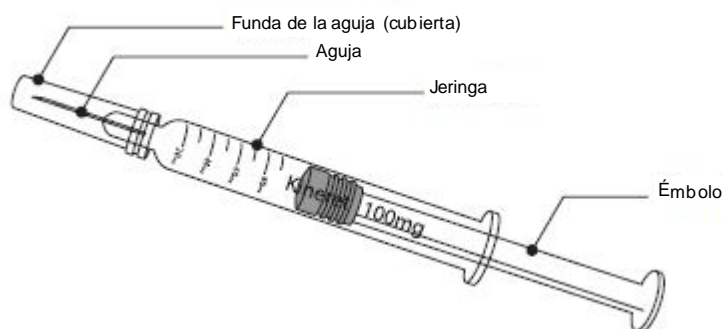
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCCIONES PARA PREPARAR Y ADMINISTRAR UNA INYECCIÓN DE KINERET

Esta sección contiene información sobre cómo inyectarse Kineret usted mismo o inyectárselo a su hijo. Es importante que no intente administrarse la inyección usted mismo o administrársela a su hijo si no ha sido instruido sobre cómo hacerlo por un médico, enfermero o farmacéutico. Si usted tiene alguna duda sobre cómo ponerse la inyección, consúltelo con su médico, enfermera o farmacéutico.

¿Cómo debe usted o la persona que le va a inyectar, utilizar la jeringa precargada de Kineret?

Necesitará ponerse una inyección usted mismo o ponérsela a su hijo cada día a la misma hora. Kineret se inyecta debajo de la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea.



Material:

Para administrarse usted mismo o administrarle a su hijo una inyección subcutánea, necesitará:

- una jeringa precargada de Kineret;
- toallita con alcohol o similar, y
- una gasa o un apósito estériles

¿Qué debe hacer antes de ponerse usted mismo o ponerle a su hijo la inyección subcutánea de Kineret?

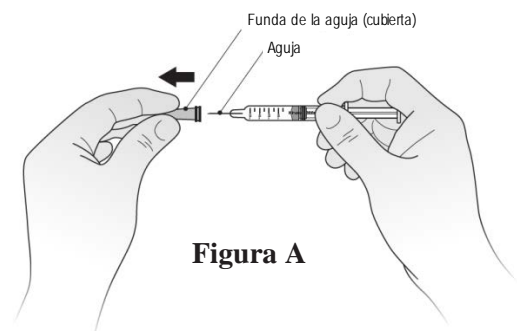
1. Saque la jeringa precargada de Kineret de la nevera.
2. No agite la jeringa precargada.
3. Compruebe la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de la jeringa precargada (EXP). No la use si la fecha actual ha sobrepasado el último día del mes indicado.
4. Compruebe el aspecto de Kineret. Tiene que ser una solución transparente, entre incolora y blanquecina. La solución puede contener partículas de proteína de aspecto entre translúcido y blanco cuya presencia no afecta a la calidad del producto. No utilice este medicamento si presenta un color diferente, está turbio o las partículas presentes no son entre translúcidas y blancas.
5. Para una administración más cómoda, deje la jeringa precargada a temperatura ambiente durante 30 minutos aproximadamente o manténgala con cuidado en su mano cerrada durante unos minutos. **No** caliente Kineret de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo ponga en el microondas ni en agua caliente).
6. **No** retire el protector de la jeringa hasta que esté preparado para la inyección.
7. **Lávese las manos cuidadosamente.**

8. Busque una superficie cómoda, limpia y bien iluminada y coloque todo el material que necesite a su alcance.
9. Asegúrese de que conoce la dosis de Kineret que le ha recetado su médico; 20 a 90 mg, 100 mg o mayor de 100 mg.
 - Si su médico le ha recetado una dosis de 100 mg, vaya a la sección “¿Cómo preparar una dosis de 100 mg?”.
 - Si su médico le ha recetado una dosis menor, vaya a la sección “¿Cómo preparar una dosis de 20 a 90 mg?”.

¿Cómo preparar una dosis de 100 mg?

Antes de inyectarse Kineret debe hacer lo siguiente:

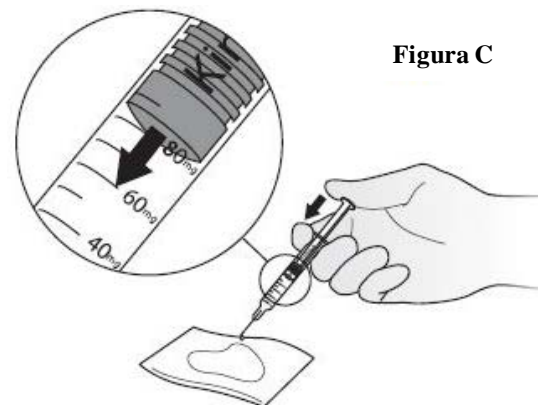
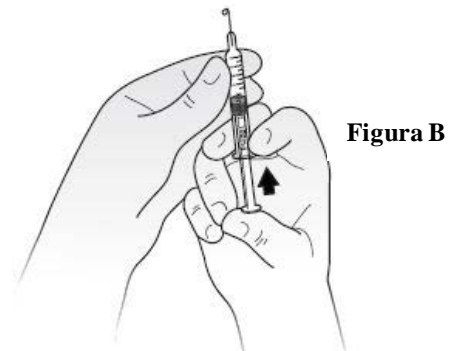
1. Sostenga la jeringa y retire suavemente la cubierta de la aguja sin girarla, como se muestra en la **Figura A**. No toque la aguja ni empuje el émbolo. Deseche inmediatamente la cubierta de la aguja.
2. Puede haber una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. No es necesario eliminarla antes de la inyección. La inyección de la solución con una burbuja de aire no es perjudicial.
3. Ahora ya puede usar la jeringa precargada tal como se describe en la sección “¿Dónde debe ponerse la inyección?” y en la sección “¿Cómo ponerse la inyección?”.



¿Cómo preparar una dosis de 20 a 90 mg?

Antes de inyectar Kineret debe hacer lo siguiente:

1. Sujete la jeringa y retire suavemente la cubierta de la aguja sin girarla, como se muestra en la **Figura A**. No toque la aguja ni empuje el émbolo. Deseche inmediatamente la cubierta de la aguja.
2. Debe colocar la jeringa en una mano, con la aguja apuntando hacia arriba, como se muestra en la **Figura B**. Coloque el pulgar en el émbolo y empuje suavemente hasta que vea aparecer una pequeña gota de líquido en la punta de la aguja.
3. Gire la jeringa de forma que la aguja apunte hacia abajo. Coloque una gasa o un apósito estériles en una superficie plana y sujete la jeringa encima, con la aguja apuntando hacia la gasa o el apósito, como se muestra en la **Figura C**. No deje que la aguja toque la gasa o el apósito.
4. Coloque el pulgar en el émbolo y apriete lentamente hasta que el frontal del émbolo llegue a la marca en la escala que se corresponda con su dosis de Kineret (su médico le habrá indicado cuál es la dosis que usted necesita). El líquido que salga será absorbido por la gasa o el apósito, tal como se muestra en la **Figura C**.
5. Si no ha podido obtener la dosis correcta, deseche la jeringa y utilice una nueva.



6. Ahora podrá utilizar la jeringa precargada de la forma en que se describe en la sección “¿Dónde debe ponerse la inyección?” y en la sección “¿Cómo ponerse la inyección?”.

¿Dónde debe ponerse la inyección?

Los lugares más adecuados para ponerse la inyección usted mismo o ponérsela a su hijo son (ver la **Figura D**):

- el abdomen (excepto la zona de alrededor del ombligo)
- la parte superior de los muslos
- la zona superior externa de los glúteos
- la zona externa superior de los brazos

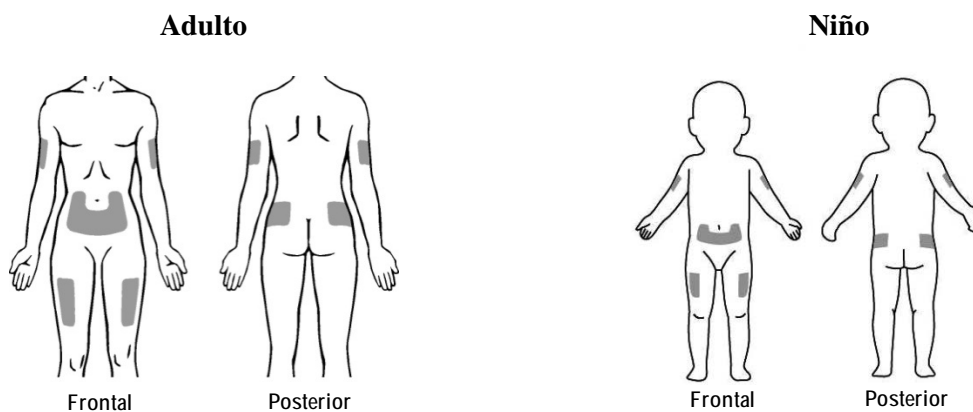


Figura D

Cambie el lugar de la inyección de una vez a otra para que no tenga molestias en ninguna zona. Si la inyección se la pone otra persona, también se le puede poner en la parte posterior de los brazos.

¿Cómo ponerse la inyección?

1. Desinfecte la piel usando una toallita con alcohol y pellizque la piel entre el pulgar y el índice, sin apretar.
2. Inserte completamente la aguja en la piel como le ha enseñado la enfermera o el médico.
3. Inyecte el líquido lenta y regularmente, manteniendo siempre la piel pellizcada, como se muestra en la **Figura E**.

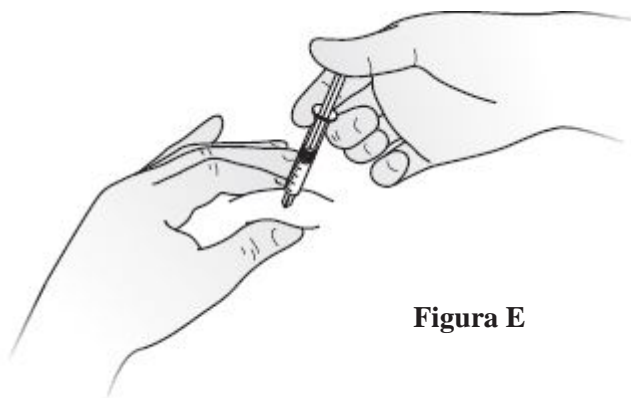


Figura E

4. Tras inyectar la solución, retire la aguja y suelte la piel.
5. Cualquier resto de medicamento no utilizado se debe desechar. Cada jeringa solamente se debe utilizar para una inyección. No reutilice las jeringas, ya que esto puede provocar una infección.

Recuerde

Si tiene dificultad, pida ayuda y consejo a su médico o enfermero.

Cómo deshacerse de las jeringas usadas y materiales adicionales

- No vuelva a poner la cubierta en las agujas usadas.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Nunca tire las jeringas precargadas usadas en su cubo de basura doméstica.
- Si su dosis es inferior a 100 mg, deberá verter el líquido sobrante de la jeringa en una gasa o un apósito. Tras la inyección, deseche la gasa o el apósito húmedos junto con la jeringa y limpie la superficie con un paño limpio.
- Las jeringas precargadas, así como la gasa o el apósito impregnados de solución Kineret, deben eliminarse de acuerdo con la normativa local. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para la anakinra, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre el riesgo de SAM en pacientes con enfermedad de Still procedentes de ensayos clínicos, de la bibliografía y de estudios observacionales, el PRAC considera que los datos disponibles no respaldan una asociación causal entre el riesgo de SAM y anakinra. El PRAC llegó a la conclusión de que se debe modificar en consonancia la información de los productos que contienen anakinra.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la anakinra, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) anakinra no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.