

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kineret 100 mg/0,67 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gradueeringuga süstel sisaldab 100 mg anakinrat* (anakinra) 0,67 ml-s (150 mg/ml).

* Inimese interleukiin-1 retseptori antagonist (r-metHuIL-1ra), mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogiaga *E. coli* ekspressiooni süsteemis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstelahus).

Selge värvitu kuni valge süstelahus, mis võib sisaldada mõnesid tootega seotud osaliselt läbipaistvaid kuni valgeid amorfseid osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit (RA)

Kineret on näidustatud täiskasvanutele RA sümptomaatiliseks raviks kombinatsioonis metotreksaadiga, kui ravitulemus ainult metotreksaadiga jääb ebapiisavaks.

COVID-19

Kineret on näidustatud 2019. aasta koroonaviirushaiguse (COVID-19) raviks täiskasvanutel, kellel on kopsupõletiku tõttu vajalik lisahapnik (madala või kõrge pealevooluga) ja kellel on risk progresseerumiseks raskeks hingamispuudulikkuseks, määratletuna lahustuva urokinaasi plasminogeeni aktivaatori retseptori (*soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR) sisaldusena plasmas ≥ 6 ng/ml (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Perioodilise palaviku sündroomid

Kineret on näidustatud järgmiste autoinflammatoorsete perioodilise palaviku sündroomide raviks täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja väikelastele vanuses 8 kuud ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 10 kg.

Krüüpiiriiniga seotud perioodilised sündroomid (CAPS)

Kineret on näidustatud muu hulgas järgmiste CAPS-ide raviks:

- neonataalse algusega multisüsteemne põletikuline haigus (NOMID)/krooniline infantiilne neuroloogilis-kutaanne artikulaarne sündroom (CINCA);
- Muckle'i-Wellsi sündroom (MWS);
- perekondlik külmast tingitud autoinflammatoorne sündroom (FCAS).

Perekondlik vahemerepalavik (Familial Mediterranean Fever, FMF)

Kineret on näidustatud perekondliku vahemerepalaviku raviks. Kinereti tuleb vajadusel manustada koos kolhitsiiniga.

Stilli tõbi

Kineret on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja väikelastele vanuses 8 kuud ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 10 kg Stilli tõve, sh süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi (SJIA) ning täiskasvanueas avaldunud Stilli tõve (AOSD) raviks eeldusel, et haiguse kulu aktiivsed süsteemsed näitajad on mõõdukad kuni rasked, või patsientidele, kelle haigus on pärast ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d) või glükokortikoididega jätkuvalt aktiivne.

Kinereti võib manustada monoterapiiana või kombinatsioonis teiste põletikuvastaste ravimite ja haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (DMARD-id).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Kineretiga peab alustama ja juhendama eriarst, kellel on RA, COVID-19, CAPS-i, FMF-i ja Stilli tõve diagnoosimise ning ravi vastavad kogemused.

suPAR-i analüüs

Kui näidustuse kohaselt on ette nähtud, tuleb Kineretiga raviks patsientide sobivuse hindamiseks kasutada valideeritud analüüsi nende plasmas suPAR-i sisalduse (≥ 6 ng/ml) määramiseks (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 5.1).

Annustamine

RA: täiskasvanud

Kinereti manustatakse üks kord ööpäevas nahaaluse süstena soovitatava annusena 100 mg. Annus tuleb manustada iga päev ligikaudu samal ajal.

COVID-19: täiskasvanud

Kinereti soovitatav annus on 100 mg manustatuna üks kord ööpäevas nahaaluse süstena 10 päeva jooksul.

CAPS: täiskasvanud, noorukid, lapsed ja väikelapsed vanuses 8 kuud ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 10 kg

Algannus

Soovitatav algannus on kõikide CAPS-i alltüüpide puhul 1...2 mg/kg ööpäevas manustatuna subkutaansete süstetena. Ravitoimet näitab peamiselt kliiniliste sümptomite, nagu palavik, lööve, liigesevalu ja peavalu, kuid ka seerumi põletikumarkerite (CRP/SAA taseme) või haiguse ägenemiste arvu vähenemine.

Säilitusannus kergekujulise CAPS-i (FCAS-i, kergekujulise MWS-i) korral

Patsientide haigusnähte saab tavaliselt soovitatava algannusega (1...2 mg/kg ööpäevas) edukalt kontrolli all hoida.

Säilitusannus raskekujulise CAPS-i (MWS-i ja NOMID-i/CINCA) korral

Olenevalt ravivastusest võib olla vajalik annust 1...2 kuu jooksul suurendada. Tavaline säilitusannus on raskekujulise CAPS-i korral 3...4 mg/kg ööpäevas, mida on võimalik kohandada maksimaalse annuseni 8 mg/kg ööpäevas.

Lisaks kliiniliste haigusnähtude ja põletikumarkerite hindamisele raskekujulise CAPS-i korral soovitatakse pärast esimest 3 ravikuud ja seejärel iga 6 kuu tagant hinnata kesknärvisüsteemi, kaasa arvatud sisekõrva- (MRT või KT, lumbaalpunksiooni ja audioloogia abil) ning silmade (oftalmoloogilise hindamise abil) põletikku, kuni efektiivne raviannus on leitud. Kui patsientide haigusnähtud on kliiniliselt kontrolli all, võib kesknärvisüsteemi ja oftalmoloogilist jälgimist läbi viia kord aastas.

FMF

Soovitatav annus patsientidele kehakaaluga alates 50 kg on 100 mg ööpäevas manustatuna subkutaanse süstena. Annuse määramisel patsientidele, kes kaaluvad alla 50 kg, tuleb lähtuda kehakaalust ning soovitatav annus on 1...2 mg/kg ööpäevas.

Stilli töbi

Soovitatav annus patsientidele kehakaaluga alates 50 kg on 100 mg ööpäevas manustatuna subkutaanse süstena. Annuse määramisel patsientidele, kes kaaluvad alla 50 kg, tuleb lähtuda kehakaalust ning alustada annusega 1...2 mg/kg ööpäevas.

Ravivastust tuleb hinnata ühe kuu möödumisel: süsteemsete ilmingute püsimisel võib raviarst otsustada lastel annust suurendada või Kineretiga ravi jätkamise osas meelt muuta.

Eakad (alates 65. eluaastast)

RA ja COVID-19: annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

CAPS: eakate patsientide kohta on andmed piiratud. Annust ei ole eeldatavasti vaja kohandada.

Stilli töbi: eakate patsientide kohta on andmed piiratud. Annust ei ole eeldatavasti vaja kohandada.

Lapsed (< 18-aastased)

Alla 8-kuuste laste kohta andmed puuduvad.

RA: Kinereti efektiivsus RA-d (JIA-d) põdevatel lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud.

COVID-19: Kinereti efektiivsus COVID-19 põdevatel lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud.

CAPS: ravimit annustatakse ja manustatakse lastele ja väikelastele vanuses üle 8 kuu ning kehakaaluga vähemalt 10 kg samamoodi nagu täiskasvanud CAPS-iga patsientidele olenevalt nende kehakaalust.

FMF: lastel, kes kaaluvad alla 50 kg, lähtutakse kehakaalust ning soovitatav annus on 1...2 mg/kg ööpäevas; annus patsientidele kehakaaluga alates 50 kg on 100 mg ööpäevas. Lastel, kelle ravivastus annusele on ebapiisav, võib seda suurendada annuseni 4 mg/kg ööpäevas.

Andmed Kinereti efektiivsuse kohta alla 2 aasta vanustel FMF-iga lastel on piiratud.

Stilli töbi: lastel, kes kaaluvad alla 50 kg, lähtutakse kehakaalust ning alustatakse annusega 1...2 mg/kg ööpäevas; annus patsientidele kehakaaluga alates 50 kg on 100 mg/ööpäevas. Lastel, kelle ravivastus annusele on ebapiisav, võib seda suurendada annuseni 4 mg/kg ööpäevas.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kinereti kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniinikliirens 60...89 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniinikliirens 30...59 ml/min) tuleb Kinereti kasutamisel olla ettevaatlik. Raske neerukahjustusega (kreatiniinikliirens < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega (sh dialüüs) patsientidel tuleb kaaluda määratud Kinereti annuse manustamist ülepäeviti.

Manustamisviis

Kinereti manustatakse nahaaluse süstena.

Kinereti tarnitakse kasutamiseks valmis gradueeringuga süstlis. Gradueeringuga süstel võimaldab manustada annuseid vahemikus 20...100 mg. Kuna minimaalne annus on 20 mg, ei sobi süstal alla 10 kg kaaluvatel lastel kasutamiseks. Süstlit ei tohi raputada. Kasutamise- ja käsitsemisjuhised on antud lõigus 6.6.

Soovitav on süstekohta vahetada, et vältida ebamugavustunnet süstekohal. Süstekoha jahutamine, süstelahuse soojendamine toatemperatuurini, külmakottide kasutamine (enne ja pärast süstimist) ning paiksete glükokortikoidide ja antihistamiinide kasutamine süstimise järel võivad süstekoha reaktsioonide nähte ja sümptomeid leevendada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või *E coli*-st saadud proteiinide suhtes.

Kineretiga ei tohi alustada ravi neutropeeniaga patsientidel ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Allergilised reaktsioonid

Allergilistest reaktsioonidest, kaasa arvatud anafülaktilistest reaktsioonidest ja angioödeemist, on teatatud aeg-ajalt. Enamik neist reaktsioonidest olid makulopapulaarsed või urtikaarsed lööbed.

Raske allergilise reaktsiooni korral tuleb Kinereti manustamine katkestada ja alustada asjakohast ravi.

Maksaga seotud nähud

Kliinilistes uuringutes on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse mööduvat tõusu. Seda tõusu ei seostata hepatotsellulaarse kahjustuse sümptomitega, v.a ühel SJIA-ga patsiendil, kellel tekkis seoses tsütomegaloviirusnakkusega raske hepatiit.

Turuletulekujärgselt on teatatud maksafunktsiooni mittemõjutavatest hepatiidi juhtudest. Enamikul patsientidest on Stilli tõbe ravitud või neil esinesid vastavad eelsoodumused, näiteks Kineretiga ravi eelne transaminaaside aktiivsuse tõus. Lisaks on Stilli tõvega patsientidel teatatud Kineretiga ravi ajal mittenakkuslikust hepatiidist, sh mõnest ägeda maksapuudulikkuse juhust.

Maksaga seotud nähud esinevad Stilli tõvega patsientidel eelkõige Kineretiga ravi esimesel kuul. Kaaluda tuleb maksaensüümide regulaarsete analüüside tegemist esimesel ravikuul, seda eriti eelsoodumusega patsientidel või patsientidel, kellel tekivad maksafunktsiooni häiretele viitavad sümptomid.

Kinereti ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud patsientidel, kelle ASAT/ALAT on $\geq 1,5$ korda normi ülempiirist.

Rasked infektsioonid

Kinereti on RA-ga patsientidel seostatud raskete infektsioonide sagenemisega (1,8%) võrreldes platseeboga (0,7%). Väikese arvu astmaga patsientide hulgas oli infektsioonide esinemissagedus Kineretiga ravitud patsientidel kõrgem (4,5%) kui platseeboravi saanud patsientidel (0%). Peamiselt oli tegemist hingamisteede infektsioonidega.

Kineret-ravi ohutust ja efektiivsust kroonilise ja raske infektsiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Kineretiga ravi ei tohi alustada ägedate infektsioonidega patsientidel. RA-ga patsientidel tuleb raske infektsiooni tekkimisel Kineret-ravi katkestada. Kineretiga ravitavatel CAPS-i või FMF-iga patsientidel võib Kineret-ravi katkestamise korral esineda haiguse ägenemist. Kineretiga ravi võib jätkata ka raske infektsiooni ajal, kuid seda tuleb teha hoolika järelevalve all. COVID-19 ravi võib Kineretiga jätkata hoolimata (sekundaarsetest) infektsioonidest.

Korduvate infektsioonidega või infektsiooni soodustavate seisunditega patsientidele Kinereti manustamisel peab arst olema ettevaatlik.

Kinereti ohutus latentse tuberkuloosiga patsientidel on teadmata. Mitut bioloogilist põletikuvastast ravi saavatel patsientidel on teatatud tuberkuloosi esinemisest. Enne Kineretiga ravi alustamist tuleb patsiente uurida latentse tuberkuloosi suhtes. Arvesse tuleb võtta ka olemasolevaid ravijuhiseid.

Muud liiki reumaravi on seostatud B-hepatiidi reaktiveerumisega. Seega tuleb patsiente enne Kineretiga ravi alustamist ka viirusliku hepatiidi suhtes uurida, vastavalt avaldatud juhistele.

Neerukahjustus

Kineret eritub glomerulaarfiltratsiooni ning sellele järgneva tubulaarse metabolismi vahendusel. Sellest lähtuvalt aeglustub Kinereti plasmakliirens neerufunktsiooni aeglustumise tõttu.

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniinikliirens 60...89 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniinikliirens 30...59 ml/min) tuleb Kinereti kasutamisel olla ettevaatlik. Raske neerukahjustusega (kreatiniinikliirens < 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega (sh dialüüs) patsientidel tuleb kaaluda määratud Kinereti annuse manustamist ülepäeviti.

Neutropeenia

RA-ga patsientidel tehtud platseeboga kontrollitud uuringutes seostati Kinereti sageli neutropeeniaga (ANC < 1,5 x 10⁹/l) ning ka COVID-19, CAPS-i või Stilli tõvega patsientidel on täheldatud neutropeeniajuhtude esinemist. Neutropeenia kohta lisateabe saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.8.

Neutropeeniaga (ANC < 1,5 x 10⁹/l) patsientidel ei tohi alustada ravi Kineretiga. Soovitav on määrata neutrofiilide arv enne Kineretiga ravi alustamist ja Kineret-ravi ajal esimese 6 kuu jooksul kord kuus ja pärast seda kord kvartalis. Patsientidel, kellel tekib neutropeenia (ANC < 1,5 x 10⁹/l) tuleb ANC-d hoolikalt jälgida ja ravi Kineretiga katkestada. Kinereti ohutust ja efektiivsust neutropeeniaga patsientidel ei ole hinnatud.

Pulmonaalsed episoodid

Turuletulekujärgsel kasutamisel on peamiselt Stilli tõvega lastel, keda raviti IL-6 ja IL-1 inhibiitoritega, sh Kineret, teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse, pulmonaalse alveolaarse proteinoosi ja pulmonaalse hüpertensiooni episoodidest. Ettevõtte sponsitud kliinilistes uuringutes Stilli tõvega patsientidel sellistest episoodidest ei teatatud. Mittesekkuvas pikaajalises ohutusuuringus 306 Stilli tõvega lapsel esines ühel patsiendil tõsine pulmonaalne episood – määratlemata interstitsiaalne kopsuhaigus. Uuringus ei esinenud ühelgi patsiendil pulmonaalset alveolaarset proteinoosi ega pulmonaalset hüpertensiooni. Trisoomia 21-ga patsiendid näivad olevat ebaproportsionaalses ülekaalus. Põhjuslikku seost Kinereti ja pulmonaalsete episoodide vahel ei ole tõestatud.

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) on harva tekkinud patsientidel, keda ravitakse Kineretiga. Peamiselt on seda esinenud süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga (SJIA) patsientidel. DRESSiga patsiendid võivad vajada haiglaravi, sest see seisund võib olla eluohtlik. DRESSi nähtude ja sümptomite esinemisel ning kui alternatiivset etioloogiat ei leita, tuleb Kinereti kasutamine peatada ja kaalutleda muud ravi.

Immunosupressioon

Kinereti mõju eelnevalt olemasolevale pahaloomulisele kasvajale ei ole uuritud. Seetõttu ei ole soovitatav manustada Kinereti patsientidele, kellel on eelnevalt pahaloomuline kasvaja.

Pahaloomulised kasvaja

RA-ga patsientidel võib olla suurem oht (keskmiselt 2...3-kordne) lümfoomi tekkeks. Ehkki kliinilistes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus Kineretiga ravitud patsientidel suurem kui eeldatav sagedus üldpopulatsioonis, on see esinemissagedus vastav üldiselt RA patsientidel täheldatule.

Kliinilistes uuringutes oli Kineretiga ravitud patsientidel pahaloomuliste kasvajate üldine esinemissagedus sama kui platseeboga ravitud patsientidel ega erinenud üldpopulatsioonis esinevast. Veelgi enam, pahaloomuliste kasvajate üldine esinemissagedus ei suurenenud patsientidel 3-aastase ravi vältel Kineretiga.

Vaktsineerimine

Platseebokontrolliga kliinilises uuringus (n = 126) ei täheldatud Kinereti- ja platseeborühma vahel erinevust teetanusevastaste antikehade tekkes vastusena samaaegselt Kineretiga manustatud teetanuse-/difteeria toksoidvaktsiinile. Puuduvad andmed Kineretiga ravitavate patsientide vaktsineerimise kohta teiste inaktiveeritud antigeenidega või COVID-19 vaktsiinidega.

Puuduvad andmed nii elusvaktsiinide mõjust kui infektsioonide sekundaarsest transmissioonist elusvaktsiinidega patsientidele, kes saavad ravi Kineretiga. Seetõttu ei tohi ravi ajal Kineretiga elusvaktsiine manustada.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Kliiniliste uuringute käigus uuriti kokku 752 patsienti RA-ga vanuses ≥ 65 aastat, kaasa arvatud 163 patsienti vanuses ≥ 75 aastat, ning 173 patsienti COVID-19-ga vanuses ≥ 65 aastat. Neil patsientidel ei täheldatud ohutuse ega efektiivsuse osas mingeid üldisi erinevusi võrreldes nooremate patsientidega. Eakate CAPS-i, FMF-i ja Stilli tõvega patsientide ravimise kogemus on piiratud. Eakate inimeste ravimisel peab olema ettevaatlik, sest eakatel esineb infektsioone üldiselt sagedamini.

Samaaegne ravi Kinereti ja TNF- α -antagonistiga

Kinereti ja etanertsepti samaaegset manustamist on RA-ga patsientidel seostatud raskete infektsioonide ja neutropeenia tekke ohu kasvuga, võrreldes ainult etanertsepti kasutamisega. Selle ravikombinatsiooni suuremat kliinilist kasulikkust ei ole tõestatud.

Kinereti samaaegne manustamine etanertsepti ja muude TNF- α -antagonistidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

COVID-19-ga patsiendid

Kinereti ravi efektiivsus ei ole tõestatud COVID-19-ga patsientidel, kellel on suPAR < 6 ng/ml.

Ravi Kineretiga ei tohi alustada patsientidel, kes vajavad mitteinvasiivset või invasiivset mehhaanilist ventileerimist või ekstrakorporaalset membraanoksügenisatsiooni (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), sest efektiivsus nendes patsiendirühmades ei ole tõestatud.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kinereti koostoimeid teiste ravimitega ei ole vormikohaselt uuritud. Kliinilistes uuringutes ei ole Kinereti koostoimet teiste ravimitega (kaasa arvatud mittesteroidsed põletikuvastased ravimpreparaadid, glükokortikoidid ja DMARD-id) täheldatud.

Samaaegne ravi Kinereti ja TNF- α -antagonistiga

Metotreksaatravi taustal RA-ga patsientidega tehtud kliinilises uuringus oli Kinereti ja etanertseptiga ravitud patsientidel rohkem raskeid infektsioone (7%) ja neutropeeniat kui ainult etanertseptiga ravitud patsientidel ja rohkem kui varasemates uuringutes, kus kasutati ainult Kinereti. Samaaegne ravi Kinereti ja etanertseptiga ei ole osutunud kliiniliselt kasulikumaks.

Samaaegne ravi Kinereti ja etanertsepti või mis tahes muu TNF- α -antagonistiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Tsitokroom P450 substraadid

Tsitokiinide (nt IL-1) suurenenud tase takistab kroonilise põletiku olemasolu korral CYP450-ensüümide moodustumist. Seega võib CYP450-ensüümide moodustumine IL-1 retseptori antagonisti, nt anakinra puhul ravi käigus normaliseeruda. See on kliiniliselt oluline kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraatide jaoks (nt varfariin ja fenütoin). Seda tüüpi ravimpreparaate kasutavate patsientide puhul on oluline pärast Kineret-ravi alustamist või lõpetamist kaaluda ravimpreparaatide ravitoime või kontsentratsiooni jälgimist ning ravimpreparaadi individuaalse annuse kohandamist.

Teavet vaksineerimiste kohta vt lõik 4.4.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Anakinra kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida anakinra kasutamist raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas anakinra/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Kineretiga ravi ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

RA-ga patsientidel platseeboga kontrollitud uuringutes olid Kinereti kõige sagedasemad kõrvaltoimed süstekoha reaktsioonid, mis olid enamikul patsientidel kerged kuni mõõdukad. Süstekoha reaktsioon oli kõige levinum Kineretiga ravitud RA-ga haigete uuringust lahkumise põhjus. Tõsiste kõrvaltoimete sagedus Kinereti soovitatud annuse puhul (100 mg ööpäevas) oli RA uuringutes platseeboga võrreldav (7,1% võrreldes 6,5%-ga platseeborühmas). Raskete infektsioonide sagedus oli Kineretiga ravitud haigetel suurem kui platseeborühmas (1,8% võrreldes 0,7%-ga). Neutrofiilide arvu vähenemine oli Kineretiga ravitud haigetel sagedasem kui platseeborühmas.

COVID-19-ga patsientide kõrvaltoimete andmed põhinevad randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringul, milles osales 405 Kineretiga ravitud COVID-19 kopsupõletikuga patsienti (uuring SAVE-MORE). Tõsiste kõrvaltoimete sagedus oli anakinraga ravi rühmas ja platseebot saanute rühmas võrreldav. Kineretiga ravitud patsientidel teatati sagedamini neutropeeniat, maksafunktsiooni analüüsides põhjal maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, löövet ja süstekoha reaktsioone kui platseebot saanud patsientidel. Üldine ohutusprofiil oli Kineretiga ravitud COVID-19-ga patsientidel ja Kineretiga ravitud RA-ga patsientidel sarnane.

CAPS-iga patsientide kõrvaltoimete andmed põhinevad avatud uuringul 43 patsiendiga, kellel esines NOMID/CINCA ning keda raviti kuni 5 aastat Kineretiga, kus Kinereti üldine ekspositsioon oli 159,8 patsientaastat. 5 aasta pikkuse uuringu jooksul teatasid 14 patsienti (32,6%) 24 tõsise kõrvaltoime esinemisest. 4 (9,3%) patsiendil esinenud üksteist tõsist kõrvaltoimet arvati olevat seotud Kineretiga. Mitte ükski patsient ei loobunud kõrvaltoimete tõttu Kineret-ravist.

Stilli tõvega patsientide kõrvaltoimete andmed põhinevad osaliselt avatud ja osaliselt pimendatud platseebokontrolliga uuringul 15 patsiendiga, kes põdesid SJIA-d ning keda raviti kuni 1,5 aastat Kineretiga, ja randomiseeritud topeltpimendatud, platseeboga kontrollitud uuringul 12 Stilli tõvega täiskasvanud patsiendil ja lapsel (6 Kinereti ja 6 platseeborühmas), keda raviti 12 nädalat ja jälgiti täiendavalt 4 nädalat. Lisaks toetavad neid andmeid 306 Stilli tõvega lapsel tehtud mittesekkuva pikaajalise ohutusuuringu andmed, turuletulekujärgsetel teatatud kõrvaltoimed ja avaldatud uuringute andmed.

FMF-iga patsientide kõrvaltoimete andmed põhinevad turuletulekujärgsetel teadetel kõrvaltoimete kohta ja avaldatud uuringute andmetel.

Need uuringud ega turuletulekujärgsed teated kõrvaltoimete kohta ei näita, et üldine ohutusprofiil oleks CAPS-i, FMF-i või Stilli tõvega patsientidel RA-ga patsientidest erinev, v.a. turuletulekujärgne tähelepanek maksaga seotud kõrvaltoimetest teatamise sagenemise kohta Stilli tõvega patsientidel. Alltoodud kõrvaltoimete tabel kehtib seega Kineretiga ravi kohta nii AR-ga, CAPS-i, FMF-i kui ka Stilli tõvega patsientidel. RA, CAPS-i ja Stilli tõve pikaajalise ravi kestel ohutusprofiil aja jooksul ei muutu.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile ja sageduskategooriale. Sageduskategooriad määratletakse järgmise konventsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on esitatud igas sageduskategoorias tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemid	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Rasked infektsioonid
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Neutropeenia Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem, urtikaaria ja kihelus
Närvisüsteemi häired	Väga sage ($\geq 1/10$)	Peavalu
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)	Mittenakkuslik hepatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage ($\geq 1/10$)	Süstekoha reaktsioon
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Lööve
Uuringud	Väga sage ($\geq 1/10$)	Vere kolesteroolitaseme tõus

Rasked infektsioonid

Raskeid infektsioone esines soovitatud annusega läbiviidud RA uuringutes (100 mg ööpäevas) Kineretiga ravitud patsientidel 1,8% ja platseeborühmas 0,7%. Kuni 3-aastase jälgimisperioodi vältel püsis infektsioonide esinemissagedus stabiilsena. Jälgimise käigus täheldatud infektsioonid olid eelkõige bakteriaalsed, näiteks tselluliit, kopsupõletik ning luu- ja liigeseinfektsioonid. Enamik patsientidest jätkas pärast infektsiooni taandumist uuringus vaadeldud ravimpreparaadi kasutamist.

COVID-19 kliinilises uuringus esines sekundaarseid tõsiseid infektsioone sageli, siiski täheldati neid Kineretiga ravitud patsientidel harvemini kui platseebot saanud patsientidel.

Uuringus, kus jälgiti 43 CAPS-iga patsienti kuni 5 aastat, esines raskeid infektsioone sagedusega 0,1 infektsiooni aastas (kõige sagedasemad infektsioonid olid kopsupõletik ja gastroenteriit). Ravi Kineretiga katkestati ajutiselt ühel patsiendil, kõik ülejäänud patsiendid jätkasid infektsioonide ajal Kineret-ravi.

Uuringus, kus jälgiti 15 SJIA-ga patsienti kuni 1,5 aastat, tekkis ühel patsiendil seoses tsütomegaloviirusnakkusega raske hepatiit. Uuringus, kus 11 Stilli tõvega (SJIA ja AOSD) patsienti randomiseeriti saama Kinereti (6 patsienti) või platseebot (5 patsienti) ja keda jälgiti 16 nädalat, ei teatatud ühestki raskest infektsioonist. Kinereti mittesekkuvas pikaajalises ohutusuuringus 306 Stilli tõvega lapsel, keda jälgiti enam kui 9 aastat (Kinereti ravikuuri keskmine kestus oli 17,0 (standardhälve 21,1) kuud ja mediaankestus oli 8,9 kuud), teatati rasketest infektsioonidest 13 patsiendil. Turuletulekujärgsed teated kõrvaltoimete kohta ega uuringute avaldatud andmed ei näita, et infektsioonide tüübid ja raskusastmed oleksid FMF-iga patsientidel RA, CAPS-i või Stilli tõvega patsientidest erinevad.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise ajal täheldati harva oportunistlikke infektsioone, kaasa arvatud seente, mükobakterite, bakteriaalsete ja viiruslike patogeenide poolt põhjustatud. Infektsioone täheldati kõigis elundkondades ning nii Kineretiga monoteeraapiat saanud patsientidel kui kombinatsioonravi korral immunosuppressantidega.

Neutropeenia

Platseeboga kontrollitud RA uuringutes seostati ravi Kineretiga leukotsüütide üldarvu ja neutrofiilide absoluutarvu (ANC) keskmiste väärtuste mõningase vähenemisega. Neutropeeniat ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) täheldati 2,4%-l patsientidest, keda raviti Kineretiga, võrreldes 0,4%-ga platseeborühma patsientidest. Mitte ühelgi neist patsientidest ei olnud neutropeeniaga seotud raskeid infektsioone.

COVID-19 kliinilises uuringus teatati neutropeeniat 3,0% Kineretiga ravitud patsientidest ja 0,5% platseebot saanud patsientidest. Kõik kõrvaltoimena tekkinud neutropeenia juhud olid kerge või mõõduka raskusega.

Uuringus, kus 43 CAPS-iga patsienti jälgiti kuni 5 aastat, ilmnis neutropeenia 2 patsiendil. Mõlemad neutropeenia esinemisjuhud lahenesid aja jooksul Kineret-ravi jätkamisel.

Uuringus, kus 15 SJIA-ga patsienti jälgiti kuni 1,5 aastat, teatati ühest mööduva neutropeenia juhust. Uuringus, kus 11 Stilli tõvega (SJIA ja AOSD) patsienti randomiseeriti saama Kinereti (6 patsienti) või platseebot (5 patsienti) ja keda jälgiti 16 nädalat, ei teatatud ühestki neutropeenia juhust. Kinereti mittesekkuvas pikaajalises ohutusuuringus 306 Stilli tõvega lapsel, keda jälgiti enam kui 9 aastat (Kinereti ravikuuri keskmine kestus oli 17,0 (standardhälve 21,1) kuud ja mediaankestus oli 8,9 kuud), teatati 5-st neutropeenia juhust, sh ühest febrilise neutropeenia juhust.

Trombotsütopeenia

RA-ga patsientidel läbi viidud kliinilistes uuringutes teatati trombotsütopeenia esinemisest 1,9% ravimit manustanud patsientidest ja 0,3% platseeborühma patsientidest. Trombotsütopeenia juhud on olnud kergekujulised, s.t trombotsüütide arv on $> 75 \times 10^9/l$. Kergekujulist trombotsütopeeniat on täheldatud ka CAPS-iga patsientidel.

Kinereti turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud trombotsütopeenia esinemisest, sh mõnest raske trombotsütopeenia juhtumist (s.t trombotsüütide arv on $< 10 \times 10^9/l$).

Allergilised reaktsioonid

Kinereti manustamisel on aeg-ajalt teatatud allergilistest reaktsioonidest, kaasa arvatud anafülaktilised reaktsioonid, angioödem, urtikaaria, lööve ja sügelus. Enamik neist reaktsioonidest olid makulopapulaarsed või urtikaarsed lööbed.

Uuringus, kus 43 CAPS-iga patsienti jälgiti kuni 5 aastat, ei olnud ükski allergiline reaktsioon raske ning mitte ükski kõrvaltoime ei nõudnud Kineret-ravi katkestamist.

Uuringus, kus 15 SJIA-iga patsienti jälgiti kuni 1,5 aastat, ei olnud ükski allergiline reaktsioon raske ning mitte ükski kõrvaltoime ei nõudnud Kineretiga ravi katkestamist. Uuringus, kus 11 Stilli tõvega (SJIA ja AOSD) patsienti randomiseeriti saama Kinereti (6 patsienti) või platseebot (5 patsienti) ja keda jälgiti 16 nädalat, ei teatatud ühestki allergilisest reaktsioonist.

Randomiseeritud, kontrollrühmaga, avaldatud andmetega uuringus 12-l FMF-iga patsiendil, kes said 4 kuud ravi Kineretiga, ei teatatud ühestki allergilisest reaktsioonist kui tõsisest ning mitte ükski kõrvaltoime ei nõudnud Kineretiga ravi katkestamist.

COVID-19 kliinilises uuringus ei peetud ühtegi allergilist reaktsiooni Kinereti seotuks.

Immunogeensus

RA kliinilistes uuringutes, vähemalt üks kord uuringu jooksul, osutus kuni 3%-l täiskasvanud patsientidest analüüsi tulemus seropositiivseks anakinravastaste neutraliseerivate antikehade suhtes. Antikehade esinemine oli loomult mööduv ega olnud seotud kliiniliste kõrvaltoimete ega vähenenud efektiivsusega. Lisaks osutus kliinilistes uuringutes 6%-l 86-st SJIA-ga lapsest (see ei hõlmanud ühtegi 15-st SJIA alamtüübiga patsiendist) vähemalt üks kord uuringu jooksul analüüsi tulemus seropositiivseks anakinravastaste neutraliseerivate antikehade suhtes. Kliinilises uuringus, milles 6 Stilli tõvega (SJIA ja AOSD) patsienti randomiseeriti 12 nädalaks anakinra rühma, tekkisid kõigil patsientidel ravimivastased antikehad, kuid ühegi patsiendi analüüsitulemus ei osutunud seropositiivseks anakinravastaste neutraliseerivate antikehade suhtes.

Uuringus 03-AR-0298 osalenud CAPS-iga patsientidest enamusel tekkisid anakinra vastased antikehad. Seda ei seostatud mitte ühegi kliiniliselt olulise toimega farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele.

Maksaga seotud nähud

Kliinilistes uuringutes on täheldatud mööduvat maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Seda tõusu ei seostata hepatotsellulaarse kahjustuse sümptomitega, v.a ühel SJIA-ga patsiendil, kellel tekkis seoses tsütomegaloviirusega raske hepatiit.

Turuletulekujärgselt on teatatud üksikutest mittenakkusliku hepatiidi juhtudest Turuletulekujärgselt on teatatud hepatiidi juhtudest peamiselt patsientidel, kellel on ravitud Stilli tõbe, või patsientidel, kellel esinesid vastavad eelsoodumused, näiteks Kineretiga ravi eelne transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonid ilmnevad tavaliselt 2 nädala jooksul pärast ravi alustamist ning kaovad 4...6 nädala jooksul. Patsientidel, kellel varem süstekoha reaktsiooni ei olnud esinenud, tekkisid süstekoha reaktsioonid pärast ravi esimest kuud aeg-ajalt.

Kõige sagedasem ja pidevalt täheldatud Kinereti kõrvaltoime RA-ga patsientidel oli süstekoha reaktsioon. Enamik (95%) täheldatud süstekoha reaktsioonidest olid kerged kuni mõõdukad. Neile olid tüüpiliselt iseloomulikud üks või mitu järgmistest nähtudest: erüteem, ekhümoos, põletik ja valu. Annuse puhul 100 mg ööpäevas tekkis süstekoha reaktsioon 71%-l RA-ga patsientidest võrreldes 28%-ga platseeboga ravitud patsientidest.

Uuringus, kus 43 CAPS-iga patsienti jälgiti kuni 5 aastat, ei katkestanud mitte ükski süstekoha reaktsioonide tõttu jäädavalt ega ajutiselt Kineret-ravi.

Uuringus, kus 15 SJIA-ga patsienti jälgiti kuni 1,5 aastat, oli kõige sagedamini ja järjepidevamalt teatatud ravist tingitud, Kineret-raviga seotud kõrvaltoime süstekoha reaktsioonid. Üks 15 patsiendist katkestas süstekoha reaktsioonide tõttu ravi. Platseeboga kontrollitud uuringus esines 11-l Stilli tõvega (SJIA ja AOSD) patsiendil, kes randomiseeriti 12 nädala jooksul saama Kinereti (6 patsienti) või platseebot (5 patsienti), süstekoha reaktsioone mõlemas uuringurühmas; reaktsioonid olid kerged. Ükski patsient süstekoha reaktsioonide tõttu ravi ei katkestanud. Kinereti mittesekkuvas pikaajalises ohutusuurings, kus 306 Stilli tõvega last jälgiti enam kui 9 aastat (Kinereti ravikuuri keskmine kestus oli 17,0 (standardhälve 21,1) kuud ja mediaankestus oli 8,9 kuud), oli mõõdukate või raskete süstekoha reaktsioonide haigestumuskordaja 1,6 juhtu 100 patsientaasta kohta.

FMF-iga patsientidel on süstekoha reaktsioonide tüübid ja esinemissagedus sarnased RA ja SJIA-ga patsientidel tähelestatutega. Ravi katkestamist süstekoha reaktsioonide tõttu on esinenud ka FMF-iga patsientidel.

Kineretiga ravitud COVID-19-ga patsientidel teatati süstekoha reaktsioonidest harva.

Vere kolesteroolisisalduse suurenemine

RA kliinilistes uuringutes, mille käigus manustati 775 patsiendile iga päev Kinereti annuses 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg või 2 mg/kg, täheldati 2 nädalat pärast Kineretiga ravi alustamist üldkolesterooli sisalduse suurenemist 2,4%-lt 5,3%-le, kusjuures annus ei olnud reaktsiooniga seotud. Sarnast mustrit täheldati, kui Kineretiga ravi algusest oli möödunud 24 nädalat. Platseeboga ravi (n = 213) tulemusena vähenes üldkolesterooli sisaldus 2 nädala möödudes 2,2% ja 24 nädala möödudes 2,3%. LDL- ja HDL-kolesterooli kohta andmed puuduvad.

Lapsed

Kinereti on kuni 5 aasta jooksul uuritud 36-l CAPS-iga patsiendil, 21-l SJIA-ga patsiendil ja 71-l muu JIA vormiga patsiendil vanuses 8 kuud kuni 18 aastat. Kui alla 2-aastaste patsientide puhul sagedamini teatatud infektsioonid ja nendega seotud sümptomid välja arvata, oli ohutusprofiil kõigis laste vanuserühmades sarnane. Lisaks jälgiti 306 Stilli tõvega last enam kui 9 aasta jooksul mittesekkuvas pikaajalises ohutusuurings. Ohutusprofiil oli laste puhul täiskasvanutega sarnane ning kliiniliselt olulisi uusi kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Annust piiravat toksilisust ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

Sepsise uuringutes said 1015 patsienti intravenoosselt Kinereti annuses kuni 2 mg/kg tunnis (ligikaudu 35 korda rohkem RA-ga patsientide jaoks soovitatavast annusest) 72-tunnise ravi jooksul. Need uuringud ei näidanud kõrvaltoimete profiili üldisi erinevusi võrreldes reumatoidartriidi uuringutega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC03

Toimemehhanism

Anakinra neutraliseerib interleukiin-1 α (IL-1 α) ja interleukiin-1 β (IL-1 β) bioloogilist aktiivsust, pärssides konkureerivalt nende sidumist interleukiin-1 I tüüpi retseptoriga (IL-1RI). Interleukiin-1 (IL-1) on keskne põletikku reguleeriv tsütokiin, mis vahendab paljusid rakkude reaktsioone, kaasa arvatud sünoviaalse põletiku olulisi reaktsioone.

Farmakodünaamilised toimed

IL-1 sisaldub reumatoidartriidihaigete plasmas ja sünoviaalvedelikus ning on teatatud korrelatsioonist plasma IL-1 kontsentratsioonide ja haiguse aktiivsuse vahel.

Anakinra pärsib *in vitro* IL-1 reaktsioone, sealhulgas lämmastikoksiidi ja prostaglandiin E₂ induktsiooni ja/või kollageenaasi produktsiooni sünoviaalrakkude, fibroblastide ja kondrotsüütide poolt.

COVID-19 patsientidel sõltub progresseerumine alumiste hingamisteede infektsioonist raskeks hingamispuudulikkuseks IL-1 α varasest vabanemisest viirusega nakatunud kopsu epiteelirakkudest, mis omakorda stimuleerib edasist tsütokiinide, sh IL-1 β tootmist alveolaarsetes makrofaagides.

Enamikul CAPS-iga patsientidel on tuvastatud geeni CIAS1/NLRP3 spontaansed mutatsioonid. CIAS1/NLRP3 kodeerib krüopüriini, mis on inflammasoomi komponent. Inflammasoomi aktiveerimise tagajärjeks on proteolüütiline maturatsioon ja IL-1 β eritumine, millel on laialdased toimed, kaasa arvatud süsteemne põletik. Ravimata CAPS-iga patsiente iseloomustab CRP, SAA ja IL-6 sisalduse suurenemine seerumis võrreldes normaalsete väärtustega. Kinereti manustamise tagajärjel väheneb ägeda faasi reagentide sisaldus ja on täheldatud ka IL-6 ekspressioonitaseme langust. Esimeste ravinädalate jooksul on täheldatud ägeda faasi valgu sisalduse vähenemist.

FMF-iga patsientidel toob vahemerepalaviku (MEFV) geeni kodeerimise mutatsioon püriini korral kaasa interleukiin-1 β (IL-1 β) funktsioonihäire ja ületootmise FMF-i inflammasoomis. Ravimata FMF-i iseloomustab CRP ja SAA sisalduse suurenemine. Kinereti manustamise tagajärjel ägeda faasi reagentide (nt CRP ja SAA) sisaldus väheneb.

Stilli tõvele on lisaks artriidi erinevatele raskusastmetele iseloomulikud ka süsteemsed põletikulised nähud, näiteks palaviku tõus, nahalööve, hepatosplenomegalia, serosiit ja IL-1 aktiivsusest ajendatud ägeda faasi reagentide arvu tõus. Süsteemselt põhjustab IL-1 teadaolevalt hüpotaalumuse palavikulist reaktsiooni ja kutsub esile hüperalgeesiat. IL-1 rolli Stilli tõve patogeneesis on näidatud *ex vivo* ja geeniekspressiooni uuringutes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus RA korral

Anakinra ohutus ja efektiivsus kombinatsioonis metotreksaadiga on tõestatud 1790-l erineva raskusastmega RA-ga patsiendil vanuses 18 eluaastat ja enam.

Kliiniline vastus anakinrale tekkis üldjuhul 2 nädala jooksul alates ravi alustamisest ja püsis anakinra manustamise jätkudes. Maksimaalne kliiniline reaktsioon ilmnis üldjuhul 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Kombineeritud ravi anakinra ja metotreksaadiga näitab RA sümptomite raskusastme statistiliselt ja kliiniliselt olulist vähenemist patsientidel, kes reageerisid ainult metotreksaadile ebapiisavalt (38% võrreldes 22%-ga reageerijatest, mõõdetuna ACR₂₀ kriteeriumidega). Oluline paranemine ilmneb valu, valulike liigeste arvu, füüsilise funktsiooni (tervisehinnangu küsimustiku punktide arv), ägeda faasi põletikunäitajate ning patsiendi ja arsti poolt antud üldhinnangu osas.

Ühes kliinilises uuringus anakinraga läbiviidud röntgeniuringud ei näidanud ravimi kahjulikku mõju liigeskõhredele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus COVID-19 korral

Randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati Kinereti ohutust ja efektiivsust neil COVID-19-ga seotud kopsupõletikuga patsientidel vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli raske hingamispuudulikkuse tekkerisk. Uuringusse SAVE-MORE registreeritud populatsioon hõlmas kinnitatult COVID-19-ga seotud kopsupõletikuga (alumiste hingamisteede infektsioon oli radioloogiliselt kinnitatud kas rindkere röntgeniuringu või kompuutertomograafiaga) hospitaliseeritud patsiente ja kellel hinnati tekkivat raske hingamispuudulikkuse risk, määratletuna suPAR-i suurenemisena (≥ 6 ng/ml). Patsientidel mõõdeti suPAR-i sisaldus ≥ 6 ng/ml kiirtestiga suPARnostic Quick Triage. Neil patsientidel ei olnud haigus veel progresseerunud raskeks hingamispuudulikkuseks (st välistamiskriteeriumid olid: pO₂/FiO₂ suhe alla 150 mmHg või vajadus mehhaanilise ventilatsiooni, mitteinvasiivse ventilatsiooni (*non-invasive ventilation*, NIV) või ECMO järele).

Uuringu alguses sai enamik patsiente madala või kõrge pealevooluga lisahapnikku (81,6%). Uuringusse registreeriti 606 patsienti ja efektiivsuse analüüs tehti ravikavatsuslikus (*intention-to-treat*, ITT) populatsioonis, mis hõlmas 594 patsienti, kellest 189 patsienti randomiseeriti platseebo + standardravi rühma ja 405 patsienti anakinra + standardravi rühma. Ravi alguses oli enamikul patsientidest (91,4%) COVID-19-ga seotud raske kopsupõletik ja 8,6% patsientidest oli COVID-19-ga seotud mõõduka raskusega kopsupõletik. Deksametasooni sai 85,9% patsientidest. Kineretiga ravi keskmine (standardhälve) kestus oli 8,4 (2,1) päeva. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli 11-punktiline WHO kliinilise progresseerumise ordinaalne skaala (*Clinical Progression ordinal Scale*, CPS), mille tulemust võrreldi kahes uuringurühmas 28. päevaks. 11-punktiline WHO CPS-iga mõõdetakse haiguse raskusastet vahemikus 0 (ilma infektsioonita); 1...3 (kerge haigus), 4...5 (hospitaliseeritud – mõõdukas haigus), 6...9 (hospitaliseeritud – raske haigus, suurenev vajadus NIV, mehhaanilise ventileerimise (MV) ja ECMO järele) ja 10 (surnud). Uuringusse SAVE-MORE randomiseeritud patsientidest oli 8,6%-l uuringu alguses WHO-CPS-i skoor 4; 84,7%-l oli uuringu alguses WHO-CPS-i skoor 5 ja 6,7%-l oli uuringu alguses WHO-CPS-i skoor 6.

Kineretiga kuni 10 päeva jooksul ravi saanud patsientidel täheldati 28. päevaks WHO-CPS-i järgi kliinilise seisundi olulist paranemist võrreldes platseeboga (šansside suhe 0,36 [95% CI 0,26...0,50] $p < 0,001$). Patsientide kliinilise seisundi paranemist täheldati 14. päevaks. Kineretiga ravi kasulikkust võrreldes platseeboga toetas täielikult paranenud patsientide arvu suurenemine ja nende patsientide arvu vähenemine, kellel haigus progresseerus raskeks hingamispuudulikkuseks või lõppes surmaga. Ühtegi uut ohusignaali ega ohutusprobleemi Kinereti kasutamisel COVID-19 raviks ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus CAPS-i korral

Kinereti ohutus ja efektiivsus on tõestatud erineva raskusastmega CAPS-iga patsientidel. Kliinilises uuringus 43 raskekujulise CAPS-iga (NOMID/CINCA ja MWS) täiskasvanud ja lapspatsientidega (36 patsienti olid vanuses 8 kuud kuni alla 18 eluaasta) täheldati kliinilist vastust anakinrale kõigil patsientidel 10 päeva jooksul pärast ravi alustamist ning see püsis Kinereti jätkuva manustamisega kuni 5 aastat.

Ravi Kineretiga vähendab oluliselt CAPS-i avaldumist, kaasa arvatud sageli esinevaid sümptomeid, nagu palavik, lööve, liigesevalu, peavalu, väsimus ja silmade punetus. On täheldatud põletiku biomarkerite taseme, seerumi amüloid A (SAA), C-reaktiivse valgu (CRP) ja erütrotsüütide settimise kiiruse (ESR) kiiret ja püsivat langust ning põletikule viitavate hematoloogiliste muutuste normaliseerumist. Raskekujulise CAPS-i korral vähendab pikaajaline ravi süsteemse põletiku avaldumist silmas, sisekõrvas ja kesknärvisüsteemis. Kuulmine ja nägemine ei halvenenud anakinraga ravimise ajal.

Ravist tulenevate ja CIAS1 mutatsiooni olemasolu järgi klassifitseeritud kõrvaltoimete analüüs näitas, et CIAS1 ja mitte-CIAS1 rühmade vahel kokkuvõttes ei olnud kõrvaltoimetest teatamise määrades suuri erinevusi (need olid vastavalt 7,4 ja 9,2). Organsüsteemi klassi rühmades saadi sarnased näitajad, välja arvatud silma kahjustuste puhul (55 kõrvaltoimet, määr 0,5), kus teatati 35 silma hüperemia juhus (mis võib olla ka CAPS-i sümptom) CIAS1 rühmas ja 4 kõrvaltoimest mitte-CIAS1 rühmas (määr 0,1).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus FMF-i korral

Kinereti ohutust ja efektiivsust kolhitsiiniresistentse FMF-iga patsientidel on tõendatud randomiseeritud topeltpimedas ja platseebokontrolliga 4-kuulises uuringus, mille andmed on avaldatud. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid haigushoogude arv kuus ja patsientide arv, kellel oli keskmine haigushoogude arv kuus < 1 . Uuringusse kaasati 25 kolhitsiiniresistentse FMF-iga patsienti; neist 12 randomiseeriti saama Kinereti ja 13 platseebot. Keskmine haigushoogude arv kuus ühe patsiendi kohta oli Kinereti manustanud patsientide hulgas oluliselt väiksem (1,7) võrreldes platseebot saanud patsientidega (3,5). Nende patsientide arv, kellel oli < 1 haigushoog kuus, oli Kinereti rühmas oluliselt suurem (6 patsienti) võrreldes platseeborühmaga, kus neid ei olnud mitte ühtegi.

Avaldatud lisaandmed nende FMF-iga patsientide kohta, kes ei talunud kolhitsiini või kellel oli kolhitsiiniresistentne FMF, näitavad, et Kinereti kliiniline toime avaldub nii haigushoogude kliinilistes sümptomites kui ka põletikumarkerite (nt CRP ja SAA) vähenenud sisalduses. Avaldatud uuringuandmetes oli anakinra ohutusprofiil FMF-iga patsientidel sarnane ohutusprofiiliga muude näidustuste korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus Stilli tõve korral

Kinereti efektiivsust ja ohutust Stilli tõve (SJIA ja AOSD) ravis hinnati randomiseeritud topelpimendatud, platseeboga kontrollitud mimekeskuselises uuringus 12 nädalat kestnud ravi jooksul 11 patsiendil (vanuses 1...51 aastat), kellest 6 patsienti manustasid Kinereti. Kineret oli Stilli tõve ravis efektiivne ja selle paremust võrreldes platseeboga näitas esmane tulemusnäitaja ACR30 (American College of Rheumatology, Ameerika Reumatoloogiakolledž) ravivastus koos palaviku puudumisega 2. nädalal (p-väärtus = 0,0022). Kinereti täheldatud efektiivsus ACR30, ACR50, ACR70 ja ACR90 ravivastuste näol 2. nädalal püsis kogu 12-nädalase raviperioodi ajal. Uuringus ei täheldatud ühtegi asjakohast ootamatut ohutusleidu ja tulemused langesid kokku Kinereti teadaoleva ohutusprofiiliga.

Ohutus ja efektiivsus on näidatud avaldatud randomiseeritud kontrollrühmaga uuringus, kus 24 SJIA-ga patsienti raviti Kineretiga kuni 1 aasta jooksul. Pärast ühekuulist pimendatud perioodi kinnitati 12-st Kinereti ravirühma patsiendist kaheksal modifitseeritud ACRpedi30 ravivastus võrreldes ühe patsiendiga 12-st platseeborühmas. Samas ajapunktis kinnitati 12-st Kinereti ravirühma patsiendist seitsmel ACRpedi50 ravivastus ning viiel ACRpedi70 võrreldes ravivastuse puudumisega platseeborühmas. 16 patsienti osalesid lõpuni ka järgnevas avatud faasis ning 12. kuul lõpetas kuus seitsmest ravivastusega patsiendist glükokortikoidiga ravi ning viiel neist oli haigus passiivses olekus.

Avaldatud prospektiivses kontrollrühmata jälgivas kohortuuringus, kus osales 20 esmaselt diagnoositud SJIA-ga patsienti, kasutati Kinereti algravimina pärast ravivastuse puudumist MSPVA-dele, aga enne DMARD-ide, süsteemsete glükokortikoidide või teiste bioloogiliste ravimite kasutamist. 18 patsiendil 20-st normaliseerus Kinereti tulemusel kehatemperatuur. Pärast ühe aasta möödumist aset leidnud järelkontrolli käigus kinnitati 18 patsiendil 20-st vähemalt kohandatud ACRpedi70 ravivastus ning 17 patsienti 20-st saavutas ACRpedi90 ravivastuse ning lisaks oli nende haigus passiivses olekus.

Mittesekkuvas ohutusuuringus 306 Stilli tõvega lapsel leidis kinnitust Kinereti pikaajaline ohutusprofiil ilma ühegi uue ohutusosalase leiuta. Ligikaudu pooled patsientidest (46,1%) said pidevat ravi Kineretiga vähemalt 1 aasta ja 28,1% patsientidest vähemalt 2 aastat. Kõrvaltoimete, sealhulgas tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus ja -muster langesid kokku Kinereti teadaoleva ohutusprofiiliga. Üldiselt oli kõrvaltoimete haigestumuskordaja suurim esimesel 6 ravikuul ja oluliselt väiksem hilisemal ajaperioodil. Kineretiga ravi ajal ühtegi surmajuhtu ei esinenud. Mõned patsiendid katkestasid kõrvaltoimete tõttu ravi. Peamine põhjus Kineretiga ravi katkestamiseks oli ebaefektiivsus, kuid sageduselt teine katkestamise põhjus oli haiguse remissioon. SJIA-ga patsiendid talusid hästi pikaajalist ravi Kineretiga; kõrvaltoimete, sh makrofaagide aktivatsiooni sündroomi (MAS) haigestumuskordaja üldiselt aja jooksul ei suurenenud.

Kinereti ohutust ja efektiivsust võrreldes DMARD-iga on kirjeldatud avaldatud 24-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud avatud uuringus, kus osalenud 22 patsiendil oli glükokortikoididest sõltuv, raskesti ravile alluv AOSD. 24. nädalal oli 12-st Kinereti rühma patsiendist kuus remissioonis vs. 2/10 DMARD-rühma patsiendist. Avatud jätkufaasis võis ravimit vahetada või võrdlusravimit lisada, kui seisund 24 nädala jooksul ei paranenud. 17 patsienti osalesid lõpuni avatud jätkufaasis (52. nädalani); selles ajapunktis oli 14-st Kineret-ravi saanud patsiendist seitse ning kaks kolmest DMARD-ravi saanud patsiendist remissioonis.

Stilli tõve kohta avaldatud lisaandmed viitavad sellele, et Kineret kutsub esile süsteemsete nähtude, nt palaviku, lööbe ja ägeda faasi reagentide arvu tõusu kiire taandumise. Paljudel juhtudel võib pärast Kineretiga ravi alustamist glükokortikoidide annuseid vähendada.

Lapsed

Kinereti efektiivsus ja ohutusprofiil on täiskasvanud CAPS-iga patsientide ja CAPS-i või Stilli tõvega laste puhul üldiselt sarnane.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Kineretiga läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta CAPS-i ja RA (JIA) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ohutus RA-ga (JIA-ga) lastel

Kinereti uuriti ühes randomiseeritud pimedas mitmekeskuselises uuringus 86-l patsiendil (vanuses 2...17 eluaastat), kes põdesid polüartikulaarset JIA-d. Neile manustati üks kord ööpäevas subkutaanselt 1 mg/kg, maksimaalne annus oli 100 mg. 50 patsienti, kellel tekkis pärast 12-nädalast avatud uuringueelset perioodi ravimile kliiniline vastus, randomiseeriti Kinereti saavasse rühma (25 patsienti) või platseebot saavasse rühma (25 patsienti), kus neile manustati täiendava 16 nädala jooksul kord ööpäevas ravimit või platseebot. Nende patsientide alarühm jätkas avatud uuringut Kineretiga kuni 1 aasta jooksul jätku-uuringus. Neis uuringutes täheldati, et kõrvaltoimete profiil oli sarnane RA-ga patsientide puhul täheldatuga. Nende uuringute andmed on puudulikud, et näidata efektiivsust ning seega ei soovitata Kinereti JIA-ga lastel kasutada.

Immunogeensus

Vt lõik 4.8.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Anakinra absoluutne biosaadavus pärast ühekordset 70 mg nahaalust süstet tervetel katsealustel (n = 11) on 95%. Imendumisprotsess on anakinra kadumisel plasmast pärast nahaalust süstet kiirust piirav tegur. Reumatoidartriidiga patsientidel ilmnesid anakinra maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas 3...7 tundi pärast kliiniliselt põhjendatud annuste nahaalust manustamist (1...2 mg/kg; n = 18). Kontsentratsioon plasmas vähenes märgatava jaotusfaasita ning poolväärtusaeg oli 4...6 tundi. Reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud anakinra ootamatut akumulereerumist pärast igapäevaseid nahaaluseid annuseid kuni 24 nädala jooksul. Kliirensi (CL/F) ja jaotusmahu (Vd/F) keskmised (SD) näitajad 35-l RA-ga patsiendil tehtud kahe farmakokineetiliste omaduste uuringu andmete analüüsi põhjal olid vastavalt 105(27) ml/min ja 18,5(11) l. Inimeste ja loomadega tehtud uuringute andmed näitasid, et neerud vastutavad peamiselt anakinra eritumise eest. Anakinra kliirens RA-ga patsientidel suurenes koos kreatiniini kliirensi suurenemisega.

Demograafiliste ühistegurite mõju anakinra farmakokineetikale uuriti populatsiooni farmakokineetilises analüüsis, mille käigus 341 patsienti said iga päev anakinra nahaaluse süste annuses 30, 75 ja 150 mg kuni 24 nädala jooksul. Hinnanguline anakinra kliirens suurenes kreatiniini kliirensi ja kehakaalu suurenedes. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et plasma kliirensi keskmine väärtus pärast ühekordse annuse nahaalust manustamist oli meestel ligikaudu 14% kõrgem kui naistel ning < 65-aastastel katsealustel ligikaudu 10% kõrgem kui ≥ 65 aastastel. Kuid pärast korrigeerimist kreatiniini kliirensi ja kehakaalu suhtes ei olnud sugu ja vanus plasma keskmise kliirensi suhtes olulised tegurid. Annust ei ole vaja vanusest ega soost lähtuvalt kohandada.

CAPS-iga patsientide puhul on farmakokineetilised omadused üldiselt RA-ga patsientidega sarnased. CAPS-iga patsientidel on täheldatud ligikaudset annuse lineaarsust koos kerge proportsionaalsest ulatuslikuma suurenemise tendentsiga. Alla 4-aastaste laste kohta ei ole farmakokineetilisi andmeid, kuid on kliiniline kogemus laste kohta alates 8 elukuust ning ravi alustamisel soovitatava annusega 1...2 mg/kg ei ole ohutusega seotud probleeme esinenud. Vanemaaliste CAPS-iga patsientide kohta ei ole farmakokineetilisi andmeid. Täheldatud on ravimi levimine seljaaju vedelikku.

Annusega normaliseeritud anakinra püsikontsentratsiooni mediaan 28 nädala jooksul oli nii SJIA-ga patsientidel (vanuses 3...17 aastat) kui RA-ga patsientidel sarnane.

Maksakahjustus

12 maksakahjustusega patsienti (Child-Pugh' klass B) hõlmanud uuringus manustati uuritavatele ühekordselt intravenoosne annus 1 mg/kg. Farmakokineetilised parameetrid ei erinenud oluliselt tervete vabatahtlike omadest, kui välja arvata kliirensi ligikaudu 30% vähenemine võrreldes tervete vabatahtlikega tehtud uuringu andmetega. Vastavat kreatiniini kliirensi vähenemist täheldati maksapuudulikkusega patsientide rühmas. Kliirensi vähenemist saab kõige tõenäolisemalt seletada neerufunktsiooni halvenemisega selles patsientide rühmas. Need andmed toetavad seisukohta, et maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) ei ole vaja annust kohandada. Vt lõik 4.2.

Neerukahjustus

Kinereti keskmine kontsentratsioon plasmas kergekujulise (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja mõõduka (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) neerupuudulikkusega patsientidel vähenes vastavalt 16% ja 50%. Raskekujulise neerupuudulikkuse ja lõppjärgus oleva neeruhaiguse (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) korral vähenes keskmine kliirens plasmas vastavalt 70% ja 75%. Vähem kui 2,5% manustatud Kinereti annusest eritus hemodialüüsi või pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsi käigus. Need andmed toetavad seisukohta, et kergekujulise neerukahjustusega patsientidel (CLcr 50...80 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Vt lõik 4.2.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni 100-kordselt inimestele manustatava annuse ületamisel ei täheldatud rottidel anakinra mõju viljakusele, varasele ja hilisele loote arengule ega sünnieelsele ja sünnijärgsele arengule. 100-kordse inimese annuse (2 mg/kg ööpäevas) manustamisel ei täheldatud mõju küüliku loote arengule.

Standardsetes katsetes DNA-d ohustava mõju tuvastamiseks ei kutsunud anakinra esile bakterite ega imetajate rakkude geenimutatsioone. Anakinra ei suurendanud ei kromosoomide anomaaliade ega pisituumade esinemise sagedust hiirte luuüdirakkudes. Pikaajalisi uuringuid anakinra võimaliku kantserogeensuse kohta ei ole läbi viidud. Andmed IL-1ra üleekspressiooniga hiirte ja IL-1ra mutantse geenipuudulikkusega hiirte kohta ei näidanud kasvaja arengu suurenenud riski.

Formaalne toksikoloogilise ja toksikokineetilise vastastikuse mõju uuring rottidega ei näidanud, et Kineret muudaks metotreksaadi toksikoloogilist või farmakokineetilist profiili.

Noortel rottidel, kellele manustati alates seitsmendast sünnijärgsest päevast kuni noorukieani ravimit annustes, mis olid kuni 100 korda suuremad kui inimestele ettenähtud annused, ei täheldatud ühtegi ravist põhjustatud kõrvaltoime nähtu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhape, veevaba
Naatriumkloriid
Dinaatriumedetaatdihüdraat
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Kinereti võib ambulatoorseks kasutamiseks hoida toatemperatuuril kuni 25 °C maksimaalselt 72 tundi.

Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb Kineret 72 tunni jooksul ära kasutada või hävitada.

Toatemperatuuril hoitud Kinereti ei tohi külmkappi tagasi panna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,67 ml süstelahusega gradueeringuga süstel (I tüüpi klaas) punnkorgiga (bromobutüülkummi) ja 29 G nõel. Süstli sisemise nõelakatte külge on kinnitatud välimine jäik plastist nõelakaitse.

Saadaval 1, 7 või 28 süstli kaupa pakendis (mitmest pakendist koosnev pakend, mis sisaldab 4 pakendit, igas 7 süstlit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kineret on steriilne lahus. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Mitte raputada. Enne süstimist lasta süstlil soojeneda toatemperatuurini.

Enne manustamist kontrollida visuaalselt lahust aineosakeste ja värvi muutuse osas. Süstida tohib ainult selget, värvitut kuni valget lahust, mis võib sisaldada tootega seotud osaliselt läbipaistvaid või valgeid amorfseid osakesi.

Nende osakeste esinemine ei mõjuta toote kvaliteeti.

Süstel on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Visake kasutamata ravimpreparaat ära. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/203/005 – 1-ne pakk

EU/1/02/203/006 – 7-ne pakk

EU/1/02/203/007 – 28-ne pakk

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. märts 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Rootsi

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Igas liikmesriigis, kus Kinereti turustatakse, peab müügiloa hoidja enne Kinereti turuletulekut uuel, Stilli tõve ravi näidustusel, kooskõlastama koolitusprogrammide sisu ning vormi, sh suhtlemisvahendid, levitamisi viisi ning kõik teised programmi aspektid riikliku pädeva asutusega.

Programmi põhieesmärgid on anda teavet manustamisviisi kohta ja tõsta teadlikkust raskete infektsioonide tekkeriskist.

Müügiloa hoidja peab tagama igas Kinereti turustavas liikmesriigis, et kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid/hooldajad, kes plaanivad hakata Kinereti määrama või kasutama, omavad juurdepääsu või on varustatud järgmiste õppematerjalidega:

- arstide õppematerjal ;
- infopakett patsientidele ja hooldajatele.

Arstide õppematerjal peab sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- juhend tervishoiutöötajatele.

Juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi võtmelemente:

- süstalde kasutamise ja õige süstimistehnika kirjeldamise olulisus patsientidele ja/või hooldajatele;
- Kineretiga ravi alustamine infektsiooniga patsientidel ei ole soovitatav;
- õppematerjalide edastamise olulisus patsientidele ja/või hooldajatele.

Infopakett patsientidele ja hooldajatele peab sisaldama järgmist:

- patsiendi infoleht;
- patsiendi ja hooldaja juhend;
- patsiendi meeldetuletuskaart.

Patsiendi ja hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi võtmelemente:

- süstla kasutusjuhend;
- õige süstimistehnika juhend ja kasutatud süstalde kasutuselt kõrvaldamise protseduuri juhend;
- kuidas käsitseda süstekoha reaktsioone.

Patsiendi meeldetuletuskaart peab sisaldama järgmisi võtmelemente:

- patsienti tuvastavad andmed;
- tema arsti kontaktandmed;
- Kinereti määratud annus;
- raske infektsiooni nähtude kirjeldus.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI KARP (SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kineret 100 mg/0,67 ml süstelahus süstlis
Anakinra

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 0,67 ml gradueeringuga süstel sisaldab 100 mg anakinrat.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba sidrunhape, naatriumkloriid, dinaatriumedetaatdihüdraat, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 GRADUEERINGUGA süstel

7 GRADUEERINGUGA süstlit

Mitut pakendit sisaldav pakend: 28 (4 x 7) GRADUEERINGUGA süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/203/005 – 1-ne pakk
EU/1/02/203/006 – 7-ne pakk
EU/1/02/203/007 – 28-ne pakk

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

7 SÜSTLI VAHEPAKEND (SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kineret 100 mg/0,67 ml süstelahus süstlis
Anakinra

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 0,67 ml gradueeringuga süstel sisaldab 100 mg anakinrat.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba sidrunhape, naatriumkloriid, dinaatriumedetaatdihüdraat, polüsorbaat 80, naatriumhüdrosiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
7 GRADUEERINGUGA süstlit
See 7 süstlit sisaldav karp on osa 28-lisest mitmikpakendist.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/203/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kineret 100 mg/0,67 ml süstelahus
Anakinra

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,67 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kineret 100 mg/0,67 ml süstelahus süstlis Anakinra

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kineret ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kinereti kasutamist
3. Kuidas Kinereti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kinereti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kineret ja milleks seda kasutatakse

Kineret sisaldab toimeainet nimega anakinra. See on tsütokiin (immunosupressant), mida kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- reumatoidartriit (RA);
- COVID-19 patsientidel, kellel on kopsupõletik, vajavad lisahapnikku ja on kopsupuudulikkuse tekkeoht;
- perioodilise palaviku sündroomid:
 - krüopüriiniga seotud perioodilised sündroomid (CAPS)
 - o neonataalse algusega multisüsteemne põletikuline haigus (NOMID), mida kutsutakse ka krooniliseks infantiilseks neuroloogilis-kutaanseks artikulaarseks sündroomiks (CINCA);
 - o Muckle'i-Wellsi sündroom (MWS);
 - o perekondlik külmast tingitud autoinflammatoorne sündroom (FCAS);
 - perekondlik vahemerepalavik (FMF);
- Stilli tõbi, k.a süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (SJIA) ja täiskasvanueas avaldunud Stilli tõbi (AOSD, *Adult-Onset Still's Disease*).

Tsütokiinid on valgud, mida keha toodab rakkudevahelise kommunikatsiooni koordineerimiseks ja rakutegevuse reguleerimiseks. RA, CAPS-i, FMF-i, Stilli tõve ja COVID-19-ga seotud kopsupõletiku korral toodab teie keha liiga palju tsütokiini nimetusega interleukiin-1. See avaldab kahjulikku mõju, põhjustades põletikku, mille tõttu tekivad haiguse sümptomid. Keha toodab normaalselt valku, mis blokeerib interleukiin-1 kahjuliku mõju. Kinereti toimeaine on anakinra, mis toimib samamoodi kui kehaomane interleukiin-1 blokeeriv valk. Anakinrat toodetakse DNA-tehnoloogia abil, kasutades mikroorganismi *E. coli*.

RA korral kasutatakse Kinereti haiguse sümptomite raviks täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel) kombinatsioonis teise ravimiga, mille nimi on metotreksaat. Kineret ongi mõeldud reumatoidartriidiga patsientidele, kellel metotreksaat üksi ei anna piisavalt head ravitulemust.

Kinereti kasutatakse COVID-19 korral ülitugeva põletiku (raskem kui tavaline põletik) raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kellel on kopsupõletik, vajavad hingamise abistamiseks lisahapnikku (madala või kiire pealevooluga) ja kopsupuudulikkuse tekkeoht.

CAPS-i korral kasutatakse Kinereti haigusega seotud põletiku sümptomite, nt lööbe, liigesevalu, palaviku, peavalu ning väsimuse raviks täiskasvanutel ja lastel (vanuses 8 kuud ja vanemad).

FMF-i korral kasutatakse Kinereti haigusega seotud põletiku nähtude ja sümptomite, nt korduva palaviku, väsimuse, kõhuvalu, lihase- või liigesevalu ja lööbe raviks. Vajaduse korral võib Kinereti kasutada koos kolhitsiiniga.

Stilli tõve ravis kasutatakse Kinereti haigusega seostatud põletiku nähtude ja sümptomite, nt lööbe, liigesevalu ja palaviku ravimiseks.

2. Mida on vaja teada enne Kinereti kasutamist

Kinereti ei tohi kasutada

- kui olete anakinra või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline muude ravimite suhtes, mis on valmistatud DNA-tehnoloogiaga, kasutades mikroorganismi *E. coli*;
- kui teil on vereanalüüsiga kindlaks tehtud neutropeenia (vähe vere valgeliblesid).

Pöörduge kohe arsti poole

- kui teil tekib pärast Kinereti süstet kogu keha kattev lööve, hingeldus, kähisev hingamine, pulsi kiirenemine või higistamine. Need võivad olla nähud selle kohta, et olete Kinereti suhtes allergiline.
- kui teil on pärast Kinereti võtmist tekkinud ebatüüpiline, ulatuslik lööve või nahaketendus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kinereti kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on olnud korduvaid infektsioone või teil on astma. Kineret võib neid seisundeid halvendada;
- kui teil on pahaloomuline kasvaja. Arst peab otsustama, kas te võite sellele vaatamata Kinereti kasutada;
- kui teil on varem esinenud maksaensüümide aktiivsuse tõusu;
- kui te vajate vaktsineerimist. Ravi ajal Kineretiga ei tohi teile elusvaktsiine manustada.

Stilli tõbi

- Harvadel juhtudel võib Stilli tõvega patsientidel, peamiselt lastel, tekkida kopsuhaigus ka ravi ajal Kineretiga. Risk võib olla suurem Downi sündroomiga (trisoomia 21) patsientidel. Kopsuhaiguse sümptomid võivad olla nt hingeldus kerge kehalise koormuse korral, hommikune köha ja hingamisraskused. Kui teil tekivad kopsuhaiguse nähud, peate esimesel võimalusel pöörduma oma tervishoiutöötaja poole.
- Raske ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega on harva tekkinud seoses Kineret-raviga, peamiselt patsientidel, kellel on süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (SJIA). Kui märkate ebatüüpilist, ulatuslikku löövet, mis võib tekkida koos kõrge kehatemperatuuri ja lümfisõlmede suurenemisega, pöörduge arsti poole.

Lapsed ja noorukid

- RA: Kinereti kasutamist reumatoidartriidiga lastel ja noorukitel ei ole küllalt uuritud ning seetõttu ei saa seda soovitada.
- COVID-19: Kinereti kasutamist COVID-19-ga lastel ja noorukitel ei ole küllalt uuritud ning seetõttu ei saa soovitada.
- CAPS, FMF, Stilli tõbi: Kinereti ei soovitata kasutada alla 8-kuustel lastel, sest selle vanusegrupi kohta andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Kineret

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Tuumori nekroosi faktori (TNF- α) inhibiitoritega ravimeid, nagu etanertsept, ei tohiks koos Kineretiga kasutada, sest see võib suurendada infektsiooniohtu.

Kineret-ravi alustamisel väheneb kehas krooniline põletik. See tähendab, et mõne ravimi, nt varfariini annuseid tuleb kohandada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kinereti kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Kinereti ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Peate kindlasti teatama oma arstile, kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Teie arst selgitab teile raseduse ajal Kinereti võtmise võimalikke riske.

Ei ole teada, kas anakinra eritub rinnapiima. Kinereti kasutamisel ei tohi last rinnaga toita.

Kineret sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Kinereti kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kinereti tuleb süstida üks kord ööpäevas naha alla (subkutaanselt). Püüdke süstida iga päev samal ajal.

Soovitav annus on kas 20...90 mg või 100 mg. Teie arst ütleb teile, millist annust vajate või kas vajate suuremat annust kui 100 mg.

COVID-19: soovitatav annus on 100 mg süstituna naha alla (subkutaanselt) 10 päeva jooksul.

Kinereti süstimine iseendale

Arst võib otsustada, et teil on mugavam Kinereti ise endale süstida. Arst või meditsiiniõde näitab, kuidas ennast süstida. Ärge püüdke ennast ise süstida, kui seda pole teile õpetatud.

Juhiste saamiseks selle kohta, kuidas Kinereti endale või lapsele ise süstida, lugege käesoleva infolehe lõpus olevat lõiku „Kinereti süste ettevalmistamise ja süstimise juhised”.

Kui te kasutate Kinereti rohkem kui ette nähtud

Kui kasutate Kinereti kogemata rohkem kui vaja, ei tohiks tõsiseid probleeme tekkida. Pöörduge aga siiski arsti, õe või apteekri poole kui nii juhtub. Kui te tunnete end mingil viisil halvasti, pöörduge kohe arsti või meditsiiniõe poole.

Kui te unustate Kinereti kasutada

Kui olete unustanud Kinereti annuse manustada, konsulteerige arstiga, millal peaksite manustama järgmise annuse.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed on sarnased, olenemata sellest, kas saate ravi Kineretiga RA, CAPS-i, FMF-i, Stilli tõve või COVID-19 tõttu.

Kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest, pidage kohe nõu oma arstiga:

- Kineret-ravi ajal võivad tekkida **rasked infektsioonid**, näiteks kopsupõletik või nahainfektsioonid. Sümptomiteks võivad olla püsivalt kõrge palavik, külmavärinad, köha, peavalu ning nahapunetus ja naha hellus. Nakkuse nähtudeks võivad olla ka püsivalt väike palavik, kehakaalu langus ja püsiv köha.
- Aeg-ajalt võivad esineda **rasked allergilised reaktsioonid**. Mõni järgmistest sümptomitest võib viidata allergilisele reaktsioonile Kinereti suhtes, nii et peate kohe meditsiinilist abi otsima. Ärge rohkem Kinereti süstige.
 - Näo-, keele- või kõriturse
 - Neelamis- või hingamisraskus
 - Pulsiga ootamatu kiirenemine või higistamine
 - Naha sügelus või lööve

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st):

- punetus, turse, verevalum või sügelus süstekohal. See on üldjuhul kerge kuni mõõdukas ja tekib tavaliselt ravi algul;
- peavalud;
- vere üldkolesterooli sisalduse suurenemine.

Sagedased kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st):

- neutropeenia (vere valgeliblede vähesus), mis määratakse kindlaks vereprooviga. See võib suurendada infektsiooni tekkimise ohtu. Infektsiooni sümptomiteks võivad olla palavik või valus kurk;
- rasked infektsioonid, näiteks kopsupõletik või nahainfektsioonid;
- trombotsütopeenia (väike trombotsüütide arv).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st):

- tõsised allergilised reaktsioonid, sh näo-, keele- või kõriturse, neelamis- või hingamisraskus, pulsiga ootamatu kiirenemine või higistamine ja nahasügelus või lööve;
- vereanalüüsiga kindlaks tehtud maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- maksahaiguste sümptomid, nagu kollane nahk ja kollased silmad, iiveldus, isutus, tumedat värvi uriin ja heledat värvi roe.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kinereti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni: / EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage Kinereti, kui arvate, et see on olnud külmunud. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja soojenenud toatemperatuurini (kuni 25 °C), tuleb see kas 72 tunni jooksul ära kasutada või hävitada. Toatemperatuuril hoitud ravimit ei tohi külmkappi tagasi panna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kineret sisaldab

- Toimeaine on anakinra. Iga gradueeringuga süstel sisaldab 100 mg anakinrat.
- Teised koostisosad on veevaba sidrunhape, naatriumkloriid, dinaatriumedetaatdihüdraat, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

Kuidas Kineret välja näeb ja pakendi sisu

Kineret on selge, värvitu kuni valge süstelahus kasutusvalmis süstlis. See võib sisaldada mõningaid osaliselt läbipaistvaid kuni valgeid proteiini osakesi. Nende osakeste esinemine ei mõjuta toote kvaliteeti.

Pakendis on 1, 7 või 28 (mitmest pakendist koosnev pakend, mis sisaldab 7 süstliga 4 pakendit) süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

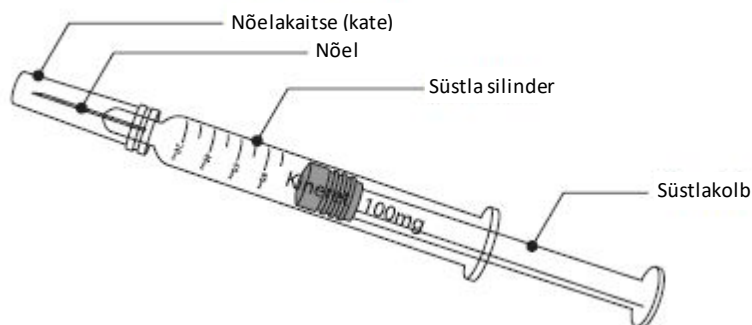
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

KINERETI SÜSTE ETTEVALMISTAMISE JA SÜSTIMISE JUHISED

Sellest osast leiate teavet selle kohta, kuidas Kinereti endale või lapsele ise süstida. Tähtis on mitte proovida ennast või oma last ise süstida, kui te ei ole saanud koolitust arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt. Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas süstida, küsige palun abi arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt.

Kuidas teie või teid süstiv isik peab Kinereti süstlit kasutama?

Te peate end või oma last süstima iga päev samal ajal. Kinereti süstitakse täpselt naha alla. Seda nimetatakse subkutaanseks süstimiseks.



Varustus

Nahaaluse süste tegemiseks endale või lapsele vajate:

- süstlit Kineretiga;
- alkoholiga immutatud puhastuslappe ja
- steriilset marlilappi või salvrätti.

Mida teha enne Kinereti nahaalust süstimist?

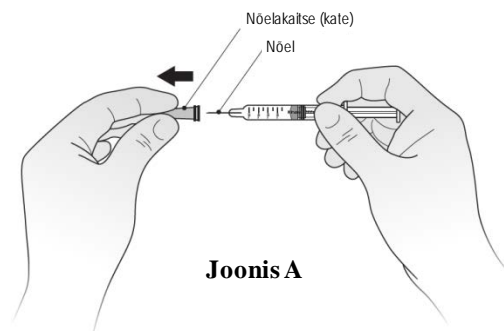
1. Võtke Kinereti süstel külmkapist välja.
2. Ärge raputage süstlit.
3. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil (EXP). Kui märgitud kuu viimane päev on möödas, ärge seda kasutage.
4. Kontrollige Kinereti välimust. See peab olema selge, värvitu kuni valge lahus. Selles võivad olla mõningad osaliselt läbipaistvad või valged proteiini osakesed. Nende osakeste esinemine ei mõjuta toote kvaliteeti. Ärge lahust kasutage, kui see on värvi muutnud või hägune või sisaldab muid osakesi kui osaliselt läbipaistvad kuni valged.
5. Et süstida oleks mugavam, hoidke süstlit ligikaudu 30 minutit toatemperatuuril või hoidke süstlit mõned minutid ettevaatlikult käes. **Ärge** soojendage Kinereti muul viisil (näiteks ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees).
6. **Ärge** eemaldage süstlalt katet enne, kui olete süstimiseks valmis.
7. **Peske hoolikalt käsi.**
8. Leidke mugav hästivalgustatud puhas pind ja seadke kõik vajalik varustus käeulatusse.

- Veenduge, et teate, millise Kinereti annuse arst teile määras (kas 20...90 mg, 100 mg või rohkem).
 - Kui arst määras teile 100 mg annuse, jätkake lõiguga „**Kuidas 100 mg annust ette valmistada**”.
 - Kui arst määras teile väiksema annuse, jätkake lõiguga „**Kuidas 20...90 mg annust ette valmistada**”.

Kuidas 100 mg annust ette valmistada

Enne Kinereti süstimist peate toimima järgmiselt.

- Hoides süstla mahutiosast, eemaldage õrnalt nõelakate ilma seda keeramata. Tõmmake otse, nagu on näidatud **joonisel A**. Ärge puudutage nõela ega suruge kolbi. Visake nõelakate kohe ära.
- Te võite märgata väikseid õhumulle süstlis. Enne süstimist ei pea õhumulle eemaldama. Õhumullidega lahuse süstimine on ohutu.
- Nüüd võite süstlit kasutada, nagu on kirjeldatud lõigus „**Kuhu tuleks ennast süstida?**” ja lõigus „**Kuidas ennast süstida?**”.

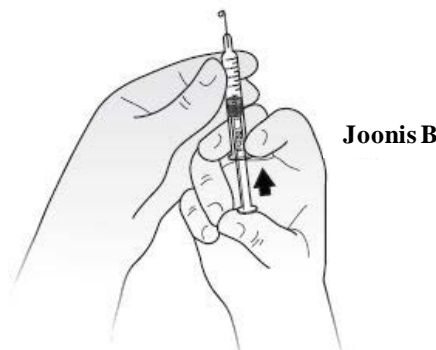


Joonis A

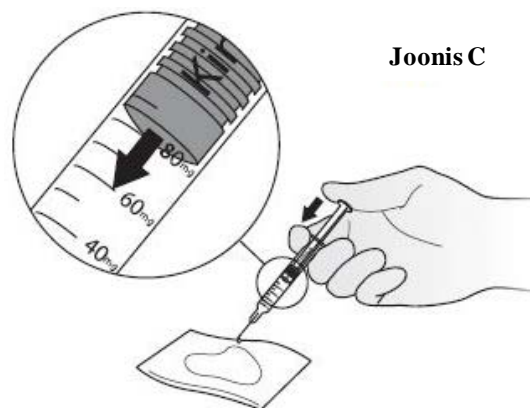
Kuidas 20...90 mg annust ette valmistada

Enne Kinereti süstimist peate toimima järgmiselt.

- Hoides süstla mahutiosast, eemaldage õrnalt nõelakate ilma seda keeramata. Tõmmake otse, nagu on näidatud **joonisel A**. Ärge puudutage nõela ega suruge kolbi. Visake nõelakate kohe ära.
- Hoidke süstalt ühes käes, nii et nõel on suunatud otse üles, nagu on näidatud **joonisel B**. Pange põial süstlakolvile ja lükake aeglaselt kolbi, kuni näete nõela otsas väikest tilka.
- Pöörake süstalt, nii et nõel on nüüd allapoole suunatud. Pange tasasele pinnale steriilne marlilapp või salvrätt ning hoidke süstalt selle kohal, nii et nõel on suunatud marlilapi või salvrätti poole, nagu on näidatud **joonisel C**. Veenduge, et nõel ei puutu vastu marlilappi ega salvrätti.
- Pange põial süstlakolvile ning lükake aeglaselt kolbi, kuni kolvi esiosa jõuab Kinereti annust märgistava tähiseni (teie arst on teile öelnud, millist annust manustada). Marlilapp või salvrätt imab süstlast välja surutud vedeliku endasse, nagu on näidatud **joonisel C**.
- Kui te ei suuda õiget annust määrata, visake süstal ära ning kasutage uut.
- Nüüd võite süstlit kasutada, nagu on kirjeldatud lõigus „**Kuhu tuleks ennast süstida?**” ja lõigus „**Kuidas ennast süstida?**”.



Joonis B

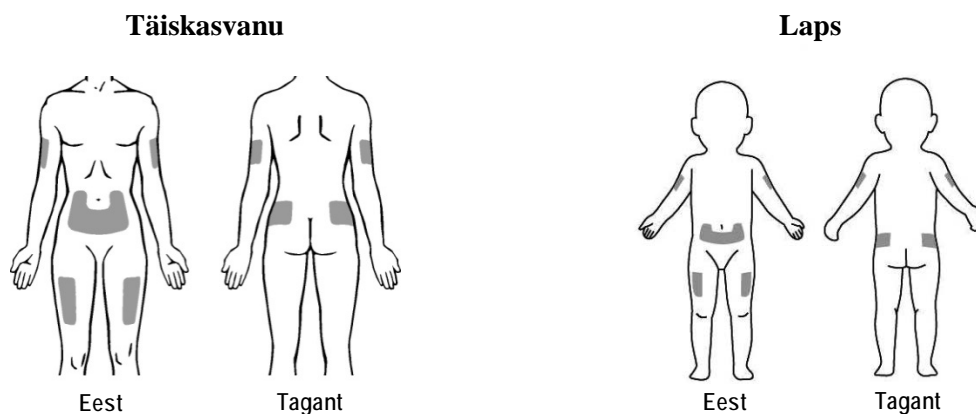


Joonis C

Kuhu tuleks ennast süstida?

Kõige sobivamad kohad enda või lapse süstimiseks on (vt **joonis D**):

- kõht (välja arvatud naba ümbrus),
- reite ülaosa,
- tuharate ülemine välimine osa,
- käsivarte ülemine välimine osa.

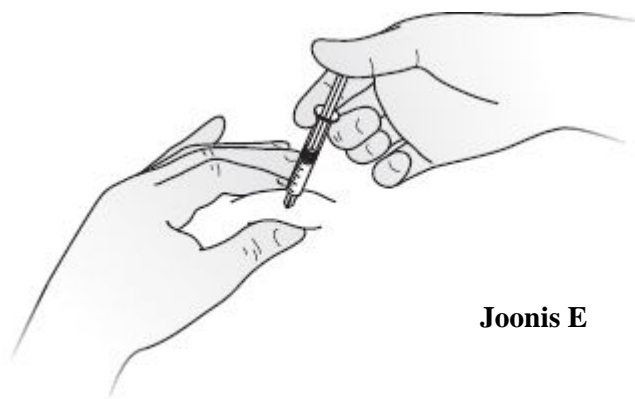


Joonis D

Valige iga kord süstimiseks uus koht, et üks koht ei muutuks valulikuks. Kui teid süstib keegi teine, võib ta kasutada ka käsivarre tagakülge.

Kuidas ennast süstida?

1. Desinfitseerige nahk alkoholiga immutatud puhastuslapiga ning võtke nahk pöidla ja nimetissõrme vahele seda pigistamata.
2. Torgake nõel täielikult naha sisse, nagu arst või meditsiiniõde on õpetanud.
3. Süstige vedelikku aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahka sõrmede vahel, nagu on näidatud **joonisel E**.



Joonis E

4. Pärast vedeliku süstimist võtke nõel välja ja laske nahk lahti.
5. Kasutamata ravim tuleb ära visata. Kasutage iga süstalt ainult üheks süsteks. Ärge kasutage süstalt uuesti, kuna see võib infektsiooni põhjustada.

Pidage meeles

Probleemide korral ärge kartke arstilt või meditsiiniõelt abi või nõu küsida.

Kasutatud süstalde ja tarvikute hävitamine

- Ärge pange kasutatud nõeltele katet peale tagasi.
- Hoidke kasutatud süstlaid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kunagi pange kasutatud süstleid tavalisse kodusesse prügikasti.
- Kui teie annus oli väiksem kui 100 mg, peaksite teadma, et üleliigne vedelik tuleb marlilapi või salvräti kohal süstlast välja suruda. Visake märg marlilapp või salvrätt koos süstlaga ära ja puhastage pinda uue puhta salvrätiga.
- Kasutatud süstlid ja Kinereti lahusest läbiimbunud marlilapp või salvrätt tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet anakinra perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse kliinilistest uuringutest, kirjandusest ja mittesekkuvatest uuringutest saadaolevaid andmeid MAS-i riski kohta Stilli tõvega patsientidel, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et saadaolev tõendusmaterjal ei toeta põhjuslikku seost MAS-i ja anakinra vahel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et anakinrat sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Anakinra kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et anakinrat sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.