

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kineret 100 mg/0,67 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi asteikollinen esitäytetty ruisku sisältää 100 mg anakinraa* 0,67 ml:ssa (150 mg/ml).

*Ihmisen interleukiini-1-reseptoriantagonisti (r-metHuIL-1ra), joka on tuotettu *Escherichia coli* -soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas väritön tai valkoinen injektioneste, liuos, joka voi sisältää joitakin valmisteesta johtuvia läpikuultavia tai valkoisia amorfisia hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Kineret on tarkoitettu aikuisten nivelreuman oireiden hoitoon yhdessä metotreksaatin kanssa, kun metotreksaattilla yksinään ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta.

COVID-19

Kineret on tarkoitettu koronavirus-taudin 2019 (COVID-19) hoitoon aikuisille keuhkokuumeepotilaille, jotka tarvitsevat lisähappea (matala- tai korkeavirtauksista happihoitoa) ja joiden tila on vaarassa edetä vaikeaksi hengitysvajaukseksi, mikä määritellään liukoisen urokinaasityyppisen plasminogeenia aktivoivan reseptorin (suPAR) pitoisuudeksi ≥ 6 ng/ml plasmassa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Jaksoittaiset kuumeoireyhtymät

Kineret on tarkoitettu aikuisten, nuorten, lasten ja vähintään 8 kuukauden ikäisten, vähintään 10 kg painavien imeväisten seuraavien autoinflammatoristen jaksoittaisten kuumeoireyhtymien hoitoon:

Kryopyriiniin liittyvät jaksoittaiset oireyhtymät (CAPS)

Kineret on tarkoitettu CAPS-oireyhtymien hoitoon, kuten:

- vastasyntyneenä alkava inflammatorinen monielinsairaus (NOMID) / krooninen infantiilinen hermo-, iho- ja niveloireyhtymä (CINCA)
- Muckle-Wellsin oireyhtymä (MWS)
- perinnöllinen autoinflammatorinen kylmäurtikaria (FCAS)

Perinnöllinen välimerenkuume (FMF)

Kineret on tarkoitettu perinnöllisen välimerenkuumeen (FMF) hoitoon. Tarvittaessa Kineret-valmistetta annetaan yhdessä kolkisiinin kanssa.

Stillin tauti

Kineret on tarkoitettu aikuisten, nuorten, lasten ja vähintään 8 kuukauden ikäisten, vähintään 10 kg painavien imeväisten Stillin taudin hoitoon, mukaan lukien yleisoirein alkava lastenreuma (SJIA) ja aikuisten Stillin tauti (AOSD), kun sairauden oireet ovat systeemisesti kohtalaisen tai hyvin aktiivisia,

tai sellaisten potilaiden hoitoon, joilla sairaus jatkuu aktiivisena tulehduskipulääke- (NSAID) tai glukokortikoidihoidon jälkeen.

Kineret-valmistetta voidaan antaa monoterapiana tai yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden tai tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Kineret-hoito tulee aloittaa ja toteuttaa nivelreuman, COVID-19:n, CAPS-oireyhtymien, FMF:n ja Stillin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

suPAR-testaus

Jos käyttöaiheessa mainitaan, että potilaat valitaan Kineret-hoitoon suPAR-arvon ≥ 6 ng/ml perusteella, on tämä arvo mitattava validoidulla testillä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 5.1).

Annostus

Nivelreuma: aikuiset

Suosittelut Kineret-annos on 100 mg kerran päivässä ihonalaisena injektiona. Annos on annettava suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

COVID-19: aikuiset

Suosittelut Kineret-annos on 100 mg kerran päivässä ihonalaisena injektiona 10 päivän ajan.

CAPS: aikuiset, nuoret, lapset ja vähintään 8 kuukauden ikäiset, vähintään 10 kg painavat imeväiset

Aloituseros

Suosittelut aloituseros kaikkiin CAPS-alytyyppeihin on 1-2 mg/kg/vrk injektiona ihon alle. Terapeuttinen vaste näkyy pääasiassa kliinisten oireiden, kuten kuumeen, ihottuman, nivelkivun ja päänsäryn vähenemisenä sekä seerumin tulehdusmerkkiaineiden (CRP-/SAA-tasot) tai pahenemisjaksojen vähenemisenä.

Ylläpitoannos lievässä CAPS-tapauksissa (FCAS, lievä MWS)

Potilaiden tila saadaan yleensä hyvin hallintaan säilyttämällä suositellut aloituseros (1-2 mg/kg/vrk).

Ylläpitoannos vaikeissa CAPS-tapauksissa (MWS ja NOMID/CINCA)

Annoksen suurentaminen voi olla tarpeen 1-2 kuukauden sisällä terapeuttisen vasteen perusteella. Tavallinen ylläpitoannos vaikeissa CAPS-tapauksissa on 3-4 mg/kg/vrk, mikä voidaan muuttaa enintään 8 mg/kg/vrk.

Vaikean CAPS-tapauksen kliinisten oireiden ja tulehdusmerkkiaineiden arvioimisen lisäksi keskushermoston tulehduksen, mukaan lukien sisäkorvan (magneettikuvaus tai tietokonetomografia, lannepisto ja audiologinen tutkimus) ja silmien (silmälääkärin arvio) arvioimista suositellaan, kun hoidon aloituksesta on kulunut 3 kuukautta, ja sen jälkeen 6 kuukauden välein, kunnes tehokas hoituseros on tunnistettu. Kun potilaiden tila on kliinisesti hyvin hallinnassa, keskushermoston tilan ja silmien seuranta voidaan tehdä vuosittain.

FMF

Suosittelut annos vähintään 50 kg painaville potilaille on 100 mg/vrk injektiona ihon alle. Alle 50 kg painaville potilaille annettava annos lasketaan painon perusteella suosituseroksen ollessa 1-2 mg/kg/vrk.

Stillin tauti

Suosittelut annos vähintään 50 kg painaville potilaille on 100 mg/vrk injektiona ihon alle. Alle 50 kg painaville potilaille annettava annos lasketaan painon perusteella aloituseroksen ollessa 1-2 mg/kg/vrk.

Hoitovaste on arvioitava 1 kuukauden kuluttua: jos potilaalla esiintyy edelleen itsepintaisia systeemisiä ilmentymiä, annosta voidaan säätää lapsilla tai hoitavan lääkärin on harkittava uudelleen Kineret-hoidon jatkamista.

Iäkkäät (≥ 65 vuotta)

Nivelreuma ja COVID-19: Annosta ei tarvitse muuttaa. Annostus ja antotapa ovat samat kuin aikuisille 18-64-vuotiaille potilaille.

CAPS: Tiedot iäkkäistä potilaista ovat niukkoja. Annostuksen muuttamistarvetta ei odoteta.

Stillin tauti: Tiedot iäkkäistä potilaista ovat niukkoja. Annostuksen muuttamistarvetta ei odoteta.

Pediatriset potilaat (< 18 -vuotiaat)

Tietoja alle 8 kuukauden ikäisten lasten hoidosta ei ole saatavilla.

Nivelreuma: Kineret-valmisteen tehoa 0-18-vuotiaiden lastenreumaa sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

COVID-19: Kineret-valmisteen tehoa 0-18-vuotiaiden COVID-19-tautia sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

CAPS: Vähintään 8 kuukauden ikäisten, vähintään 10 kg painavien lasten annostus ja antotapa ovat samat kuin aikuisten CAPS-potilaiden, painon mukaan.

FMF: Alle 50 kg painaville lapsille annos lasketaan painon perusteella suositusannoksen ollessa 1-2 mg/kg/vrk, yli 50 kg painaville potilaille annos on 100 mg/vrk. Lapsilla, joilla vaste on riittämätön, annosta voidaan suurentaa 4 mg:aan/kg/vrk.

Tiedot Kineret-valmisteen tehosta alle 2-vuotiailla FMF-kuumetta sairastavilla lapsilla ovat rajallisia.

Stillin tauti: Alle 50 kg painavien lasten annos määritetään painon mukaan aloitusannoksen ollessa 1-2 mg/kg/vrk, vähintään 50 kg painavien potilaiden annos on 100 mg/vrk. Lapsilla, joilla vaste on riittämätön, annosta voidaan suurentaa 4 mg:aan/kg/vrk.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B). Kineret-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (CL_{cr} 60-89 ml/min). Kineret-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CL_{cr} 30-59 ml/min). Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($CL_{cr} < 30$ ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, mukaan lukien dialyysi, on harkittava lääkärin määräämän Kineret-annoksen antamista joka toinen päivä.

Antotapa

Kineret pistetään injektiona ihon alle.

Kineret toimitetaan käyttövalmiina asteikollisessa esitäytetyssä ruiskussa. Asteikollinen esitäytetty ruisku mahdollistaa 20-100 mg:n annokset. Koska pienin annos on 20 mg, ruisku ei sovi pediatrialle potilaille, joiden paino on alle 10 kg. Esitäytettyä ruiskua ei saa ravistaa. Ks. käyttö- ja käsittelyohjeet kohdasta 6.6.

Pistokohtaa tulisi vaihdella, jotta vältetään epämiellyttävät tuntemukset pistokohdassa. Pistokohdan jäähdytys, injektionesteen lämmitys huonelämpötilaan, kylmäpakkausten käyttö (ennen pistosta ja sen jälkeen) sekä topikaalisten glukokortikoidien ja antihistamiinien käyttäminen pistoksen jälkeen voivat lievittää pistokohdan reaktioiden merkkejä ja oireita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai *E. coli* -bakteerin avulla tuotetuille proteiineille.

Kineret-hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on neutropenia ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Allergiset reaktiot

Allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita ja angioödeemaa, on raportoitu melko harvoin. Suurin osa näistä reaktioista oli makulopapulaarisia ihottumia tai nokkosihottumia.

Jos potilas saa vaikean allergisen reaktion, Kineret-annostelu on keskeytettävä ja on aloitettava asianmukainen hoito.

Maksatapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt ohimeneviä maksaentsyymitasojen nousuja. Nämä nousut eivät ole liittyneet heptosellulaaristen vaurioiden kliinisiin löydöksiin tai oireisiin, paitsi yhdellä SJIA-potilaalla, jolle kehittyi vaikea hepatiitti sytomegalovirusinfektion yhteydessä.

Myyntiin tulon jälkeen on ilmoitettu maksatapahtumista, joilla ei ole ollut vaikutusta maksan toimintaan. Useimmat näistä potilaista ovat saaneet hoitoa Stillin tautiin tai heillä on ollut altistavia tekijöitä, esim. aiempi transaminaasiarvon nousu. Lisäksi Stillin tautia sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen Kineret-hoidon aikana ei-infektioosin hepatiitin tapauksia, mukaan lukien satunnaiset äkilliset maksan vajaatoimintatapaukset.

Stillin tautia sairastavilla potilailla maksatapahtumat esiintyvät lähinnä ensimmäisen kuukauden aikana Kineret-hoidon aloittamisen jälkeen. Maksaentsyymien rutiininomaista testaamista on harkittava erityisesti silloin, jos potilaalla on altistavia tekijöitä tai jos hänelle kehittyi maksan toimintahäiriön oireita.

Kineret-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta potilaille, joiden AST/ALT on $\geq 1,5$ x normaalin yläraja, ei ole arvioitu.

Vakavat infektiot

Nivelreumapotilaiden osalta Kineret-hoitoon on liittynyt enemmän vakavia infektiota (1,8 %) kuin lumevalmisteeseen (0,7 %). Pienessä astmapotilaiden ryhmässä Kineret-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi enemmän vakavia infektiota (4,5 %) kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (0 %). Nämä infektiot liittyivät pääasiassa hengitysteihin.

Kineret-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu kroonisten tai vakavien infektioiden yhteydessä.

Kineret-hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on aktiivisia infektiota. Nivelreumapotilaiden Kineret-hoito on keskeytettävä, jos vakava infektio kehittyy. Kineret-valmistetta saavilla CAPS- tai FMF-potilailla on vaara sairauden pahenemisvaiheista, jos Kineret-hoito keskeytetään. Kun potilasta tarkkaillaan huolellisesti, Kineret-hoitoa voidaan jatkaa myös silloin kun potilaalla on vakava infektio. COVID-19-potilaiden Kineret-hoitoa voidaan jatkaa (sekundaarisista) infektiosta huolimatta.

MAS-oireyhtymä on tunnettu, hengenvaarallinen tila, joka voi kehittyä Stillin tautia sairastaville potilaille. Jos potilaalla ilmenee MAS tai sitä epäillään, potilas on tutkittava ja asianmukainen hoito aloitettava mahdollisimman nopeasti. Infektio-oireet ja Stillin taudin paheneminen ovat tiedossa olevia MAS-taudin laukaisevia tekijöitä, jotka lääkäreiden on huomioitava. Saatavilla on vain vähän tietoja siitä, voidaanko Kineret-hoitoa jatkaa vakavien infektioiden aikana Stillin tautia sairastavilla potilailla. Jos Kineret-hoitoa jatketaan vakavan infektion aikana pahemisvaiheiden riskin pienentämiseksi, huolellinen tarkkailu on välttämätöntä.

Stillin tautia sairastavilla potilailla on lisääntynyt MAS-oireyhtymän kehittymisen riski. Kineret-hoitoa saavilla, Stillin tautia sairastavilla potilailla on valmisteen myyntiin tulon jälkeen raportoitu MAS-oireyhtymätapauksia. MAS-tapauksia ei raportoitu Stillin tautiin liittyvissä yritysten rahoittamissa kliinisissä tutkimuksissa. Ei-interventionaalisessa pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa 306 Stillin tautia sairastavalla pediatriisella potilaalla MAS-oireyhtymän esiintyvyyden ei havaittu kasvavan Kineret-hoidon aikana tai välittömästi sen jälkeen. MAS-oireyhtymän esiintyvyyksiä oli 2,4 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden, mikä vastaa oletettua arvoa Stillin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla. Syy-seuraussuhdetta Kineret-valmisteen ja MAS-oireyhtymän välillä ei ole varmistettu.

Lääkäreiden on noudatettava varovaisuutta, kun Kineret-hoitoa annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia infektiota tai joilla on jokin infektiolle altistava perussairaus.

Kineret-valmisteen turvallisuutta henkilöille, joilla on latenti tuberkuloosi, ei tunneta. Erilaisia biologisia tulehdusta estäviä saavilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloosia. Potilaat on seulottava latentin tuberkuloosin varalta ennen Kineret-hoidon aloittamista. Saatavilla olevat lääketieteelliset ohjeet on myös otettava huomioon.

Muihin reumahoitoihin on liittynyt hepatiitti B:n reaktivaatio. Sen vuoksi virushepatiitti on seulottava julkaistujen ohjeiden mukaisesti myös ennen Kineret-hoidon aloittamista.

Munuaisten vajaatoiminta

Kineret poistuu elimistöstä suodattamalla munuaiskerästen kautta ja sen jälkeen munuaistiehyissä tapahtuvan aineenvaihdunnan kautta. Tämän seurauksena Kineret-valmisteen plasmapuhdistuma pienenee munuaisten toiminnan heikentyessä.

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (CL_{cr} 60-89 ml/min). Kineret-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CL_{cr} 30-59 ml/min). Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CL_{cr} < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus, mukaan lukien dialyysi, on harkittava lääkärin määräämän Kineret-annoksen antamista joka toinen päivä.

Neutropenia

Kineret-hoitoon liittyy yleisesti neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilimäärä < $1,5 \times 10^9/l$) lumelääkekontrolloiduissa nivelreumatutkimuksissa, ja neutropeniatapauksia on havaittu COVID-19-potilailla, CAPS-potilailla ja Stillin tautia sairastavilla potilailla. Lisätietoa neutropeniasta, ks. kohdat 4.3 ja 4.8.

Kineret-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < $1,5 \times 10^9/l$). Neutrofiiliarvo tulisi määrittää ennen Kineret-hoidon aloittamista ja hoidon aikana kerran kuukaudessa 6 ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen neljännesvuosittain. Mikäli potilaalle kehittyy neutropenia (absoluuttinen neutrofiilimäärä < $1,5 \times 10^9/l$), absoluuttista neutrofiilimäärää on seurattava tarkoin ja Kineret-hoito on lopetettava. Kineret-valmisteen turvallisuutta ja tehoa neutropeniapotilaille ei ole arvioitu.

Keuhkoihin liittyvät tapahtumat

Valmisteen myyntiin tulon jälkeen interstitiaalisen keuhkosairauden, alveolaarisen proteinoosin ja keuhkoverenpainetaudin tapauksia on ilmoitettu pääasiassa Stillin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla, joita on hoidettu IL-6:n ja IL-1:n estäjillä, mukaan lukien Kineret. Potilaat, joilla on trisomia 21, vaikuttavat olevan yliedustettuina. Stillin tautiin liittyvissä yritysten rahoittamissa kliinisissä tutkimuksissa tällaisia tapauksia ei raportoitu. Ei-interventionaalisessa pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa 306 Stillin tautia sairastavalla pediatriisella potilaalla yhdellä potilaalla oli vaikea keuhkoihin liittyvä tapahtuma, määrittämätön interstitiaalinen keuhkosairaus. Tässä tutkimuksessa yhdelläkään potilaalla ei ollut alveolaarista proteinoosia tai keuhkoverenpainetautia. Syy-seuraussuhdetta Kineret-valmisteen ja keuhkoihin liittyvien tapahtumien välillä ei ole varmistettu.

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Kineretillä hoidettavilla potilailla on raportoitu harvoin yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Ilmoitukset ovat koskeneet pääasiassa yleisoireista lastenreumaa (SJIA) sairastavia potilaita. DRESS-oireyhtymää sairastavat potilaat saattavat tarvita sairaalahoitoa, koska kyseinen tila voi johtaa kuolemaan. Jos DRESS-oireyhtymän merkkejä ja oireita ilmaantuu ja jollei oireille voida vahvistaa muuta syytä, Kineretin käyttö pitää lopettaa ja muuta hoitoa on harkittava.

Immunosuppressio

Kineret-hoidon vaikutusta aikaisempaan syöpäsairauteen ei ole tutkittu. Siksi Kineret-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on jokin syöpäsairaus.

Syöpäsairaudet

Nivelreumapotilailla saattaa olla suurentunut (keskimäärin 2-3-kertainen) lymfooman riski. Kliinisissä tutkimuksissa lymfooman ilmaantuvuus oli Kineret-hoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin odotettavissa oleva ilmaantuvuus normaaliväestössä, mutta se vastaa nivelreumapotilailla yleisesti todettua ilmaantuvuutta.

Kliinisissä tutkimuksissa syöpäsairauksien ilmaantuvuus oli samansuuruinen Kineret-hoitoa ja lumevalmistetta saaneilla potilailla eikä poikennut normaaliväestössä tavatusta ilmaantuvuudesta. Syöpäsairauksien kokonaisilmaantuvuus ei myöskään lisääntynyt kolmen vuoden Kineret-hoidon aikana.

Rokotukset

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (n = 126) tetanus-difteriatoksoidirokotetta annettiin Kineret-hoidon aikana, eikä tetanusvasta-ainevasteessa havaittu eroa Kineret- ja lumeryhmien välillä. Käytettävissä ei ole tutkimustietoa muita inaktivoituja antigeeneja sisältävien rokotteiden tai COVID-19-rokotteiden vaikutuksista Kineret-hoitoa saaviin potilaisiin.

Käytettävissä ei ole tutkimustietoa eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden vaikutuksista eikä elävien rokotteiden aiheuttamasta sekundaarisesta infektiotartunnasta Kineret-hoitoa saavilla potilailla. Siksi eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei pidä antaa Kineret-hoidon aikana.

Iäkkäät (≥ 65 vuotta)

Kliinisissä tutkimuksissa 65-vuotiaita tai vanhempia nivelreumapotilaita oli yhteensä 752, ja heistä 163 oli 75-vuotiaita tai vanhempia. 65-vuotiaita tai vanhempia COVID-19-potilaita oli yhteensä 173. Hoidon tehossa ja turvallisuudessa ei havaittu yleisiä eroja näiden ja nuorempien potilaiden välillä. Iäkkäiden CAPS- ja FMF-potilaiden ja Stillin tautia sairastavien potilaiden hoitamisesta on niukasti kokemusta. Iäkkäiden hoidossa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, koska infektiot ovat yleisempiä iäkkäässä väestössä.

Kineret-valmisteen ja TNF- α -estäjän yhteiskäyttö

Kineret-valmisteen ja etanerseptin yhteiskäyttöön on liittynyt suurempi nivelreumapotilaiden vakavien infektioiden ja neutropenian riski kuin pelkkään etanerseptihoitoon. Tällä yhdistelmähoitolla ei ole osoitettu saavutettavan kliinistä lisähyötyä.

Kineret-valmisteen ja etanerseptin tai muiden TNF- α -estäjien yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

COVID-19-potilaat

Kineret-hoidon tehoa COVID-19-potilailla, joiden suPAR-arvo on < 6 ng/ml, ei ole varmistettu.

Kineret-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, jotka tarvitsevat noninvasiivista tai invasiivista mekaanista ventilaatiota tai kehonulkoista happeuttamista (ECMO-hoitoa), koska sen tehoa näissä potilasryhmissä ei ole varmistettu.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kineret-valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia Kineret-valmisteen ja muiden lääkkeiden (mm. tulehduskipulääkkeiden, glukokortikoidien ja tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD)) välillä.

Kineret-valmisteen ja TNF- α -estäjän yhteiskäyttö

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaat saivat perushoitona metotreksaattia, Kineret-valmisteen ja etanerseptin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla esiintyi enemmän vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkkää etanerseptihoitoa saaneilla ja myös enemmän kuin aikaisemmissa tutkimuksissa, joissa Kineret-valmistettä annettiin yksinään. Kineret-valmisteen ja etanerseptin yhdistelmähoidolla ei ole osoitettu saavutettavan kliinistä lisähyötyä.

Kineret-valmisteen ja etanerseptin tai muiden TNF- α -estäjien yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450 -substraatit

CYP450-entsyymien muodostumista suppressoivat suurentunut sytokiiniipitoisuus (esim. IL-1) kroonisessa tulehduksessa. Siten voi olla odotettavissa, että IL-1-reseptorin antagonistihoidossa, kuten anakinran kohdalla, CYP450-entsyymien muodostuminen saattaa normalisoitua hoidon aikana. Tämä olisi kliinisesti merkittävää CYP450-substraateille, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. varfariini ja fenytoiini). Kun Kineret-hoito aloitetaan tai lopetetaan potilaalle, joka saa tämännäyttöisiä lääkevalmisteita, voi olla hyvä seurata näiden valmisteiden vaikutusta tai pitoisuutta, ja lääkevalmisteen yksilöllistä annosta täytyy ehkä muuttaa.

Ks. tietoja rokotuksista kohdasta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja anakinran käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi anakinran käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö anakinra/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Kineret-hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

I lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistui nivelreumapotilaita, yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia Kineret-hoidon yhteydessä olivat pistokohdan reaktiot, jotka olivat useimmilla potilailla lieviä tai kohtalaisia. Nivelreumatutkimuksissa pistokohdan reaktio on yleisin tutkimuksen keskeyttämisen syy Kineret-hoitoa saaneilla potilailla. Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus on suositeltua Kineret-annostusta (100 mg/vrk) käytettäessä verrattavissa lumevalmisteen aikaiseen ilmaantuvuuteen (7,1 % Kineret-hoidon ja 6,5 % lumevalmisteen aikana). Vakavia infektioita esiintyi Kineret-hoitoa saaneilla potilailla enemmän (1,8 %) kuin lumevalmistettä saaneilla (0,7 %). Neutrofiilimäärän pieneneminen oli yleisempää Kineret-hoitoa kuin lumetta saaneilla potilailla.

COVID-19-potilaita koskevat haittavaikutustiedot perustuvat satunnaistettuun, lumekontrolloituun, 405:lla Kineret-hoitoa saaneella COVID-19-keuhkokuumeepotilaalla tehtyyn tutkimukseen (SAVE-MORE-tutkimus). Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus anakinrahoitoa saaneessa ryhmässä vastasi lumeryhmää. Neutropeniaa, maksan toimintakoearvojen nousua, ihottumaa ja pistokohdan reaktioita ilmoitettiin useammin Kineret-valmistetta saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Yleinen turvallisuusprofiili Kineret-hoitoa saaneilla COVID-19-potilailla on samankaltainen kuin Kineret-hoitoa saaneilla nivelreumapotilailla.

CAPS-potilaita koskevat haittavaikutustiedot perustuvat avoimeen 43 NOMID-/CINCA-potilaan tutkimukseen, jossa potilaat saivat Kineret-hoitoa enintään 5 vuotta. Tutkimuksen Kineret-altistus oli yhteensä 159,8 potilasvuotta. 5 vuoden tutkimuksen aikana 14 potilasta (32,6 %) ilmoitti 24 vakavaa haittavaikutusta. Neljän potilaan (9,3 %) 11 vakavan haittavaikutuksen katsottiin liittyvän Kineret-valmisteseen. Yksikään potilas ei keskeyttänyt Kineret-hoitoa haittavaikutusten takia.

Stillin tautia sairastavia potilaita koskevat haittavaikutustiedot perustuvat osittain avoimeen ja osittain sokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun 15 SJIA-potilaan tutkimukseen, jossa potilaat saivat hoitoa enintään 1,5 vuotta, sekä satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen, jossa 12 Stillin tautia sairastavaa aikuista ja pediatriasta potilasta (6 Kineret-ryhmässä ja 6 lumelääkeryhmässä) sai ensin 12 viikkoa ja sen jälkeen vielä 4 ylimääräistä viikkoa hoitoa. Niitä puoltavaa tietoa on lisäksi saatu 306 Stillin tautia sairastavalla pediatriisella potilaalla tehdystä ei-interventionaalisesta pitkäaikaisesta turvallisuustutkimuksesta, myyntiin tulon jälkeisistä haittavaikutusilmoituksista ja julkaistuihin tutkimuksiin.

FMF-kuumetta sairastavia potilaita koskevat haittavaikutustiedot perustuvat myyntiin tulon jälkeisiin haittavaikutusraportteihin ja julkaistuihin tutkimuksiin.

Näiden tutkimusten tai myyntiin tulon jälkeisten haittavaikutusilmoitusten perusteella ei ole viitteitä siitä, että CAPS- tai FMF-potilaiden tai Stillin tautia sairastavien potilaiden yleinen turvallisuusprofiili poikkeaisi nivelreumapotilaiden turvallisuusprofiilista, paitsi siltä osin, että myyntiin tulon jälkeen Stillin tautia sairastavilla potilailla on havaittu suurempi ilmoitettujen maksatapahtumien esiintyvyys. Siten alla esitetty haittavaikutustaulukko koskee Kineret-hoitoa nivelreuma-, CAPS- ja FMF-potilailla sekä Stillin tautia sairastavilla potilailla. Nivelreuman, CAPS-oireyhtymien ja Stillin taudin pitkäaikaishoidon aikana turvallisuusprofiiliin ei tullut muutoksia.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysryhmässä laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Vakavat infektiot
Veri ja imukudos	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenia Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Allergiset reaktiot, kuten anafylaktiset reaktiot, angioödeema, nokkosihottuma ja kutina
Hermosto	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Päänsärky
Maksa ja sappi	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Maksaentsyymiarvojen nousu
	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Ei-tarttuva hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Pistoskohdan reaktio
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ihottuma
Tutkimukset	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Veren kolesterolipitoisuuden nousu

Vakavat infektiot

Nivelreumatutkimuksissa, joissa käytettiin suositeltua annostusta (100 mg/vrk), vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli 1,8 % Kineret-hoitoa ja 0,7 % lumevalmistetta saaneilla potilailla. Vakavien infektioiden määrä pysyi vakaana kolme vuotta jatkuneen seurannan aikana. Havaitut infektiot olivat pääasiassa bakteerien aiheuttamia, kuten selluliitti, keuhkokuume ja luu- ja nivelinfektiot. Useimmat potilaat jatkoivat tutkimuslääkitystä, kun infektio oli parantunut.

Kliinisessä COVID-19-tutkimuksessa sekundaariset vakavat infektiot olivat yleisiä, mutta niitä todettiin Kineret-hoitoa saaneilla potilailla vähemmän kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Tutkimuksessa, jossa 43 CAPS-potilasta seurattiin enintään 5 vuoden ajan, vakavien infektioiden esiintymistiheys oli 0,1/vuosi. Yleisimmät infektiot olivat keuhkokuume ja gastroenteriitti. Yhden potilaan Kineret-hoito lopetettiin väliaikaisesti; kaikki muut potilaat jatkoivat Kineret-hoitoa infektioiden aikana.

Tutkimuksessa, jossa 15 SJIA-potilaasta, joita seurattiin enintään 1,5 vuoden ajan, yhdelle potilaalle kehittyi vaikea hepatiitti, johon liittyi sytomegalovirusinfektio. Tutkimuksessa, jossa 11 Stillin tautia (SJIA ja AOSD) sairastavaa potilasta satunnaistettiin Kineret-ryhmään (6 potilasta) tai lumelääkeryhmään (5 potilasta) ja joita seurattiin 16 viikkoa, ei raportoitu vaikeita infektiota. Kineret-valmisteseen liittyvässä ei-interventionaalisessa pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa seurattiin 306:a Stillin tautia sairastavaa pediatria potilasta yli 9 vuotta (Kineret-hoitojakson keskimääräinen kesto oli 17,0 kuukautta (keskihajonta 21,1) ja mediaani kesto 8,9 kuukautta), vaikeita infektiota raportoitiin 13 potilaalla. Myyntiin tulon jälkeisistä haittavaikutusraporteista ja julkaistuista tutkimustiedoista ei ilmene viitteitä siitä, että FMF-potilaiden infektiot olisivat tyypiltään ja vaikeusasteeltaan erilaisia kuin niiden potilaiden, joilla on nivelreuma, CAPS tai Stillin tauti.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisen käytön aikana on havaittu harvinaisina tapauksina opportunistisia infektiota, joihin on liittynyt sieni-, mykobakteeri-, bakteeri- ja viruspatogeneja. Infektioita on esiintynyt kaikissa elinjärjestelmissä, ja niitä todettu sekä potilailla, jotka ovat saaneet Kineret-valmistetta yksinään, että niillä, jotka ovat saaneet sitä yhdessä immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa.

Neutropenia

Lumekontrolloiduissa nivelreuman Kineret-tutkimuksissa hoitoon liittyi veren valkosolun määrän ja absoluuttisen neutrofiilimäärän keskiarvojen vähäistä pienenemistä. Neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilimäärä $< 1,5 \times 10^9/l$) todettiin 2,4 %:lla Kineret-hoitoa ja 0,4 %:lla lumevalmistetta saaneista potilaista. Kenelläkään näistä potilaista ei ollut vakavia neutropeniaan liittyviä infektiota.

Kliinisessä COVID-19-tutkimuksessa neutropeniatapahtumia ilmoitettiin 3,0 %:lla Kineret-hoitoa saaneista potilaista ja 0,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kaikki neutropeniahaittatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Tutkimuksessa, jossa 43 CAPS-potilasta seurattiin enintään 5 vuoden ajan, neutropeniaa ilmoitettiin kahdella potilaalla. Molemmat neutropeniaepisodit korjaantuivat ajan myötä Kineret-hoidon jatkuessa.

Tutkimuksessa, jossa 15 SJIA-potilasta seurattiin enintään 1,5 vuoden ajan, ilmoitettiin yksi ohimenevä neutropeniatapaus. Tutkimuksessa, jossa 11 Stillin tautia (SJIA ja AOSD) sairastavaa potilasta satunnaistettiin Kineret-ryhmään (6 potilasta) tai lumelääkeryhmään (5 potilasta) ja joita seurattiin 16 viikkoa, ei raportoitu neutropeniaa. Ei-interventionaalisessa pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa seurattiin 306:a Stillin tautia sairastavaa pediatriasta potilasta yli 9 vuotta (Kineret-hoitojakson keskimääräinen kesto oli 17,0 kuukautta (keskihajonta 21,1) ja mediaani kesto 8,9 kuukautta), raportoitiin 5 neutropeniatapausta mukaan lukien 1 kuumeinen neutropeniatapaus.

Trombosytopenia

Nivelreumapotilaita koskeissa kliinisissä tutkimuksissa trombosytopeniaa ilmoitettiin esiintyneen 1,9 %:lla hoidetuista potilaista, kun lumelääkeryhmässä sitä esiintyi 0,3 %:lla potilaista.

Trombosytopeniatapaukset olivat lieviä, toisin sanoen verihiutalemäärät olivat $> 75 \times 10^9/l$. Lievää trombosytopeniaa havaittiin myös CAPS-potilailla.

Kineret-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä käytössä on raportoitu trombosytopeniatapauksista, myös satunnaisista tapauksista, joissa trombosytopenia on ollut vaikeaa (verihiutalemäärät ovat olleet $< 10 \times 10^9/l$).

Allergiset reaktiot

Allergisia reaktioita, kuten anafylaktisia reaktioita, angioödemaa, nokkosihottumaa, ihottumaa ja kutinaa on raportoitu melko harvoin Kineret-valmisteen yhteydessä. Suurin osa näistä reaktioista oli makulopapulaarisia ihottumia tai urtikarioita.

Tutkimuksessa, jossa 43 CAPS-potilasta seurattiin enintään 5 vuoden ajan, allergiset reaktiot eivät olleet vakavia eikä kenenkään tarvinnut keskeyttää Kineret-hoitoa.

Tutkimuksessa, jossa 15 SJIA-potilasta seurattiin enintään 1,5 vuoden ajan, allergiset reaktiot eivät olleet vakavia eikä Kineret-hoitoa tarvinnut keskeyttää minkään tapahtuman vuoksi. Tutkimuksessa, jossa 11 Stillin tautia (SJIA ja AOSD) sairastavaa potilasta satunnaistettiin Kineret-ryhmään (6 potilasta) tai lumelääkeryhmään (5 potilasta) ja joita seurattiin 16 viikkoa, ei raportoitu allergisia reaktioita.

Julkaistussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 12 FMF-potilasta sai 4 kuukauden ajan Kineret-hoitoa, allergisten reaktioiden ei raportoitu olleen näillä potilailla vakavia eikä Kineret-hoitoa tarvinnut keskeyttää minkään tapahtuman vuoksi.

Kliinisessä COVID-19-tutkimuksessa minkään allergisen reaktion ei katsottu liittyneen Kineret-hoitoon.

Immunogeenisuus

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa enintään 3 prosentilla aikuispotilaista todettiin vähintään kerran tutkimuksen aikana anakinran vaikutuksia neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden esiintyminen oli yleensä ohimenevää eikä siihen liittynyt kliinisiä haittavaikutuksia eikä tehon heikkenemistä. Lisäksi kliinisessä tutkimuksessa 6 prosentilla 86:sta JIA-lapsipotilaasta, joihin ei kuulunut ketään 15:sta JIA-alatyypin potilaasta, todettiin vähintään kerran tutkimuksen aikana anakinran vaikutuksia neutraloivia vasta-aineita. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa 6 potilaista satunnaistettiin saamaan anakinraa 12 viikkoa Stillin taudin (SJIA ja AOSD) hoitoon, kaikille potilaille kehittyi lääkevasta-aineita, mutta yhdellekään potilaista ei kehittynyt anakinraa neutraloivia vasta-aineita.

Suurimmalle osalle 03-AR-0298-tutkimuksen CAPS-potilaista kehittyi anakinra-lääkevasta-aineita. Tähän ei liittynyt kliinisesti merkittäviä vaikutuksia farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen.

Maksatapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt ohimeneviä maksaentsyymiarvojen nousuja. Näihin nousuihin ei ole liittynyt merkkejä tai oireita heptosellulaarisista vaurioista, paitsi yhdellä SJIA-potilaalla, jolle kehittyi vaikea hepatiitti sytomegalovirusinfektion yhteydessä.

Myyntiin tulon jälkeisessä käytössä on saatu yksittäisiä ilmoituksia ei-tarttuvasta hepatiitista. Myyntiin tulon jälkeisessä käytössä on ilmoitettu maksatapahtumia pääasiassa potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa Stillin tautiin ja potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, esim. aiempi transaminaasiarvon nousu, ennen Kineret-hoidon aloittamista.

Pistokohdan reaktiot

Pistokohdan reaktioita esiintyy tyypillisesti 2 ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja ne häviävät 4-6 viikossa. Pistokohdan reaktioiden ilmaantuminen ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen oli harvinaista, ellei potilaalla ollut aikaisemmin esiintynyt näitä reaktioita.

Nivelreumapotilailla pistokohdan reaktiot olivat yleisin ja johdonmukaisesti raportoitu Kineret-hoitoon liittynyt haittatapahtuma. Suurin osa (95 %) raportoiduista pistokohdan reaktioista oli lieviä tai kohtalaisia. Niihin liittyi yleensä yksi tai useampia seuraavista oireista: punoitus, mustelma, tulehdus ja kipu. Pistokohdan reaktioita kehittyi 71 %:lle annostusta 100 mg/vrk saaneista ja 28 %:lle lumevalmistetta saaneista nivelreumapotilaista.

Tutkimuksessa, jossa 43 CAPS-potilasta seurattiin enintään 5 vuoden ajan, kukaan potilaista ei pysyvästi tai väliaikaisesti keskeyttänyt Kineret-hoitoa pistokohdan reaktioiden takia.

Tutkimuksessa, jossa 15 SJIA-potilasta seurattiin enintään 1,5 vuoden ajan, yleisimpiä ja johdonmukaisimmin raportoituja Kineret-hoitoon liittyneitä reaktioita olivat pistokohdan reaktiot. Yksi potilas 15:sta keskeytti hoidon pistokohdan reaktioiden vuoksi. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 11 Stillin tautia (SJIA ja AOSD) sairastavaa potilasta satunnaistettiin Kineret-ryhmään (6 potilasta) tai lumelääkeryhmään (5 potilasta) ja joita seurattiin 12 viikkoa, pistokohdan reaktioita ilmeni molemmissa tutkimusryhmissä ja ne olivat kaikki vaikeusasteeltaan lieviä. Kukaan potilaista ei keskeyttänyt hoitoa pistokohdan reaktioiden takia. Ei-interventionaalisessa pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa seurattiin 306:a Stillin tautia sairastavaa pediatriasta potilasta yli 9 vuotta (Kineret-hoitojakson keskimääräinen kesto oli 17,0 kuukautta (keskihajonta 21,1) ja mediaani kesto 8,9 kuukautta), kohtalaisten tai vaikeiden pistokohdan reaktioiden esiintyvyyksiä oli 1,6 tapausta 100 potilasvuotta kohden.

FMF-potilailla pistokohdan reaktiot ovat samankaltaisia kuin nivelreumassa ja SJIA. Pistokohdan reaktioista johtuvia hoidon keskeyttämisä on esiintynyt myös FMF-potilailla.

Kineret-hoitoa saaneilla COVID-19-potilailla ilmoitettiin vain vähän pistokohdan reaktioita.

Veren kolesterolipitoisuuden nousu

Nivelreumapotilaita koskeviin kliinisiin tutkimuksiin osallistui 775 potilasta, joita hoidettiin päivittäin Kineret-valmisteella, annoksella 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg tai 2 mg/kg. Potilaiden kokonaiskolesterolipitoisuus kohosi 2,4-5,3 % 2 viikkoa Kineret-hoidon aloittamisen jälkeen, ilman annos-vastesuhdetta. Muutokset olivat samankaltaisia 24 viikon Kineret-hoidon jälkeen. Lumelääkehoidon (n = 213) seurauksena kokonaiskolesterolipitoisuudet laskivat noin 2,2 % viikkoon 2 ja 2,3 % viikkoon 24 mennessä. LDL- ja HDL-kolesterolia koskevia tietoja ei ole.

Pediatriiset potilaat

Kineret-valmistetta koskeviin tutkimuksiin on osallistunut 36 potilasta, joilla on CAPS, 21 potilasta, joilla on SJIA, ja 71 potilasta, joilla oli muuntyyppinen JIA, iältään 8 kuukautta -< 18 vuotta. Tutkimukset kestivät enintään 5 vuotta. Lukuun ottamatta infektioita ja niihin liittyviä oireita, joita ilmoitettiin useammin < 2-vuotiailla potilailla, turvallisuusprofiili oli samanlainen kaikissa

pediatrisissa ikäryhmissä. Lisäksi ei-interventionaalisessa pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa seurattiin 306:a Stillin tautia sairastavaa pediatria potilasta yli 9 vuotta. Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisryhmien, eikä kliinisesti merkittäviä uusia haittavaikutuksia esiintynyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu annosta rajoittavia toksisia vaikutuksia. Sepsispotilaiden tutkimuksissa 1015 potilasta sai Kineret-hoitoa enintään 2 mg/kg tunnissa laskimoon (~35 kertaa nivelreumapotilaille suositeltu annos) 72 tunnin hoitajakson ajan. Näissä tutkimuksissa esiin tulleet haittatapahtumaprofiili ei poikkea yleisesti nivelreumatutkimuksissa havaitusta haittatapahtumaprofiilista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, interleukiini-inhibiittorit, ATC-koodi: L04AC03

Vaikutusmekanismi

Anakinra neutraloi interleukiini-1 α :n (IL-1 α) ja interleukiini-1 β :n (IL-1 β) biologista aktiivisuutta estämällä kilpailevasti niiden sitoutumista tyypin I interleukiini-1-reseptoriin (IL-1RI). Interleukiini-1 (IL-1) on keskeinen tulehdusta voimistava (proinflammatorinen) sytokiini, joka välittää monia soluvasteita, myös sellaisia, joilla on tärkeä osuus niveltulehduksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

IL-1:tä esiintyy nivelreumapotilaiden plasmassa ja nivelnesteessä, ja plasman IL-1-pitoisuuksien on havaittu korreloivan taudin aktiivisuuteen. Anakinra estää IL-1:n aikaansaamia vasteita *in vitro*, myös typpioksidin, prostaglandiini E₂:n ja/tai kollageenaasin tuotannon induktiota synoviaalisoluissa, fibroblasteissa ja kondrosyyteissä.

COVID-19-potilailla taudin eteneminen alahengitystieinfektiosta vaikeaksi hengitysvajaukseksi riippuu IL-1 α :n varhaisesta vapautumisesta viruksen infektoimista keuhkojen epiteelisoluista, mikä puolestaan stimuloi sytokiiniin ja myös IL-1 β :n tuotantoa alveolien makrofageissa.

CIAS1/NLRP3-geenin spontaaneja mutaatioita on tunnistettu suurella osalla CAPS-potilaista. CIAS1/NLRP3 koodaa kryopyriiniä, joka on inflammasomin komponentti. Aktivoitunut inflammasomi aiheuttaa IL-1 β :n proteolyyttisen kypsymisen ja erittymisen. IL-1 β :llä on laaja vaikutusten kirjo, mukaan lukien systeeminen tulehdus. Hoitamattomilla CAPS-potilailla on CRP-, SAA- ja IL-6-arvo kohonnut normaaliin seerumipitoisuuteen nähden. Kineret-valmisteen anto aiheuttaa akuuttivaiheen reaktanttien vähenemisen ja IL-6-ekspressiotason laskua on havaittu. Pienentyneitä akuuttivaiheen proteiinipitoisuuksia on havaittu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Pyriiniä koodaavan MEFV-geenin mutaatio johtaa FMF-potilailla interleukiini-1 β :n (IL-1 β) virheelliseen toimintaan ja ylituotantoon FMF:n inflammasomissa. Hoitamattomilla FMF-potilailla CRP- ja SAA-arvot ovat kohonneet. Kineret-valmisteen anto aiheuttaa akuuttivaiheen reaktanttien (esim. CRP- ja SAA-arvot) vähenemisen.

Eriasteisten niveltulehdusten lisäksi Stillin taudille tyypillisiä piirteitä ovat systeemiset inflammatoriset piirteet, kuten esimerkiksi korkea sahaava kuume, ihottuma, splenohepatomegalia, serosiitti ja interleukiini 1:n (IL-1) vaikutuksesta lisääntyvät akuutin vaiheen reaktantit. IL-1:n tiedetään aiheuttavan systeemisesti hypotalaamista kuumevastetta ja edistävän hyperalgesiaa. IL-1:n rooli Stillin taudin patogeneesissa on osoitettu *ex vivo*- ja geeniekspressiotutkimuksissa.

Kliininen teho ja turvallisuus nivelreuman hoidossa

Anakinra on todettu tehokkaaksi ja turvalliseksi yhteiskäytössä metotreksaatin kanssa eriasteinen nivelreuman hoidossa. Tutkimuksiin osallistui 1 790 nivelreumapotilasta, jotka olivat iältään ≥ 18 vuotta.

Anakinran kliininen vaste ilmaantui yleensä 2 viikon kuluessa hoidon alkamisesta, ja se säilyi anakinrahoitoa jatkettaessa. Suurin kliininen vaste havaittiin yleensä 12 viikon kuluessa hoidon alkamisesta.

Anakinran ja metotreksaatin yhdistelmähoito lievittää nivelreuman oireita tilastollisesti ja kliinisesti merkittävästi potilailla, joilla ei ole saavutettu riittävää hoitovastetta metotreksaatilla yksinään (hoitoon vastanneiden potilaiden osuudet olivat 38 % ja 22 % ACR₂₀-kriteerein mitattuna). Kipu, aritavien nivelten lukumäärä, toimintakyky (HAQ-toimintakykyindeksi), akuutin vaiheen proteiinit ja potilaan ja lääkärin tekemät yleisarviot paranivat merkittävästi.

Yhdessä kliinisessä anakinratutkimuksessa on tehty röntgentutkimuksia. Näissä ei ole havaittu haitallista vaikutusta nivelrustoon.

Kliininen teho ja turvallisuus COVID-19-potilailla

Kineret-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 18-vuotiailla COVID-19-keuhkokuumeipotilailla, joilla oli vaikean hengitysvajauksen kehittymisriski. SAVE-MORE-tutkimukseen otetun potilasryhmän potilaat olivat sairaalahoidossa, ja heillä oli vahvistettu COVID-19-keuhkokuume (rintakehän röntgenkuvauksella tai TT-kuvauksella radiologisesti vahvistettu alahengitystieinfektio). Potilailla katsottiin olevan vaikean hengitysvajauksen kehittymisriski, joka määriteltiin suPAR-arvon nousuksi (≥ 6 ng/ml). Potilaiden suPAR-arvo oli ≥ 6 ng/ml suPARnostic Quick Triage -testillä mitattuna. Näiden potilaiden tila ei ollut vielä edennyt vaikeaksi hengitysvajaukseksi (poissulkukriteerejä olivat: pO₂/FiO₂-suhde alle 150 mmHg tai mekaanisen ventilaation, noninvasiivisen ventilaation (NIV) tai ECMO-hoidon tarve). Suurin osa potilaista sai matala- tai korkeavirtauksista lisähappea seulontavaiheessa (81,6 %). Tutkimukseen otettiin 606 potilasta, ja tehon analyysi tehtiin hoitoaikeen mukaiselle (ITT) populaatiolle, jonka 594 potilaasta 189 satunnaistettiin lumelääkettä ja tavanomaista hoitoa saaneeseen ryhmään ja 405 satunnaistettiin anakinraa ja tavanomaista hoitoa saaneeseen ryhmään. Suurimmalla osalla potilaista (91,4 %) oli vaikea COVID-19-keuhkokuume ja 8,6 %:lla potilaista oli keskivaikea COVID-19-keuhkokuume hoidon alussa. 85,9 % potilaista sai deksametasonia. Kineret-hoidon keskimääräinen (keskihajonta) kesto oli 8,4 (2,1) päivää. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli WHO:n 11-pisteisellä kliinisellä etenemisasteikolla (CPS) päivään 28 mennessä saavutetun pistearvon vertailu hoitoryhmien välillä. WHO:n 11-pisteinen CPS-asteikko mittaa taudin vaikeusastetta seuraavasti: 0 (ei infektiota), 1–3 (lievä tauti), 4–5 (sairalahoidossa – keskivaikea tauti), 6–9 (sairalahoidossa – vaikea tauti ja tarvitsee enenevässä määrin noninvasiivista ventilaatiota, mekaanista ventilaatiota ja ECMO-hoitoa) ja 10 (kuollut). SAVE-MORE-tutkimukseen satunnaistetuista potilaista 8,6 %:n WHO-CPS-pistearvo oli lähtötilanteessa 4; 84,7 %:n WHO-CPS-pistearvo oli lähtötilanteessa 5, ja 6,7 %:n WHO-CPS-pistearvo oli lähtötilanteessa 6.

Kineret-hoitoa enintään 10 päivän ajan saaneiden potilaiden kliinisen tilan todettiin parantuneen merkittävästi WHO-CPS-asteikolla päivään 28 mennessä lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (kerroinsuhde: 0,36 [95 %:n luottamusväli 0,26–0,50], $P < 0,001$). Potilaiden kliinisen tilan paraneminen oli nähtävissä päivään 14 mennessä. Kineret-hoidon hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna tuki myös täysin toipuneiden potilaiden määrän lisääntyminen ja niiden potilaiden määrän väheneminen, joiden tauti eteni vaikeaan hengitysvajaukseen tai kuolemaan. Kineret-valmisteen

käyttämiseen COVID-19:n hoitoon ei liittynyt mitään uusia turvallisuussignaaleja tai turvallisuushuolia.

Kliininen teho ja turvallisuus CAPS-potilailla

Kineret-valmisteen turvallisuus ja teho on osoitettu CAPS-potilailla, joiden sairauden vaikeusaste vaihtelee. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 43 aikuispotilasta ja pediatria potilasta (36 potilasta iältään 8 kuukautta - < 18 vuotta), joilla oli vaikea CAPS (NOMID/CINCA ja MWS), kliininen vaste anakinraan esiintyi kaikilla potilailla 10 päivän sisällä hoidon aloittamisen jälkeen. Vaste säilyi jopa 5 vuotta, kun Kineret-hoitoa jatkettiin.

Kineret-hoito vähentää merkittävästi CAPS-oireyhtymän ilmentymiä, mukaan lukien usein esiintyviä oireita, kuten kuumetta, ihottumaa, nivelkipua, päänsärkyä, väsymystä ja silmien punoitusta. Nopeaa ja kestävä tulehdusbiomerkkiaineiden seerumin amyloidi-A:n (SAA), C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja erytrosyyttien sedimentoitumisnopeuden (ESR) laskua sekä inflammatoristen hematologisten muutosten normalisoitumista esiintyy. CAPS-oireyhtymän vaikeassa muodossa pitkäkestoinen hoito parantaa systeemisiä inflammatorisia elinilmentymiä silmän, sisäkorvan ja keskushermoston osalta. Kuulo ja näöntarkkuus eivät heikentyneet lisää anakinraahoidon aikana.

Hoidon aikana alkaneiden haittavaikutusten analyysi luokitellun CIAS1-mutaation esiintymisen perusteella osoitti, että suuria eroja CIAS1- ja ei-CIAS1-ryhmien välillä ei ollut haittavaikutusten ilmoitustiheyksissä yhteensä. CIAS1-ryhmässä ilmoitustiheys oli 7,4 ja ei-CIAS1-ryhmässä 9,2. Samanlaisia tiheyksiä saatiin ryhmistä SOC-tasolla, lukuun ottamatta silmänsairauksien 55 haittavaikutusta (tiheys 0,5), joista 35 oli silmän hyperemiaa (joka voi olla myös CAPS-oireyhtymän oire) CIAS1-ryhmässä ja 4 haittavaikutustapausta ei-CIAS1-ryhmässä (tiheys 0,1).

Kliininen teho ja turvallisuus FMF:n hoidossa

Kineret-valmisteen teho ja turvallisuus kolkisiiniresistenttiä FMF:ää sairastavien potilaiden hoidossa on osoitettu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa julkaistussa tutkimuksessa, jossa hoitajakso oli 4 kuukautta. Ensisijaiset tehoa ilmaisevat tulokset olivat kohtausten lukumäärä /kuukausi ja niiden potilaiden lukumäärä, joilla oli keskimäärin < 1 kohtaus/kuukausi. Tutkimukseen otettiin 25 potilasta, joilla oli kolkisiiniresistentti FMF; näistä 12 satunnaistettiin saamaan Kineret-valmistetta ja 13 saamaan lumelääkettä. Kohtausten keskimääräinen lukumäärä potilasta kohden kuukaudessa oli merkittävästi alhaisempi Kineret-valmistetta saavilla (1,7) verrattuna lumelääkettä saaviin (3,5). Niiden potilaiden lukumäärä, joilla oli < 1 kohtaus/kuukausi oli Kineret-ryhmässä merkittävästi suurempi eli 6 potilasta verrattuna lumeryhmän 0 potilaaseen.

FMF:aa sairastavilta potilailta, jotka eivät sietäneet kolkisiiniä tai joilla oli kolkisiiniresistentti FMF, saadut muut julkaistut tiedot osoittavat, että Kineret-valmisteen kliininen vaikutus on nähtävissä sekä kohtausten kliinisten oireiden että tulehdusbiomerkkiaineiden, kuten esimerkiksi CRP ja SAA-pitoisuuksien, vähenemisenä. Julkaistuissa tutkimuksissa anakinran turvallisuusprofiili FMF-potilailla oli yleensä samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili muissa käyttöaiheissa.

Kliininen teho ja turvallisuus Stillin taudin hoidossa

Kineret-valmisteen tehoa ja turvallisuutta Stillin taudin (SJIA ja AOSD) hoidossa arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa 11 potilasta (iältään 1–51 vuotta) sai 12 viikkoa hoitoa. Näistä potilaista 6 sai Kineret-valmistetta. Kineret oli tehokas Stillin taudin hoidossa, mikä ilmeni sen paremmasta tehosta lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman ACR30-vasteena ilman kuumetta viikolla 2 (p-arvo = 0,0022). Kineret-valmisteen osoitettu teho ACR30-, ACR50-, ACR70- ja ACR90-vasteina viikolla 2 pysyi koko 12 viikkoa kestävä hoitajakson ajan. Tutkimuksessa ei havaittu relevantteja odottamattomia turvallisuuslöydöksiä ja tulokset olivat Kineret-valmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

Teho ja turvallisuus on osoitettu julkaistussa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 24 SJIA-potilasta. He saivat Kineret-hoitoa enintään 1 vuoden ajan. Kuukauden kestäneen sokkoutetun vaiheen jälkeen 12:sta Kineret-ryhmässä olleesta potilaasta 8 potilasta tunnistettiin mukautetun ACRpedi 30 -vasteen saaneiksi, kun taas 12 potilaan lumeryhmässä vaste ilmeni 1 potilaalla. Samanaikaisesti Kineret-ryhmän 12 potilaasta 7 potilasta luokiteltiin

ACRpedi 50 -vasteen saaneiksi ja 5 potilasta 12:sta luokiteltiin ACRpedi 70 -vasteen saaneiksi, kun taas lumeryhmässä kukaan ei saanut vastetta. 16 potilasta jatkoi seuraavan avoimen vaiheen loppuun, ja 12 kuukauden kohdalla 7 vasteen saaneen potilaan joukosta 6 potilaan glukokortikoidihoito oli keskeytetty ja 5 potilaan sairaus oli epäaktiivinen.

Julkaistussa kontrolloimattomassa prospektiivisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa, johon osallistuineilla 20 potilaalla oli uusiutunut yleisoirein alkava lastenreuma (SJIA), Kineret-valmistetta käytettiin aloitushoitona sen jälkeen, kun potilailla ei syntynyt hoitovastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID), mutta ennen tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD), systeemisten glukokortikoidien tai muiden biologisten lääkaineiden käyttöä. Kineret-hoito sai aikaan ruumiinlämpötilan normalisoitumisen 18 potilaalla 20:stä. Yhden (1) vuoden seurannan jälkeen 18 potilaalla 20:stä ilmeni vähintään mukautettu ACRpedi 70 -vaste ja 17 potilasta 20:stä saavutti mukautetun ACRpedi 90 -vasteen sekä sairauden epäaktiivisuuden.

Ei-interventionaalinen turvallisuustutkimus 306:lla Stillin tautia sairastavalla pediatriisella potilaalla vahvisti Kineret-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuusprofiilin ilman uusia turvallisuuslöydöksiä. Noin puolet (46,1 %) potilaista sai jatkuvaa Kineret-hoitoa vähintään 1 vuoden ajan ja 28,1 % potilaista vähintään 2 vuoden ajan. Haittavaikutusten, mukaan lukien vakavien haittavaikutusten, esiintyminen ja esiintymistiheys olivat Kineret-valmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia. Yleisesti ottaen haittavaikutusten määrä oli suurin hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja myöhempiä jaksoina huomattavasti pienempi. Kineret-hoidon aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia. Muutama potilas keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi. Yleisin syy Kineret-hoidon keskeyttämiseen oli hoidon tehottomuus ja toiseksi yleisin syy oli taudin remissio. SJIA-potilaat sietivät pitkäkestoista Kineret-hoitoa hyvin eikä haittavaikutusten, mukaan lukien MAS-oireyhtymän, esiintyvyyksiä kasvanut ajan myötä.

Kineret-valmisteen turvallisuus ja teho verrattuna tautiprosessia hidastaviin reumalääkkeisiin (DMARD) 22:lla glukokortikoidiriippuvaista refraktaarista aikuisen Stillin tautia (AOSD) sairastavalla potilaalla on raportoitu julkaistussa, 24 viikon satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa. Viikolla 24 kuusi (6) potilasta Kineret-hoitoa saaneista 12:sta potilaasta oli remissiossa kun taas DMARD-lääkkeitä saaneista 2/10 oli remissiossa. Avoimen jatkovaiheen aikana oli mahdollista vaihtaa vertailuvalmisteseen tai ottaa se lisähoidoksi, jos muutosta parempaan ei tapahtunut 24 viikon aikana. 17 potilasta jatkoi tutkimuksessa avoimen jatkovaiheen loppuun asti (viikko 52). Tuolloin Kineret-hoitoa saaneista 14 potilaasta 7 potilasta ja DMARD-hoitoa saaneista 3 potilaasta 2 potilasta oli remissiossa.

Muista julkaistuista Stillin tautia koskevista tiedoista ilmenee, että Kineret saa aikaan systeemisten oireiden (joita ovat mm. kuume, ihottuma ja akuutin vaiheen reaktanttien lisääntyminen) nopean häviämisen. Monissa tapauksissa Kineret-hoidon aloittamisen jälkeen glukokortikoidiannoksia voidaan pienentää.

Pediatriiset potilaat

Yleisesti ottaen aikuisten ja pediatristen CAPS-potilaiden ja Stillin tautia sairastavien potilaiden Kineret-valmisteen teho- ja turvallisuusprofiili on yhtäläinen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Kineret-valmisteen käytöstä CAPS-oireyhtymän ja nivelreuman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Pediatristen lastenreumapotilaiden turvallisuus

Kineret-valmistetta tutkittiin yhdessä satunnaistetussa, sokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla 86 potilaalla (iältään 2-17 vuotta) oli usean nivelen lastenreuma (JIA). Potilaat saivat 1 mg/kg ihon alle vuorokaudessa tai enintään 100 mg:n annoksen. 50 potilasta, joilla esiintyi kliininen vaste 12 viikon avoimen aloitusvaiheen jälkeen, satunnaistettiin saamaan Kineret-valmistetta (25 potilasta) tai lumelääkettä (25 potilasta) annettuna päivittäin vielä 16 viikon ajan. Näiden potilaiden alaryhmä jatkoi avointa Kineret-hoitoa enintään 1 vuoden ajan jatkotutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa havaittiin haittavaikutusprofiili, joka oli samankaltainen kuin aikuisilla

nivelreumapotilailla. Nämä tutkimustiedot eivät riitä osoittamaan tehoa ja sen vuoksi Kineret-valmistetta ei suositella käytettäväksi pediatriisille potilaille, joilla on lastenreuma (JIA).

Immunogeenisuus

Ks. kohta 4.8.

5.2 Farmakokinetiikka

Anakinran absoluuttinen hyötyosuus on 95 % terveillä koehenkilöillä (n = 11) ihonalaisena injektiona annetun 70 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Imeytymisprosessi hidastaa anakinran häviämistä plasmasta ihonalaisen injektion jälkeen. Nivelreumapotilailla anakinran enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin 3-7 tunnin kuluttua ihonalaisesta anakinra-annoksesta kliinisesti merkityksellisiä annoksia käytettäessä (1-2 mg/kg; n = 18). Plasmapitoisuus pieneni ilman havaittavaa jakaantumisvaihetta, ja terminaalinen puoliintumisaika oli 4-6 tuntia. Nivelreumapotilailla ei havaittu anakinran odottamatonta kumuloitumista, kun sitä annettiin päivittäisinä ihonalaisina annoksina enintään 24 viikon ajan. Keskimääräiset (SD) puhdistumaestimaatit (CL/F) ja jakaantumistilavuus (Vd/F) tietojen populaatioanalyysillä kahdesta 35 nivelreumapotilaan farmakokinetiikkatutkimuksesta olivat 105 (27) ml/min ja 18,5 (11) l. Ihmisistä ja eläimistä saatujen tietojen perusteella munuaiset ovat pääasiassa vastuussa anakinran eliminoitumisesta. Nivelreumapotilaiden anakinran puhdistuma lisääntyi kreatiniinipuhdistuman kasvaessa.

Demografisten kovariaattien vaikutusta anakinran farmakokinetiikkaan tutkittiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka käsitti 341 potilasta, jotka saivat anakinraa päivittäisenä ihonalaisena injektiona 30, 75 ja 150 mg:n annoksina enintään 24 viikon ajan. Arvioitu anakinran puhdistuma suureni kreatiniinipuhdistuman suurenemisen ja painonnousun myötä. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että plasmapuhdistuman keskiarvo oli ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen noin 14 % suurempi miehillä kuin naisilla ja noin 10 % suurempi alle 65-vuotiailla kuin 65-vuotiailla ja vanhemmilla. Kreatiniinipuhdistuman ja painon suhteen tehtyjen korjausten jälkeen ikä ja sukupuoli eivät kuitenkaan olleet merkittäviä tekijöitä plasmapuhdistuman keskiarvon kannalta. Annostusta ei tarvitse muuttaa iän tai sukupuolen perusteella.

Yleisesti ottaen CAPS-potilaiden farmakokinetiikka on samanlainen kuin nivelreumapotilaiden. CAPS-potilailla on havaittu likimääräinen annoksen lineaarisuus sekä hienoinen taipumus suhteellista korkeampaan suurenemiseen. Alle 4-vuotiaiden lasten farmakokineettisiä tietoja ei ole, mutta kliinistä kokemusta on hoidosta yli 8 kuukauden ikäisillä pikkulapsilla. Kun hoito on aloitettu suositellulla vuorokausiannoksella 1-2 mg/kg, turvallisuushuolia ei ole havaittu. Farmakokineettisiä tietoja puuttuu vanhemmista CAPS-potilaista. Jakautuminen aivo-selkäydinnesteeseen on osoitettu.

Vakaan tilan annosvakioidun anakinran mediaanipitoisuus yleisoirein alkavaa lastenreumaa (SJIA) sairastavilla potilailla (iältään 3–17 vuotta) 28 viikon ajalta oli verrannollinen nivelreumapotilailla havaitun pitoisuuden kanssa.

Maksan vajaatoiminta

12 maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastavaa potilasta osallistui tutkimukseen, jossa potilaat saivat yhden 1 mg/kg annoksen laskimoon. Farmakokineettiset parametrit eivät olleet merkittävästi erilaiset kuin terveillä vapaaehtoisilla, lukuun ottamatta sitä, että puhdistuma oli noin 30 % pienempi verrattuna terveitä vapaaehtoisia koskeneiden potilaiden tutkimukseen. Vastaava kreatiniinipuhdistuman väheneminen havaittiin maksavaurioryhmässä. Tämän mukaisesti puhdistuman väheneminen selittyy todennäköisesti tämän ryhmän munuaistoiminnan vähenemisellä. Nämä tiedot tukevat sitä, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on Child-Pugh-luokan B maksan toimintahäiriö. Ks. kohta 4.2.

Munuaisten vajaatoiminta

Kineret-valmisteen keskimääräinen plasmapuhdistuma henkilöillä, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min) ja keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, pieneni 16 %:lla ja 50 %:lla. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja

loppuvaiheen munuaissairaudessa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) keskimääräinen plasmapuhdistuma laski 70 % ja 75 % vastaavasti. Alle 2,5 % annetusta Kineret-annoksesta hävisi hemodialyysillä tai jatkuvalla ambulatorisella peritoneaalidialyysillä. Nämä tiedot tukevat sitä, ettei annosta tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (CL_{cr} 50-80 ml/min). Ks. kohta 4.2.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Anakinran ei havaittu vaikuttavan rotan fertiiliteettiin, varhaiseen kehitykseen, alkion-/sikiönkehitykseen eikä peri- ja postnataaliseen kehitykseen annosten ollessa enintään 100-kertaiset ihmisten annokseen (2 mg/kg/vrk) verrattuina. Alkion-/sikiönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu kaniineilla annosten ollessa 100-kertaisia ihmisten annokseen verrattuina.

Anakinra ei aiheuttanut bakteerien eikä nisäkässolujen geenimutaatioita DNA-vaurioiden tunnistamiseen suunnitellussa standardikoesarjassa. Anakinra ei myöskään lisännyt kromosomipoikkeavuuksien eikä mikrotumien ilmaantumista hiirten luuytimen soluissa. Pitkäaikaistutkimuksia ei ole tehty anakinran karsinogeenisuuden arvioimiseksi. Tutkimustulokset IL-1ra:ta yli-ilmentävillä hiirillä ja IL-1ra-poistogeenisillä hiirillä eivät viitanneet kasvainten riskin lisääntymiseen.

Rotilla tehdyssä varsinaisessa toksikologisessa ja toksikokineettisessä interaktiotutkimuksessa Kineret-valmisteen ei havaittu muuttavan metotreksaatin toksikologista eikä farmakokineettistä profiilia.

Enintään 100-kertaisesti ihmisten annoksen 7 päivän iästä adolesenssiin asti saaneilla nuorilla rotilla ei ilmennyt merkkejä hoidon haittavaikutuksista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo, vedetön
Natriumkloridi
Dinatriumedetaattidihydraatti
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Polikliinisessä käytössä Kineret-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa enintään 72 tunnin ajan. Jääkaapista poistamisen jälkeen Kineret on käytettävä 72 tunnin sisällä tai hävitettävä. Huoneenlämmössä säilytettyä Kineret-valmistetta ei saa panna takaisin jääkaappiin.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,67 ml injektioneestettä, liuos, (tyypin I lasista valmistetussa) asteikollisessa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on männän tulppa (bromobutylikumia) ja 29 gaugen neula. Esitäytetyssä ruiskussa on ulompi jäykkä muovinen neulasuojus kiinnitettynä sisempään neulasuojaan.

Pakkauskoot ovat 1, 7 tai 28 (tukkupakkaus, jossa on 4 x 7 esitäytettyä ruiskua) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kineret on steriili liuos. Vain kertakäyttöön.

Älä ravista. Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen injektion antamista.

Tarkista liuos silmämääräisesti ennen antamista hiukkasten tai värimuutosten havaitsemiseksi. Injektiona saa antaa vain kirkasta, väritöntä tai valkoiseen vivahtavaa liuosta, joka voi sisältää joitakin valmisteesta johtuvia läpikuultavia tai valkoisia amorfisia hiukkasia.

Näiden hiukkasten esiintyminen ei vaikuta valmisteen laatuun.

Esitäytetty ruisku on vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. maaliskuuta 2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. maaliskuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Ruotsi

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija sopii koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävästä tiedotusvälineestä, jakelutavoista ja muista ohjelmaa koskevista asioista, kunkin jäsenvaltion kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa ennen Kineret-valmisteen uuden Stillin tautia koskevan käyttöaiheen markkinoille tuloa.

Ohjelman päätavoitteet ovat tarjota tietoa antotavasta sekä lisätä tietoisuutta makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (MAS) ja vakavien infektioiden potentiaalisesta riskistä.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kussakin sellaisessa jäsenmaassa, jossa Kineret-valmistetta myydään, kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määräävän Kineret-valmistetta, toimitetaan seuraava koulutuspaketti:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaiden ja hoitajien tietopaketti

Lääkärin koulutusmateriaalin on sisällettävä:

- Valmisteyhteenveto
- Terveystiedon ammattilaisten ohje

Terveystiedon ammattilaisten ohjeen on sisällettävä seuraavat avainasiat:

- Tärkeys selittää ruiskun käyttö ja oikea injektitekniikka potilaille ja/tai hoitajille
- Että Kineret-hoitoa ei suositella aloitettavaksi potilailla, joilla on meneillään olevan infektio
- Tietoa makrofagiaktivaatio-oireyhtymästä (MAS) potilailla, jotka saavat tuotetta Stillin taudin hoitoon
- Tärkeys antaa potilaille ja/tai hoitajille koulutusmateriaali

Potilaiden ja hoitajien tietopaketin on sisällettävä:

- Pakkauseloste
- Potilaiden ja hoitajien ohje
- Potilaan muistutuskortti

Potilaiden ja hoitajien tietopaketin on sisällettävä seuraavat avainasiat:

- Ohjeet ruiskun käyttämisestä
- Ohjeet oikeanlaisesta pistämisestä ja käytettyjen ruiskujen hävittämisestä
- Ohjeet injektiokohdan reaktioiden hoitamisesta

Potilaan tietokortin on sisällettävä seuraavat avainasiat:

- Potilaan tunnistaminen
- Lääkärin yhteystiedot
- Määrätty Kineret-annos
- MAS-oireyhtymään viittaavat varhaiset oireet
- Vakavan infektion merkkien kuvaus

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO (SISÄLTÄEN BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kineret 100 mg/0,67 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
anakinra

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

0,67 ml asteikollinen esitäytetty ruisku sisältää 100 mg anakinraa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: vedetön sitruunahappo, natriumkloridi, dinatriumedetaattidihydraatti, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
1 ASTEIKOLLINEN esitäytetty ruisku
7 ASTEIKOLLISTA esitäytettyä ruiskua
Tukkupakkaus: 28 (4 x 7) ASTEIKOLLISTA esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöön.
Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

VÄLIPAKKAUKSENA 7 ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO (ILMAN BLUE BOX-TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kineret 100 mg/0,67 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
anakinra

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

0,67 ml asteikollinen esitäytetty ruisku sisältää 100 mg anakinraa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: vedetön sitruunahappo, natriumkloridi, dinatriumedetaattidihydraatti, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
7 ASTEIKOLLISTA esitäytettyä ruiskua
Tämä 7 esitäytetyn ruiskun pakkaus on osa 28 ruiskun kerrannaispakkausta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöön.
Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/203/007

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
ESITÄYTETYT RUISKUT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kineret 100 mg/0,67 ml injektioneste
anakinra

s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,67 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Kineret 100 mg/0,67 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku anakinra

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Kineret on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kineret-valmistetta
3. Miten Kineret-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kineret-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kineret on ja mihin sitä käytetään

Kineret sisältää vaikuttavana aineena anakinraa. Anakinra on eräänäntyyppinen sytokiini (immunosuppressiivinen eli immuunivastetta heikentävä lääkeaine), jota käytetään hoitamaan:

- Nivelreumaa
- COVID-19-tautia keuhkokuumeopotilailla, jotka tarvitsevat lisähapetta ja joilla on keuhkojen vajaatoiminnan riski
- Jaksoittaisia kuumeoireyhtymiä:
 - Kryopyriiniin liittyvää jaksottaista oireyhtymää (CAPS-oireyhtymää)
 - o vastasyntyneenä alkava inflammatorinen monielinsairaus (NOMID) / krooninen infantiilinen hermo-, iho- ja niveloireyhtymä (CINCA)
 - o Muckle-Wellsin oireyhtymä (MWS)
 - o perinnöllinen auto-inflammatorinen kylmäurtikaria (FCAS)
 - Perinnöllistä välimerenkuumetta (FMF)
- Stillin tautia, mukaan lukien yleisoirein alkava lastenreuma (SJIA) ja aikuisten Stillin tauti (AOSD).

Sytokiinit ovat elimistön tuottamia valkuaisaineita, jotka huolehtivat solujen välisestä viestinnästä ja osallistuvat solujen toiminnan säätelyyn. Nivelreumaa, CAPS-oireyhtymää, FMF:ää, Stillin tautia tai COVID-19-keuhkokuumetta sairastavan ihmisen elimistö tuottaa liikaa interleukiini-1-nimistä sytokiinia. Tämä aiheuttaa haitallisia vaikutuksia, jotka johtavat tulehdukseen, mikä aiheuttaa sairauden oireet. Normaalisti elimistö tuottaa proteiinia, joka estää interleukiini-1-sytokiinin haitalliset vaikutukset. Kineret-valmisteen vaikuttava aine on anakinra, joka toimii samalla tavalla kuin luonnollinen interleukiini-1:ä estävä proteiini. Anakinra on tuotettu DNA-tekniikalla *E. coli* -mikro-organismissa.

Kineret-valmistetta käytetään aikuisten (vähintään 18-vuotiaiden) nivelreuman oireiden hoitoon yhdessä toisen lääkkeen, metotreksaatin, kanssa. Kineret on tarkoitettu potilaille, joiden nivelreuman oireita ei ole saatu riittävän hyvin hallintaan pelkällä metotreksaattihoidolla.

Kineret-valmistetta käytetään COVID-19-tautiin liittyvän hyperinflammaation (tavallista voimakkaamman tulehduksen) hoitoon aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla) keuhkokuumeopotilailla, jotka tarvitsevat hengityksen tueksi lisähappea (matala- tai korkeavirtauksista happihoitoa) ja joilla on keuhkojen vajaatoiminnan riski.

Kineret-valmistetta käytetään myös aikuisten ja vähintään 8 kuukauden ikäisten lasten CAPS-oireyhtymien tulehdusmerkkien ja -oireiden hoitamiseen. Näitä ovat esimerkiksi ihottuma, nivelkipu, kuume, päänsärky ja väsymys.

Kineret-valmistetta käytetään myös FMF:n tulehdusmerkkien ja -oireiden hoitamiseen. Näitä ovat esimerkiksi uusiutuva kuume, uupumus, vatsakipu, lihas- tai nivelkipu ja ihottuma. Tarvittaessa Kineret-valmistetta voidaan käyttää yhdessä kolkisiinin kanssa.

Kineret-valmistetta käytetään myös Stillin taudin tulehdusmerkkien ja -oireiden hoitamiseen. Näitä ovat esimerkiksi ihottuma, nivelkipu ja kuume.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kineret-valmistetta

Älä käytä Kineret-valmistetta

- jos olet allerginen anakinralle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen muille valmisteille, jotka on tuotettu DNA-tekniikalla *E. coli* -bakteerin avulla.
- jos sinulla on neutropenia (valkosoluniukkuus), mikä määritetään verikokeella.

Ota heti yhteyttä lääkäriin

- jos sinulle ilmaantuu ihottumaa, joka leviää koko ihoon, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista, sydämen sykkeen nopeutumista tai hikoilua Kineret-pistoksen jälkeen. Nämä voivat olla merkkejä siitä, että olet allerginen Kineret-valmisteelle.
- jos sinulla ilmenee epätyypillistä, laajalle levinnyttä ihottumaa tai ihosi hilseilee Kineretin ottamisen jälkeen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa:

- jos sinulla on aikaisemmin ollut toistuvia infektioita tai jos sinulla on astma. Kineret saattaa pahentaa näitä tiloja.
- jos sinulla on syöpä. Lääkärin on harkittava, voidaanko sinulle siitä huolimatta antaa Kineret-hoitoa.
- jos sinulla on aiemmin ollut maksaentsyymiarvot koholla.
- jos tarvitset rokotuksia. Kineret-hoidon aikana ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

Stillin tauti

- Stillin tautia sairastaville potilaille saattaa kehittyä sairaus nimeltä makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS). Se voi olla hengenvaarallinen. MAS-oireyhtymän kehittymisen riski on kohonnut, jos sinulla on infektio tai jos Stillin taudin oireet ovat huonosti hallinnassa. MAS-oireyhtymän oireita voivat olla mm. pitkittynyt korkea kuume, imusolmukkeiden turvotus ja sitkeä ihottuma. Jos sinulle ilmaantuu tulehduksen merkkejä tai jos Stillin taudin oireet pahenevat, ota mahdollisimman pikaisesti yhteyttä terveydenhoidon ammattilaisiin.
- Harvinaisissa tapauksissa Stillin tautia sairastaville potilaille, pääasiassa lapsille, saattaa kehittyä keuhkosairaus myös Kineret-hoidon aikana. Tämä riski saattaa olla kohonnut potilailla, joilla on Downin syndrooma (trisomia 21). Keuhkosairauden oireita voivat olla mm. hengästymisen kevyen liikunnan aikana, aamuinen yskä ja hengitysvaikeudet. Jos sinulle ilmaantuu keuhkosairauden merkkejä, ota mahdollisimman pikaisesti yhteyttä terveydenhoidon ammattilaisiin.

- Kineret-hoidon yhteydessä on harvoin raportoitu vakavaa ihoreaktiota, yleisoreista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Ilmoitukset ovat koskeneet pääasiassa yleisoreista lastenreumaa (SJIA) sairastavia potilaita. Hakeudu välittömästi lääkäriin, jos havaitset epätyypillistä, laajalle levinnyttä ihottumaa, jota saattaa esiintyä yhdessä korkean kuumeen ja laajentuneiden imusolmukkeiden kanssa.

Lapset ja nuoret

- Nivelreuma: Kineret-valmisteen käyttöä nivelreumaa sairastaville lapsille ja nuorille ei ole tutkittu riittävästi ja siten sitä ei suositella lasten ja nuorten hoitoon.
- COVID-19: Kineret-valmisteen käyttöä COVID-19-tautia sairastaville lapsille ja nuorille ei ole tutkittu ja siten sitä ei suositella lasten ja nuorten hoitoon.
- CAPS-oireyhtymä, FMF, Stillin tauti: Kineret-valmistetta ei suositella alle 8 kuukautta vanhoille lapsille, koska tästä ikäryhmästä ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Kineret

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Tuumorinekroositekijän (TNF- α) estäjiksi nimitettyjä lääkkeitä, kuten etanerseptiä, ei saa käyttää samanaikaisesti Kineret-valmisteen kanssa, koska tämä voi suurentaa infektiovaaraa.

Kun aloitat Kineret-hoidon, elimistösi krooninen tulehdus vähenee. Tämä voi tarkoittaa, että joidenkin muiden lääkkeiden, kuten varfariinin tai fenytoiinin, annosta on muutettava.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kineret-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevien naisten hoidossa. Kineret-valmisteen käyttämistä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet raskaana, jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri keskustele kanssasi mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät Kineret-valmisteen käyttöön raskauden aikana.

Ei tiedetä, erittyykö anakinra ihmisen rintamaitoon. Kineret-hoidon aikana ei saa imettää.

Kineret sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Kineret-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Kineret on pistettävä kerran päivässä ruiskeena eli injektiona ihon alle (subkutaanisesti). Pyri pistämään lääke samaan aikaan joka päivä.

Suosittelun annos on joko 20-90 mg tai 100 mg. Lääkäri kertoo tarvitsemasi annoksen tai päättää, tarvitsetko 100 mg:aa suuremman annoksen.

COVID-19: Suositeltu annos on 100 mg kerran päivässä injektiona ihon alle (subkutaanisesti) 10 päivän ajan.

Kineret-ruiskeen voi pistää itse

Lääkäri saattaa olla sitä mieltä, että sinun on miellyttävämpi pistää Kineret-annoksesi itse. Lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää, kuinka pistät lääkkeen. Älä yritä pistää lääkettä itse, ellei sitä ole opetettu sinulle.

Lue ohjeet Kineret-ruiskeen pistämisestä itseesi tai lapsesi tämän esitteen lopusta kohdasta ”Kineret-pistoksen valmistelu- ja antamisohjeet”.

Jos käytät enemmän Kineret-valmistetta kuin sinun pitäisi

Vahingossa otetun liian suuren Kineret-annoksen ei pitäisi aiheuttaa vakavia ongelmia. Ota kuitenkin yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkiin, jos näin käy. Jos tunnet itsesi jollakin tavoin huonovointiseksi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Jos unohtat käyttää Kineret-valmistetta

Jos olet unohtanut ottaa Kineret-annoksen, sinun on otettava yhteyttä lääkäriin ja neuvoteltava hänen kanssaan, milloin seuraava annos on otettava.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset haittavaikutukset ovat samanlaisia, soitpa Kineret-hoitoa nivelreumaan, CAPS-oireyhtymään, FMF:ään, Stillin tautiin tai COVID-19-tautiin.

Jos sinulla esiintyy jotakin seuraavista, kerro asiasta välittömästi lääkärille:

- **Vakavia infektioita**, kuten keuhkokuumetta tai ihoinfektioita, voi esiintyä Kineret-hoidon aikana. Oireita voivat olla pitkittynyt korkea kuume, vilunväristykset, yskä, päänsärky ja ihon punoitus ja aristus. Myös pitkittynyt alhaisempi kuume, laihtuminen ja sitkeä yskä voivat olla merkkejä infektiosta.
- **Vakavia allergisia reaktioita** on esiintynyt melko harvoin. Jokin seuraavista oireista voi kuitenkin olla merkki allergisesta reaktiosta Kineret-valmisteelle, joten hakeudu välittömästi lääkärihoitoon. Älä injektoida lisää Kineret-valmistetta.
 - kasvojen, kielen tai kurkun turpoaminen
 - nielemis- tai hengitysvaikeudet
 - äkillinen nopean sykkeen tunne tai hikoilu
 - kutiava iho tai ihottuma

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (esiintyvät useammalla kuin yhdellä kymmenestä) ovat:

- pistokohdan punoitus, turvotus, mustelma tai kutina. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, ja ne ovat yleisempiä hoidon alussa.
- päänsärky.
- veren kokonaiskolesterolipitoisuuden nousu.

Yleisiä haittavaikutuksia (esiintyvät korkeintaan yhdellä kymmenestä) ovat:

- neutropenia (veren valkosolujen vähyys), jonka toteaminen vaatii verikokeen. Tämä voi lisätä infektioalttiutta. Infektion oireita voivat olla kuume tai kurkkukipu.
- vakavat infektiot, kuten keuhkokuume tai ihoinfektiot.
- trombosytopenia (verihiutaleiden niukkuus).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (esiintyvät korkeintaan yhdellä sadasta) ovat:

- vakavat allergiset reaktiot, kuten kasvojen, kielen tai kurkun turvotus, nielemis- tai hengitysvaikeudet, äkillinen nopea syke tai hikoilu ja kutiava iho tai ihottuma.
- kohonneet maksaentsyymitasot, mikä määritetään verikokeella.

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin), ovat:

- Maksahäiriöiden merkit, kuten ihon ja silmien kellerrys, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, tummanvärisen virtsa ja vaaleanvärisen uloste.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kineret-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.” tai ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä Kineret-valmistetta, jos epäilet, että se on ollut jäässä. Kun ruisku on otettu pois jääkaapista ja se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C), se on käytettävä 72 tunnin kuluessa tai hävitettävä. Huoneenlämmössä säilytettyä valmistetta ei saa panna takaisin jääkaappiin.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kineret sisältää

- Vaikuttava aine on anakinra. Asteikollinen esitäytetty ruisku sisältää 100 mg anakinraa.
- Muut aineet ovat: vedetön sitruunahappo, natriumkloridi, dinatriumedetaattidihydraatti, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kineret on kirkas väritön tai valkoinen injektioneste, liuos, ja se toimitetaan käyttövalmiina esitäytetyssä ruiskussa. Se voi sisältää joitakin läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia. Näiden hiukkasten esiintyminen ei vaikuta valmisteen laatuun.

Pakkauskoot ovat 1, 7 tai 28 (tukkupakkaus, jossa on 4 pakkausta, joista kussakin on 7 esitäytettyä ruiskua) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Ruotsi

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

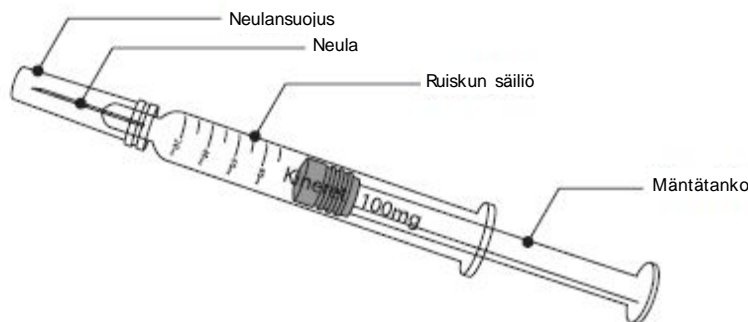
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

KINERET-PISTOKSEN VALMISTELEMINEN JA ANTAMINEN

Tässä osassa neuvotaan, kuinka voit itse pistää Kineret-annoksen itsellesi tai lapsellesi. On tärkeää, ettet yritä pistää ruisketta itse, ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista. Jos olet epävarma siitä, kuinka lääke pitäisi pistää, pyydä apua lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista.

Esitäytetyn Kineret-ruiskun käyttöohjeet, kun pistät ruiskeen itse tai joku muu pistää sen sinulle

Sinun on pistettävä ruiske samaan aikaan joka päivä. Kineret pistetään aivan ihon alle. Tätä kutsutaan ihonalaiseksi eli subkutaaniseksi injeksioksi.



Tarvittavat välineet

Antaaksesi itsellesi tai lapsellesi ihonalaisen ruiskeen varten tarvitset:

- esitäytetyn Kineret-ruiskun
- alkoholilla kostutettuja tai vastaavia desinfiointipyyhkeitä
- steriilin sideharsolapun tai nenäliinan.

Mitä sinun pitää tehdä ennen ihonalaisen Kineret-ruiskeen pistämistä itsellesi tai lapsellesi?

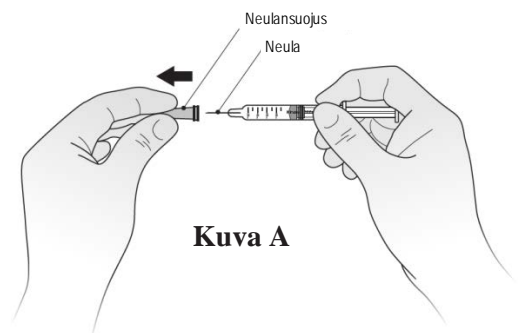
1. Ota esitäytetty Kineret-ruisku jääkaapista.
2. Älä ravista esitäytettyä ruiskua.
3. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetyn ruiskun etiketistä (EXP). Älä käytä lääkettä, jos etikettiin merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt.
4. Tarkista Kineret-valmisteiden ulkonäkö. Sen on oltava kirkasta väritöntä tai valkoista liuosta. Liuoksessa voi olla joitakin läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia. Näiden hiukkasten esiintyminen ei vaikuta valmisteiden laatuun. Liuosta ei pidä käyttää, jos sen väri on muuttunut tai se on sameaa tai jos siinä on muita kuin läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.
5. Jotta pistos olisi miellyttävämpi, ota esitäytetty ruisku huoneenlämpöön noin 30 minuutin ajaksi tai lämmitä sitä varovasti kädessäsi muutaman minuutin ajan. **Älä** lämmitä Kineret-valmistetta millään muulla tavoin (esim. älä lämmitä sitä mikroaaltouunissa äläkä kuumassa vedessä).
6. **Älä** irrota neulansuojusta ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.
7. **Pese kätesi huolellisesti.**

8. Etsi miellyttävä, hyvin valaistu paikka ja aseta kaikki tarvitsemasi välineet käden ulottuville puhtaalle tasolle.
9. Varmista, että tiedät, minkä Kineret-annoksen lääkäri on määrännyt, 20-90 mg, 100 mg tai suurempi.
 - Jos lääkäri on määrännyt 100 mg:n annoksen, jatka kohtaan ”**100 mg:n annoksen valmisteleminen**”.
 - Jos lääkäri on määrännyt pienemmän annoksen, jatka kohtaan ”**20-90 mg:n annoksen valmisteleminen**”.

100 mg:n annoksen valmisteleminen

Ennen kuin pistät Kineret-ruiskeen sinun on toimittava seuraavasti:

1. Pidä kiinni ruiskusäiliöstä ja poista neulansuojus varovasti. Älä väännä vaan vedä suoraan **kuvan A** osoittamalla tavalla. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää. Hävitä neulansuojus välittömästi.
2. Saatat havaita pienen ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa. Ilmakuplaa ei tarvitse poistaa ennen pistämistä. Ilmakuplasta ei ole haittaa lääkettä pistettäessä.
3. Esitäytetty ruisku on nyt valmis käytettäväksi kohtien ”**Mihin ruiske pitäisi pistää?**” ja ”**Kuinka pistät ruiskeen?**” mukaisesti.



Kuva A

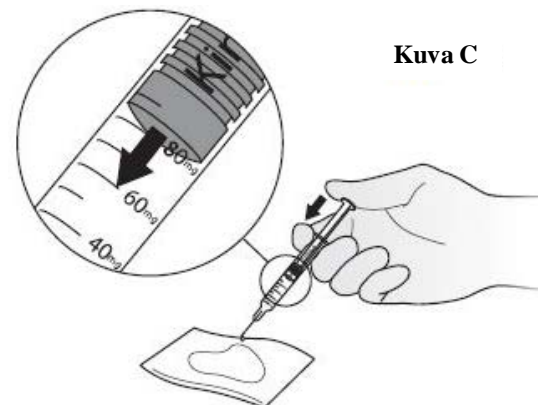
20-90 mg:n annoksen valmisteleminen

Ennen kuin pistät Kineret-ruiskeen sinun on toimittava seuraavasti:

1. Pidä kiinni ruiskusäiliöstä ja poista neulansuojus varovasti. Älä väännä vaan vedä suoraan **kuvan A** osoittamalla tavalla. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää. Hävitä neulansuojus välittömästi.
2. Aseta ruisku toisella kädellä niin, että neula osoittaa suoraan ylöspäin **kuvan B** mukaisesti. Aseta peukalosi männän päälle ja paina hitaasti, kunnes näet pienen nestepisaran neulan kärjessä.
3. Käännä ruiskua niin, että neula osoittaa nyt alaspäin. Aseta steriili lappu tai nenäliina tasaiselle pinnalle ja pidä ruiskua sen yläpuolella neula alaspäin, kuten **kuvassa C**. Varmista, ettei neula koske lappuun tai nenäliinaan.
4. Aseta peukalosi männän päälle ja paina hitaasti, kunnes männän etuosa on saavuttanut Kineret-annoksesi asteikkomerkinnän. (Lääkäri kertoo sinulle, mikä annos sinulle on määrätty.) Poistettu neste imeytyy lappuun tai nenäliinaan **kuvan C** mukaisesti.
5. Jos et pysty asettamaan oikeaa annosta, hävitä ruisku ja käytä uutta.
6. Esitäytetty ruisku on nyt valmis käytettäväksi kohtien ”**Mihin ruiske pitäisi pistää?**” ja ”**Kuinka pistät ruiskeen?**” mukaisesti.



Kuva B

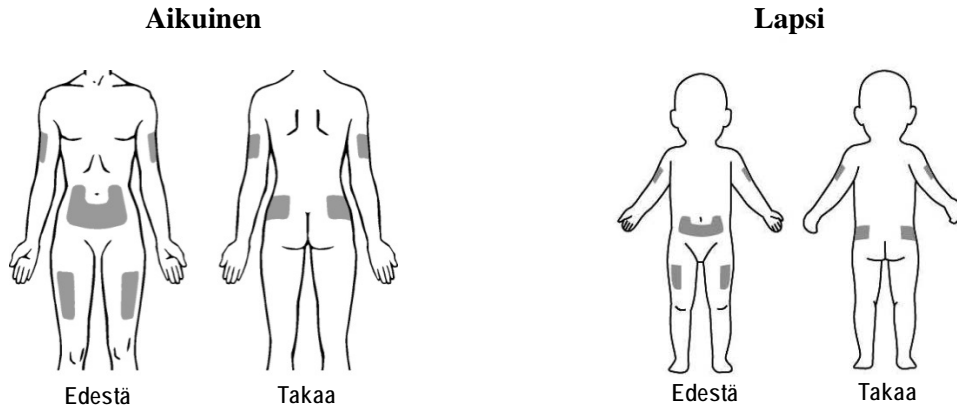


Kuva C

Mihin ruiske pitäisi pistää?

Sopivimpia pistoskohtia ovat (ks. **kuva D**):

- vatsa, navan aluetta lukuun ottamatta
- reisien yläosat
- pakaroiden ulommat yläosat
- olkavarsien ulompi alue.

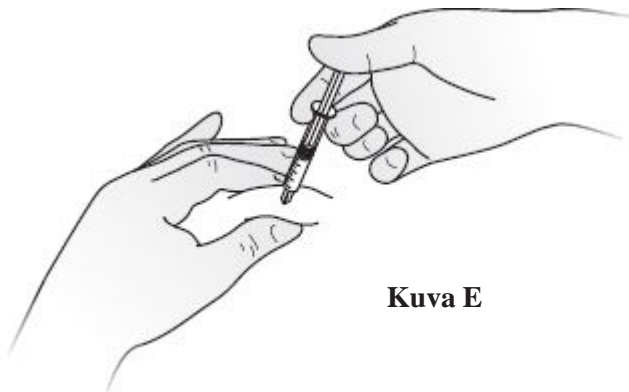


Kuva D

Vaihda pistoskohtaa joka kerralla, jotta yksi kohta ei kipeydy. Jos joku muu antaa sinulle pistoksesi, tällöin pistoskohta voi olla myös käsivarressa.

Kuinka pistät ruiskeen?

1. Desinfioi iho alkoholilla kostutetulla pyyhkeellä ja ota ihopoimu kevyesti peukalon ja etusormen väliin mutta älä purista sitä.
2. Työnnä neula kokonaan ihon sisään sairaanhoitajan tai lääkärin opettamalla tavalla.
3. Ruiskuta lääke hitaasti ja tasaisesti, ja pidä koko ajan ihopoimua sormien välissä **kuvan E** mukaisesti.



Kuva E

4. Kun olet ruiskuttanut lääkkeen, vedä neula ulos ja irrota otteesi ihopoimusta.
5. Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä. Käytä kutakin ruiskua vain yhteen pistokseen. Ruiskua ei saa käyttää uudelleen, koska se voi aiheuttaa infektion.

Muista

Jos sinulla on ongelmia, älä epäröi kysyä lääkäriltä tai sairaanhoitajalta apua ja neuvoja.

Käytettyjen ruiskujen ja tarvikkeiden hävittäminen

- Älä pane neulansuojusta takaisin käytetyn neulan päälle.
- Pidä käytetyt ruiskut poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Älä koskaan heitä käytettyjä esitäytettyjä ruiskuja tavalliseen kodin roska-astiaan.
- Jos otit alle 100 mg:n annoksen, sinua on ohjeistettu tyhjentämään ylimääräinen neste ruiskusta sideharsolappuun tai nenäliinaan. Pistoksesi jälkeen hävitä märkä lappu tai nenäliina ruiskun mukana ja puhdista käytetty pinta uudella nenäliinalla.
- Käytetty esitäytetty ruisku ja kaikki sideharsolaput tai nenäliinat, joissa on Kineret-liuosta, on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.