

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kineret 100 mg/0,67 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kalibrirana napunjena štrcaljka sadrži 100 mg anakinre* u 0,67 ml (150 mg/ml).

* Antagonist receptora humanog interleukina-1 (r-metHuIL-1ra) proizveden na stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do bijela otopina za injekciju koja može sadržavati neke prozirne do bijele amorfne čestice porijeklom od lijeka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis (RA)

Kineret je indiciran u odraslih za liječenje znakova i simptoma RA u kombinaciji s metotreksatom, u osoba s neodgovarajućim odgovorom na sam metotreksat.

COVID-19

Kineret je indiciran za liječenje koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) u odraslih bolesnika s pneumonijom kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom (niskim ili visokim protokom kisika) i u kojih postoji rizik od progresije do teškog zatajenja disanja definirano koncentracijom topljivog receptora za urokinazni tip aktivatora plazminogena (engl. *soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR) u plazmi ≥ 6 ng/ml (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Sindromi periodičnih vrućica

Kineret je indiciran za liječenje sljedećih autoupalnih sindroma periodičnih vrućica u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi u dobi od 8 mjeseci i starije s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više:

Periodični sindromi povezani s kriopirinom (engl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*)

Kineret je indiciran za liječenje CAPS-a, uključujući:

- neonatalnu multisistemsku upalnu bolest (engl. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID*) / kronični infantilni neurološki, kutani i zglobni sindrom (engl. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome, CINCA*)
- Muckle-Wellsov sindrom (MWS)
- obiteljski autoupalni sindrom uzrokovan hladnoćom (engl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS*)

Obiteljska mediteranska groznica (engl. *Familial Mediterranean Fever, FMF*)

Kineret je indiciran za liječenje obiteljske mediteranske groznice. Kineret je potrebno davati u kombinaciji s kolhicinom, ako je primjereno.

Stillova bolest

Kineret je indiciran u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi u dobi od 8 mjeseci i starije s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više za liječenje Stillove bolesti, uključujući sistemski juvenilni idiopatski artritis (engl. *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*, SJIA) i Stillovu bolest odrasle dobi (engl. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD), s prisutnim sistemskim značajkama umjerene do visoke aktivnosti bolesti ili u bolesnika u kojih aktivnost bolesti traje i nakon liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) ili glukokortikoidima.

Kineret se može davati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim protuupalnim lijekovima i lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Kineretom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist iskusan u dijagnosticiranju i liječenju RA, COVID-19, CAPS-a, FMF-a ili Stillove bolesti.

Mjerenje suPAR-a

Ako je navedeno u indikaciji, za odabir bolesnika za liječenje lijekom Kineret prema razini suPAR-a ≥ 6 ng/ml, mora se koristiti validirani test (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 5.1).

Doziranje

RA: Odrasli

Preporučena doza Kinereta je 100 mg primijenjena jednom dnevno supkutanom injekcijom. Dozu treba primijeniti približno u isto vrijeme svaki dan.

COVID-19: Odrasli

Preporučena doza Kinereta je 100 mg primijenjena jednom dnevno tijekom 10 dana supkutanom injekcijom.

CAPS: Odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad u dobi od 8 mjeseci i stariji s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više

Početna doza

Preporučena početna doza za sve podvrste CAPS-a iznosi 1-2 mg/kg/dan primijenjena supkutanom injekcijom.

Terapijski odgovor prvenstveno se očituje u ublažavanju kliničkih simptoma kao što su vrućica, osip, bol u zglobovima i glavobolja, ali i u razini upalnih markera u serumu (CRP/SAA razine) ili u ponovnom izbijanju bolesti.

Doza održavanja kod blagog CAPS-a (FCAS, blagi MWS)

Bolest se obično može dobro kontrolirati održavanjem preporučene početne doze (1-2 mg/kg/dan).

Doza održavanja kod teškog CAPS-a (MWS i NOMID/CINCA)

Ovisno o terapijskom odgovoru, unutar 1-2 mjeseca može biti potrebno povisiti dozu. Uobičajena doza održavanja kod teškog CAPS-a iznosi 3-4 mg/kg/dan, a može se prilagoditi do maksimalno 8 mg/kg/dan.

Osim praćenja kliničkih simptoma i upalnih markera kod teškog CAPS-a, nakon početna 3 mjeseca liječenja preporučuje se i ocjena upale središnjeg živčanog sustava, uključujući unutarnje uho (MR ili CT, lumbalna punkcija i audiologija) i oči (oftalmološki pregled), a potom svakih 6 mjeseci dok se ne utvrdi učinkovita doza liječenja. Ako je bolest klinički dobro kontrolirana, praćenje središnjeg živčanog sustava i očiju može se provoditi jednom godišnje.

FMF

Preporučena doza za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom iznosi 100 mg/dan primijenjeno supkutanom injekcijom. U bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg dozu treba odrediti prema tjelesnoj težini s preporučenom dozom od 1-2 mg/kg/dan.

Stillova bolest

Preporučena doza za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom iznosi 100 mg/dan primijenjeno supkutanom injekcijom. U bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg dozu treba odrediti prema tjelesnoj težini s početnom dozom od 1-2 mg/kg/dan.

Odgovor na liječenje treba procijeniti nakon 1 mjeseca: u slučaju i dalje prisutnih sistemskih manifestacija, dozu se u djece može prilagoditi ili ordinirajući liječnik treba ponovno razmotriti nastavak liječenja Kineretom.

Starija populacija (≥ 65 godina)

RA i COVID-19: Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i primjena jednaki su za odrasle u dobi od 18 do 64 godine.

CAPS: Podaci za starije osobe su ograničeni. Ne očekuje se potreba za prilagodbom doze.

Stilova bolest: Podaci za starije osobe su ograničeni. Ne očekuje se potreba za prilagodbom doze.

Pedijatrijska populacija (< 18 godina)

Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 8 mjeseci.

RA: Djelotvornost Kinereta u djece s RA (juvenilnim idiopatskim artritismom, JIA) u dobi od 0 do 18 godina nije ustanovljena.

COVID-19: Djelotvornost Kinereta u djece s bolešću COVID-19 u dobi od 0 do 18 godina nije ustanovljena.

CAPS: Doziranje i način primjene u djece i dojenčadi u dobi od 8 mjeseci i starijih s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više isti su kao i u odraslih bolesnika s CAPS-om, razmjerno tjelesnoj težini.

FMF: U djece s tjelesnom težinom manjom od 50 kg doza se određuje prema tjelesnoj težini s preporučenom dozom od 1-2 mg/kg/dan, a u bolesnika s tjelesnom težinom od 50 kg ili više primjenjuje se doza od 100 mg/dan. U djece s neodgovarajućim odgovorom doza se može povećati do 4 mg/kg/dan.

Podaci o djelotvornosti lijeka Kineret u djece mlađe od 2 godine s FMF-om su ograničeni.

Stilova bolest: U djece s tjelesnom težinom manjom od 50 kg doza se određuje prema tjelesnoj težini s početnom dozom od 1-2 mg/kg/dan, a u bolesnika s tjelesnom težinom od 50 kg ili više primjenjuje se doza od 100 mg/dan. U djece s neodgovarajućim odgovorom doza se može povećati do 4 mg/kg/dan.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B).

Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 60 do 89 ml/min). Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 30 do 59 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega

($CL_{cr} < 30$ ml/min) ili u završnom stadiju bubrežne bolesti, uključujući one na dijalizi, treba razmotriti primjenu propisane doze Kinereta svaki drugi dan.

Način primjene

Kineret se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Kineret se isporučuje spreman za uporabu u kalibriranoj napunjenoj štrcaljki. Kalibrirana napunjena štrcaljka omogućuje primjenu doza od 20 do 100 mg. Budući da je minimalna doza 20 mg, štrcaljka nije prikladna za pedijatrijske bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 10 kg. Napunjenu štrcaljku ne smije se tresti. Upute za uporabu i rukovanje nalaze se u dijelu 6.6.

Preporučuje se izmjena mjesta injiciranja kako bi se izbjegla nelagoda na mjestu primjene. Hlađenje mjesta primjene, zagrijavanje injekcijske tekućine do sobne temperature, uporaba hladnih obloga (prije i nakon primjene) i topikalna primjena glukokortikoida i antihistaminika nakon primjene mogu ublažiti znakove i simptome reakcija na mjestu primjene.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na proteine porijeklom iz *E. coli*.

Liječenje Kineretom ne smije se započeti u bolesnika s neutropenijom ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem prijavljene su manje često. Većina ovih reakcija bili su makulopapularni ili urtikarijski osipi.

U slučaju teške alergijske reakcije, primjenu Kinereta treba prekinuti i započeti s odgovarajućim liječenjem.

Hepatički događaji

U kliničkim ispitivanjima zabilježena su prolazna povećanja razine jetrenih enzima. Povećanja nisu bila povezana sa znakovima ili simptomima hepatocelularnog oštećenja, osim u jednog bolesnika sa SJIA u kojeg se razvio ozbiljan hepatitis povezan s infekcijom citomegalovirusom.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su hepatički događaji koji nisu utjecali na funkciju jetre. Većina bolesnika bila je liječena zbog Stillove bolesti ili je imala predisponirajuće čimbenike, npr. povišenja transaminaza u anamnezi. Nadalje, u bolesnika sa Stillovom bolešću tijekom liječenja Kineretom prijavljeni su slučajevi neinfektivnog hepatitisa, uključujući povremeno i slučajeve akutnog zatajenja jetre.

Hepatički događaji u bolesnika sa Stillovom bolešću uglavnom se javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja Kineretom. Treba razmotriti rutinsko praćenje jetrenih enzima tijekom prvog mjeseca liječenja, posebice ako bolesnik ima predisponirajuće čimbenike ili razvije simptome koji upućuju na disfunkciju jetre.

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u bolesnika s vrijednostima $AST/ALT \geq 1,5$ x u odnosu na gornju granicu normale nisu ocijenjene.

Ozbiljne infekcije

Kineret je povezan s povećanom incidencijom ozbiljnih infekcija (1,8%) naspram placeba (0,7%) u bolesnika s RA. U manjeg broja bolesnika s astmom, incidencija ozbiljne infekcije bila je viša u bolesnika liječenih Kineretom (4,5%) naspram bolesnika liječenih placebom (0%). Infekcije su uglavnom pogađale dišni sustav.

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u bolesnika s kroničnim i teškim infekcijama nisu procjenjivane.

Liječenje Kineretom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnim infekcijama. Liječenje Kineretom treba prekinuti u bolesnika s RA ako dođe do ozbiljne infekcije. U bolesnika s CAPS-om ili FMF-om liječenih Kineretom postoji rizik od ponovnog izbijanja bolesti nakon prekida liječenja Kineretom. Liječenje Kineretom može se nastaviti i tijekom ozbiljnih infekcija, ali uz pažljivo praćenje. Liječenje bolesti COVID-19 lijekom Kineret može se nastaviti unatoč (sekundarnim) infekcijama.

Liječnici trebaju biti oprezni prilikom primjene Kinereta u bolesnika koji u anamnezi imaju ponavljajuće infekcije ili osnovnu bolest zbog koje mogu biti podložni infekcijama.

Sigurnost Kinereta u osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata. Zabilježeni su slučajevi tuberkuloze u bolesnika koji primaju nekoliko bioloških protuupalnih režima liječenja. Prije početka liječenja Kineretom bolesnici trebaju napraviti pretragu za otkrivanje latentne tuberkuloze. U obzir se također moraju uzeti dostupne medicinske smjernice.

Druge antireumatske terapije povezane su reaktivacijom hepatitisa B. Stoga prije početka terapije Kineretom treba napraviti i pretragu za virusni hepatitis u skladu s objavljenim smjernicama.

Oštećenje funkcije bubrega

Kineret se eliminira glomerularnom filtracijom i zatim tubularnim metabolizmom. Posljedično, klirens Kinereta iz plazme opada sa smanjenjem bubrežne funkcije.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 60 do 89 ml/min). Kineret treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 30 do 59 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/min) ili u završnom stadiju bubrežne bolesti, uključujući one na dijalizi, treba razmotriti primjenu propisane doze Kinereta svaki drugi dan.

Neutropenija

U ispitivanjima kontroliranim placebom Kineret je često bio povezan s neutropenijom ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$) u bolesnika s RA, a primijećeni su i slučajevi neutropenije u bolesnika s bolešću COVID-19, CAPS-om i Stillovom bolešću. Za više informacija o neutropeniji vidjeti dijelove 4.3 i 4.8.

Liječenje Kineretom ne smije se započeti u bolesnika s neutropenijom ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$). Preporučuje se broj neutrofila odrediti prije početka liječenja Kineretom i za vrijeme uzimanja Kinereta, svaki mjesec tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga kvartalno. U bolesnika u kojih se pojavi neutropenija ($ABN < 1,5 \times 10^9/l$) treba pomno nadzirati apsolutni broj neutrofila (ABN) te prekinuti liječenje Kineretom. Sigurnost i djelotvornost Kinereta u bolesnika s neutropenijom nisu ispitivane.

Plućni događaji

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su događaji intersticijske bolesti pluća, plućne alveolarne proteinoze te plućne hipertenzije, uglavnom u pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću liječenih inhibitorima IL-6 i IL-1, uključujući Kineret. Čini se da veći udio ovih bolesnika čine bolesnici s trisomijom 21. U kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Kineret u liječenju Stillove bolesti gdje je naručitelj ispitivanja bila tvrtka, nisu zabilježeni takvi događaji. U neintervencijskom ispitivanju dugoročne sigurnosti primjene u 306 pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću, jedan je bolesnik imao ozbiljan plućni događaj, nespecificiranu intersticijsku bolest pluća. Ni jedan bolesnik u

ispitivanju nije imao plućnu alveolarnu proteinozu niti plućnu hipertenziju. Nije ustanovljena uzročna povezanost između Kinereta i plućnih događaja.

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) rijetko je prijavljena u bolesnika liječenih lijekom Kineret, pretežno u bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA). Bolesnicima s reakcijom DRESS može biti potrebna hospitalizacija jer to stanje može dovesti do smrtnog ishoda. Ako su prisutni znakovi i simptomi reakcije DRESS te nije moguće utvrditi drugu etiologiju, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Kineret i razmotriti druge terapijske opcije.

Imunosupresija

Utjecaj liječenja Kineretom na prethodna maligna stanja nije ispitivan. Stoga se primjena Kinereta u bolesnika s prethodnim malignitetima ne preporučuje.

Maligne bolesti

Bolesnici s RA mogu biti u većem riziku od razvoja limfoma (u prosjeku 2-3 puta). Dok su u kliničkim ispitivanjima bolesnici liječeni Kineretom imali veću incidenciju limfoma od očekivane stope u općoj populaciji, ova stopa odgovara stopama općenito prijavljenim u bolesnika s RA.

U kliničkim ispitivanjima gruba stopa incidencije malignih bolesti bila je ista kao i u bolesnika liječenih Kineretom te u bolesnika koji su primali placebo i nije se razlikovala od one u općoj populaciji. Nadalje, ukupna incidencija malignih bolesti nije porasla tijekom 3 godine izlaganja bolesnika Kineretu.

Cijepljenja

U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (n = 126) u kojem je cjepivo s toksoidom tetanusa/difterije primjenjivano istodobno s Kineretom nije uočena razlika u odgovoru protutijela protiv tetanusa između skupine koja je primala Kineret i skupine koje je primala placebo. Nema dostupnih podataka o učincima cijepljenja drugim inaktiviranim antigenima ili cjepivima protiv bolesti COVID-19 u bolesnika koji primaju Kineret.

Nema dostupnih podataka o učincima cijepljenja živim cjepivima ili o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika koji primaju Kineret. Stoga se živa cjepiva ne smiju primjenjivati istodobno s Kineretom.

Starija populacija (≥ 65 godina)

U kliničkim ispitivanjima proučavana su 752 bolesnika s RA u dobi ≥ 65 godina, uključujući 163 bolesnika u dobi ≥ 75 godina te 173 bolesnika s bolešću COVID-19 u dobi ≥ 65 godina. Nije primijećena ukupna razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između ovih bolesnika i mlađih bolesnika. Iskustva u liječenju starijih osoba s CAPS-om, FMF-om i Stillovom bolešću su ograničena. S obzirom na povećanu incidenciju infekcija u starije populacije općenito, u liječenju starijih bolesnika potreban je oprez.

Istodobno liječenje Kineretom i antagonistima TNF- α

Istodobna primjena Kinereta i etanercepta u bolesnika s RA povezana je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi sa samim etanerceptom. Ova kombinacija liječenja nije pokazala povećanu kliničku korist.

Istodobna primjena Kinereta i etanercepta ili drugih antagonista TNF- α se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s bolešću COVID-19

Učinak liječenja lijekom Kineret u oboljelih od bolesti COVID-19 s razinom suPAR-a < 6 ng/ml nije ustanovljen.

Liječenje lijekom Kineret ne smije se započeti u bolesnika kojima je potrebna neinvazivna ili invazivna mehanička ventilacija ili izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) jer u tim populacijama bolesnika djelotvornost nije ustanovljena.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije između Kinereta i drugih lijekova nisu ispitane u službenim studijama. U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije između Kinereta i drugih lijekova (uključujući nesteroidne protuupalne lijekove, glukokortikoide i lijekove koji modificiraju tijek bolesti).

Istodobno liječenje Kineretom i antagonistima TNF- α

U kliničkom ispitivanju s bolesnicima s RA koji primaju osnovno liječenje metotreksatom, primijećeno je da bolesnici liječeni Kineretom i etanerceptom imaju višu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije od bolesnika liječenih samo etanerceptom te višu u odnosu na prethodna ispitivanja u kojima se Kineret primjenjivao sam. Istodobna primjena Kinereta i etanercepta nije pokazala povećanu kliničku korist.

Istodobna primjena Kinereta s etanerceptom ili bilo kojim drugim antagonistom TNF- α se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Supstrati citokroma P450

Tijekom kronične upale stvaranje enzima CYP450 je potisnuto zbog povećanih razina citokina (npr. IL-1). Stoga se može očekivati da će antagonist receptora IL-1 poput anakinre tijekom liječenja dovesti do normalizacije u stvaranju enzima CYP450. To može biti od kliničkog značaja za supstrate CYP450 s uskim terapijskim indeksom (npr. varfarin i fenitoin). Nakon početka ili završetka liječenja Kineretom u bolesnika koji primaju ove vrste lijekova preporučuje se provedba terapijskog praćenja učinka ili koncentracije tih lijekova te može biti potrebna prilagodba individualne doze lijeka.

Za informacije o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni anakinre u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka anakinra tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se anakinra/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja Kineretom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U placebom kontroliranim ispitivanjima s bolesnicima s RA najčešće prijavljene nuspojave s Kineretom bile su reakcije na mjestu primjene (engl. *injection site reactions*, ISR), koje su bile blage do umjerene u većine bolesnika. Najčešći razlog za povlačenje iz ispitivanja u bolesnika s RA liječenih Kineretom bila je reakcija na mjestu primjene. Incidencija ispitanika s ozbiljnim nuspojavama u ispitivanjima s bolesnicima s reumatoidnim artritisom pri preporučenoj dozi Kinereta

(100 mg/dan) bila je usporediva s placebom (7,1% u usporedbi sa 6,5% u skupini s placebom). Incidencija ozbiljnih infekcija bila je viša u bolesnika liječenih Kineretom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,8% naspram 0,7%). Smanjenje broja neutrofila događalo se češće u bolesnika koji primaju Kineret u usporedbi s placebom.

Podaci o nuspojavama kod bolesti COVID-19 dobiveni su u randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju s 405 bolesnika liječenih Kineretom koji su razvili COVID-19 pneumoniju (ispitivanje SAVE-MORE). Incidencija ozbiljnih nuspojava u skupini liječenoj anakinrom bila je usporediva s onom u skupini koja je primala placebo. Neutropenija, pogoršanje nalaza pokazatelja funkcije jetre, osip i reakcije na mjestu primjene injekcije zabilježeni su češće u bolesnika koji su primali Kineret nego u onih koji su primali placebo. Sveukupni sigurnosni profil u bolesnika s bolešću COVID-19 liječenih Kineretom sličan je onom u bolesnika s RA liječenih Kineretom.

Podaci o nuspojavama u bolesnika s CAPS-om dobiveni su u otvorenom ispitivanju u 43 bolesnika s NOMID/CINCA-om liječenih Kineretom do 5 godina, pri čemu je ukupna izloženost Kineretu iznosila 159,8 bolesnik-godina. Tijekom 5-godišnjeg ispitivanja 14 je bolesnika (32,6%) prijavilo 24 ozbiljna događaja. Smatra se da je jedanaest ozbiljnih događaja u 4 (9,3%) bolesnika bilo povezano s Kineretom. Nijedan od bolesnika nije se povukao iz liječenja Kineretom zbog nuspojava.

Podaci o štetnim događajima u bolesnika sa Stillovom bolešću dobiveni su u djelomično otvorenom, a djelomično slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 15 bolesnika sa SJIA, liječenih do 1,5 godine i randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 12 odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću (6 ih je primalo Kineret, a 6 placebo) liječenih 12 tjedana i praćenih još dodatna 4 tjedna. Nadalje, neintervencijsko ispitivanje dugoročne sigurnosti primjene u 306 pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću, prijave štetnih događaja nakon stavljanja lijeka u promet i objavljena ispitivanja predstavljaju potporne podatke.

Podaci o štetnim događajima u bolesnika s FMF-om dobiveni su na temelju prijave štetnih događaja nakon stavljanja lijeka u promet i objavljenih ispitivanja.

Nema naznaka, ni iz ovih ispitivanja ni iz prijave nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet, da se općeniti sigurnosni profil u bolesnika s CAPS-om, FMF-om ili Stillovom bolešću razlikuje od onog u bolesnika s RA, osim veće učestalosti prijave jetrenih događaja u bolesnika sa Stillovom bolešću, koje je opaženo nakon stavljanja lijeka u promet. Tablica nuspojava u nastavku se stoga odnosi na liječenje Kineretom bolesnika s RA, CAPS-om, FMF-om i Stillovom bolešću. Za vrijeme dugotrajnog liječenja RA, CAPS-a i Stillove bolesti, sigurnosni profil nije se mijenjao tijekom vremena.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećim konvencijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Ozbiljne infekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Neutropenija Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Alergijske reakcije koje uključuju anafilaktičke reakcije, angioedem, urtikariju i pruritus
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Glavobolja
Poremećaji jetre i žuči	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Povišene razine jetrenih enzima
	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Neinfektivni hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Reakcija na mjestu primjene
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Osip
Pretrage	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Povišen kolesterol u krvi

Ozbiljne infekcije

Incidencija ozbiljnih infekcija u ispitivanjima koja su provedena u bolesnika s RA pri preporučenoj dozi (100 mg/dan) iznosila je 1,8% u bolesnika liječenih Kineretom te 0,7% u bolesnika liječenih placebom. U promatranjima koja su provedena do 3 godine, stopa ozbiljnih infekcija ostala je stabilna tijekom vremena. Primijećene infekcije sastojale su se prvenstveno od bakterijskih infekcija poput celulitisa, upale pluća i infekcija kosti i zglobova. Većina bolesnika nastavljala je uzimati ispitivani lijek nakon povlačenja infekcije.

U kliničkom ispitivanju kod bolesti COVID-19 bile su česte sekundarne ozbiljne infekcije, međutim, one su bile opažene rjeđe u bolesnika liječenih Kineretom nego u onih koji su primali placebo.

U ispitivanju s 43 bolesnika s CAPS-om praćenih najdulje do 5 godina učestalost ozbiljnih infekcija iznosila je 0,1/godišnje, najčešće u obliku upale pluća i gastroenteritisa. Primjena Kinereta privremeno je prekinuta u jednog bolesnika, svi ostali bolesnici nastavili su primati Kineret za trajanja infekcije.

U ispitivanju s 15 bolesnika sa SJIA praćenih do 1,5 godine, jedan je bolesnik razvio ozbiljan hepatitis povezan s infekcijom citomegalovirusom. U ispitivanju s 11 bolesnika sa Stillovom bolešću (SJIA i AOSD) randomiziranih u skupinu koja je primala Kineret (6 bolesnika) i onu koja je primala placebo (5 bolesnika) i praćenih 16 tjedana, nisu zabilježene ozbiljne infekcije. U neintervencijskom ispitivanju dugoročne sigurnosti primjene Kinereta u 306 pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću praćenih dulje od 9 godina (srednja vrijednost trajanja liječenja Kineretom iznosila je 17,0 (standardna devijacija 21,1) mjeseci, a medijan trajanja liječenja bio je 8,9 mjeseci), ozbiljne infekcije zabilježene su u 13 bolesnika. Prema prijavama štetnih događaja i objavljenim ispitivanjima na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet nema naznaka da se vrste i težina infekcija u bolesnika s FMF-om razlikuju od onih u bolesnika s RA, CAPS-om ili Stillovom bolešću.

U kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet primijećeni su rijetki slučajevi oportunističkih infekcija koje su uključivale gljivične, mikobakterijske, bakterijske i virusne patogene. Infekcije su zabilježene u svim organskim sustavima te su prijavljene u bolesnika koji su primali samo Kineret ili Kineret u kombinaciji s imunosupresivnim lijekovima.

Neutropenija

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s RA liječenje Kineretom bilo je povezano s malim sniženjem prosječnih vrijednosti za ukupni broj leukocita i apsolutni broj neutrofila (ABN). Neutropenija (ABN $< 1,5 \times 10^9/l$) je bila prijavljena u 2,4% bolesnika koji su primali Kineret u usporedbi s 0,4% bolesnika koji su primali placebo. Nijedan od ovih bolesnika nije imao ozbiljnu infekciju povezanu s neutropenijom.

U kliničkom ispitivanju kod bolesti COVID-19, slučajevi neutropenije prijavljeni su u 3,0% bolesnika liječenih Kineretom i 0,5% bolesnika koji su primali placebo. Svi štetni događaji neutropenije bili su blage ili umjerene težine.

U ispitivanju s 43 bolesnika s CAPS-om koji su praćeni najdulje do 5 godina, neutropenija je prijavljena u 2 bolesnika. Obje epizode neutropenije povukle su se s vremenom tijekom daljnjeg liječenja Kineretom.

U ispitivanju s 15 bolesnika sa SJIA koji su praćeni do 1,5 godine prijavljen je jedan slučaj prolazne neutropenije. U ispitivanju s 11 bolesnika sa Stillovom bolešću (SJIA i AOSD) randomiziranih u skupinu koja je primala Kineret (6 bolesnika) ili placebo (5 bolesnika) i praćenih 16 tjedana, nije zabilježena neutropenija. U neintervencijskom ispitivanju dugoročne sigurnosti primjene Kinereta u 306 pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću praćenih dulje od 9 godina (srednja vrijednost trajanja liječenja Kineretom iznosila je 17,0 (standardna devijacija 21,1) mjeseci, a medijan trajanja liječenja bio je 8,9 mjeseci), zabilježeno je 5 događaja neutropenije uključujući 1 događaj febrilne neutropenije.

Trombocitopenija

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s reumatoidnim artritisom, trombocitopenija je prijavljena u 1,9% liječenih bolesnika u usporedbi s 0,3% u skupini koja je primala placebo. Slučajevi trombocitopenije bili su blagi, tj. s brojem trombocita $> 75 \times 10^9/l$. Blaga trombocitopenija zabilježena je i u bolesnika s CAPS-om.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi trombocitopenije, uključujući povremene prijave slučajeva koji su upućivali na tešku trombocitopeniju (tj. broj trombocita $< 10 \times 10^9/l$).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije, angioedem, urtikariju, osip i pruritus, prijavljuju se manje često u liječenju Kineretom. Većina ovih reakcija bili su makulopapularni ili urtikarijski osipi.

U ispitivanju s 43 bolesnika s CAPS-om koji su praćeni do najdulje 5 godina, nijedna alergijska reakcija nije bila ozbiljna i nijedna reakcija nije zahtijevala prekid liječenja Kineretom.

U ispitivanju s 15 bolesnika sa SJIA koji su praćeni do 1,5 godine, nijedan događaj alergije nije bio ozbiljan i nijedan događaj nije zahtijevao prekid primjene Kinereta. U ispitivanju s 11 bolesnika sa Stillovom bolešću (SJIA i AOSD) randomiziranih u skupinu koja je primala Kineret (6 bolesnika) ili placebo (5 bolesnika) i praćenih 16 tjedana, nisu zabilježene alergijske reakcije.

U objavljenom randomiziranom kontroliranom ispitivanju u 12 bolesnika s FMF-om liječenih Kineretom 4 mjeseca, nijedan događaj alergije nije prijavljen kao ozbiljan i nijedan događaj nije zahtijevao prekid primjene Kinereta.

U kliničkom ispitivanju kod bolesti COVID-19 nijedna alergijska reakcija nije se smatrala povezanom s Kineretom.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s RA do 3% testiranih odraslih bolesnika bilo je seropozitivno najmanje jednom tijekom ispitivanja na neutralizirajuća protutijela na anakinru. Pojava protutijela bila je tipično prolazna i nije bila povezana s kliničkim nuspojavama ili smanjenjem djelotvornosti. Dodatno, u kliničkom se ispitivanju 6% od 86 pedijatrijskih bolesnika s JIA, od kojih nijedan od 15 bolesnika s podvrstom SJIA, pokazalo seropozitivno najmanje jednom tijekom ispitivanja na neutralizirajuća protutijela na anakinru. U kliničkom ispitivanju sa 6 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala anakinru tijekom 12 tjedana zbog Stillove bolesti (SJIA i AOSD), svi su bolesnici razvili protutijela na lijek, ali nijedan bolesnik na testiranju nije bio seropozitivan za neutralizirajuća protutijela na anakinru.

Većina bolesnika s CAPS-om u kliničkom ispitivanju 03-AR-0298 razvila je antitijela protiv lijeka s anakinrom. To nije ni na koji način imalo klinički značajan učinak na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost.

Hepatički događaji

U kliničkim ispitivanjima zabilježena su prolazna povećanja razine jetrenih enzima. Povećanja nisu bila povezana sa znakovima ili simptomima hepatocelularnog oštećenja, osim u jednog bolesnika sa SJIA u kojeg se razvio ozbiljan hepatitis povezan s citomegalovirusnom infekcijom.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su pojedinačni slučajevi neinfektivnog hepatitisa. Hepatički događaji u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su uglavnom u bolesnika koji su bili liječeni zbog Stillove bolesti i u bolesnika s predispozicijom, npr. s anamnezom povišene transaminaze prije početka liječenja Kineretom.

Reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene (ISR) se tipično javljaju unutar 2 tjedna liječenja i povlače unutar 4 do 6 tjedana. Razvoj ISR-a u bolesnika koji nisu prethodno imali reakcije bio je manje čest nakon prvog mjeseca terapije.

ISR je bio najčešća i dosljedno prijavljivana nuspojava povezana s liječenjem Kineretom u bolesnika s RA. Većina (95%) ISR-a bila je prijavljena kao blaga do umjerena. Reakcije su tipično bile obilježene jednom ili više sljedećih pojava: eritem, ekhimoza, upala i bol. Pri dozi od 100 mg/dan, 71% bolesnika s RA imalo je ISR u usporedbi s 28% bolesnika koji su primali placebo.

U ispitivanju s 43 bolesnika s CAPS-om koji su praćeni najdulje do 5 godina, nijedan bolesnik nije trajno ili privremeno prekinuo liječenje Kineretom zbog ISR-a.

U ispitivanju s 15 bolesnika sa SJIA koji su praćeni do 1,5 godine, najčešće i dosljedno prijavljivane nuspojave povezane s liječenjem Kineretom bile su ISR. Jedan od 15 bolesnika prekinuo je liječenje zbog ISR-a. U placebo kontroliranom ispitivanju s 11 bolesnika sa Stillovom bolešću (SJIA i AOSD) randomiziranih u skupinu koja je primala Kineret (6 bolesnika) ili placebo (5 bolesnika) tijekom 12 tjedana, ISR se pojavio u obje skupine pri čemu su svi događaji bili blagog intenziteta. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog ISR-a. U neintervencijskom ispitivanju dugoročne sigurnosti primjene u 306 pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću praćenih dulje od 9 godina (srednja vrijednost trajanja liječenja Kineretom iznosila je 17,0 (standardna devijacija 21,1) mjeseci, a medijan trajanja liječenja bio je 8,9 mjeseci), stopa incidencije ISR-a umjerenog do jakog intenziteta iznosila je 1,6 na 100 bolesnik-godina.

Vrste i učestalosti ISR-a u bolesnika s FMF-om slične su onima primijećenima u bolesnika s RA i SJIA. Prekidi liječenja zbog ISR-a događali su se i u bolesnika s FMF-om.

Učestalost prijavljenih reakcija na mjestu primjene injekcije u bolesnika oboljelih od bolesti COVID-19 liječenih Kineretom bila je mala.

Povišen kolesterol u krvi

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa u 775 bolesnika liječenih dnevnim dozama Kinereta od 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ili 2 mg/kg, dva tjedna nakon početka liječenja Kineretom došlo je do povećanja razine ukupnog kolesterola za 2,4% do 5,3%, neovisno o dozi. Slična pojava uočena je nakon 24 tjedna primjene Kinereta. Kod liječenja placebo (n=213) došlo je do smanjenja razine ukupnog kolesterola za približno 2,2% u 2. tjednu i za 2,3% u 24. tjednu. Nema podataka o LDL i HDL kolesterolu.

Pedijatrijska populacija

Kineret je ispitivan u 36 bolesnika s CAPS-om, 21 bolesnika sa SJIA i 71 bolesnika s drugim oblicima JIA, u dobi od 8 mjeseci do <18 godina, do najdulje 5 godina. Osim infekcija i povezanih simptoma koji su češće prijavljivani u ispitanika u dobi <2 godine, sigurnosni profil bio je sličan u svim pedijatrijskim dobnim skupinama. Osim toga, 306 pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću

praćeno je dulje od 9 godina u neintervencijskom ispitivanju dugoročne sigurnosti primjene. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onomu u odrasloj populaciji te nisu primijećene klinički značajne nuspojave.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja nije primijećena dozno-limitirajuća toksičnost.

U ispitivanjima sepsa, 1015 bolesnika primilo je Kineret u dozama do 2 mg/kg/sat intravenski (~35 puta više od preporučene doze za bolesnike s RA) tijekom razdoblja liječenja od 72 sata. Profil nuspojava iz ovih ispitivanja ne odudara od onog primijećenog u ispitivanjima reumatoidnog artritisa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC03

Mehanizam djelovanja

Anakinra neutralizira biološku aktivnost interleukina-1 α (IL-1 α) i interleukina-1 β (IL-1 β) kompetitivnom inhibicijom njihova vezivanja na receptor interleukina-1 tipa I (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) je glavni proupalni citokin koji posreduje u mnogim staničnim odgovorima uključujući one važne u upali sinovije.

Farmakodinamički učinci

IL-1 je otkriven u plazmi i sinovijalnoj tekućini bolesnika s reumatoidnim artritisom i prijavljena je veza između koncentracija IL-1 u plazmi i aktivnosti bolesti.

Anakinra inhibira odgovore potaknute interleukinom-1 *in vitro* uključujući indukciju dušikova oksida i prostaglandina E₂ i/ili stvaranje kolagenaze u sinovijalnim stanicama, fibroblastima i hondrocitima.

U bolesnika oboljelih od bolesti COVID-19 progresija od infekcije donjih dišnih puteva do teškog zatajenja disanja ovisi o ranom oslobađanju IL-1 α iz virusom inficiranih epitelnih stanica pluća, što pak potiče daljnju proizvodnju citokina, uključujući IL-1 β iz alveolarnih makrofaga.

Spontane mutacije u genu CIAS1/NLRP3 utvrđene su u većine bolesnika s CAPS-om. CIAS1/NLRP3 kodira kriopirin, komponentu inflammasoma. Aktivirani inflammasom uzrokuje proteolitično dozrijevanje i lučenje interleukina-1 β koji ima širok raspon učinaka, uključujući izazivanje sustavne upale. Bolesnici s neliječenim CAPS-om imaju povišene vrijednosti CRP-a, SAA-a i IL-6 u odnosu na normalne razine u serumu. Primjena Kinereta dovodi do sniženja vrijednosti reaktanata akutne faze te je primijećeno da dolazi do smanjenja razine ekspresije IL-6. Smanjene razine proteina akutne faze primijećene su u prvim tjednima liječenja.

U bolesnika s FMF-om, mutacija gena MEFV koji kodira pirin dovodi do neispravnog funkcioniranja i prekomjernog stvaranja interleukina-1 β (IL-1 β) u FMF inflammasomu. Bolesnici s neliječenim FMF-om imaju povišene vrijednosti CRP-a i SAA-a. Primjena Kinereta dovodi do sniženja vrijednosti reaktanata akutne faze (npr. CRP-a i SAA-a).

Stillova bolest je, osim različitim stupnjevima artritisa, karakterizirana sistemskim upalnim značajkama kao što su intermitentna vrućica, osip na koži, hepatosplenomegalija, serozitis i povišeni reaktanti akutne faze zbog aktivnosti IL-1. Poznato je da IL-1 sistemskim djelovanjem uzrokuje

vrućicu preko hipotalamusa te potiče hiperalgeziju. Uloga IL-1 u patogenezi Stilllove bolesti dokazana je ispitivanjima *ex vivo* te ispitivanjima genske ekspresije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u RA

Sigurnost i djelotvornost anakinre u kombinaciji s metotreksatom dokazana je u 1790 bolesnika s RA u dobi ≥ 18 godina s različitim stupnjevima težine bolesti.

Klinički odgovor na anakinru općenito javio se unutar 2 tjedna nakon početka liječenja te se održao uz kontinuiranu primjenu anakinre. Maksimalni klinički odgovor općenito je primijećen unutar 12 tjedana nakon početka liječenja.

Kombinirano liječenje anakinrom i metotreksatom pokazuje statistički i klinički značajno smanjenje težine znakova i simptoma RA u bolesnika koji su imali neodgovarajući odgovor na sam metotreksat (38% naspram 22% bolesnika koji su odgovorili prema mjerenjima kriterija ACR20).

Značajna poboljšanja viđena su kod procjene boli, broja osjetljivih zglobova, fizičke funkcije (HAQ rezultat), reaktanata akutne faze i opće procjene od strane bolesnika i od strane liječnika.

U jednom kliničkom ispitivanju anakinre obavljani su rendgenski pregledi. Rendgenske snimke nisu pokazale štetni učinak na hrskavicu zgloba.

Klinička djelotvornost i sigurnost kod bolesti COVID-19

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kineret procijenjene su randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjem u bolesnika s COVID-19 pneumonijom u dobi ≥ 18 godina u kojih je postojao rizik od razvoja teškog zatajenja disanja. Populacija uključena u ispitivanje SAVE-MORE sastojala se od bolesnika koji su bili hospitalizirani s potvrđenom dijagnozom COVID-19 pneumonije (infekcija donjih dišnih puteva radiološki potvrđena RTG-om ili CT-om) i za koje se smatralo da imaju rizik od razvoja teškog zatajenja disanja utvrđen povišenjem razine suPAR-a (≥ 6 ng/ml). Bolesnici su imali razinu suPAR-a ≥ 6 ng/ml izmjerenu testom *suPARnostic Quick Triage*. U tih bolesnika bolest još nije progredirala do teškog zatajenja disanja (tj. kriteriji za isključenje bili su: omjer pO_2/FiO_2 manji od 150 mmHg ili potreba za mehaničkom ventilacijom, neinvazivnom ventilacijom ili ECMO-om). Većina bolesnika je prilikom probira primala nadomjesnu terapiju niskim ili visokim protokom kisika (81,6 %). U ispitivanje je bilo uključeno 606 bolesnika, a analiza djelotvornosti provedena je u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) koja se sastojala od 594 bolesnika, od kojih je 189 bolesnika randomizirano u skupinu koja je primala placebo i standardno liječenje, a 405 bolesnika u skupinu koja je primala anakinru i standardno liječenje. Na početku liječenja većina bolesnika (91,4 %) imala je tešku COVID-19 pneumoniju, a 8,6 % bolesnika umjerenu COVID-19 pneumoniju. Deksametazon je primalo 85,9 % bolesnika. Srednja vrijednost (SD) trajanja liječenja lijekom Kineret bilo je 8,4 (2,1) dana. Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je usporedba te dvije terapijske skupine do 28. dana prema 11-stupanjskoj ljestvici kliničke progresije SZO-a (engl. *11-point WHO Clinical Progression Scale*, WHO-CPS). 11-stupanjskom ljestvicom WHO-CPS mjeri se težina bolesti u rasponu od 0 (bez infekcije), 1-3 (blaga bolest), 4-5 (hospitalizacija – umjerena bolest), 6-9 (hospitalizacija – teška bolest sa sve većim stupnjem neinvazivne ventilacije, mehaničke ventilacije i ECMO-a) do 10 (smrt). Od bolesnika koji su randomizirani u ispitivanju SAVE-MORE njih 8,6 % imalo je početni WHO-CPS 4; 84,7 % imalo je početni WHO-CPS 5, a 6,7 % ih je imalo početni WHO-CPS 6.

U bolesnika liječenih lijekom Kineret tijekom najviše 10 dana pokazalo se značajno poboljšanje kliničkog statusa prema WHO-CPS do 28. dana u usporedbi s bolesnicima na placebo (omjer izgleda: 0,36 [95 % CI od 0,26 do 0,50] $P < 0,001$). Poboljšanje kliničkog statusa bolesnika uočeno je do 14. dana. Korist liječenja lijekom Kineret potkrijepljena je povećanjem broja bolesnika koji su se potpuno oporavili i smanjenjem broja bolesnika u kojih je došlo do progresije do teškog zatajenja disanja ili do smrti u usporedbi s bolesnicima na placebo. Tijekom primjene lijeka Kineret za liječenje bolesti COVID-19 nisu primijećeni novi sigurnosni signali niti sigurnosna pitanja.

Klinička djelotvornost i sigurnost u CAPS-u

Sigurnost i djelotvornost Kinereta dokazana je u bolesnika s CAPS-om s različitim stupnjevima težine bolesti. U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 43 odraslih i pedijatrijskih ispitanika (36 ispitanika bilo je u dobi od 8 mjeseci do < 18 godina) s teškim oblikom CAPS-a (NOMID/CINCA i MWS) klinički je odgovor zabilježen unutar 10 dana nakon početka liječenja u svih bolesnika i održan je u razdoblju od 5 godina uz kontinuiranu primjenu Kinereta.

Liječenje Kineretom značajno smanjuje manifestacije CAPS-a, uključujući smanjenje učestalosti čestih simptoma kao što su vrućica, osip, bol u zglobovima, glavobolja, umor i crvenilo oka. Primijećeno je brzo i trajno smanjenje razina upalnih biomarkera; serumskog amiloida A (SAA), C-reaktivnog proteina (CRP) i brzine sedimentacije eritrocita te normalizacija upalnih hematoloških parametara. Kod teških oblika CAPS-a dugotrajno liječenje poboljšava manifestacije sustavne upale na oku, unutarnjem uhu i središnjem živčanom sustavu. Tijekom liječenja anakinrom nije došlo do pogoršanja oštine sluha i vida.

Analiza štetnih događaja povezanih s liječenjem klasificiranih prema prisutnosti mutacije gena CIAS1 pokazala je da ne postoje značajne razlike između skupina CIAS1 i ne-CIAS1 u ukupnoj stopi prijavljenih štetnih događaja, odnosno da one iznose 7,4 za CIAS1 i 9,2 za ne-CIAS1. Slične stope dobivene su i na razini organskih sustava, osim za poremećaje vida gdje je prijavljeno 55 štetnih događaja (stopa od 0,5), od čega 35 slučajeva okularne hiperemije (koja može biti i simptom CAPS-a) u skupini CIAS1 i 4 štetna događaja u skupini ne-CIAS1 (stopa od 0,1).

Klinička djelotvornost i sigurnost u FMF-u

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u liječenju bolesnika s FMF-om rezistentnim na kolhicin dokazana je u objavljenom randomiziranom, dvostruko slijepom i placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je liječenje trajalo 4 mjeseca. Primarni ishodi djelotvornosti bili su broj napadaja mjesečno i broj bolesnika s prosječnim brojem napadaja < 1 mjesečno. Uključeno je bilo 25 bolesnika s FMF-om rezistentnim na kolhicin; 12 je bilo randomizirano u skupinu koja je primala Kineret, a 13 u skupinu koja je primala placebo. Prosječan broj napadaja po bolesniku mjesečno bio je značajno manji u onih koji su primali Kineret (1,7) nego u onih koji su primali placebo (3,5). Broj bolesnika s < 1 napadajem mjesečno bio je značajno veći u skupini koja je primala Kineret, njih 6, u usporedbi s nijednim u skupini koja je primala placebo.

Dodatno objavljeni podaci o bolesnicima s FMF-om koji nisu podnosili kolhicin ili su imali FMF rezistentan na kolhicin, pokazuju da je vidljiv klinički učinak Kinereta i na kliničke simptome napadaja i na sniženje razine upalnih markera poput CRP-a i SAA-a. U objavljenim ispitivanjima, sigurnosni profil anakinre u bolesnika s FMF-om uglavnom je bio sličan onome u drugim indikacijama.

Klinička djelotvornost i sigurnost u Stillovoj bolesti

Djelotvornost i sigurnost Kinereta u liječenju Stillove bolesti (SJIA i AOSD) procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju s 11 bolesnika (u dobi od 1 do 51 godine) liječenih 12 tjedana, od kojih je 6 bolesnika primalo Kineret. Kineret je bio djelotvoran u liječenju Stillove bolesti s obzirom na pokazanu superiornost u odnosu na placebo u primarnoj mjeri ishoda, tj. odgovoru ACR30 uz odsutnost vrućice u 2. tjednu (p-vrijednost = 0,0022). Djelotvornost koju je Kineret pokazao s obzirom na odgovore ACR30, ACR50, ACR70 i ACR90 u 2. tjednu trajala je tijekom cijelog 12-tjednog razdoblja liječenja. U ispitivanju nisu opaženi nikakvi neočekivani važni nalazi u pogledu sigurnosti, a rezultati su bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom Kinereta.

Sigurnost i djelotvornost dokazane su u objavljenom randomiziranom kontroliranom ispitivanju u 24 bolesnika sa SJIA liječena Kineretom do najdulje 1 godine. Nakon jednomjesečne slijepo faze, 8 od 12 bolesnika u skupini liječenoj Kineretom identificirani su kao bolesnici s modificiranim odgovorom ACRpedi30 u usporedbi s 1 od 12 bolesnika u skupini koja je primala placebo. U isto vrijeme, 7 od 12 bolesnika u skupini liječenoj Kineretom klasificirani su kao bolesnici s odgovorom ACRpedi50, a 5 od 12 bolesnika kao bolesnici s odgovorom ACRpedi70 u usporedbi s nijednim bolesnikom u skupini koja je primala placebo. Sljedeću, otvorenu fazu ispitivanja završilo je 16 bolesnika, a od 7 bolesnika s

odgovorom u 12. mjesecu liječenja, njih 6 prekinulo je liječenje glukokortikoidima i u njih 5 bolest je bila inaktivna.

U objavljenom prospektivnom, nekontroliranom, opservacijskom kohortnom ispitivanju u 20 bolesnika s novonastalim SJIA Kineret se primjenjivao kao početna terapija nakon izostanka odgovora na NSAIL-ove, ali prije primjene DMARD-ova, sistemskih glukokortikoida ili drugih bioloških lijekova. Liječenje Kineretom dovelo je do normalizacije tjelesne temperature u 18 od 20 bolesnika. Nakon 1 godine praćenja, 18 od 20 bolesnika pokazalo je barem prilagođen odgovor ACRpedi70, dok se u 17 od 20 bolesnika postigao prilagođen odgovor ACRpedi90, kao i neaktivnost bolesti.

Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene u 306 pedijatrijskih bolesnika sa Stillovom bolešću potvrdilo je dugoročni sigurnosni profil Kinereta bez novih nalaza u pogledu sigurnosti. Približno je polovica (46,1 %) bolesnika neprekidno liječena Kineretom najmanje 1 godinu, a njih 28,1 % najmanje 2 godine. Profil i učestalost štetnih događaja, uključujući ozbiljne štetne događaje, bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom Kinereta. Općenito, stopa štetnih događaja bila je najviša tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i znatno niža tijekom kasnijih razdoblja. Za vrijeme liječenja Kineretom nije bilo smrtnih slučajeva. Nekoliko bolesnika prekinulo je liječenje zbog štetnih događaja. Glavni razlog prekida liječenja Kineretom bila je nedjelotvornost, međutim, drugi najčešći razlog za prekid liječenja bila je remisija bolesti. Bolesnici sa SJIA dobro su podnosili dugoročno liječenje Kineretom, bez sveukupnog povećanja stope incidencije štetnih događaja tijekom vremena, uključujući sindrom aktivacije makrofaga (engl. *macrophage activation syndrome*, MAS).

Sigurnost i djelotvornost Kinereta u usporedbi s DMARD-ovima zabilježene su u objavljenom multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju u 22 bolesnika s refraktornim AOSD-om ovisnim o glukokortikoidima koje je trajalo 24 tjedna. U 24. tjednu, 6 od 12 bolesnika na Kineretu bilo je u remisiji naspram 2 od 10 bolesnika na DMARD-ovima. Tijekom faze otvorenog nastavka ispitivanja bilo je omogućeno prebacivanje na usporedni lijek ili dodatno liječenje usporednim lijekom ako poboljšanje nije nastupilo unutar 24 tjedna. Fazu otvorenog nastavka ispitivanja (do 52. tjedna) završilo je 17 bolesnika od kojih je u to vrijeme 7 od 14 bolesnika liječenih Kineretom te 2 od 3 bolesnika liječena DMARD-ovima bilo u remisiji.

Dodatno objavljeni podaci o Stillovoj bolesti pokazuju da Kineret inducira brzo povlačenje sistemskih znakova kao što su vrućica, osip i povišenje reaktanata akutne faze. U mnogim se slučajevima nakon uvođenja Kinereta doze glukokortikoida mogu smanjiti.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost Kinereta usporediva je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s CAPS-om ili Stillovom bolešću.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kineret u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za CAPS i RA (JIA) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost u pedijatrijskih bolesnika s RA (JIA)

Kineret je ispitivan u jednokratnom, randomiziranom, slijepom, multicentričnom ispitivanju u 86 bolesnika s poliartrikularnim JIA (dob 2-17 godina) koji su primali dozu od 1 mg/kg dnevno supkutanom injekcijom, do maksimalne doze od 100 mg. 50 bolesnika u kojih je postignut klinički odgovor nakon 12 tjedana otvorene, početne faze ispitivanja randomizirani su u skupine koje su daljnjih 16 tjedana dnevno primale Kineret (25 ispitanika) ili placebo (25 ispitanika). Jedna je podskupina tih bolesnika nastavila sudjelovati u otvorenom liječenju Kineretom do godine dana u popratnom nastavku ispitivanja. U tim su ispitivanjima zabilježeni štetni događaji slični onima u odraslih bolesnika s RA. Podaci dobiveni u ispitivanju nisu dostatni kao dokaz djelotvornosti te se stoga primjena Kinereta ne preporučuje u pedijatrijskih bolesnika s JIA.

Imunogenost

Vidjeti dio 4.8.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsolutna bioraspoloživost anakinre nakon supkutane bolusne injekcije od 70 mg u zdravih ispitanika ($n = 11$) iznosi 95%. Postupak apsorpcije je čimbenik koji ograničava brzinu nestanka anakinre iz plazme nakon supkutane injekcije. U ispitanika s RA maksimalne koncentracije anakinre u plazmi pojavile su se 3 do 7 sati nakon supkutane primjene anakinre u dozama od kliničkog značaja (1 do 2 mg/kg; $n = 18$). Koncentracije u plazmi smanjile su se bez jasne faze distribucije, a završni poluvijek bio je u rasponu od 4 do 6 sati. U bolesnika s RA nije primijećeno neočekivano nakupljanje anakinre nakon supkutanih doza lijeka primjenjivanih dnevno u trajanju do 24 tjedna. Srednje (SD) vrijednosti klirensa (CL/F) i volumena distribucije (Vd/F) dobivene analizom populacijskih podataka iz dva farmakokinetička ispitivanja u 35 bolesnika s RA iznosile su 105(27) ml/min odnosno 18,5(11) l. Podaci dobiveni u ispitivanjima na ljudima i životinjama pokazuju da se anakinra prvenstveno izlučuje putem bubrega. Klirens anakinre u bolesnika s RA povećao se s povećanjem klirensa kreatinina.

Utjecaj demografskih kovarijanti na farmakokinetiku anakinre proučavan je uporabom analiza populacijske farmakokinetike koja je obuhvatila 341 bolesnika koji su supkutanom injekcijom dnevno dobivali anakinru u dozama od 30, 75 i 150 mg do 24 tjedna. Procijenjeni klirens anakinre povećao se s povećanjem klirensa kreatinina i tjelesne težine. Farmakokinetičke analize na populaciji pokazale su da je prosječna vrijednost klirensa u plazmi nakon supkutane bolusne injekcije bila za približno 14% viša u muškaraca nego u žena te približno 10% viša u ispitanika mlađih od 65 godina i onih starijih od 65 godina. Međutim, nakon prilagodbe na klirens kreatinina i tjelesnu težinu, spol i dob nisu bili značajni čimbenici za prosječni klirens u plazmi. Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi i spola.

Farmakokinetika u bolesnika s CAPS-om općenito je slična onoj u bolesnika s RA. U bolesnika s CAPS-om utvrđeno je da je približna linearnost doze blago povišena, a ne proporcionalna dozi. Nema dovoljno farmakokinetičkih podataka za djecu mlađu od 4 godine, ali postoji kliničko iskustvo s djecom od 8 mjeseci u koje se lijek pokazao sigurnim ako se liječenje započne pri preporučenoj dnevnoj dozi od 1-2 mg/kg. Nema dovoljno farmakokinetičkih podataka za starije bolesnike s CAPS-om. Dokazana je distribucija u cerebrospinalnu tekućinu.

Medijan koncentracije anakinre u stanju dinamičke ravnoteže normalizirane prema dozi u bolesnika sa SJIA (u dobi od 3 do 17 godina) tijekom 28 tjedana bio je usporediv s onim uočenim u bolesnika s RA.

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je ispitivanje u 12 bolesnika s poremećajem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) koji su primili jednokratnu dozu od 1 mg/kg intravenski. Farmakokinetički se parametri nisu značajno razlikovali od onih u zdravih dobrovoljaca, osim približno 30% slabijeg klirensa u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Sukladno tome utvrđen je smanjeni klirens kreatinina u populaciji s dekompenzacijom jetre. Iz toga se može zaključiti da je smanjenje klirensa posljedica smanjene bubrežne funkcije u toj populaciji. Ti podaci potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s poremećajem jetrene funkcije Child-Pugh stadija B. Vidjeti dio 4.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Srednji klirens Kinereta u plazmi u bolesnika s blagom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) bio je manji za 16%, a u onih s umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) 50% manji. Kod teške insuficijencije bubrega i završne faze bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 30 ml/min), srednji klirens kreatinina bio je manji za 70% odnosno 75%. Manje od 2,5% primijenjene doze Kinereta uklonjeno je hemodijalizom ili kontinuiranom ambulantnom peritonejskom dijalizom. Ovi podaci potvrđuju da nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} 50 do 80 ml/min). Vidjeti dio 4.2.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinak anakinre na plodnost, rani razvoj, embriofetalni razvoj ili peri- i postnatalni razvoj u štakora nije primijećen pri dozama do 100 puta većim od doze za ljude (2 mg/kg/dan). Nisu primijećeni učinci na embriofetalni razvoj u kunića pri dozama 100 puta većim od doze za ljude.

U standardnim baterijama testova namijenjenim identifikaciji opasnosti s obzirom na DNA, anakinra nije inducirala mutacije gena stanica bakterija ili sisavaca. Anakinra nije ni povećala incidenciju kromosomskih abnormalnosti ili abnormalnosti u mikrojezgrama stanica koštane srži u miševa. Nisu provedena dugoročna ispitivanja za procjenu kancerogenog potencijala anakinre. Podaci dobiveni na miševima s prekomjernom ekspresijom IL-1ra i mutiranim „knock-out“ IL-1ra miševima nisu ukazivali na povećani rizik od razvoja tumora.

Formalne studije toksikoloških i toksikokinetičkih interakcija u štakora nisu dokazale da Kineret mijenja toksikološki ili farmakokinetički profil metotreksata.

Mladi štakori liječeni dozama do 100 puta većima od doze za ljude od 7. dana nakon okota sve do adolescentne dobi nisu pokazali nikakve znakove nuspojava liječenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina, bezvodna
natrijev klorid
dinatrijev edetat dihidrat
polisorbat 80
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

U svrhu kućne primjene, Kineret se može čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C najviše 72 sata. Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Kineret se mora primijeniti unutar 72 sata ili baciti. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, Kineret se ne smije vraćati u hladnjak.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,67 ml otopine za injekciju u kalibriranoj napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom veličine 29 G. Napunjena štrcaljka ima pričvršćen vanjski kruti plastični štitnik igle na unutarnji pokrov igle.

Veličine pakiranja od 1, 7 ili 28 (višestruko pakiranje koje sadrži 4 pakiranja od 7 napunjenih štrcaljki napunjenih štrcaljki).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kineret je sterilna otopina. Samo za jednokratnu uporabu.

Ne protresati. Omogućiti da napunjena štrcaljka postigne sobnu temperaturu prije injiciranja.

Prije primjene vizualno pregledati otopinu na prisutnost čestica i promjenu boje. Smije se injicirati samo bistra, bezbojna do bijela otopina za injekciju koja može sadržavati neke prozirne do bijele amorfne čestice porijeklom od lijeka.

Prisutnost ovih čestica ne utječe na kakvoću lijeka.

Napunjena štrcaljka namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek treba baciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/203/005 – pakiranje od 1
EU/1/02/203/006 – pakiranje od 7
EU/1/02/203/007 – pakiranje od 28

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. ožujka 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Beč
Austrija

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Švedska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije uključivanja nove indikacije za Kineret, Stillove bolesti, u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije te sve druge aspekte programa s nacionalnim nadležnim tijelom.

Glavni ciljevi programa su pružanje informacija o načinu primjene i podizanje svijesti o mogućem riziku od ozbiljnih infekcija.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj pojedinoj državi članici u kojoj se Kineret stavlja na tržište svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati ili primjenjivati Kineret imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijske materijale za liječnike
- Informacijski paket za bolesnike i njegovatelje

Edukacijski materijali za liječnike trebaju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene djelatnike

Vodič za zdravstvene djelatnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Zašto je važno bolesnicima i/ili njegovateljima objasniti način uporabe štrcaljke i ispravne tehnike ubrizgavanja
- Da nije preporučljivo započinjati liječenje Kineretom u bolesnika s prisutnom infekcijom
- Zašto je važno bolesnicima/njegovateljima uručiti edukacijske materijale

Informacijski paket za bolesnike i njegovatelje treba sadržavati:

- Uputu o lijeku
- Vodič za bolesnike i njegovatelje
- Kartica s podsjetnikom za bolesnike

Vodič za bolesnike i njegovatelje sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Upute za uporabu štrcaljke
- Upute o ispravnom postupku injiciranja i zbrinjavanju korištenih štrcaljki
- Savjete kako liječiti reakcije na mjestu injiciranja

Kartica s podsjetnikom za bolesnike sadržavat će sljedeće ključne obavijesti:

- Identifikacijske podatke o bolesniku
- Kontakt podatke bolesnikova liječnika
- Propisanu dozu Kinereta
- Opis znakova ozbiljnih infekcija

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Kineret 100 mg/0,67 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
anakinra

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kalibrirana napunjena štrcaljka od 0,67 ml sadrži 100 mg anakinre.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina, bezvodna, natrijev klorid, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbat 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 KALIBRIRANA napunjena štrcaljka
7 KALIBRIRANIH napunjenih štrcaljki
Višestruko pakiranje: 28 (4 x 7) KALIBRIRANIH napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/203/005 – pakiranje od 1
EU/1/02/203/006 – pakiranje od 7
EU/1/02/203/007 – pakiranje od 28

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA SA 7 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI KAO MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Kineret 100 mg/0,67 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
anakinra

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kalibrirana napunjena štrcaljka od 0,67 ml sadrži 100 mg anakinre.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina, bezvodna, natrijev klorid, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
7 KALIBRIRANIH napunjenih štrcaljki
Ova kutija sadrži 7 napunjenih štrcaljki te je dio višestrukog pakiranja od 28 štrcaljki.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/203/007

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcija
anakinra

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,67 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kineret 100 mg/0,67 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki anakinra

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kineret i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kineret
3. Kako primjenjivati Kineret
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kineret
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kineret i za što se koristi

Kineret sadrži djelatnu tvar anakinra. To je vrsta citokina (imunosupresivna tvar) koja se koristi za liječenje:

- reumatoidnog artritisa (RA)
- bolesti COVID-19 u bolesnika koji imaju upalu pluća, trebaju dodatni kisik i u kojih postoji rizik od zatajenja pluća
- sindroma periodičnih vrućica:
 - periodičnih sindroma povezanih s kriopirinom (engl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS):
 - o neonatalne multisistemske upalne bolesti (engl. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*, NOMID) ili takozvanog kroničnog infantilnog neurološkog, kutanog i zglobnog sindroma (engl. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*, CINCA)
 - o Muckle-Wellsovog sindroma (MWS)
 - o obiteljskog autoupalnog sindroma uzrokovanog hladnoćom (engl. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*, FCAS)
 - obiteljske mediteranske groznice (engl. *Familial Mediterranean Fever*, FMF)
- Stillove bolesti, uključujući sistemski juvenilni idiopatski artritis (SJIA) i Stillovu bolest odrasle dobi (engl. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD)

Citokini su bjelančevine koje stvara Vaše tijelo koji usklađuju komunikaciju između stanica i pomažu u kontroli stanične aktivnosti. Ako imate RA, CAPS, FMF, Stillovu bolest ili upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19, Vaše tijelo stvara previše citokina zvanog interleukin-1. To rezultira u štetnim učincima koji uzrokuju upalu, te dolazi do pojave simptoma bolesti. Ako ste zdravi, Vaše tijelo stvara bjelančevinu koja blokira štetne učinke interleukina-1. Djelatna tvar Kinereta je anakinra koja radi na isti način kao Vaša prirodna bjelančevina koji blokira interleukin-1. Anakinra se proizvodi DNA tehnologijom pomoću mikroorganizma *E. coli*.

U slučaju RA, Kineret se koristi za ublažavanje znakova i simptoma bolesti u odraslih (starih 18 i više godina) u kombinaciji s drugim lijekom koji se zove metotreksat. Kineret je namijenjen bolesnicima čiji odgovor na sam metotreksat nije dovoljno dobar za kontrolu reumatoidnog artritisa.

U slučaju bolesti COVID-19, Kineret se koristi za liječenje hiperinflamacije (upale koja je jača nego obično) povezane s bolešću u odraslih (starih 18 i više godina) koji imaju upalu pluća, trebaju dodatni kisik kako bi mogli disati (visoki ili niski protok kisika) i imaju rizik od zatajenja pluća.

U slučaju CAPS-a, Kineret se koristi za ublažavanje znakova i simptoma upale povezanih s bolesti, kao što su osip, bol u zglobovima, vrućica, glavobolja i umor u odraslih i djece (stare 8 i više mjeseci).

U slučaju FMF-a, Kineret se koristi za ublažavanje znakova i simptoma upale povezanih s bolesti, kao što su povratna (ponavljajuća) vrućica, umor, bol u trbuhu, bol u mišićima ili zglobovima i osip. Kineret se može koristiti zajedno s kolhicinom, ako je primjereno.

U slučaju Stillove bolesti, Kineret se koristi za ublažavanje znakova i simptoma upale povezanih s bolesti, kao što su osip, bol u zglobovima i vrućica.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kineret

Nemojte primjenjivati Kineret

- ako ste alergični na anakinru ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako ste alergični na druge lijekove koji su dobiveni tehnologijom DNA pomoću mikroorganizma *E. coli*;
- ako Vam je nakon krvnih pretraga ustanovljena neutropenija (nizak broj bijelih krvnih stanica).

Odmah se obratite svom liječniku

- ako dobijete osip po cijelom tijelu, imate nedostatak zraka, piskanje, ubrzani puls ili se znojite nakon injekcije Kinereta. To mogu biti znakovi da ste alergični na Kineret.
- ako ste ikada nakon primjene lijeka Kineret imali neuobičajen, rasprostranjen osip ili ljuštenje kože.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Kineret:

- ako imate ponavljajuće infekcije u povijesti bolesti ili patite od astme. Kineret može pogoršati ova stanja;
- ako imate karcinom. Liječnik će odlučiti da li još uvijek možete primati Kineret;
- ako u povijesti bolesti imate povišene razine jetrenih enzima;
- ako Vam je potrebno cijepljenje. Ne smijete primati živa cjepiva dok se liječite Kineretom.

Stillova bolest

- U rijetkim slučajevima, uključujući i tijekom liječenja lijekom Kineret, bolesnici sa Stillovom bolešću, uglavnom djeca, mogu razviti bolest pluća. Rizik može biti povećan u bolesnika s Downovim sindromom (trisomijom 21). Simptomi bolesti pluća mogu biti npr. nedostatak zraka tijekom lagane tjelovježbe, kašalj koji se javlja ujutro i otežano disanje. Ako Vam se pojave znakovi bolesti pluća, trebate se što prije obratiti liječniku.
- Ozbiljna kožna reakcija, DRESS (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima), rijetko je prijavljena u vezi s liječenjem lijekom Kineret, pretežno u bolesnika sa sistemskim juvenilnim idiopatskim artritismom (SJIA). Odmah potražite liječničku pomoć ako uočite neuobičajen, rasprostranjen osip, koji se može javiti zajedno s visokom tjelesnom temperaturom i povećanim limfnim čvorovima.

Djeca i adolescenti

- RA: Primjena Kinereta u djece i adolescenata s reumatoidnim artritismom nije do kraja ispitana te se stoga ne preporučuje.
- COVID-19: Primjena Kinereta u djece i adolescenata s bolešću COVID-19 nije ispitana te se stoga ne preporučuje.
- CAPS, FMF, Stillova bolest: Primjena Kinereta u djece mlađe od 8 mjeseci se ne preporučuje jer nema podataka za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Kineret

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Lijekovi pod nazivom inhibitori faktora tumorske nekroze (TNF- α) poput etanercepta ne smiju se primjenjivati istodobno s Kineretom jer mogu povećati rizik od infekcija.

Nakon što počnete uzimati Kineret, kronična upala u Vašem tijelu će se smanjiti. To znači da će možda biti potrebno prilagoditi dozu nekih drugih lijekova, primjerice varfarina ili fenitoina.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kineret nije ispitan na trudnicama. Primjena Kinereta ne preporučuje se u trudnoći niti u žena koje mogu zatrudnjeti, a ne koriste kontracepciju. Važno je da kažete liječniku ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima uzimanja Kinereta tijekom trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se anakinra u majčino mlijeko. Ne smijete dojititi ako primjenjujete Kineret.

Kineret sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Kineret

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Kineret treba svaki dan injicirati pod kožu (supkutano). Pokušajte primijeniti injekciju svaki dan u isto vrijeme.

Preporučena doza je od 20 do 90 mg ili 100 mg. Vaš će Vam liječnik reći koju dozu trebate i je li Vam potrebna doza veća od 100 mg.

COVID-19: Preporučena doza je 100 mg i injicira se pod kožu (supkutano) svaki dan tijekom 10 dana.

Kako sami sebi injicirati Kineret

Liječnik može odlučiti da će biti primjerenije za Vas da sami sebi injicirate Kineret. Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako da sami sebi injicirate lijek. Nemojte pokušavati injicirati lijek sami sebi ako niste obučeni u tome.

Za upute o tome kako sami sebi ili svom djetetu možete injicirati Kineret molimo pročitajte dio „Upute za pripremu i primjenu injekcije Kinereta“ na kraju ove upute.

Ako primijenite više Kinereta nego što ste trebali

Ne biste trebali imati ozbiljnih problema ako slučajno primijenite više Kinereta nego što ste trebali. Međutim, morate se obratiti svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku ako se to dogodi. Ako se ne osjećate dobro na bilo koji način, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti Kineret

Ako ste zaboravili primijeniti dozu Kinereta, obratite se svom liječniku kako biste dobili savjet o tome kada trebate primijeniti sljedeću dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave slične su neovisno o tome primete li Kineret za RA, CAPS, FMF, Stillovu bolest ili COVID-19.

Ako se dogodi bilo što od sljedećeg, odmah obavijestite svog liječnika:

- **Ozbiljne infekcije** poput upale pluća (pneumonija) ili infekcija kože mogu se javiti tijekom liječenja Kineretom. Simptomi mogu biti stalno visoka tjelesna temperatura, tresavica, kašalj, glavobolja i crvenilo i osjetljivost kože. Znakovi infekcije također mogu biti stalna blago povišena tjelesna temperatura, gubitak težine i uporan kašalj.
- **Ozbiljne alergijske reakcije** su manje česte. Međutim, bilo koji od sljedećih simptoma mogu ukazivati na alergijsku reakciju na Kineret pa trebate odmah potražiti liječničku pomoć. Ne injicirajte više Kinereta nego što je potrebno.
 - Oticanje lica, jezika ili grla
 - Poteškoće u gutanju ili disanju
 - Iznenadni osjećaj ubrzanog pulsa ili znojenje
 - Svrbež kože ili osip

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Crvenilo, oticanje, modrice ili svrbež na mjestu primjene. Ti simptomi su općenito blagi do umjereni te su češći na početku Vašeg liječenja.
- Glavobolje.
- Povišene razine ukupnog kolesterola u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Neutropenija (nizak broj bijelih krvnih stanica) utvrđen nakon krvnih pretraga. To može povećati Vaš rizik od infekcije. Simptomi infekcije mogu uključivati vrućicu ili grlobolju.
- Ozbiljne infekcije poput upale pluća (infekcija prsnog koša) ili infekcije kože.
- Trombocitopenija (niske razine trombocita u krvi).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- Ozbiljne alergijske reakcije uključujući oticanje lica, jezika ili grla, poteškoće u gutanju ili disanju, iznenadni osjećaj ubrzanog pulsa ili znojenje te svrbež kože ili osip.
- Povišene razine jetrenih enzima utvrđene krvnim pretragama.

Nuspojave čija je učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- Znakovi poremećaja rada jetre poput žute kože i očiju, mučnine, gubitka apetita, mokraćne tamne boje i stolice svijetle boje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kineret

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“ i „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne upotrebljavajte Kineret ako mislite da je bio zamrznut. Nakon što ste izvadili štrcaljku iz hladnjaka te nakon što je postigla sobnu temperaturu (do 25 °C) mora se ili primijeniti unutar 72 sata ili baciti. Ako se čuvala na sobnoj temperaturi, nemojte je vraćati natrag u hladnjak.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kineret sadrži

- Djelatna tvar je anakinra. Svaka kalibrirana napunjena štrcaljka sadrži 100 mg anakinre.
- Drugi sastojci su bezvodna citratna kiselina, natrijev klorid, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Kineret izgleda i sadržaj pakiranja

Kineret je bistra, bezbojna do bijela otopina za injekciju te se isporučuje spremna za primjenu u napunjenoj štrcaljki. Može sadržavati neke prozirne do bijele čestice bjelančevina. Prisutnost ovih čestica ne utječe na kakvoću lijeka.

Veličine pakiranja od 1, 7 ili 28 (višestruko pakiranje koje sadrži 4 pakiranja od 7 napunjenih štrcaljki) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švedska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

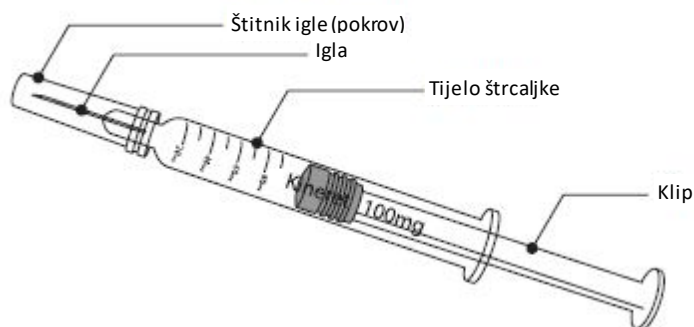
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMJENU INJEKCIJE KINERETA

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako ćete sami sebi ili svom djetetu injicirati Kineret. Važno je da ne pokušavate sami sebi ili svom djetetu dati injekciju osim ako Vas liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik nisu za to obučili. Ako imate pitanja o tome kako injicirati, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za pomoć.

Kako ćete Vi ili osoba koja Vam injicira Kineret upotrijebiti napunjenu štrcaljku Kinereta?

Injekciju sebi ili svom djetetu morate davati svaki dan u isto vrijeme. Kineret se injicira odmah pod kožu. To se zove potkožna injekcija.



Oprema:

Da biste sebi ili svom djetetu dali potkožnu injekciju potrebna Vam je:

- napunjena štrcaljka Kinereta
- alkoholom natopljene vatiće ili tome slično i
- sterilna gaza ili maramica

Što morate učiniti prije nego sebi ili svom djetetu date potkožnu injekciju Kinereta?

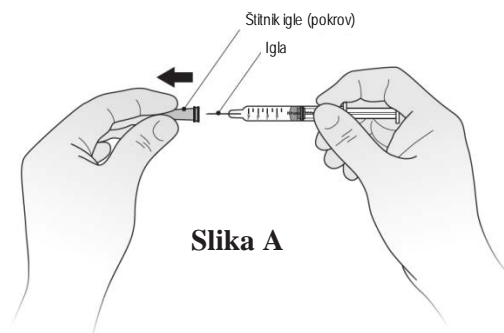
1. Izvadite napunjenu štrcaljku Kinereta iz hladnjaka.
2. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.
3. Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Nemojte je primijeniti ako je prošao datum posljednjeg dana mjeseca navedenog na naljepnici.
4. Provjerite izgled Kinereta. Mora biti prozirna, bezbojna do bijela otopina. U otopini mogu postojati neke prozirne do bijele čestice bjelančevina. Prisutnost ovih čestica ne utječe na kakvoću lijeka. Otopina se ne smije primijeniti ako je promijenila boju, ako je zamućena ili ako su prisutne neke druge čestice osim prozirnih do bijelih čestica.
5. Kako bi sama injekcija bila manje nelagodna, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi približno 30 minuta ili je oprezno držite u ruci tijekom nekoliko minuta. **Nemojte** zagrijavati Kineret na bilo koji drugi način (npr. nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi).
6. **Nemojte** uklanjati pokrov sa štrcaljke dok niste spremni injicirati.
7. **Dobro operite ruke.**

8. Nađite udobnu, dobro osvijetljenu i čistu površinu te stavite svu opremu koju trebate na dohvat ruke.
9. Morate znati koju Vam je dozu Kinereta liječnik propisao; dozu od 20 do 90 mg, 100 mg ili više.
 - Ako Vam je liječnik propisao dozu od 100 mg, idite na odjeljak „**Kako pripremiti dozu od 100 mg**“.
 - Ako Vam je liječnik propisao nižu dozu, idite na odjeljak „**Kako pripremiti dozu od 20 do 90 mg**“.

Kako pripremiti dozu od 100 mg

Prije injiciranja Kinereta morate napraviti sljedeće:

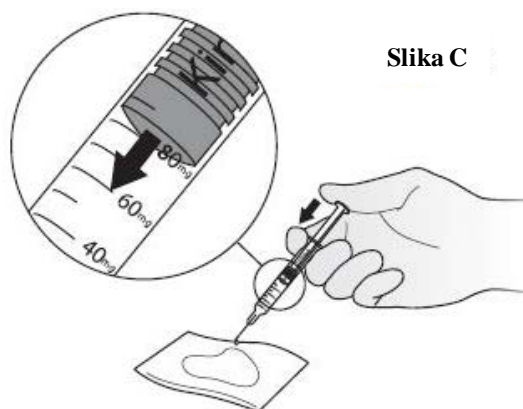
1. Držite tijelo štrcaljke i polako skinite pokrov s igle bez uvtanjanja. Povucite ravno kako je to prikazano na **slici A**. Nemojte dodirivati iglu ili gurati klip. Pokrov igle odmah bacite.
2. Možete primijetiti mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki. Ne morate ukloniti mjehurić zraka prije injiciranja. Injiciranje otopine s mjehurićem zraka nije štetno.
3. Sada napunjenu štrcaljku možete primijeniti kako je opisano u odjeljcima „**Gdje si morate dati injekciju?**“ i „**Kako ćete si dati injekciju?**“.



Kako pripremiti dozu od 20 do 90 mg

Prije injiciranja Kinereta morate napraviti sljedeće:

1. Držite tijelo štrcaljke i polako skinite pokrov s igle bez uvtanjanja. Povucite ravno kako je to prikazano na **slici A**. Nemojte dodirivati iglu ili gurati klip. Pokrov igle odmah bacite.
2. Štrcaljku stavite u jednu ruku tako da je igla usmjerena ravno prema gore kako je prikazano na **slici B**. Palac stavite na klip i gurajte ga polako dok ne primijetite da iz vrha igle izlazi mala kap tekućine.
3. Okrenite štrcaljku tako da igla bude usmjerena prema dolje. Na ravnu površinu položite sterilnu gazu ili maramicu i iznad toga držite štrcaljku, s iglom usmjerenom prema gazi ili maramici, kako je prikazano na **slici C**. Igla ne smije dodirivati gazu ili maramicu.
4. Palcem polako gurajte klip dok prednji dio klipa ne dosegne odmjernu oznaku Vaše doze Kinereta. (Vaš liječnik Vam je rekao koju dozu morate primjenjivati.) Gaza ili maramica će upiti izbačenu tekućinu kako je prikazano na **slici C**.
5. Ako niste uspjeli odrediti ispravnu dozu, bacite štrcaljku i upotrijebite novu.

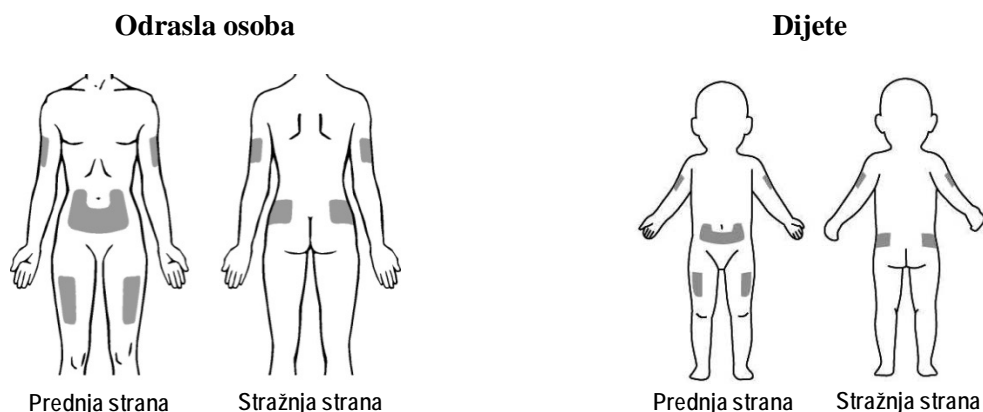


6. Sada napunjenu štrcaljku možete primijeniti kako je opisano u odjeljcima „**Gdje si morate dati injekciju?**“ i „**Kako ćete si dati injekciju?**“.

Gdje si morate dati injekciju?

Najprikladnija mjesta na kojima sebi ili svom djetetu možete dati injekciju su (Pogledajte **sliku D**):

- trbuh (osim područja oko pupka)
- gornji dio bedra
- gornji vanjski dijelovi stražnjice i
- vanjski dio nadlaktica



Slika D

Promijenite mjesto injiciranja svaki put tako da ne postane bolno u jednom području. Ako Vam netko drugi daje injekciju, može koristiti i stražnju stranu Vaše nadlaktice.

Kako ćete si dati injekciju?

1. Dezinficirajte kožu primjenom alkoholne maramice i uhvatite nabor kože između palca i kažiprsta bez stiskanja.
2. Uvedite iglu pod kožu kako su Vam to pokazali medicinska sestra ili liječnik.
3. Injicirajte tekućinu polako i ravnomjerno, držeći nabor kože cijelo vrijeme kako je prikazano na **slici E**.



Slika E

4. Nakon injiciranja tekućine, izvucite iglu i opustite kožu.
5. Bacite neiskorišteni lijek. Jednu štrcaljku koristite samo za jednu injekciju. Nemojte ponovno upotrebljavati štrcaljku jer to može uzrokovati infekciju.

Ne zaboravite

Ako imate problema, nemojte se bojati pitati liječnika ili medicinsku sestru za pomoć ili savjet.

Odlaganje korištenih štrcaljki i pribora

- Nemojte stavljati pokrov natrag na korištene igle.
- Čuvajte korištene štrcaljke izvan dohvata i pogleda djece.
- Nemojte nikada stavljati iskorištenu napunjenu štrcaljku u Vaš uobičajeni kućni otpad.
- Ako ste morali primijeniti dozu manju od 100 mg, dobili ste uputu da tekućinu istisnete iz štrcaljke na gazu ili maramicu. Nakon primjene lijeka zbrinite mokru gazu ili maramicu zajedno sa štrcaljkom i površinu očistite čistom maramicom.
- Korištenu napunjenu štrcaljku i sve gaze i maramice s otopinom Kinereta valja zbrinuti u skladu s lokalnim propisima. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za anakinru, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o riziku od sindroma aktivacije makrofaga (engl. *macrophage activation syndrome*, MAS) u bolesnika sa Stillovom bolešću dostupne iz kliničkih ispitivanja, literature i neintervencijskih ispitivanja, PRAC smatra da ti dokazi ne potvrđuju uzročno-posljedičnu povezanost između rizika od MAS-a i anakinre. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže anakinru trebaju biti izmijenjene u skladu s time.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za anakinru, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) anakinru nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.