

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kineret 100 mg/0,67 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden fokbeosztásos, előretöltött fecskendő 100 mg anakinrát* tartalmaz 0,67 ml-ben (150 mg/ml).

*Rekombináns DNS-technológiával, *Escherichia coli*-sejtekben előállított humán interleukin-1 receptor-antagonista (r-metHuIL-1ra).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen vagy fehér színű oldatos injekció, amely a készítmény jellegéből adódóan áttetsző vagy fehér, amorf szemcséket tartalmazhat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)

A Kineret felnőttek számára javallott az RA tüneteinek kezelésére metotrexát-kezeléssel kombinálva, amikor a betegek az önmagában adott metotrexátra nem reagálnak megfelelően.

COVID-19

A Kineret a 2019-es koronavírus-betegség (COVID-19) kezelésére javallott azon pneumóniában szenvedő és kiegészítő oxigénkezelésre (alacsony vagy magas áramlású oxigénre) szoruló, felnőtteknél, akiknél fennáll súlyos légzési elégtelenségbe történő progresszió kockázata, amelyet a plazma oldható urokináz plazminogénaktivátor-receptor (suPAR – *soluble urokinase plasminogen activator receptor*) ≥ 6 ng/ml értéke határoz meg (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

Periodikus láz szindrómák

A Kineret felnőttek, serdülők, gyermekek és legalább 8 hónapos csecsemők számára javallott, akiknek a testtömege legalább 10 kg, a következő autoinflammatorikus periodikus láz szindrómák kezelésére:

Cryopyrin-asszociált periodikus szindrómák (CAPS)

A Kineret CAPS kezelésére javallott, beleértve az alábbiakat:

- újszülöttkorban kezdődő multiszisztémás gyulladós betegség (NOMID) / krónikus infantilis neurológiai, cutan, articularis szindróma (CINCA)
- Muckle–Wells-szindróma (MWS)
- Familiáris hideg autoinflammatorikus szindróma (FCAS)

Familiáris mediterrán láz (FMF)

A Kineret familiáris mediterrán láz (FMF) kezelésére javallott. A Kineret-et kolhicinnel kombinálva kell adni, amennyiben szükséges.

Still-betegség

A Kineret felnőttek, serdülők, gyermekek és olyan, legalább 8 hónapos csecsemők számára javallott, akiknek a testtömege legalább 10 kg, a Still-betegség kezelésére, beleértve a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritist (SJIA) és a felnőttkori Still-betegséget (AOSD) is, amelyek közepes és magas betegségaktivitásra jellemző, aktív szisztémás tüneteket produkálnak, illetve olyan betegeknél, akiknél nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) vagy glükokortikoidok alkalmazása ellenére is aktív a betegség.

A Kineret monoterápiában vagy más gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel, illetve betegségmódosító antireumatikus szerekkel (DMARD) kombinációban alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kineret-kezelést az RA, a COVID-19, a CAPS, FMF, illetve a Still-betegség diagnosztizálásában és kezelésében gyakorlott szakorvosnak kell elkezdenie és ellenőriznie.

suPAR vizsgálata

Ha az indikáció ezt előírja, a Kineret-kezelésre a betegek kiválasztásához a ≥ 6 ng/ml-es suPAR-szintet validált vizsgálattal kell mérni (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

RA: Felnőttek

A javasolt Kineret dózis naponta egyszer 100 mg, subcutan injekció formájában. A dózist minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell beadni.

COVID-19: Felnőttek

A javasolt Kineret-dózis naponta egyszer 100 mg, subcutan injekció formájában, 10 napon keresztül.

CAPS: Felnőttek, serdülők, gyermekek és 8 hónapos és idősebb csecsemők, akiknek a testtömege legalább 10 kg.

Kezdő dózis

Az ajánlott kezdő dózis az összes CAPS altípus esetében 1-2 mg/kg/nap, subcutan injekcióban adva. A terápiás válaszreakciót elsősorban a klinikai tünetek, mint például láz, bőrkiütés, ízületi fájdalom és fejfájás csökkenése tükrözi, de megjelenhet gyulladással szorongó markerek (CRP/SAA szintek) vagy a fellángolások csökkenése formájában is.

Fenntartó dózis enyhe CAPS (FCAS, enyhe MWS) esetében

A betegek állapota általában jól kontrollálható az ajánlott kezdő dózis (1-2 mg/kg/nap) fenntartásával.

Fenntartó dózis súlyos CAPS (MWS és NOMID/CINCA) esetében

A terápiás választól függően 1-2 hónapon belül a dózis emelésére lehet szükség. A szokásos fenntartó adag súlyos CAPS esetén 3-4 mg/kg/nap, amely maximum 8 mg/kg/nap adagra módosítható.

A klinikai tünetek és a gyulladással markerek mellett súlyos CAPS esetén, a központi idegrendszer gyulladásának vizsgálata is ajánlatos, beleértve a belső fület (MR vagy CT, lumbalpunkció és audiológia) és a szemet (szemészeti vizsgálat) a kezelés első 3 hónapja után, majd azt követően 6 havonta, amíg meg nem határozták a hatékony terápiás dózisokat. Amikor a betegek klinikailag megfelelő állapotba kerülnek, a központi idegrendszeri és a szemészeti monitorozás évi rendszerességgel folytatható.

FMF

Az 50 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű betegek javasolt adagja 100 mg/nap subcutan injekcióban adva. Az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegek adagolását a testtömegük alapján kell végezni 1-2 mg/kg/nap javasolt adaggal.

Still-betegség

Az 50 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű betegek javasolt adagja 100 mg/nap subcutan injekcióban adva. Az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegek adagolását a testtömegük alapján kell végezni 1-2 mg/kg/nap kezdő adaggal.

A kezelésre adott választ 1 hónap után értékelni kell: amennyiben továbbra is fennállnak szisztémás tünetek, az adagolás módosítható a gyermekeknél, illetve a kezelőorvosnak meg kell fontolnia a Kineret-kezelés folytatását.

Idősek (≥ 65 év)

RA és COVID-19: A dózis módosítása nem szükséges. Az adagolás és alkalmazás azonos a 18 és 64 év közötti felnőtt betegek számára előírtakkal.

CAPS: Az idős betegekre vonatkozó adatok korlátozottak. Várhatóan nincs szükség a dózis módosítására.

Still-betegség: Az idős betegekre vonatkozó adatok korlátozottak. Várhatóan nincs szükség a dózis módosítására.

Gyermekek és serdülők (18 év alatt)

8 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nincsenek rendelkezésre álló adatok.

RA: A Kineret hatásosságát RA (JIA) betegségben szenvedő 0 és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

COVID-19: A Kineret hatásosságát COVID-19-ben szenvedő 0 és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

CAPS: Gyermekek és minimum 10 kg testtömegű 8 hónapos és idősebb csecsemők esetén az adagolás és alkalmazás ugyanaz, mint felnőtt CAPS-ben szenvedő betegeknél, a testsúlytól függően.

FMF: Az 50 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek adagolását a testtömegük alapján kell végezni 1-2 mg/kg/nap javasolt adaggal; az 50 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek adagja 100 mg/nap. Az elégtelen választ adó gyermekeknél az adagolást legfeljebb 4 mg/kg/nap adagig lehet emelni.

A Kineret hatásosságára vonatkozóan 2 évesnél fiatalabb, FMF-ben szenvedő gyermekeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Still-betegség: Az 50 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek adagolását a testtömegük alapján kell végezni 1-2 mg/kg/nap kezdő adaggal; az 50 kg-os vagy nehezebb betegek adagja 100 mg/nap. Az elégtelen választ adó gyermekeknél az adagolást legfeljebb 4 mg/kg/nap adagig lehet emelni.

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh B stádium) nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a Kineret-et körültekintéssel kell alkalmazni.

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance = 60-89 ml/perc) nincs szükség a dózis módosítására. Óvatosan kell eljárni, ha a Kineret-et közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance = 30-59 ml/perc) adják. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, beleértve a dializált betegeket is, meg kell fontolni az előírt Kineret-adag másnapenkénti beadását.

Az alkalmazás módja

A Kineretet subcutan injekcióban kell beadni.

A Kineret használatra kész, fokbeosztásos, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. A fokbeosztásos, előretöltött fecskendő 20 és 100 mg közötti dózisokat tesz lehetővé. Mivel a minimális dózis 20 mg, a fecskendő nem alkalmas 10 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekek kezelésére. Az előretöltött fecskendőt nem szabad felrázni! A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások a 6.6 pontban találhatóak.

Az injekció beadási helyén fellépő diszkomfort elkerülése érdekében ajánlott a beadási hely változtatása. Az injekció helyének hűtése, az injekciós folyadék felmelegítése szobahőmérsékletűre, hideg borogatások használata (az injekció előtt és után), valamint lokális glükokortikoidok és antihisztaminok alkalmazása az injekció után enyhítheti az injekció helyén keletkező reakciók okozta panaszokat és tüneteket.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az *E. coli*-ből kivont fehérjével szembeni túlérzékenység.

A Kineret-tel való kezelés nem indítható el neutropeniás betegeknél ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Allergiás reakciók

Allergiás reakció, így anaphylaxiás reakció vagy angiooedema nem gyakran lépett fel. Ezen reakciók többsége maculopapularis bőrkiütés vagy urticaria formájában jelentkezett.

Ha súlyos allergiás reakció lép fel, abba kell hagyni a Kineret alkalmazását, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Hepaticus események

A klinikai vizsgálatokban a májenzimek szintjének átmeneti emelkedését tapasztalták. Ez az emelkedés nem járt a hepatocelluláris károsodás okozta panaszokkal vagy tünetekkel, kivéve egy SJIA-ban szenvedő betegnél, akinél cytomegalovírus-fertőzéssel összefüggésben súlyos hepatitis alakult ki.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a májfunkciót nem befolyásoló hepaticus eseményeket jelentettek. A betegek többségét Still-betegség miatt kezelték, illetve hajlamosító tényezők fordultak elő náluk, pl. emelkedett transzaminázszintek a kórtörténetben. Emellett a nem fertőző hepatitis, köztük alkalmanként előforduló akut májelégtelenség eseteit is jelentették Still-betegségben szenvedő betegeknél a Kineret-kezelés alatt.

A hepaticus események a Still-betegségben szenvedő betegeknél túlnyomórészt a Kineret-kezelés első hónapja alatt jelentkeznek. Az első hónapban megfontolandó a májenzimek rutin vizsgálata, különösen, ha a betegnél prediszponáló tényezők vagy májműködési zavarra utaló tünetek állnak fenn.

A Kineret hatásosságát és biztonságosságát még nem értékelték olyan betegek esetében, akiknél az GOT (ASAT)/GPT (ALAT) magasabb, mint a normál érték felső határának 1,5-szerese.

Súlyos infekciók

A Kineret-kezelés összefüggésben állt a súlyos infekciók gyakoriságának emelkedésével (1,8%, míg a placebo csoportban 0,7%) az RA-ben szenvedő betegek esetében. Kiszámú, asztmában szenvedő beteg esetében a súlyos infekciók előfordulási gyakorisága nagyobb volt a Kineret-tel kezelt

betegeknél (4,5%), mint a placebóval kezelt betegeknél (0%), és ezek a fertőzések főleg légúti eredetűek voltak.

A Kineret biztonságosságát és hatásosságát krónikus és súlyos fertőzésekben szenvedő betegeknél még nem értékelték.

A Kineret-kezelést nem szabad elkezdni aktív fertőzésben szenvedő betegeknél. A Kineret-kezelést abba kell hagyni RA-ben szenvedő betegeknél, ha súlyos fertőzés alakul ki. A Kineret-tel kezelt CAPS-ben vagy FMF-ben szenvedő betegeknél a Kineret-kezelés abbahagyásakor fennáll a betegség fellángolásának kockázata. Gondos monitorozás mellett a Kineret-kezelés súlyos fertőzés alatt is folytatható. A COVID-19-ben szenvedő betegek Kineret-kezelése súlyos (másodlagos) fertőzés esetén is folytatható.

Óvatosan kell eljárni, ha a Kineretet olyan betegeknek adják, akik anamnézisében visszatérő fertőzések szerepelnek, vagy ha fertőzésre hajlamosító állapotok állnak fenn.

A Kineret biztonságossága latens tuberculosisban szenvedő egyéneknél nem ismert. Vannak tuberkulózisról szóló beszámolók olyan betegek esetében, akiket többféle biológiai gyulladáscsökkentővel kezeltek. A betegeknél a Kineret-kezelés megkezdése előtt szűrni kell a látens tuberkulózist. A rendelkezésre álló orvosi irányelveket úgyszintén figyelembe kell venni.

Egyéb antirheumatikus terápiákat is összefüggésbe hoztak a hepatitis B reaktivációjával. Ezért a vírusos hepatitis szűrését is el kell végezni a közzétett szakmai irányelvek szerint a Kineret-tel végzett kezelés megkezdése előtt.

Vesekárosodás

A Kineret a glomerularis filtráció és az azt követő tubularis metabolizmus révén eliminálódik. Ennek következtében a vesefunkció csökkenésével a Kineret plazma clearance-e csökken.

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 60-89 ml/perc) nem szükséges adagolásmódosítás. Óvatosan kell eljárni, ha a Kineret-et közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek (kreatinin-clearance 30-59 ml/perc) adják. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, beleértve a dializált betegeket is, meg kell fontolni az előírt Kineret-adag másnapokénti beadását.

Neutropenia

A Kineret alkalmazása gyakran társult neutropeniához ($ANSZ < 1,5 \times 10^9/l$) az RA-ra vonatkozóan végzett placebokontrollos vizsgálatokban és neutropeniás eseteket észleltek a COVID-19-ben, CAPS-ben, és Still-betegségben szenvedő betegek esetében. A neutropeniára vonatkozó további információt lásd a 4.3 és 4.8. pontban.

Neutropeniás betegeknél ($ANSZ < 1,5 \times 10^9/l$) nem javasolt Kineret-kezelést elkezdni. Ajánlott a neutrophilszám meghatározása a Kineret-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 6 hónapjában havonta, ezt követően negyedévenként. Neutropeniássá váló betegeknél ($ANSZ < 1,5 \times 10^9/l$) szorosan nyomon kell követni az ANSZ alakulását és meg kell szakítani a Kineret-kezelést. A Kineret biztonságosságát és hatásosságát neutropeniás betegek esetében még nem vizsgálták.

Pulmonalis szövődmények

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során interstitialis tüdőbetegségről, pulmonalis alveoláris proteinózisról, illetve pulmonalis hipertenzióról számoltak be, többnyire Still-betegségben szenvedő, IL-6- és IL-1-inhibitorral, (beleértve a Kineret-et is) kezelt gyermek betegeknél, akik között a 21-es triszómiás betegek felülexpresszálnak tűnnek. Still-betegségben szenvedő betegekkel végzett, vállalati finanszírozású klinikai vizsgálatokban nem jelentettek ilyen eseményeket. Egy 306, Still-betegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteggel végzett beavatkozás nélküli, hosszú távú biztonságossági vizsgálatban egy beteg tapasztalt súlyos pulmonalis szövődményt, meghatározatlan interstitialis tüdőbetegséget. A vizsgálatban nem volt pulmonalis alveolaris proteinosisban szenvedő

vagy pulmonalis hypertoniás beteg. Ok-okozati összefüggést a Kineret és a pulmonalis események között nem igazoltak.

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

A Kineret-tel kezelt betegeknél ritka előfordulással eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek, főként szisztémás juvenilis idiopathias arthritisben (SJIA) szenvedő betegek esetében. DRESS kialakulásakor kórházi kezelésre lehet szükség, mivel az állapot végzetes lehet. Ha fennállnak a DRESS jelei és tünetei, és nem állapítható meg más etiológia, a Kineret alkalmazását le kell állítani, és más kezelés alkalmazását kell mérlegelni.

Immunszuppresszió

A Kineret-kezelés hatását előzetesen fennálló rosszindulatú daganatos megbetegedésekre nem vizsgálták, ezért a Kineret alkalmazása nem ajánlatos előzetesen fennálló rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő betegek esetében.

Malignus tumorok

Az RA-ben szenvedő betegeknél a lymphoma kialakulásának kockázata nagyobb (átlagosan 2-3-szoros). Bár a klinikai vizsgálatokban a Kineret-tel kezelt betegekben magasabb volt a lymphoma előfordulási gyakorisága, mint a normál populációban várt ráta, ez az arány megfelelt a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekben általában tapasztalt értéknek.

A klinikai vizsgálatokban a malignus tumorok összesített előfordulási aránya hozzávetőleg ugyanakkora volt a Kineret-tel és a placebóval kezelt betegeknél, és nem tért el az átlagpopulációban tapasztalt előfordulástól. Ezenkívül a rosszindulatú daganatos megbetegedések összesített előfordulási gyakorisága nem emelkedett a betegek 3 éves Kineret-kezelése során.

Vakcináció

Egy placebokontrollos klinikai vizsgálatban (n = 126) nem volt különbség az anti-tetanus antitest-válaszban a Kineret- és a placeboport között, tetanus/diphtheria toxoidot tartalmazó vakcina Kineret-tel történő egyidejű beadása esetén. Egyéb, inaktivált antigént tartalmazó vakcina vagy COVID-19 elleni vakcina hatásáról nem áll rendelkezésre adat Kineret-kezelésben részesülő betegekben.

Nem áll rendelkezésre adat Kineret-kezelésben részesülő betegekben sem az élő kórokozót tartalmazó vakcinák hatásáról, sem a fertőzések élő vakcinák általi másodlagos átviteléről, ezért élő vakcinák nem adhatók a Kineret-tel egyidejűleg.

Idősek (≥ 65 év)

A klinikai vizsgálatokban összesen 752 rheumatoid arthritisben szenvedő, 65 évet betöltött beteget vizsgáltak, köztük 163 fő volt ≥ 75 éves, továbbá 173 COVID-19-ben szenvedő, ≥ 65 éves beteget. A gyógyszerbiztonság és a hatásosság tekintetében összességében nem figyeltek meg különbséget ezen betegek és a fiatalabb betegek között. Az idős CAPS-, FMF- és Still-betegségben szenvedő betegek kezelésére vonatkozóan korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. Mivel az idős populációban általában nagyobb az infekciók incidenciája, idős betegek kezelésekor óvatosan kell eljárni.

Egyidejű Kineret- és TNF- α -antagonista-kezelés

Az etanercept és a Kineret egyidejű alkalmazása rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél nagyobb arányban járt súlyos infekciókkal és neutropeniával, mint az etanercept egyedüli alkalmazása. Ezen kezelések kombinációja nem mutatott megnövekedett terápiás hasznot.

A Kineret és etanercept vagy más TNF- α -antagonista egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

COVID-19-ben szenvedő betegek

A Kineret-kezelés hatását nem állapították meg olyan COVID-19-ben szenvedő betegeknél, akiknél a suPAR < 6 ng/ml volt.

A Kineret-kezelést nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akiknél noninvazív vagy invazív gépi lélegeztetésre vagy extracorporalis membrán oxigenizációra (ECMO) van szükség, mivel ezekben a betegpopulációkban a hatásosság nem igazolt.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Kineret és más gyógyszerek közti interakciót szabályos tanulmányokban nem vizsgálták. A klinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg interakciót a Kineret és más gyógyszerek (nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek, glükokortikoidok és DMARD-ok) között.

Egyidejű Kineret- és TNF- α -antagonista-kezelés

A metotrexáttal kezelt RA-ben szenvedő betegeknél folytatott egyik klinikai vizsgálatban azoknál a betegeknél, akiket Kineret-tel és etanercepttel kezeltek, nagyobb arányban figyeltek meg súlyos fertőzést (7%) és neutropeniát, mint a csak etanercepttel kezelt betegeknél, és nagyobb arányban, mint a korábbi vizsgálatok során a csak Kineret-tel kezelt betegeknél. A Kineret és etanercept egyidejű alkalmazása nem növeli a terápiás hasznot.

A Kineret és etanercept vagy más TNF- α -antagonista egyidejű használata nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Citokróm P450 szubsztrátok

A CYP450-enzimek képződését elnyomja a citokinek emelkedett szintje (pl. IL-1) krónikus gyulladás során. Tehát arra lehet számítani, hogy egy IL-1-receptor-antagonista, mint például az anakinra esetében, a CYP450-enzimek képződése normalizálódhat a kezelés során. Ez klinikailag releváns lenne a szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátok esetében (pl. warfarin és fenitoin). A Kineret-kezelés kezdetekor vagy végén az ilyen gyógyszerekkel kezelt betegek esetében helyes lehet mérlegelni az ilyen készítmények hatásának vagy koncentrációjának terápiás monitorozását, valamint a gyógyszer egyedi dózisének módosítására lehet szükség.

A vakcinációval kapcsolatos információkat lásd a 4.4 pontban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az anakinra terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az anakinra alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az anakinra vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Kineret alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Kineret-nek tulajdonítható mellékhatásokat illetően a rheumatoid arthritisben szenvedő betegekkel végzett placebokontrollos vizsgálatok során leggyakrabban az injekció beadási helyén fellépő reakciókról számoltak be. Ezek a reakciók a betegek többségénél enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A Kineret-tel kezelt, RA-ben szenvedő betegek leggyakrabban az injekció beadási helyén fellépő reakciók miatt hagyták abba a klinikai vizsgálatot. A javasolt Kineret-dózis (100 mg/nap) súlyos mellékhatásainak előfordulási gyakorisága RA-vizsgálatok során hasonló volt a placebóéhoz (7,1% a placebocsoport 6,5%-ával szemben). A Kineret-tel kezelt betegeknél a placebóval kezelt betegekkel szemben gyakrabban lépett fel súlyos infekció (1,8%, ill. 0,7%). A neutrophilszám csökkenése a Kineret-tel kezelt betegeknél gyakoribb volt, mint a placebóval kezeltéknél.

COVID-19-beli alkalmazás mellékhatásainak adatai egy randomizált, placebokontrollos vizsgálatból (SAVE-MORE vizsgálat) származnak, amelyet 405, COVID-19-pneumóniában szenvedő, Kineret-tel kezelt beteg közreműködésével végeztek. Az anakinrával kezelt csoportban a súlyos mellékhatások gyakorisága hasonló volt a placebocsoportéhoz. A placebóval szemben a Kineret-tel kezelt betegeknél gyakrabban jelentettek neutropeniát, a májfunkciós értékek emelkedését, bőrkiütést és az injekció beadási helyén fellépő reakciókat. A Kineret-tel kezelt, COVID-19-ben szenvedő betegeknél hasonló volt az általános biztonságossági profil, mint a Kineret-tel kezelt, RA-ban szenvedő betegeknél.

CAPS-ben szenvedő betegek esetén a mellékhatások adatai 43 NOMIC/CINCA beteggel végzett nyílt vizsgálaton alapultak, akiket Kineret-tel kezeltek maximum 5 évig, a teljes Kineret-expozíció 159,8 betegév volt. Az 5 éves vizsgálat során 14 betegnél (32,6%) számoltak be 24 súlyos eseményről. Négy (9,3%) beteg tizenegy súlyos eseményét tekintették úgy, hogy összefügg a Kineret-tel. Egy betegnél sem hagyták abba a Kineret-kezelést mellékhatások miatt.

A Still-betegségben szenvedő betegek vonatkozóan a nemkívánatos események adatai egy 15, SJIA-ban szenvedő beteggel végzett, részben nyílt és részlegesen titkosított besorolású, placebokontrollos vizsgálaton alapulnak, amelyben a betegeket lefeljebb 1,5 évig kezelték, valamint egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálaton, amelyben Still-betegségben szenvedő 12 felnőtt és gyermekgyógyászati beteget (6 Kineret és 6 placebo) kezeltek 12 héten át, majd további 4 hétig. Ezenkívül egy 306, Still-betegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteggel végzett beavatkozás nélküli, hosszú távú biztonságossági vizsgálatban a forgalomba hozatal utáni nemkívánatos esemény-bejelentések és a publikált vizsgálatok alátámasztó adatokat tartalmaztak.

Az FMF-ben szenvedő betegek vonatkozóan a nemkívánatos események adatai a forgalomba hozatal utáni nemkívánatos esemény-bejelentéseken és a publikált vizsgálatokon alapulnak.

Sem ezekben a vizsgálatokban, sem a forgalomba hozatal utáni mellékhatás-bejelentésekben nincsenek arra utaló jelek, hogy a CAPS-ben, FMF-ben és Still-betegségben szenvedő betegeknél az általános biztonságossági profil különbözne az RA-ban szenvedő betegektől, a forgalomba hozatal követő megfigyelések kivételével, amelyekben gyakrabban jelentettek májbetegségeket. Ezért a mellékhatásokat bemutató alábbi táblázat egyaránt vonatkozik az RA, a CAPS, az FMF és a Still-betegség Kineret-kezelésére. Az RA, a CAPS és a Still-betegség hosszú távú kezelése során a biztonságossági profil változatlan marad az idő előrehaladtával.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriák és előfordulási gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori: ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori: ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka: ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka: ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Súlyos infekciók
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Neutropenia Thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Allergiás reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciót, az angiooedemát, az urticariát és a viszketést
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Fejfájás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Májenzimek szintjének emelkedése
	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)	Nem fertőző májgyulladás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Reakciók az injekció beadási helyén
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Bőrkiütés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Emelkedett koleszterinszint a vérben

Súlyos infekciók

A javasolt dózissal (100 mg/nap) végzett RA-vizsgálatok során fellépő súlyos infekciók előfordulási aránya Kineret-tel kezelt betegeknél 1,8%, a placebóval kezeltéknél 0,7% volt. A legfeljebb 3 évig tartó megfigyelések során a súlyos infekciók aránya stabil maradt. A megfigyelt infekciók elsősorban bakteriális eredetűek voltak: cellulitis, pneumónia, csont- és ízületi fertőzések. A betegek többsége az infekció lezajlása után is alkalmazta a vizsgált gyógyszert.

A COVID-19-cel kapcsolatban végzett klinikai vizsgálatban gyakoriak voltak a másodlagos súlyos infekciók, amelyek azonban a Kineret-tel kezelt betegeknél kevésbé gyakran voltak megfigyelhetők a placebóval kezelt betegekhez képest.

A legfeljebb 5 évig megfigyelt 43 CAPS-ben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban a súlyos fertőzések gyakorisága 0,1/év volt, ezek közül a leggyakoribb a tüdőgyulladás és a gastroenteritis volt. A Kineret adását átmenetileg felfüggesztették egy beteg esetében, az összes többi beteg folytatta a Kineret-kezelést a fertőzések alatt.

A legfeljebb 1,5 évig megfigyelt 15 SJIA-ban szenvedő beteggel végzett vizsgálatban egy betegnél cytomegalovírus-fertőzéssel összefüggésben súlyos hepatitis alakult ki. Egy vizsgálatban, amelyben 11 Still-betegségben (SJIA és AOSD) szenvedő beteget randomizáltak a Kineret- (6 beteg) vagy a placebo- (5 beteg) csoportba, és 16 hétig követték, nem jelentettek súlyos fertőzés előfordulását. A Kineret egy beavatkozás nélküli, hosszú távú biztonságossági vizsgálatában 306 Still-betegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteget több mint 9 évig követték (a Kineret-kezelés átlagos időtartama 17,0 (szórás 21,1) hónap és a medián időtartam 8,9 hónap volt), 13 betegnél jelentettek súlyos fertőzést. A forgalomba hozatalt követő mellékhatás-jelentések és közölt vizsgálatok nem utalnak arra, hogy az FMF-ben szenvedő betegeknél kialakuló fertőzések típusa és súlyossága különbözne az RA-ben, CAPS-ben és Still-betegségben szenvedő betegeknél kialakuló fertőzésekétől.

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő használat során ritkán előfordultak gomba, mycobacterium, baktérium és vírus okozta opportunist fertőzések. A fertőzések valamennyi szervrendszerben felléptek, és mind a Kineretet önmagában, mind a valamilyen immunoszuppresszív szerrel kombinációban alkalmazó betegeknél előfordultak.

Neutropenia

A Kineret-tel végzett placebokontrollos RA-vizsgálatokban a kezelés a fehérvérsejtszám és az abszolút neutrophilszám (ANSZ) enyhe csökkenésével járt. Neutropeniáról (ANSZ < $1,5 \times 10^9/l$) a Kineret-tel kezelt betegek 2,4%-ánál számoltak be, a placebóval kezelt betegek 0,4%-ával szemben. E betegek egyikénél sem társultak súlyos fertőzések a neutropeniához.

A COVID-19-cel kapcsolatban végzett klinikai vizsgálatban a Kineret-tel kezelt betegek 3,0%-ánál, a placebóval kezelt betegek 0,5%-ánál jelentettek neutropeniát. Az összes neutropeniás nemkívánatos esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt.

A legfeljebb 5 évig megfigyelt 43 CAPS-ben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban neutropeniát 2 betegnél jelentettek. Mindkét neutropeniás epizód idővel elmúlt a folyamatos Kineret-kezelés alatt.

A legfeljebb 1,5 évig megfigyelt 15 SJIA-ban szenvedő beteggel végzett vizsgálatban egy esetben jelentettek átmeneti neutropeniát. Egy vizsgálatban, amelyben 11 Still-betegségben (SJIA és AOSD) szenvedő beteget randomizáltak Kineret (6 beteg) vagy placebo (5 beteg) csoportba, és 16 hétig követtek, nem jelentettek neutropeniát. A Kineret egy beavatkozás nélküli, hosszú távú biztonságossági vizsgálatában 306 Still-betegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteget több mint 9 évig követtek (a Kineret-kezelés átlagos időtartama 17,0 (szórás 21,1) hónap és a medián időtartam 8,9 hónap volt), 5 neutropeniás eseményt jelentettek, ideértve egy lázas neutropeniás eseményt is.

Thrombocytopenia

RA-ben szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a kezelt betegek 1,9%-ánál számoltak be thrombocytopenia kialakulásáról, míg a placebo csoportban ez az arány 0,3% volt. A thrombocytopenia enyhe volt, azaz a thrombocytaszám $>75 \times 10^9/l$ volt. Enyhe thrombocytopeniát CAPS-ben szenvedő betegek esetében is megfigyeltek.

A Kineret forgalomba hozatalát követően alkalmanként beszámoltak súlyos thrombocytopeniára utaló eseményekről (azaz thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$).

Allergiás reakciók

A Kineret-kezelés során nem gyakran beszámoltak allergiás reakcióról, amely anaphylaxiás reakcióval, angioedemával, urticariával, bőrkkiütéssel és viszketéssel járt. A legtöbb ilyen reakció maculopapularis bőrkkiütés vagy urticaria volt.

A legfeljebb 5 évig megfigyelt 43 CAPS-ben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban egyik allergiás esemény sem volt súlyos és egyetlen eset sem tette szükségessé a Kineret-kezelés megszakítását.

A legfeljebb 1,5 évig megfigyelt 15 SJIA-ban szenvedő beteggel végzett vizsgálatban egyik allergiás esemény sem volt súlyos, és egyetlen eset sem tette szükségessé a Kineret-kezelés megszakítását. Egy vizsgálatban, amelyben 11 Still-betegségben (SJIA és AOSD) szenvedő beteget randomizáltak Kineret (6 beteg) vagy placebo (5 beteg) csoportba, és 16 hétig utókövettek, nem jelentettek allergiás reakciót.

Egy publikált, randomizált, kontrollos vizsgálatban 4 hónapig Kineret-tel kezelt 12 FMF-ben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban egyik allergiás eseményt sem jelentették súlyosnak, és egyetlen eset sem tette szükségessé a Kineret-kezelés megszakítását.

A COVID-19-cel kapcsolatban végzett klinikai vizsgálatban nem fordult elő Kineret-tel összefüggőnek tekintett allergiás reakció.

Immunogenitás

Az RA-ben szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban a felnőtt betegek legfeljebb 3%-ánál mutattak ki legalább egyszer neutralizáló anakinra elleni antitest szeropozitivitást. Az antitestek előfordulása általában átmeneti volt, és nem járt együtt klinikai mellékhatásokkal, ill. csökkent hatásossággal. Ezenkívül egy klinikai vizsgálatban a 86, JIA-ban szenvedő gyermekkorú beteg 6%-ánál mutattak ki legalább egyszer neutralizáló anakinra elleni antitest szeropozitivitást, a 15, SJIA altípusban szenvedő beteg közül azonban egynél sem. Egy klinikai vizsgálatban, amelyben

Still-betegség miatt (SJIA és AOSD) 6 beteget randomizáltak anakinrára 12 hétre, minden betegnél ADA-k alakultak ki, de egyik beteg sem volt szeropozitív a neutralizáló anakinra elleni antitestekre.

A 03-AR-0298 számú vizsgálatban a CAPS-ben szenvedő betegek többségénél anakinra gyógyszerellenes antitestek alakultak ki. Ez nem társult semmilyen, a farmakokinetikára, hatásosságra vagy biztonságosságra gyakorolt, klinikailag jelentős hatással.

Hepaticus események

A klinikai vizsgálatokban a májenzimek szintjének átmeneti emelkedését tapasztalták. Ez az emelkedés nem járt a hepatocelluláris károsodás okozta panaszokkal vagy tünetekkel, kivéve egy SJIA-ban szenvedő betegnél, akinél cytomegalovírus-fertőzéssel összefüggésben súlyos hepatitis alakult ki.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során elszigetelt esetekben nem fertőző hepatitisről számoltak be. A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során jelentkező hepaticus eseményekről főleg olyan betegeknél számoltak be, akiket Still-betegség miatt kezeltek, illetve akiknél hajlamosító tényezők fordultak elő, pl. emelkedett transzaminázszintek a kórtörténetben a Kineret-kezelés kezdete előtt.

Reakciók az injekció beadási helyén

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók rendszerint a terápia első 2 hetében jelentkeznek, és 4-6 héten belül elmúlnak. Azoknál a betegeknél, akiknél ezt megelőzően nem léptek fel reakciók az injekció beadási helyén, a kezelés első hónapjának elteltével az ilyen reakciók fellépése nem volt gyakori.

Az RA-ben szenvedő betegeknél Kineret-nek tulajdonítható leggyakoribb és konzisztensen jelentett mellékhatások az injekció beadási helyén fellépő reakciók voltak. Ezek többsége (95%) enyhe vagy közepesen súlyos volt, és a következő jelenségek egyike vagy közülük egyszerre több is jellemezte őket: erythema, ecchymosis, gyulladás és fájdalom. A 100 mg/nap-os dózissnál az RA-ben szenvedő betegek 71%-ánál léptek fel reakciók az injekció beadási helyén, a placebóval kezelt betegek 28%-ával szemben.

A legfeljebb 5 évig követett 43 CAPS-ben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban egyik beteg sem hagyta abba ideiglenesen vagy véglegesen a Kineret-kezelést az injekció beadási helyén fellépő reakciók miatt.

A legfeljebb 1,5 évig megfigyelt, 15 SJIA-ban szenvedő beteggel végzett vizsgálatban a Kineret-nek tulajdonítható leggyakoribb és konzisztensen jelentett, kezeléssel összefüggő mellékhatások az injekció beadási helyén fellépő reakciók voltak. A 15 beteg közül egy fő az injekció beadási helyén fellépő reakciók miatt hagyta abba a kezelést. Egy placebokontrollos vizsgálatban, amelyben 11 Still-betegségben (SJIA és AOSD) szenvedő beteget randomizáltak Kineret- (6 beteg) vagy placebo- (5 beteg) csoportba, 12 hétes kezelésre, az injekció beadási helyén fellépő reakciók mindkét csoportban kialakultak, és súlyosságát tekintve minden ilyen reakció enyhe volt. Az injekció beadási helyén fellépő reakciók miatt egy beteg sem hagyta abba a kezelést. A Kineret egy beavatkozás nélküli, hosszú távú biztonságossági vizsgálatában 306 Still-betegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteget több mint 9 évig követtek (a Kineret-kezelés átlagos időtartama 17,0 (szórás 21,1) hónap és a medián időtartam 8,9 hónap volt), az injekció beadási helyén fellépő közepesen súlyos-súlyos reakciók előfordulási gyakorisága 1,6 volt 100 betegévenként.

Az FMF-ben szenvedő betegek esetében az injekció beadási helyén jelentkező reakciók típusai és gyakorisága hasonló az RA és SJIA esetében tapasztaltakhoz. Az FMF-ben szenvedő betegek esetében is előfordult a kezelés abbahagyása az injekció beadási helyén fellépő reakciók miatt.

A COVID-19-ben szenvedő, Kineret-tel kezelt betegeknél alacsony volt az injekció beadási helyén fellépő reakciók gyakorisága.

Emelkedett koleszterinszint a vérben

Az RA klinikai vizsgálataiban 775, napi 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg vagy 2 mg/kg Kineret-dózissal kezelt betegnél a vér összkoleszterinszintje 2,4% - 5,3%-kal emelkedett 2 héttel a Kineret-kezelés megkezdése után. A jelenség nem mutatott dózis-hatás összefüggést. Hasonló sémát figyeltek meg 24 hetes Kineret-kezelés után is. A placebo kezelés (n = 213) az összkoleszterinszint körülbelül 2,2%-os csökkenését eredményezte a 2. héten, és 2,3%-os csökkenését a 24. héten. Az LDL- és HDL-koleszterin-szintre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Gyermekek és serdülők

A Kineret-et 36 CAPS-ben szenvedő beteg, 21 SJIA-ban szenvedő beteg, valamint 71, a JIA más típusában szenvedő beteg esetében vizsgálták, akik életkora 8 hónaptól < 18 évig terjedt, és akiket legfeljebb 5 évig követtek. Azon fertőzések és hozzájuk kapcsolódó tünetek kivételével, amelyekről gyakrabban számoltak be 2 évesnél fiatalabb betegek esetén, a biztonságossági profil hasonló volt valamennyi gyermekgyógyászati korcsoportban. Ezen kívül egy beavatkozás nélküli, hosszú távú biztonságossági vizsgálatban 306 Still-betegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteget több mint 9 évig követtek. A biztonságossági profil gyermekgyógyászati betegeknél hasonló volt ahhoz, amit a felnőtt populáció körében tapasztaltak, és klinikailag releváns új mellékhatásokat nem figyeltek meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg dózislimitáló toxicitást.

Sepsis-vizsgálatokban 1015 beteget kezeltek 72 órán keresztül maximum 2 mg/ttkg/óra dózis iv. alkalmazásával. A Kineret dózisa (~az RA esetén ajánlott dózis ~35-szöröse). A nemkívánatos események ezekben a vizsgálatokban összességükben nem különböztek a rheumatoid arthritis-vizsgálatokban tapasztaltaktól.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszánsok, interleukin-gátlók, ATC kód: L04AC03

Hatásmechanizmus

Az anakinra semlegesíti az interleukin-1 α (IL-1 α) és az interleukin-1 β (IL-1 β) biológiai aktivitását azáltal, hogy kompetitíven gátolja az I-es típusú interleukin-1 receptorhoz (IL-1RI) való kötődésüket. Az interleukin-1 (IL-1) kulcsfontosságú proinflammatorikus citokin, amely számos sejtválaszt közvetít, beleértve azokat a válaszreakciókat is, amelyek fontos szerepet játszanak a synovialis eredetű ízületi gyulladások esetén.

Farmakodinámiás hatások

Az IL-1-et kimutatták rheumatoid arthritises betegek plazmájában és synovialis folyadékában, és korrelációt találtak a plazmában lévő IL-1-koncentráció és a betegség aktivitása között.

Az anakinra *in vitro* meggátolja az IL-1 által kiváltott válaszokat, így a nitrogén-oxid és a prosztaglandin E₂ indukcióját és/vagy a synovialis sejtek, a fibroblastok és a chondrocyták általi kollagenáztermelést.

A COVID-19-ben szenvedő betegeknek az alsó légúti fertőzés (*lower respiratory tract infection* – LRTI) súlyos légzési elégtelenségé (severe respiratory failure – SRF) való progressziója az IL-1 α korai felszabadulásától függ a tüdő epithelialis sejtjeiből, ami tovább stimulálja az alveoláris macrophagokból történő citokinfelszabadulást, beleértve az IL-1 β -felszabadulását.

A CIAS1/NLPR3 gén spontán mutációját azonosították a CAPS-ben szenvedő betegek többségében. A CIAS1/NLRP3 a cryopyrint kódolja, amely az inflammaszóma alkotórésze. Az aktivált inflammaszóma az IL-1 β proteolitikus érését és szekrécióját eredményezi, amely széles körű hatásokkal bír, beleértve a szisztémás gyulladást. A kezeletlen CAPS-ben szenvedő betegekre jellemző a normál szérum szintekhez képest emelkedett CRP, SAA és IL-6. A Kineret adagolása az akut fázisú reaktánsok csökkenését eredményezi, továbbá megfigyelték az IL-6 expressziós szint csökkenését is. Csökkent akut fázisú fehérjeszinteket figyeltek meg a kezelés első heteiben.

Az FMF-ben szenvedő betegeknek a pirin kódoló MEFV gén mutációja működése meghibásodáshoz és az interleukin-1 β (IL-1 β) túltermeléséhez vezet az FMF-inflammaszómában. A kezeletlen FMF esetében jellemző az emelkedett CRP és SAA. A Kineret adagolása az akut fázisú reaktánsok (például: CRP és SAA) csökkenését eredményezi.

A Still-betegséget, valamint az arthritis különböző fokozatait olyan szisztémás gyulladással jellegzők jellemzik mint a fűrészelő lázmenet, a bőrkiütés, a hepatosplenomegalia, a serositis és az akut fázisú reaktánsok IL-1 hatására bekövetkező emelkedése. Az IL-1-ről ismert, hogy szisztémás hatásként hypothalamus eredetű lázat és hyperalgesiát vált ki. Az IL-1 Still-betegség patogenezisében betöltött szerepét *ex vivo* és génexpressziós vizsgálatokban igazolták.

Klinikai hatásosság és biztonságosság RA-ban

A metotrexáttal kombinálva adott anakinra biztonságosságát és hatásosságát kimutatták 1790, legalább 18 éves RA-ban szenvedő beteg esetében a betegség különböző súlyossági fokozataiban.

Az anakinrára adott klinikai válasz általában a kezelés megkezdése után 2 héten belül jelentkezett, és fenntartható volt az anakinra további alkalmazásával. A maximális klinikai válasz általában a kezelés megkezdése után 12 héten belül volt tapasztalható.

Az anakinra és a metotrexát kombinált alkalmazása azoknál a betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően a csak metotrexáttal folytatott kezelésre, az RA tünetei súlyosságának mind statisztikailag, mind klinikailag szignifikáns csökkenéséhez vezetett (a válaszadók 38% versus 22%-a az ACR₂₀ kritérium alapján mérve). Szignifikáns javulás volt tapasztalható a fájdalom, az érzékeny ízületek száma, a fizikai funkciók (HAQ = Health Assessment Questionnaire pontszám), az akut fázisú reakciót kiváltó anyagok mennyiségének felszabadulása, valamint a beteg és az orvos általános értékelése tekintetében.

Radiológiai vizsgálatokat egy, az anakinrával végzett vizsgálatban folytattak. Ezek nem mutattak ki ártalmas hatást az ízületi porcokra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság COVID-19-ben

A Kineret biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték olyan 18 évnél idősebb, COVID-19 okozta pneumóniában szenvedő betegek bevonásával, akiknél fennállt a súlyos légzési elégtelenség kialakulásának kockázata. A SAVE-MORE vizsgálatba bevont betegpopulációt igazolt COVID-19-tüdőgyulladással hospitalizált betegek alkották (radiológiai mellkasröntgennel vagy CT-vel igazolt LRTI), akiknél a suPAR emelkedése (≥ 6 ng/ml) alapján fennáll az SRF kialakulásának kockázata. A betegek suPAR-szintje ≥ 6 ng/ml volt a suPARnostic Quick Triage kittel mérve. Ezen betegek állapota még nem progrediált SRF-be (azaz a kizárási kritériumok a következők voltak: pO₂/FiO₂ arány 150 Hgmm-nél kisebb, vagy gépi lélegeztetés, NIV vagy ECMO szükséges). A betegek többsége alacsony vagy magas áramlású kiegészítő oxigént kapott a vizsgálatba való bevonáskor (81,6%). A vizsgálatba 606 beteget vontak be, és a hatékonysági elemzést az 594 betegből álló beválasztású szreinti (ITT) populációval végezték el, akik közül 189 beteget randomizáltak a placebo+SoC karra, 405 beteget az anakinra+SoC karra. A betegek többsége (91,4%) súlyos COVID-19-tüdőgyulladásban szenvedett, és a betegek 8,6%-ánál

közepesen súlyos COVID-19-tüdőgyulladás állt fenn a kezelés kezdetekor. A betegek 85,9%-át kezelték dexametazonnal. A Kineret-kezelés átlagos (SD) időtartama 8,4 (2,1) nap volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a 11 pontos *WHO Clinical Progression Scale* (CPS – klinikai progressziót mérő skála) értékének összehasonlítása volt a kezelés két ága között, a 28. napig. A 11 pontos WHO CPS a betegség súlyosságának mértékét 0-tól (nem fertőzött); 1-3 (enyhe betegség), 4-5 (hospitalizált – közepesen súlyos betegség), 6-9 (hospitalizált – súlyos betegség fokozódó NIV-, MV- és ECMO-igénnyel) 10-ig (halott) terjedő skálán adja meg. A SAVE-MORE vizsgálatba randomizált betegek 8,6%-ának a WHO-CPS kiindulási értéke 4 volt; 84,7%-ának 5, 6,7%-ának pedig 6 volt.

A legfeljebb 10 napig Kineret-tel kezelt betegeknél a WHO-CPS értékkel jellemzett klinikai állapot jelentős javulását mutatott a 28. napon a placebohoz képest (OR: 0,36 [95%-os CI 0,26–0,50] $p < 0,001$). A betegek klinikai állapotának javulása a 14. naptól volt megfigyelhető. A Kineret kezelési előnyét a teljesen felépült betegek számának növekedése és a súlyos légzési elégtelenségbe vagy halálba történő progresszió számának csökkenése támasztotta alá a placebohoz képest. Nem figyeltek meg új biztonsági jelzéseket vagy biztonsági aggályokat a Kineret COVID-19 kezelésére történő alkalmazása során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság CAPS-ben

A Kineret biztonságosságát és hatásosságát különböző súlyosságú CAPS-ben szenvedő betegek esetén igazolták. Egy 43, súlyos CAPS betegségben (NOMID/CINCA és MWS) szenvedő felnőttel és gyermekkel (36 beteg kora 8 hónaptól <18 évig terjedt) végzett klinikai vizsgálat során, az anakinra klinikai válaszreakciója az összes betegnél a kezelés kezdetét követő 10 napon belül jelentkezett, és a Kineret folyamatos adása mellett akár 5 évig fennmaradt.

A Kineret-kezelés jelentősen csökkenti a CAPS manifesztációit, beleértve a gyakori tünetek, mint például láz, bőrkiütés, ízületi fájdalom, fejfájás, fáradtság és szem vörösségének csökkenését. A gyulladásos biomarkerek; a szérum amiloid A (SAA), C-reaktív protein (CRP) és a vérésejtcsillapódás (ESR) gyors és tartós csökkenése, valamint a gyulladásos hematológiai változások normalizálása figyelhető meg. A CAPS súlyos formája esetén a hosszú távú kezelés javítja a szisztémás gyulladás szervi manifesztációit a szemben, a belső fülben és a központi idegrendszerben. A hallás és a látásélesség nem romlott tovább az anakinra kezelés során.

A CIAS1 mutáció jelenléte alapján osztályozott, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események osztályozása során kiderült, hogy nem volt jelentős különbség a CIAS1 és a nem CIAS1 csoportok között az összesített nemkívánatos események bejelentési arányaiban, melyek értéke sorrendben 7,4, ill 9,2 volt. Hasonló arányokat kaptak az adott csoportoknál a szervrendszer osztály szintre vonatkozóan, kivéve a szembetegségeknél, ahol 55 nemkívánatos esemény fordult elő (arány: 0,5), amely közül 35 ocularis hyperaemia volt (amely a CAPS tünete is lehet) a CIAS1 csoportban, és 4 nemkívánatos esemény jelentkezett a nem CIAS1 csoportban (arány: 0,1).

Klinikai hatásosság és biztonságosság FMF-ben

A Kineret biztonságosságát és hatásosságát kolhicin–rezisztens FMF-ben szenvedő betegek kezelésében egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, publikált, 4 hónapos kezelési időtartamú vizsgálattal igazolták. Az elsődleges hatásossági végpontok a következők voltak: a rohamok száma havonta és azoknak a betegeknek a száma, akiknél havonta átlagban kevesebb, mint 1 roham jelentkezett. A vizsgálatba 25 kolhicin–rezisztens FMF-ben szenvedő beteget válogattak be, a randomizáció alapján 12 beteg Kineret-et, 13 beteg placebót kapott. A rohamok átlagos száma betegenként havonta szignifikánsan alacsonyabb volt a Kineret kezelési csoportban (1,7) a placebocsoporthoz (3,5) képest. Azoknak a betegeknek a száma, akiknél havonta átlagban kevesebb mint 1 roham jelentkezett, szignifikánsan magasabb volt a Kineret-csoportban, ahol 6 ilyen beteg volt, a placebocsoporthoz képest, ahol egy ilyen beteg sem volt.

A kolhicinnel szemben intoleranciát mutató, FMF-ben szenvedő betegek vagy kolhicin–rezisztens FMF-ben szenvedő betegek esetében a publikált további adatok azt mutatják, hogy a Kineret klinikai hatása mind a rohamok klinikai tünetei esetében, mind a gyulladásos markerek, például a CRP és SAA, csökkent szintjének esetében észlelhető. A publikált vizsgálatokban az anakinra biztonságossági profilja az FMF-ben szenvedő betegeknek általában hasonló volt a más indikációkban megfigyelthez.

Klinikai hatásosság és biztonságosság Still-betegségben

A Kineret hatásosságát és biztonságosságát Still-betegség (SJIA és AOSD) kezelésére egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyben 11 (1-51 éves) beteget 12 hétig kezeltek, ebből 6 beteg kapott Kineretet. A Kineret hatékony volt a Still-betegség kezelésében, amint azt a placebóval szembeni nagyobb hatásossága bizonyítja az elsődleges végpont ACR30 válasz esetén, láz nélkül a 2. héten (p -érték = 0,0022). A Kineret bizonyított hatásossága az ACR30, ACR50, ACR70 és ACR90 válaszokban a 2. héten a 12 hetes kezelési időszak alatt is fennmaradt. A vizsgálat során nem észleltek releváns váratlan biztonságossági megállapításokat, és az eredmények összhangban voltak a Kineret ismert biztonságossági profiljával.

A biztonságosságot és hatásosságot 24, legfeljebb 1 évig Kineret-tel kezelt SJIA-ban szenvedő betegen végzett, randomizált, kontrollos, publikált vizsgálatot igazolták. Az 1 hónapos vak időszak után a Kineret kezelési csoport 12 betegéből nyolcat azonosítottak módosított ACRpedi30 válaszként, szemben a placebocsoport 12 betegéből azonosított 1 beteggel. Ugyanebben az időpontban a Kineret kezelési csoport 12 betegéből hetet azonosítottak ACRpedi50-esként, és a 12-ből ötöt ACRpedi70-esként, szemben a placebocsoporttal, ahol ez egy betegnél sem állt fenn. 16 beteg teljesítette az ezt követő nyílt vizsgálati szakaszt. A 12. hónapban válaszreakciót mutató 7 beteg közül hatan abbahagyták a glükokortikoid-kezelést, és ötüknél inaktív volt a betegség.

Egy publikált prospektív, nem kontrollos, megfigyeléses kohorszvizsgálatban a 20, újonnan kialakuló SJIA miatt kezelt betegnél Kineret-et alkalmaztak első kezelésként, miután a betegek nem reagáltak a NSAID-okra, de még az előtt, hogy DMARD-okat, szisztémás glükokortikoidokat vagy más biológiai készítményeket alkalmaztak volna. A Kineret-kezelés hatására a 20 betegből 18-nak normalizálódott a testhőmérséklete. Az 1 éves kontrollvizsgálaton a 20 betegből 18 mutatott legalább adaptált ACRpedi70 választ, és a 20 betegből 17 elérte az adaptált ACRpedi90 választ, valamint az inaktív betegségállapotot.

Egy beavatkozás nélküli biztonságossági vizsgálat 306 Still-betegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteg esetén megerősítette a Kineret hosszú távú biztonságossági profilját, új biztonsági megállapítások nélkül. A betegek megközelítőleg fele (46,1%) legalább 1 évig folyamatosan és 28,1%-a legalább 2 évig folyamatosan Kineret-kezelésben részesült. A nemkívánatos események mintázata, előfordulási gyakorisága, beleértve a súlyos nemkívánatos eseményeket is, összhangban volt a Kineret ismert biztonságossági profiljával. Általában a nemkívánatos események aránya a kezelés első 6 hónapjában volt a legmagasabb, és a későbbi időszakokban jelentősen alacsonyabb. A Kineret-kezelés során nem történt haláleset. Kevés beteg hagyta abba a kezelést nemkívánatos események miatt. A Kineret-kezelés abbahagyásának fő oka a hatástalanság volt, azonban a második leggyakoribb oka a betegség remissziója volt. Az SJIA-ban szenvedő betegek esetén a Kinerettel végzett hosszú távú kezelés jól tolerálható volt, a nemkívánatos események, köztük a macrophag-aktivációs szindróma (MAS) előfordulási gyakorisága nem növekedett az idő előrehaladtával.

A Kineret és a DMARD-ok biztonságosságának és hatásosságának összehasonlításáról egy publikált 24 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálatban számoltak be 22, glükokortikoid-dependens refrakter felnőttkori Still-betegség miatt kezelt betegnél. A 24. héten a 12, Kinerettel kezelt betegből hatnál jelentettek remissziót, míg a 10, DMARD-dal kezelt betegből kettőnél. A nyílt, kiterjesztett szakaszban lehetséges volt a készítményváltás vagy a komparátor készítmény kezeléshez adása, amennyiben 24 hét alatt nem következett be javulás. 17 beteg teljesítette a nyílt, kiterjesztett szakaszt (52 hét); a 14, Kineret-tel kezelt beteg közül 7, a 3, DMARD-okkal kezelt beteg közül pedig 2 volt ebben az időpontban remisszióban.

A Still-betegség esetében publikált további adatok alapján a Kineret gyorsan megszünteti a szisztémás tüneteket, például a lázat, a bőrkiütést és az akut fázisú reaktánsok szintjének emelkedését. A glükokortikoidok adagja számos esetben csökkenthető a Kineret-kezelés megkezdése után.

Gyermekek és serdülők

Összességében a Kineret hatásossági és biztonságossági profilja hasonló a CAPS-ban és Still-betegségben szenvedő felnőtt és gyermekkorú betegekénél.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál eltekint a Kineret vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől CAPS-ban és RA-ben (JIA-ban) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Biztonságosság a gyermekgyógyászati RA (JIA) betegekénél

A Kineret-et egy randomizált, vak elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták 86, sokízületet érintő lefolyású JIA-ban (2-17 éves korig) szenvedő beteg esetén, akiket 1 mg/kg subcutan dózissal kezeltek naponta, 100 mg maximális dózisig. A 12 hetes nyílt bevonási szakaszban klinikai válaszreakciót adó 50 beteget randomizálták Kineret-re (25 beteg) vagy placebóra (25 beteg), amelyet további 16 hétig naponta adtak. E betegek alcsoportja egy társuló kiterjesztéses vizsgálatban maximum 1 évig tovább folytatta a nyílt kezelést a Kineret-tel. E vizsgálatokban a felnőtt RA-ben szenvedő betegekhez hasonló nemkívánatos eseményeket figyeltek meg. E vizsgálati adatok nem elégségesek a hatásosság bizonyításához, ezért a Kineret gyermekgyógyászati alkalmazásra nem ajánlott JIA esetén.

Immunogenitás

Lásd 4.8 pont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az anakinra abszolút biohasznosulása egészséges egyéneknél ($n = 11$) 70 mg-os subcutan bolus injekció beadását követően 95%. Az abszorpciós folyamat határozza meg az anakinra subcutan beadását követő plazma clearance időtartamát. Rheumatoid arthritises egyéneknél az anakinra subcutan alkalmazását követően, klinikailag releváns dózis mellett (1-2 mg/kg; $n = 18$) 3 és 7 óra közötti időszakban alakult ki a maximális plazmakoncentráció. A plazmakoncentráció észlelhető eloszlási fázis nélkül csökkent, és a terminális felezési idő 4 és 6 óra között volt. Rheumatoid arthritises betegekénél nem figyeltek meg váratlan akkumulációt a napi dózis maximum 24 héten keresztül subcutan beadását követően. A clearance (CL/F) és az eloszlási térfogat (Vd/F) becsült átlaga (SD) az adatok populációanalízise alapján két farmakokinetikai vizsgálat szerint 35 RA-ben szenvedő betegnél 105 (27) ml/perc, ill. 18,5 (11) l volt. A humán és állatkísérletekből származó adatok azt mutatták, hogy a vese a legfontosabb szerv, amely az anakinra kiürüléséért felelős. Az RA-ben szenvedő betegek esetében az anakinra clearance értéke párhuzamosan nőtt a kreatinin-clearance értékével.

A demográfiai változóknak az anakinra farmakokinetikájára gyakorolt hatását 341, naponta 30, 75 és 150 mg dózissal subcutan alkalmazott anakinra-injekcióval 24 héten át kezelt betegből álló populáció farmakokinetikai elemzése során vizsgálták. A várható anakinra clearance a kreatinin-clearance és a testtömeg emelkedésével párhuzamosan emelkedett. A vizsgált populáció farmakokinetikai elemzése kimutatta, hogy a plazma clearance középértéke subcutan bolus injekció beadását követően férfiaknál kb. 14%-kal nagyobb volt, mint nőknél, és a 65 év alatti egyéneknél kb. 10%-al nagyobb volt, mint a 65 évet betöltötteknél vagy annál idősebbeknél. Azonban a kreatinin-clearance és a testtömeg figyelembevételével a nem és az életkor nem jelentettek szignifikáns faktort a plazma clearance középértékét illetően. Nincs szükség az adagolás életkor vagy nem szerinti módosítására.

Általában a CAPS-ban szenvedő betegek farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak az RA-ben szenvedő betegekénél tapasztalt kinetikához. A CAPS-ban szenvedő betegekénél hozzávetőleges dózis linearitást figyeltek meg, az arányosnál magasabb növekedés irányába mutató enyhe tendenciával. Nincsenek 4 évnél fiatalabb gyermekek esetében szerzett farmakokinetikai adatok, de 8 hónapos kortól van klinikai tapasztalat, és amikor az adagolást az ajánlott 1-2 mg/kg-os napi dózissal indították, nem merültek fel biztonságossági problémák. Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre idősebb CAPS-ban szenvedő betegekénél. A cerebroszpinális folyadékba terjedő megoszlás bizonyítást nyert.

Az anakinra dózisnormalizált, dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációjának mediánja az SJIA-ban szenvedő (3-betöltött 18 éves) betegeknel a 28. héten összemérhető volt az RA-ben szenvedő betegeknel megfigyelt értékkel.

Májkárosodás

12, májműködési zavarban (Child-Pugh, B stádium) szenvedő betegnél végeztek vizsgálatot egyszeri 1 mg/kg intravénás dózissal. A farmakokinetikai paraméterek nem különböztek jelentős mértékben az egészséges önkéntesektől, kivéve, hogy a clearance körülbelül 30%-kal csökkent az egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálat adataihoz képest. A kreatinin-clearance arányos csökkenését észlelték a májkárosodásban szenvedő populációban. Ennek megfelelően a clearance csökkenését legvalószínűbben a szóban forgó populációban a vesefunkció csökkenésével lehet magyarázni. Ezek az adatok azt támasztják alá, hogy a Child-Pugh B stádiumú májműködési zavarban szenvedő gyermekeknel nincs szükség az adagolás módosítására. Lásd 4.2 pont.

Vesekárosodás

Az enyhe fokú (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) és közepesen súlyos fokú (kreatinin-clearance 30-49 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknel a Kineret átlagos plazma clearance-e sorrendben 16%-kal, illetve 50%-kal csökkent. Súlyos veseelégtelenség és végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) az átlagos plazma clearance sorrendben 70%-kal, illetve 75%-kal csökkent. A Kineret alkalmazott dózisának kevesebb, mint 2,5%-át távolította el a hemodialízis vagy a folyamatos ambuláns peritoneális dialízis. Ezek az adatok azt támasztják alá, hogy nincs szükség az adagolás módosítására az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) Lásd 4.2 pont.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányoknál a humán dózis (2 mg/kg/nap) 100-szorosáig nem figyelték meg az anakinra ártalmas hatását a termékenység, a korai fejlődés, az embrionális/foetalis fejlődés, a szülés vagy a születés utáni fejlődés tekintetében. Nyulaknál a humán dózis 100-szorosáig nem figyeltek meg ártalmas hatást az embrionális/foetalis fejlődésre.

A DNS-sel kapcsolatos veszélyek meghatározására készült standard egységekből álló tesztek során az anakinra nem okozott bakteriális vagy emlős sejten belüli génmutációt. Az anakinra egerek csontvelősejtjeiben nem növelte sem a kromoszóma-rendellenességek előfordulását, sem a mikronukleusz gyakoriságát. Az anakinra karcinogén potenciáljának értékelésére nem végeztek hosszú időtartamú kísérleteket. Fokozott IL-1ra expressziós és IL-1-ra mutáns „knock-out” egerekben nem mutatták ki a tumorfejlődés veszélyének megnövekedését.

Patkányoknál végzett szabályos toxikológiai és toxikokinetikai vizsgálatok nem igazolták, hogy a Kineret megváltoztatná a metotrexát toxikológiáját vagy farmakokinetikáját.

A születésük utáni 7. naptól a serdülőkorukig a humán dózis legfeljebb 100-szorosával kezelt fiatal patkányok nem mutattak a kezelés mellékhatásaira utaló, semmilyen tünetet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

vízmentes citromsav
nátrium-klorid
dinátrium-edetát-dihidrát
poliszorbát 80
nátrium-hidroxid
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

A Kineret ambuláns felhasználás céljára szobahőmérsékleten tárolható 25 °C-ig legfeljebb 72 órán keresztül. A hűtőszekrényből történő kivételét követően a Kineretet vagy fel kell használni 72 órán belül, vagy meg kell semmisíteni. A szobahőmérsékleten való tárolást követően a Kineretet nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,67 ml oldatos injekció előretöltött, fokbeosztású fecskendőben (I. típusú üveg), dugattyúval (bromobutil gumi) és 29 G-s tűvel. Az előretöltött fecskendő külső merev műanyag túvédővel rendelkezik, mely egy belső túburkolathoz csatlakozik.

1, 7 és 28 darabos előretöltött fecskendő kiszerelés (a gyűjtőcsomagolás 4 db, 7 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagból áll).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Kineret steril oldat. A fecskendő csak egyszer használható.

A felrázás tilos. Beadás előtt addig kell várni, míg az előretöltött fecskendő hőmérséklete eléri a szobahőmérsékletet.

Az alkalmazás előtt meg kell nézni, hogy az oldat tartalmaz-e látható szemcséket, és hogy nem színeződött-e el. Csak a tiszta, színtelen, ill. fehér színű oldatot szabad beadni, amely a készítmény jellegéből adódóan áttetsző vagy fehér, amorf szemcséket tartalmazhat.

Az ilyen szemcsék jelenléte a készítmény minőségét nem befolyásolja.

Az előretöltött fecskendő csak egyszer használható. Bármilyen fel nem használt gyógyszert el kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/203/005 – 1 előretöltött fecskendő
EU/1/02/203/006 – 7 előretöltött fecskendő
EU/1/02/203/007 – 28 előretöltött fecskendő

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 8.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. március 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co kg
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Bécs
Ausztria

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Svédország

A gyártási tételek végelszabadásáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Kineret új javallatának, a Still-betegségnek az egyes tagállamokban történő engedélyezése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az oktatási program tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs médiumokat, a terjesztés módjait és a program minden egyéb aspektusát az illetékes nemzeti hatóságokkal.

A program fő célkitűzése, hogy tájékoztatást nyújtson az alkalmazás módjáról, és tudatosítsa a súlyos fertőzések lehetséges kockázatát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja minden tagállamban, ahol a Kineret forgalomba kerül, gondoskodik arról, hogy minden olyan egészségügyi szakember és beteg vagy gondozó, aki várhatóan felírhatja vagy használhatja a Kineretet/hozzáférhet a Kineret-hez, megkapja a következőket:

- Orvosoknak szóló oktatási anyag
- Betegeknek és gondozóiknak szóló tájékoztató csomag

Az orvosoknak szóló oktatási anyagnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

Az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak tartalmaznia kell a következő kulcsfontosságú elemeket:

- A fecskendő használatára és a helyes injekciós technikára vonatkozóan a betegeknek és/vagy gondozóknak adott magyarázat fontosságát.
- Tájékoztatást arról, hogy nem javasolt elkezdni a Kineret adását olyan betegeknél, akiknél fertőzés áll fenn.
- Az oktatási anyagoknak a betegek és/vagy gondozók számára való biztosításának fontosságát.

A betegeknek és gondozóiknak szóló tájékoztató csomagnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
- Betegeknek és gondozóiknak szóló útmutató
- Betegkártya

A Betegeknek és gondozóiknak szóló útmutatónak tartalmaznia kell a következő kulcsfontosságú elemeket:

- A fecskendő használatára vonatkozó utasításokat
- Az injekció helyes beadására és a használt fecskendők ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat
- Hogyan kell kezelni a beadás helyén fellépő reakciókat?

A Betegkártyának tartalmaznia kell az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket:

- Betegazonosító adatok
- Az orvos elérhetőségei
- A Kineret felírt adagja
- A súlyos fertőzések tüneteinek ismertetése

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ (BLUE BOXOT TARTALMAZ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kineret 100 mg/0,67 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
anakinra

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,67 ml-es, fokbeosztásos, előretöltött fecskendő 100 mg anakinrát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: vízmentes citromsav, nátrium-klorid, dinátrium-edetát-dihidrát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

1 db FOKBEOSZTÁSOS előretöltött fecskendő

7 db FOKBEOSZTÁSOS előretöltött fecskendő

Gyűjtőcsomagolás 28 db (4x7) FOKBEOSZTÁSOS előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszer használatos.

Subcutan alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/203/005 – 1 előretöltött fecskendő

EU/1/02/203/006 – 7 előretöltött fecskendő

EU/1/02/203/007 – 28 előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7 ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐT TARTALMAZÓ DOBOZ MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kineret 100 mg/0,67 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
anakinra

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden 0,67 ml-es, fokbeosztásos, előretöltött fecskendő 100 mg anakinrát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: vízmentes citromsav, nátrium-klorid, dinátrium-edetát-dihidrát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
7 db FOKBEOSZTÁSOS előretöltött fecskendő
Ez a 7 előretöltött fecskendőt tartalmazó doboz egy 28 darabos csomagolás része.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyszer használatos.
Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/203/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kineret 100 mg/0,67 ml injekció
anakinra

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,67 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Kineret 100 mg/0,67 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben anakinra

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kineret és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kineret alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kineretet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kineretet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kineret és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kineret az anakinra nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez egy olyan típusú citokin (immunszuppresszív szer), amely a következő betegségek kezelésére használatos:

- Reumatoid arthritisz (RA)
- COVID-19, olyan betegeknél, akik tüdőgyulladásban (pneumónia) szenvednek, kiegészítő oxigénkezelésre van szükségük, és fennáll a légzési elégtelenség kockázata
- Periodikus láz szindrómák:
 - Kriopirin-asszociált periodikus szindrómák (CAPS)
 - o Újszülött korban kezdődő multiszipstémás gyulladásos betegség (NOMID) / krónikus infantilis neurológiai, kután, artikuláris szindróma (CINCA)
 - o Muckle-Wells-szindróma (MWS)
 - o Familiáris hideg autoinflammatorikus szindróma (FCAS)
 - Familiáris mediterrán láz (FMF)
- Still-betegség, beleértve a szisztémás juvenilis idiopatiás arthritiszt (SJIA) és a felnőttkori Still-betegséget (AOSD) is

A citokinek a szervezet által termelt fehérjék, amelyek a sejtek közti kommunikációt hangolják össze, valamint segítik a sejtaktivitás irányítását. RA, CAPS, FMF, Still-betegség és COVID-19 okozta tüdőgyulladás (pneumónia) esetén az Ön szervezete túl sok interleukin-1 nevű citokint termel. Ez olyan káros hatásokat eredményez, amelyek a betegség tünetet okozó gyulladásához vezetnek. Normális körülmények között az Ön szervezete egy olyan fehérjét termel, amely gátolja az interleukin-1 káros hatásait. A Kineret hatóanyaga az anakinra, ez ugyanúgy működik, mint a szervezetében lévő természetes interleukin-1 gátló fehérje. Az anakinra előállítására DNS-technológiával történik az *E. coli* mikroorganizmus alkalmazásával.

RA esetén a Kineret-et egy másik, metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva használják a betegség (18 éves és idősebb) felnőtteknél jelentkező tüneteinek kezelésére. A Kineret-et azoknál a betegeknél alkalmazzák, akik egyedül a metotrexátra nem reagálnak kellőképpen ahhoz, hogy a reumatoid arthritisz esetükben jól kezelhető legyen.

COVID-19 esetén a Kineret-et a betegséggel járó, a szokásosnál erősebb gyulladás kezelésére használják azon (18 éves és idősebb) felnőtteknél, akik tüdőgyulladásban (pneumónia) szenvednek, kiegészítő oxigénkezelésre van szükségük a légzéshez (alacsony vagy magas áramlású oxigén), és fennáll a légzési elégtelenség kockázata.

CAPS esetén a Kineret-et az olyan betegségekhez kapcsolódó gyulladáshoz tünetek kezelésére használják, mint például bőrkiütés, ízületi fájdalom, láz, fejfájás és fáradtság felnőtteknél és (8 hónapos és idősebb) gyermekeknél.

FMF esetén a Kineret-et a betegséghez kapcsolódó gyulladáshoz tünetek, például a visszatérő láz, fáradtság, hasi fájdalom, izom- vagy ízületi fájdalom és bőrkiütés kezelésére alkalmazzák. A Kineret a kolhicinnel együtt alkalmazható, amennyiben szükséges.

Still-betegség esetén a Kineret-et a betegséghez kapcsolódó gyulladáshoz tünetek, például a bőrkiütés, az ízületi fájdalom és a láz kezelésére alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Kineret alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kineretet

- ha allergiás az anakinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás más, az *E. coli* mikroorganizmusból DNS-technológiával előállított termékekre.
- ha Önnek a vérvizsgálat alapján neutropéniája van (alacsony fehérvérsejtszám).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha a Kineret-injekció beadása után egész testén bőrkiütés jelentkezik, vagy ha légszomj, ziháló légzés, szapora pulzus vagy izzadás lép fel. Ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy Ön allergiás a Kineret-re.
- ha Önnél bármikor nem jellegzetes, kiterjedt bőrkiütés vagy bőrhámlás alakult ki a Kineret alkalmazása után.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kineret alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával,

- ha hosszabb ideje visszatérő fertőzésekben vagy asztmában szenved. A Kineret ez esetben ronthat állapotán;
- ha rákban szenved. Ekkor kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy alkalmazhat-e Kineretet;
- ha az Ön kórelőzményében emelkedett májenzimszintek fordultak elő;
- ha védőoltásra van szüksége. A Kineret-kezelés alatt nem szabad Önt élő oltóanyaggal beoltani.

Still-betegség

- Ritka esetekben a Still-betegségben szenvedőknél, elsősorban gyerekeknél tüdőbetegség alakulhat ki a Kineret-kezelés alatt is. Ennek kockázata magasabb lehet a Down-szindrómások (21-es triszómia) esetében. A tüdőbetegség tünetei lehetnek pl.: légszomj könnyű testmozgás közben, reggeli köhögés és légzési nehézségek. Ha tüdőbetegség tünetei alakulnak ki Önnél, a lehető leghamarabb vegye fel a kapcsolatot a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- Ritka előfordulással úgynevezett „eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció”-nak (rövidítve DRESS-nek) nevezett, súlyos bőrreakcióról számoltak be a Kineret-kezeléssel összefüggésben, főként szisztémás fiatalkori idiopátiás artritiszben (SJIA) szenvedő betegek esetében. Azonnal forduljon orvoshoz, ha nem jellegzetes, kiterjedt bőrkiütést tapasztal, amelyet magas testhőmérséklet és a nyirokcsomó-megnagyobbodás is kísérhet.

Gyermekek és serdülők

- RA: A Kineret alkalmazását reumatoid artritiszben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták teljes részletességgel, ezért ilyen betegek esetében az alkalmazása nem javasolt.
- COVID-19: A Kineret alkalmazását COVID-19-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták, ezért ilyen betegek esetében az alkalmazása nem javasolt.
- CAPS, FMF, Still-betegség: A Kineret nem ajánlott a 8 hónaposnál fiatalabb gyermekek kezelésére, mivel erre a korcsoportra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Egyéb gyógyszerek és a Kineret

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az úgynevezett tumor nekrozis faktor (TNF- α) inhibitorok, mint például az etanercept nem alkalmazható a Kineret-tel, mert ez növelheti a fertőzések kockázatát.

Amikor elkezdi a Kineret alkalmazását, az Ön szervezetében a krónikus gyulladás csökkenni fog. Ez azt jelentheti, hogy bizonyos egyéb gyógyszerek, pl. warfarin vagy fenitoin adagolását módosítani kell.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Kineretet nem vizsgálták terhes nőknél. A Kineret használata nem ajánlott terhesség alatt és fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőknek. Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Kineret alkalmazásának terhesség alatti lehetséges kockázatait.

Nem ismeretes, hogy az anakinra átjut-e az anyatejbe. Ön nem szoptathat, ha Kineret-et alkalmaz.

A Kineret nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kineretet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A Kineretet naponta egyszer, a bőr alá (szubkután) kell beadni. Ügyeljen arra, hogy az injekciót minden nap ugyanabban az időben adja be.

A készítmény ajánlott adagja 20 – 90 mg vagy 100 mg. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy mekkora adagot kell alkalmaznia, és arról is, hogy 100 mg-nál nagyobb adagra van-e szüksége.

COVID-19: Az ajánlott adag napi 100 mg bőr alá (szubkután) adott injekció, 10 napon át.

A Kineret injekció önálló beadása

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, hogy az a legkényelmesebb, ha Ön adja be magának a Kineretet. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogy hogyan adja be magának az injekciót. Ne próbálkozzon öninjekciózással, ha nem gyakorolták ezt Önnel előzetesen.

A Kineret öninjekciózásával vagy gyermeke szervezetébe való injekciózásával kapcsolatos további tájékoztatásért kérjük, olvassa el a betegtájékoztató végén található útmutatásokat „A Kineret előkészítésére és beadására vonatkozó információk”.

Ha az előírtnál több Kineretet alkalmazott

Általában nem jelent komoly problémát, ha véletlenül a szükségesnél több Kineretet adott be magának. Mégis értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, amennyiben ez megtörtént. Ha rosszul érzi magát, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha elfelejtette alkalmazni a Kineretet

Ha elfelejtett beadni magának egy adag Kineretet, értesítse kezelőorvosát és beszélje meg vele, mikor kell beadnia magának a következő adagot.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatások hasonlóak, függetlenül attól, hogy Önt az RA, CAPS, FMF, Still-betegség vagy COVID-19 miatt kezelték Kineret-tel.

Ha a következő mellékhatások bármelyike fellép, azonnal forduljon kezelőorvosához.

- **Súlyos fertőzések**, pl. tüdőgyulladás (pneumónia) vagy bőrgyulladás felléphetnek a Kineret-kezelés során. A tünetek tartósan magas láz, hidegrázás, köhögés, fejfájás és bőrpír vagy bőrérzékenység lehetnek. Fertőzés tünete lehet a tartós hőemelkedés, a fogyás és a tartós köhögés is.
- **A súlyos allergiás reakciók** nem gyakoriak. Azonban a következő tünetek bármelyike a Kineret-re adott allergiás reakcióra utalhat, ilyenkor azonnal forduljon orvoshoz, és ne alkalmazza tovább a Kineret-et.
 - Az arc, a nyelv vagy a torok feldagadása
 - Nyelési vagy légzési nehézség
 - Hirtelen kialakuló szapora szívverés vagy izzadás
 - A bőr viszketése vagy bőrkiütés

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet):

- bőrpír, duzzanatok, véraláfutás vagy viszketés az injekció beadási helyén. Ezek általában enyhe vagy közepesen súlyos jelenségek, amelyek a kezelés kezdetén gyakoribbak.
- fejfájás.
- emelkedett összkoleszterinszint a vérben.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérvizsgálat által kimutatott alacsony fehérvérsejtszám (neutropenia). Ez megnövelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. A fertőzés tünetei között szerepelhet a láz vagy torokfájás is.
- súlyos fertőzések, pl. tüdőgyulladás (pneumónia) vagy bőrgyulladás.
- alacsony vérlemezkesszám (trombocitopénia).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos allergiás reakciók, amelyek tünete lehet az arc, a nyelv vagy a torok feldagadása, nyelési vagy légzési nehézség, hirtelen kialakuló szapora szívverés vagy izzadás, a bőr viszketése vagy bőrkiütés.
- Emelkedett májenzimszintek, vérvizsgálat alapján.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Májbetegségek tünetei, például sárga bőr és szemek, émelygés, étvágytalanság, sötét színű vizelet és világos színű széklet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kineretet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Ne alkalmazza a Kineretet, ha úgy véli, hogy az fagyasztva volt. Ha a fecskendőt kivette a hűtőszekrényből és annak hőmérséklete elérte a szobahőmérsékletet (25°C-ig), akkor azt vagy fel kell használni 72 órán belül, vagy meg kell semmisíteni. A szobahőmérsékleten való tárolást követően ne tegye vissza a hűtőszekrénybe.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kineret?

- A készítmény hatóanyaga az anakinra. Egy fokbeosztásos, előretöltött fecskendő 100 mg anakinrát tartalmaz.
- Egyéb összetevők: vízmentes citromsav, nátrium-klorid, dinátrium-edetát-dihidrát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Kineret külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kineret tiszta, színtelen-fehéres színű oldatos injekció, és használatra kész előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. Áttetsző vagy fehér színű fehérjeszemcséket tartalmazhat. Az ilyen szemcsék jelenléte nem befolyásolja a készítmény minőségét.

1, 7 és 28 darabos kiszerelés (a gyűjtőcsomagolás 4 db, 7 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagból áll).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Svédország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

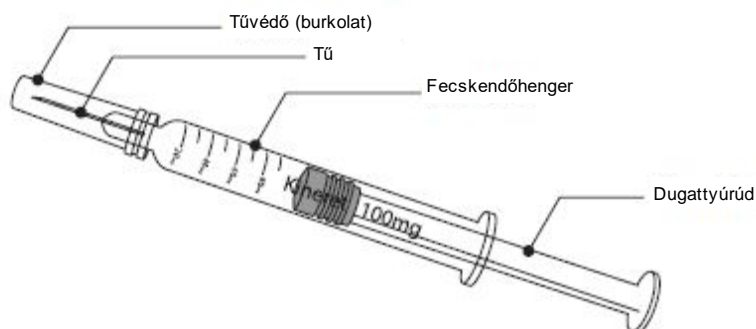
A KINERET-INJEKCIÓ ELŐKÉSZÍTÉSÉRE ÉS BEADÁSÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Ez a rész arról tájékoztatja Önt, hogyan kell beadnia magának vagy gyermekének a Kineret injekciót. Fontos, hogy ne próbálja meg beadni magának vagy gyermekének az injekciót, csak akkor, ha

gyakorolta a beadást kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével. Ha kérdése van az injekció beadásával kapcsolatban, kérjük, forduljon segítségért kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

Hogyan kell alkalmaznia Önnek, vagy az Önnek segítő személynek a Kineret előretöltött fecskendőt?

Az injekciót minden nap ugyanabban az időben kell beadnia magának vagy gyermekének. A Kineretet közvetlenül a bőr alá kell beadni. Ezt szubkután beadott injekciónak is nevezik.



Felszerelés:

A szubkután injekció Önnek vagy gyermekének való beadásához a következőkre van szüksége:

- egy Kineret előretöltött fecskendőre;
- alkoholos vagy hasonló törlőkendőkre, és
- steril gézre vagy papírsebkendőre

Mit kell tennie, mielőtt beadja magának vagy gyermekének a szubkután Kineret injekciót?

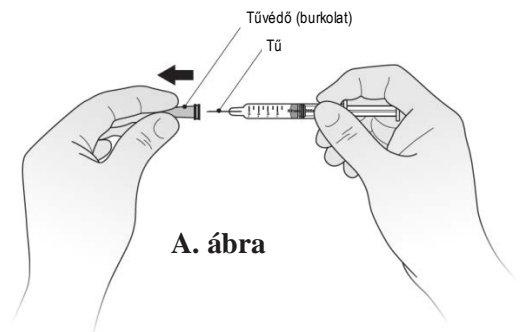
1. Vegye ki a hűtőszekrényből a Kineret előretöltött fecskendőt.
2. Ne rázza fel az előretöltött fecskendőt.
3. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén található lejáratidőt (EXP). Ne használja a fecskendőt, ha már elmúlt az itt feltüntetett hónap utolsó napja.
4. Ellenőrizze a Kineret kinézetét. Az oldat tiszta, színtelen-fehéres színű folyadék. Az oldat áttetsző vagy fehér színű fehérjeszemcséket tartalmazhat. Az ilyen szemcsék jelenléte nem befolyásolja a készítmény minőségét. Nem szabad használni az oldatot, amennyiben az elszíneződött vagy zavaros, vagy ha áttetsző vagy fehér színű szemcséken kívül bármilyen más szemcsét tartalmaz.
5. Hogy az injekciózás ne legyen olyan kellemetlen, tartsa az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten 30 percig, vagy tartsa kezében az előretöltött fecskendőt óvatosan néhány percig. Más módon **nem szabad** a Kineretet felmelegíteni (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).
6. **Ne** vegye le a tüvedőt a fecskendőről, csak akkor, amikor kész az injekció beadására.
7. **Mossa meg alaposan a kezét.**
8. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított, tiszta felületet és helyezze keze ügyébe a szükséges felszerelést.

9. Győződjön meg arról, hogy ismeri a kezelőorvosa által Önnek rendelt Kineret-adagot (20-90 mg, 100 mg vagy annál magasabb).
 - Ha az Ön kezelőorvosa 100 mg-os adagot írt elő, folytassa a „**Hogyan készítsük el a 100 mg-os adagot**” szakasszal.
 - Ha az Ön kezelőorvosa alacsonyabb dózist írt fel, folytassa a „**Hogyan készítsük el a 20-90 mg-os adagot**” szakasszal.

Hogyan készítsük el a 100 mg-os adagot

Mielőtt beadná magának a Kineret-et, a következőket kell tennie:

1. A fecskendőt a hengeres résznél tartva óvatosan, csavarás nélkül vegye le a tűvédőt a tűről. Egyenesen húzza le, ahogyan azt az **A. ábra** mutatja. Ne érintse meg a tűt, és ne nyomja meg a fecskendő dugattyúját. Azonnal dobja ki a tű burkolatát.
2. Előfordulhat, hogy az előretöltött fecskendőben kis levegőbuborék van. Nem kell eltávolítania a levegőbuborékot az injekciózás előtt. Az injekció levegőbuborékkal együtt történő beadása ártalmatlan.
3. Ezt követően alkalmazhatja az előretöltött fecskendőt, a „**Hova kell beadnia az injekciót?**” és a „**Hogyan kell beadni az injekciót?**” szakasz szerint.



A. ábra

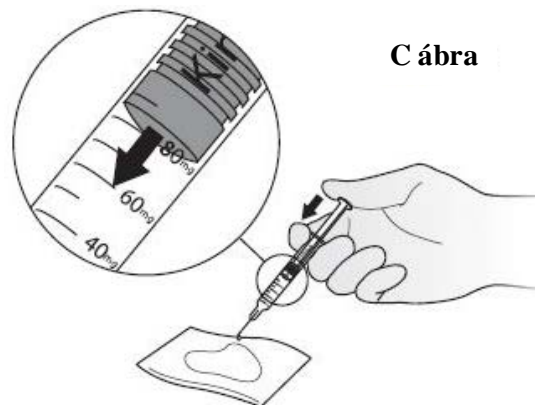
Hogyan készítsük elő a 20-90 mg-os adagot?

Mielőtt beadná magának a Kineret-et, a következőket kell tennie:

1. A fecskendőt a hengeres résznél tartva óvatosan, csavarás nélkül vegye le a tűvédőt a tűről. Egyenesen húzza le, ahogyan azt az **A. ábra** mutatja. Ne érintse meg a tűt, és ne nyomja meg a fecskendő dugattyúját. Azonnal dobja ki a tű burkolatát.
2. Vegye a fecskendőt az egyik kezébe úgy, hogy a tű egyenesen felfelé mutasson, a **B. ábrán** szemléltetett módon. Helyezze a hüvelykujját a dugattyúra, és nyomja meg lassan, amíg meg nem jelenik egy apró csepp folyadék a tű hegyén.
3. Fordítsa meg a fecskendőt úgy, hogy a tű lefelé nézzen. Helyezzen steril gézt vagy papírzsebkendőt egy sima felületre és tartsa fölé a fecskendőt úgy, hogy a tű a gáz vagy a papírzsebkendő felé nézzen, a **C. ábrán** szemléltetett módon. Vigyázzon, hogy a tű ne érintkezzen a gézzel vagy papírzsebkendővel.
4. Helyezze a hüvelykujját a dugattyúra, és nyomja lassan addig, amíg a dugattyú elülső része el nem érte az Ön Kineret-adagjának megfelelő jelölést a skálán (kezelőorvosa elmondja majd Önnek, mekkora adagot kell alkalmaznia.) A kifecskendezett folyadékot a gáz vagy a papírzsebkendő fel fogja majd szívni, ahogy azt a **C. ábra** is szemlélteti.
5. Ha nem tudja beállítani a megfelelő adagot, dobja el a fecskendőt és használjon újat.



B ábra



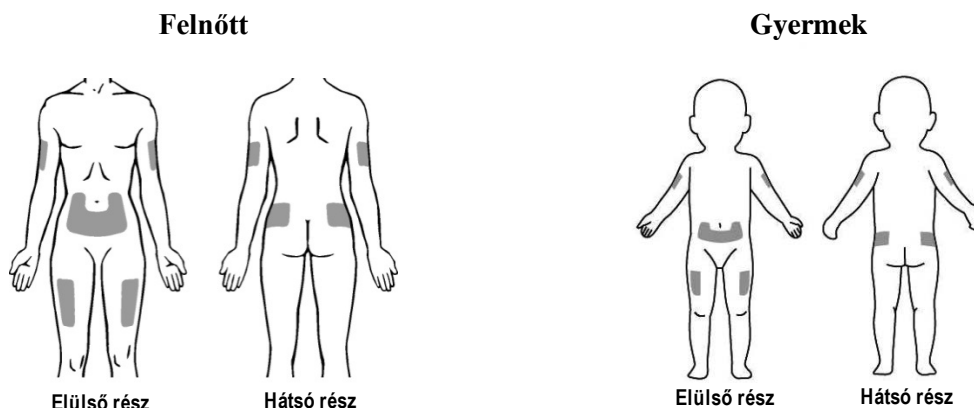
C ábra

6. Most pedig használhatja az előretöltött fecskendőt a „**Hova kell beadnia az injekciót?**” és a „**Hogyan kell beadnia az injekciót?**” szakaszokban leírtaknak megfelelően.

Hova kell beadnia az injekciót?

Az injekció beadására legalkalmasabb helyek az Ön vagy gyermeke esetében (Lásd a **D. ábrát**):

- a has, kivéve a köldök körüli területet;
- a comb felső része;
- a fenék felső, külső részei; és
- a felkar külső területe

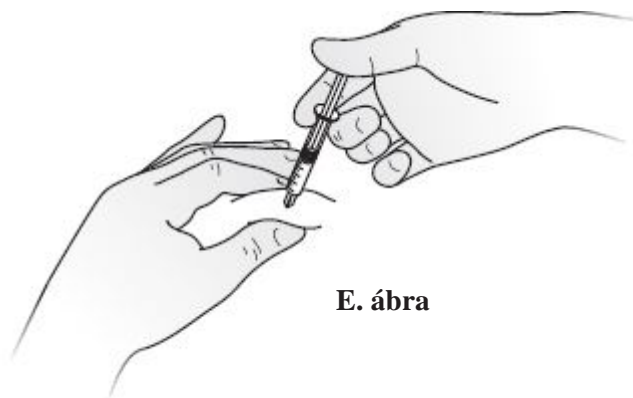


D. ábra

Váltogassa az injekció beadási helyét, hogy a beadási területek ne váljanak fájdalmassá. Ha valaki más adja be az injekciót Önnek, akkor azt a felkarja hátsó részébe is adhatja.

Hogyan kell beadnia az injekciót?

1. Fertőtlenítse alkoholos törlőkendővel és csipentse hüvelykujja és mutatóujja közé a beadásra kiszemelt bőrfelületet, anélkül, hogy összeszorítaná.
2. Szúrja be a tűt teljesen a bőrbe, ahogyan azt a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mutatta.
3. Lassan és egyenletesen adja be a folyadékot, a bőrfelületet továbbra is két ujjá közé csipentve, az **E. ábrán** látható módon.



E. ábra

4. Miután beadta a folyadékot, húzza ki a tűt és engedje el a bőrfelületet.
5. Minden fel nem használt gyógyszert el kell dobni. Egy fecskendő csak egy injekció beadására használható. Ne használja újra a fecskendőt, mert ez fertőzést okozhat.

Figyelem

Ha bármilyen problémája lenne, kérjen segítséget és tanácsot kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

A használt fecskendők és tartozékok megsemmisítése

- Ne tegye vissza a már használt tűre a tűvédőt.
- A használt fecskendőket tartsa gyermekektől elzárva.
- Soha ne dobja a használt előretöltött fecskendőket a háztartási szemétkébe.
- Ha az Ön dózisa 100 mg-nál alacsonyabb volt, Ön azt az utasítást kapta, hogy fecskendezzen ki bizonyos mennyiségű folyadékot egy gézre vagy papírsebkendőre. Az injekciót követően a fecskendővel együtt dobja el a nedves gézt vagy a papírsebkendőt, és tisztítsa meg a felületet egy tiszta papírsebkendővel.
- A használt előretöltött fecskendőket és a Kineret oldattal átitatott minden gézt vagy papírsebkendőt a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az anakinrára vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A Still-betegségben szenvedő betegek macrophag-aktivációs szindróma (MAS) kialakulásának kockázatára vonatkozó, klinikai vizsgálatokból, a szakirodalomból és beavatkozással nem járó vizsgálatokból elérhető adatok alapján a PRAC a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján úgy véli, azok a MAS kialakulásának kockázata és az anakinra alkalmazása közötti ok-okozati összefüggést nem támasztják alá. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az anakinrát tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az anakinrára vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az anakinra hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.