

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename graduotame užpildytame švirkšte yra 100 mg anakinros* 0,67 ml tirpalo (150 mg/ml).

* Žmogaus interleukino–1 receptorių antagonistas (r-metHuIL-1ra), gaminamas *Escherichia coli* ląstelėse taikant rekombinantinę DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus bespalvis arba balkšvas injekcinis tirpalas, kuriame gali būti šiam preparatui būdingų permatomų arba balkšvų amorfinių dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Kineret kartu su metotreksatu skirtas suaugusiesiems RA požymiams ir simptomams gydyti, kai gydymo vien metotreksatu poveikis nepakankamas.

COVID-19 liga

Kineret skirtas 2019 m. koronavirusinei ligai (COVID-19 ligai) gydyti plaučių uždegimu sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems reikia papildomai skirti deguonies (mažo arba didelio srauto deguonies terapiją) ir kuriems kyla ligos progresavimo į sunkų kvėpavimo nepakankamumą, kuris nustatomas pagal tirpaus urokinazės tipo plazminogeno aktyvatoriaus receptoriaus (angl. *soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR*) ≥ 6 ng/ml koncentraciją plazmoje, rizika (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Periodinės karštligės sindromai

Kineret skirtas suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir 8 mėnesių bei vyresniems 10 kg arba daugiau sveriantiems kūdikiams toliau nurodytiems autouždegiminiams periodinės karštligės sindromams gydyti.

Su kriopirinu susiję periodiniai sindromai (angl. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS)

Kineret skirtas CAPS gydyti, įskaitant:

- Naujagimiams prasidedančią daugiasisteminę uždegiminę ligą (angl. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID*) arba lėtinį kūdikių neurologinį odos ir sąnarių sindromą (angl. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome, CINCA*);
- *Muckle-Wells* sindromą (angl. MWS);
- *šeiminį šalcio dilgėlinės sindromą (ŠSDS)*.

Šeiminė Viduržemio jūros karštligė (ŠVK)

Kineret skirtas šeiminei Viduržemio jūros karštligei (ŠVK) gydyti. Jei būtina, Kineret reikia skirti kartu su kolchicinu.

Stilio liga

Kineret skirtas suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir 8 mėnesių bei vyresniems 10 kg arba daugiau sveriantiems kūdikiams, Stilio ligai, įskaitant sisteminį jaunatvinį idiopatinį artritą (SJIA) ir suaugusiame amžiuje prasidėjusią Stilio ligą (angl. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD), pasireiškiančiai aktyviais sisteminiais vidutinio arba didelio aktyvumo ligos požymiais, gydyti arba pacientams, kuriems aktyvi liga tęsiasi po gydymo nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) arba gliukokortikoidais.

Kineret galima skirti vieną arba kartu su kitais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo ir ligos eigą modifikuojančiais vaistinėmis preparatais nuo reumato (LEMVNR).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Kineret pradėti ir stebėti turi gydytojai specialistai, turintys RA, COVID-19 ligos, CAPS, ŠVK ir Stilio ligos (priklausomai nuo paciento ligos) diagnozavimo ir gydymo patirties.

SuPAR tyrimai

Jeigu nurodyta indikacijoje, pacientų atranką gydymui Kineret remiantis suPAR ≥ 6 ng/ml koncentracija reikia įvertinti patvirtintu tyrimu (žr. 4.1, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

RA: suaugusiesiems

Rekomenduojamoji Kineret dozė yra 100 mg suleidžiama po oda vieną kartą per parą. Vaisto dozė reikia leisti kasdien maždaug tuo pačiu laiku.

COVID-19 liga suaugusiesiems

Rekomenduojamoji Kineret dozė yra 100 mg suleidžiama po oda vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 10 parų.

CAPS: suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems nei 8 mėnesių 10 kg arba daugiau sveriantys kūdikiai

Pradinė dozė

Rekomenduojamoji pradinė dozė gydant visų potipių CAPS yra 1-2 mg/kg per parą suleidžiama po oda. Terapinis atsakas visų pirma pasireiškia klinikinių simptomų, kaip antai, karščiavimas, bėrimas, sąnarių skausmas ir galvos skausmas, sumažėjimu bei uždegiminių serumo žymenų (CRB/SAA) koncentracijos arba paūmėjimų dažnio sumažėjimu.

Palaikomoji dozė lengvais CAPS (ŠŠDS, lengvo MWS) atvejais

Pacientų būklė paprastai gerai kontroliuojama skiriant rekomenduojamą pradinę dozę (1-2 mg/kg per parą).

Palaikomoji dozė sunkiais CAPS (MWS ir NOMID / CINCA) atvejais

Atsižvelgiant į terapinį atsaką per 1-2 mėnesius gali reikėti padidinti dozę. Įprastinė palaikomoji dozė sunkiais CAPS atvejais yra 3-4 mg/kg per parą, kurią galima didinti iki maksimalios 8 mg/kg dozės per parą.

Kartu su klinikinių simptomų ir uždegimo žymenų vertinimu, sunkiais CAPS atvejais po pirmųjų 3 gydymo mėnesių rekomenduojama įvertinti CNS uždegimą, įskaitant vidinę ausį (MRT arba KT, juosmeninės stuburo dalies punkcijos ir audiologijos būdu) ir akis (atlikus oftalmologinius tyrimus) bei šiuos tyrimus paskui kartoti kas 6 mėnesius, kol bus nustatytos veiksmingos gydymo dozės. Jeigu paciento klinikiniai simptomai kontroliuojami gerai, CNS ir oftalmologinį stebėjimą galima atlikti vieną kartą per metus.

ŠVK

Rekomenduojama dozė 50 kg arba daugiau sveriantiems pacientams yra 100 mg per parą, suleidžiama po oda. Mažiau kaip 50 kg sveriantiems pacientams dozė nustatoma pagal kūno masę, o rekomenduojama dozė yra 1-2 mg/kg per parą.

Stilio liga

Rekomenduojama dozė 50 kg arba daugiau sveriantiems pacientams yra 100 mg per parą, suleidžiama po oda. Mažiau kaip 50 kg sveriantiems pacientams dozė nustatoma pagal kūno masę, o pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą.

Atsaką į gydymą reikia įvertinti po 1 mėnesio: jei nuolat pasireiškia sisteminių simptomų, dozę vaikams galima pritaikyti arba gydantis gydytojas turi iš naujo apsvarstyti tolesnį gydymą Kineret.

Senyvu pacientų populiacija (≥ 65 metų)

RA ir COVID-19 liga: dozės pritaikyti nereikia. Dozavimas ir vartojimo būdas toks pats, kaip suaugusiesiems nuo 18 iki 64 metų.

CAPS: duomenų apie senyvus pacientus nepakanka. Manoma, kad dozės jiems keisti nereikia.

Stilio liga: duomenų apie senyvus pacientus nepakanka. Manoma, kad dozės jiems keisti nereikia.

Vaikų populiacija (jaunesniems nei 18 metų)

Nėra duomenų apie vartojimą jaunesniems nei 8 mėnesių vaikams.

RA: Kineret veiksmingumas RA (jaunatviniu ideopatininiu artritu, JIA) sergantiems 0-18 metų vaikams neištirtas.

COVID-19: Kineret veiksmingumas COVID-19 liga sergantiems 0-18 metų vaikams neištirtas.

CAPS: dozavimas ir vartojimo būdas vaikams bei 8 mėnesių ir vyresniems 10 kg arba daugiau sveriantiems kūdikiams toks pats, kaip CAPS sergantiems suaugusiesiems – dozė nustatoma pagal kūno masę.

ŠVK: mažiau kaip 50 kg sveriantiems vaikams dozė nustatoma pagal kūno masę, rekomenduojama dozė yra 1-2 mg/kg per parą; 50 kg arba daugiau sveriantiems pacientams skiriama 100 mg per parą dozė. Jeigu atsakas nepakankamas, vaikams dozę galima didinti iki 4 mg/kg per parą.

Jaunesniems nei 2 metų vaikams, sergantiems ŠVK, Kineret veiksmingumo duomenų nepakanka.

Stilio liga: mažiau kaip 50 kg sveriantiems vaikams dozė nustatoma pagal kūno masę, pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą; 50 kg arba daugiau sveriantiems pacientams skiriama 100 mg per parą dozė. Jeigu atsakas nepakankamas, vaikams dozę galima didinti iki 4 mg/kg per parą.

Kepenų pakenkimas

Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (B klasės pagal *Child-Pugh* skalę) turintiems pacientams dozės keisti nereikia. Sunkų kepenų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams Kineret reikia skirti atsargiai.

Inkstų pakenkimas

Lengvą inkstų funkcijos sutrikimą (KL_{kr} 60-89 ml/min) turintiems pacientams dozės keisti nereikia. Kineret reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (KL_{kr} 30-59 ml/min). Reikia apsvarstyti, ar sunkų inkstų pažeidimą ($KL_{kr} < 30$ ml/min) turintiems arba paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, įskaitant dializuojamus pacientus, nereikėtų skirtos Kineret dozės vartoti kas antrą parą.

Vartojimo metodas

Kineret suleidžiamas po oda.

Kineret tiekiamas paruoštas vartoti graduotame užpildytame švirkšte. Graduotu užpildytu švirkštu galima leisti dozes nuo 20 iki 100 mg. Kadangi minimali dozė yra 20 mg, švirkštas netinkamas vaikams, sveriantiems mažiau nei 10 kg. Užpildyto švirkšto negalima kratyti. Naudojimo ir tvarkymo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

Rekomenduojama kaitalioji injekcijos vietą, kad pacientas išvengtų diskomforto injekcijos vietoje. Reakcijų injekcijos vietoje požymius ir simptomus galima sumažinti injekcijos vietą šaldant, leidžiant iki kambario temperatūros pašildytą injekcijos tirpalą, naudojant šaltus kompresus (prieš ir po injekcijos) bei skiriant išviršinių gliukokortikoidų ir antihistamininių preparatų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba iš *E. coli* gautiems baltymams.

Gydymo Kineret negalima pradėti neutropenija sergantiems pacientams ($ANS < 1,5 \times 10^9/l$) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Alerginės reakcijos

Gauta pranešimų apie nedažnas alergines reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą. Dauguma šių reakcijų pasireiškė makulopapuliniu arba dilgėlinės išbėrimu.

Jei pasireiškia sunki alerginė reakcija, būtina nutraukti Kineret vartojimą ir pradėti atitinkamą gydymą.

Kepenų sutrikimai

Klinikiniuose tyrimuose nustatytas praeinantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. Šis padidėjimas nesusietas su kepenų ląstelių pažeidimo požymiais ir simptomais, išskyrus vieną SJIA sergantį pacientą, kuriam išsivystė sunkus hepatitas dėl citomegalovirusinės infekcijos.

Pateikus preparatą į rinką pranešta apie kepenų sutrikimus, neturinčius įtakos kepenų funkcijai. Dauguma pacientų buvo gydyti nuo Stilio ligos ar turėjo išankstinių veiksnių, pvz., jiems yra buvę transaminazės padidėjimų. Be to, pranešta apie neinfekcinio hepatito atvejus, įskaitant pavienius ūminio kepenų nepakankamumo atvejus, pasireiškusių Stilio liga sergantiems pacientams gydymo Kineret metu.

Kepenų sutrikimai Stilio liga sergantiems pacientams dažniausiai pasireiškia pirmąjį gydymo Kineret mėnesį. Reikia apsvarstyti, ar pirmąjį mėnesį nevertėtų skirti įprastus kepenų fermentų tyrimus, ypač jei pacientui nustatyta kepenų funkcijos sutrikimą skatinančių veiksnių arba atsiranda tai rodančių simptomų.

Kineret veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių AST / ALT vertės $\geq 1,5$ kartų didesnės už normalaus diapazono viršutinę ribą, neištirtas.

Sunkios infekcijos

Kineret susietas su sunkių infekcijų dažnio RA pacientams padidėjimu (1,8 %, palyginti su 0,7 % placebo grupėje). Nedideliame skaičiui astma sergančių pacientų sunkių infekcijų dažnis vartojant Kineret (4,5 %) buvo didesnis nei placebo grupėje (0 %); šios infekcijos daugiausia buvo susijusios su kvėpavimo takais.

Gydymo Kineret saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis ir sunkiomis infekcijomis sergantiems pacientams neįvertintas.

Aktyviomis infekcijomis sergantiems pacientams gydymo Kineret pradėti negalima. Jeigu RA pacientui išsivysto sunki infekcija, gydymą Kineret reikia nutraukti. Kineret vartojusiems CAPS arba ŠVK sergantiems pacientams nutraukus gydymą Kineret kyla ligos paūmėjimo rizika. Atidžiai stebint, gydymą Kineret galima tęsti ir sunkios infekcijos atveju. COVID-19 ligos gydymą Kineret galima tęsti nepaisant (antrinių) infekcijų.

Jei pacientas linkęs sirgti pasikartojančiomis infekcijomis arba serga liga, dėl kurios gali padidėti imlumas infekcijoms, gydytojais Kineret jam turi skirti atsargiai.

Ar saugu vartoti Kineret latentine tuberkuloze sergantiems asmenims, nežinoma. Gauta pranešimų apie tuberkulozę pacientams, gydomiems įvairiais biologinės priešuždegiminės terapijos būdais. Prieš pradėdant gydymą Kineret pacientus reikia iširti, ar neserga latentine tuberkuloze. Taip pat reikia atsižvelgti į esamas medicinines rekomendacijas.

Kiti reumato gydymo būdai buvo susiję su kartotiniu hepatito B suaktyvėjimu, todėl prieš pradėdant gydymą Kineret atsižvelgiant į paskelbtas rekomendacijas reikia iširti, ar pacientas neserga virusiniu hepatitu.

Inkstų pakenkimas

Kineret šalinamas glomerulų filtracijos ir tolesnio metabolizmo kanalėliuose būdu. Todėl silpnėjant inkstų funkcijai, Kineret klirensas plazmoje mažėja.

Lengvą inkstų funkcijos sutrikimą (KL_{kr} 60-89 ml/min) turintiems pacientams dozės keisti nereikia. Kineret reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (KL_{kr} 30-59 ml/min). Reikia apsvarstyti, ar sunkų inkstų pažeidimą ($KL_{kr} < 30$ ml/min) turintiems arba paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, įskaitant dializuojamus pacientus, nereikėtų skirtos Kineret dozės vartoti kas antrą parą.

Neutropenija

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose Kineret paprastai buvo siejamas su neutropenija ($ANS < 1,5 \times 10^9/l$), pasireiškusia RA sergantiems pacientams, ir buvo nustatyta pavienių neutropenijos atvejų pacientams, sergantiems COVID-19 liga, CAPS ir Stilio liga. Daugiau informacijos apie neutropeniją žr. 4.3 ir 4.8 skyriuose.

Pacientams, kuriems yra neutropenija ($ANS < 1,5 \times 10^9/l$) gydymo Kineret pradėti negalima. Prieš pradėdant gydymą Kineret patartina įvertinti neutrofilų skaičių. Vartojant Kineret patartina tai daryti pirmuosius 6 gydymo mėnesius kas mėnesį, o paskui – kiekvieną metų ketvirtį. Pacientams, kuriems išsivystė neutropenija ($ANS < 1,5 \times 10^9/l$) reikia atidžiai stebėti absoliutųjį neutrofilų skaičių (ANS) ir gydymą Kineret nutraukti. Gydymo Kineret saugumas ir veiksmingumas neutropenija sergantiems pacientams neįvertintas.

Plaučių reiškiniai

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie intersticinę plaučių ligą, plaučių alveolinę proteinozę ir plaučių hipertenziją, daugiausiai IL-6 ir IL-1 inhibitoriais, įskaitant Kineret, gydomiems pacientams vaikams, sergantiems Stilio liga. Atrodo, kad yra pernelyg daug pacientų, kuriems yra 21 chromosomos trisomija. Bendrovės užsakytų klinikinių Stilio ligos tyrimų metu tokių atvejų nenustatyta. Neintervenciniame ilgalaikiame saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 306 Stilio liga sergantys vaikai, vienam pacientui pasireiškė sunkus plaučių reiškiny (nespecifinė intersticinė plaučių liga). Tyrimo metu nė vienam pacientui nenustatyta plaučių alveolinė proteinozė arba plautinė hipertenzija. Priežastinio ryšio tarp Kineret ir plaučių reiškinių nenustatyta.

Reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas)

Gauta retų pranešimų apie Kineret gydomiems pacientams, daugiausia pacientams, kuriems diagnozuotas sisteminis jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas (SJIA), pasireiškiančią reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Pacientus, kuriems pasireiškia DRESS sindromas, gali reikėti hospitalizuoti, nes šis sveikatos sutrikimas gali būti mirtinas. Pasireiškus DRESS sindromo požymiams ir simptomams ir nenustačius kitos priežasties, būtina nutraukti gydymą Kineret ir įvertinti kitokio gydymo galimybę.

Imunosupresija

Gydymo Kineret poveikis esamiems piktybiniais dariniams neištirtas, todėl pacientams, sergantiems piktybinėmis ligomis, Kineret vartoti nerekomenduojama.

Piktybiniai dariniai

Gali būti, kad RA sergantiems pacientams kyla didesnė (vidutiniškai 2-3 kartus) rizika susirgti limfoma. Klinikiniuose tyrimuose Kineret gydytiems pacientams limfomos dažnis buvo didesnis negu laukiamas dažnis bendrojoje populiacijoje ir toks pat, kaip bendrojoje RA sergančių pacientų populiacijoje.

Klinikiniuose tyrimuose registruoti piktybinių darinių atsiradimo dažnis buvo maždaug vienodas Kineret bei placebo gydytiems pacientams ir nesiskyrė nuo dažnio bendrojoje populiacijoje. Be to, bendrasis piktybinių darinių dažnis pacientams nepadidėjo per 3 Kineret vartojimo metus.

Skiepijimas

Placebu kontroliuojamame klinikiniame tyrime pacientams (n = 126) kartu su Kineret skyrus stabilgės ir difterijos toksoidų vakciną, antikūnų prieš stabilgę susidarymo skirtumų Kineret ir placebo grupėse nenustatyta. Duomenų apie Kineret vartojančių pacientų skiepijimo kitais išaktyvintais antigenais arba COVID-19 vakcinomis poveikį nėra.

Duomenų apie Kineret vartojančių pacientų skiepijimo gyvosiomis vakcinomis poveikį arba antrinės infekcijos iš gyvosios vakcinos perdavimą nėra, todėl vartojant Kineret skiepyti gyvosiomis vakcinomis negalima.

Senyvų pacientų populiacija (≥ 65 metų)

Klinikiniuose tyrimuose buvo tiriama viso 752 RA sergantys pacientai, kurių amžius ≥ 65 metai, įskaitant 163 pacientus, kurių amžius ≥ 75 metai, ir 173 COVID-19 liga sergantys pacientai, kurių amžius ≥ 65 metai. Vaisto saugumo arba veiksmingumo skirtumų šiems pacientams, palyginti su jaunesniais, nenustatyta. Senyvų CAPS, ŠVK ir Stilio liga sergančių pacientų gydymo patirtis ribota. Kadangi senyvų žmonių populiacijoje infekcijos atvejai apskritai yra dažnesni, senyvus pacientus reikia gydyti atsargiai.

Kombinuotasis gydymas Kineret ir TNF-α antagonistais

RA sergantiems pacientams Kineret skiriant kartu su etanerceptu nustatyta padidėjusi sunkių infekcijų ir neutropenijos rizika, palyginti su gydymu vien etanerceptu. Kombinuotojo gydymo šiuo vaistų deriniu klinikinė nauda didesnė nebuvo.

Nerekomenduojama Kineret skirti kartu su etanerceptu arba kitais TNF-α antagonistais (žr. 4.5 skyrių).

COVID-19 liga sergantys pacientai

Kineret gydymo poveikis COVID-19 liga sergantiems pacientams, kurių suPAR < 6 ng/ml, nenustatytas.

Gydymo Kineret negalima taikyti pacientams, kuriems reikalinga neinvazinė arba invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija arba ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (EKMO), nes veiksmingumas šioms pacientų populiacijoms nenustatytas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 100 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Įprastiniuose tyrimuose nebuvo tiriama Kineret sąveika su kitais vaistiniais preparatais. Klinikiniuose tyrimuose Kineret sąveikos su kitais vaistiniais preparatais (įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, gliukokortikoidus ir ligos eigą modifikuojančius antireumatininius vaistus (angl. *DMARD*)) nenustatyta.

Kombinuotasis gydymas Kineret ir TNF- α antagonistais

Klinikiniuose tyrimuose su RA sergančiais pacientais, nuolat vartojančiais metotreksatą, nustatyta, kad pacientai, gydomi Kineret ir etanerceptu, dažniau sirgo sunkiomis infekcijomis (7 %) ir neutropenija nei pacientai, vartojantys tik etanerceptą, ir dažniau nei ankstesniuose tyrimuose, kur Kineret buvo vartojamas vienas. Kombinuotojo gydymo Kineret ir etanerceptu klinikinė nauda didesnė nebuvo.

Nerekomenduojama Kineret vartoti kartu su etanerceptu arba bet kuriuo kitu TNF- α antagonistu (žr. 4.4 skyrių).

Citochromo P450 substratai

Lėtinio uždegimo metu padidėjus citokinų (pvz., IL-1), CYP450 fermentų gamyba slopinama, todėl tikėtina, kad vartojant IL-1 receptorių antagonistą (kaip antai anakinrą) CYP450 fermentų gamyba gydymo metu gali normalizuotis. Tai būtų kliniškai svarbu skiriant siauro terapinio indekso CYP450 substratų (pvz., varfarino ir fenitoino). Tokius vaistinius preparatus vartojantiems pacientams pradant arba baigiant gydymą Kineret gali būti naudinga atlikti tokių preparatų poveikio arba koncentracijos terapinį stebėjimą ir gali reikėti individualiai pritaikyti vaistinio preparato dozę.

Informacijos apie skiepijimus žr. 4.4 skyriuje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie anakinros vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių, dėl atsargumo anakinra geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar anakinra/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Kineret metu žindymą reikia nutraukti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose su RA sergančiais pacientais nepageidaujama reakcija į Kineret, apie kurią pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje, kurios daugumai pacientų buvo silpnos arba vidutinio stiprumo. Dažniausia priežastis, dėl kurios Kineret gydyti RA sergantys pacientai pasitraukdavo iš tyrimo, buvo reakcija injekcijos vietoje. Rekomenduojamos Kineret dozės (100 mg per parą) sukeltų sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis RA tyrimuose buvo panašus į stebėtą placebo grupėje (7,1 %, palyginti su 6,5 % placebo grupėje). Sunkių infekcijų dažnis Kineret gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo pacientais, buvo didesnis (1,8 %, palyginti su

0,7 %). Kineret gydytiems pacientams dažniau nei vartojusiems placebo sumažėdavo neutrofilų skaičius.

Nepageidaujamų reakcijų COVID-19 liga sergantiems pacientams duomenys pagrįsti atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo su 405 Kineret gydytais pacientais, sergančiais COVID-19 sukelta pneumonija (tyrimo (SAVE-MORE), rezultatai. Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis anakinra gydymo grupėje buvo palyginamas su stebėtu placebo grupėje. Neutropenija, padidėję kepenų funkcijos tyrimo rodikliai, išbėrimas ir reakcijos injekcijos vietoje dažniau nustatytos Kineret vartojusiems pacientams, palyginti su placebo. Bendrosios COVID-19 liga sergančių pacientų, gydomų Kineret, saugumo savybės yra panašios į nustatytą Kineret gydomiems pacientams, sergantiems RA.

Nepageidaujamų reakcijų CAPS sergantiems pacientams duomenys pagrįsti atvirojo tyrimo su 43 pacientais, sergančiais NOMID / CINCA ir gydytais Kineret ne ilgiau nei 5 metus, rezultatai; bendoji ekspozicija Kineret siekė 159,8 paciento metų. Per 5 metų tyrimą 14 pacientų (32,6 %) pranešė apie 24 sunkius nepageidaujamus reiškinius. Nuspręsta, kad vienuolika sunkių nepageidaujamų reiškinių 4 (9,3 %) pacientams susiję su Kineret. Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo Kineret dėl nepageidaujamų reakcijų.

Nepageidaujamų reiškinių Stilio liga sergantiems pacientams duomenys pagrįsti iš dalies atviru, iš dalies koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 15 SJIA sergančių pacientų, kurių gydymas truko iki 1,5 metų, ir atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 12 Stilio liga sergančių suaugusiųjų ir pacientų vaikų, kurių gydymas (6 vartojo Kineret ir 6 placebo) truko 12 savaičių ir kurie stebėti dar 4 savaites. Šie duomenys taip pat buvo patvirtinti neintervenciniu ilgalaikiu saugumo tyrimu, kuriame dalyvavo 306 Stilio liga sergantys pacientai vaikai, poregistracinio laikotarpio pranešimais apie nepageidaujamus reiškinius bei paskelbtais tyrimais.

Nepageidaujamų reiškinių ŠVK sergantiems pacientams duomenys pagrįsti poregistracinio laikotarpio pranešimais apie nepageidaujamus reiškinius bei paskelbtais tyrimais.

Nei šių tyrimų duomenys, nei pranešimai apie nepageidaujamą reakciją, gauti vaistiniam preparatui patekus į rinką, nerodo, kad bendrasis saugumo profilis CAPS, ŠVK arba Stilio liga sergantiems pacientams galėtų skirtis nuo nustatyto RA sergantiems pacientams, išskyrus poregistraciniu laikotarpiu nustatytą didesnę kepenų sutrikimų dažnį Stilio liga sergantiems pacientams. Toliau pateiktoje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos taikomos Kineret vartojantiems RA, CAPS, ŠVK ir Stilio liga sergantiems pacientams. RA, CAPS ir Stilio ligos ilgalaikio gydymo metu saugumo profilis laikui bėgant išlieka nepakitęs.

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos šiomis sutartinėmis sąvokomis: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Sunkios infekcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Neutropenija Trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas, angioneurozinę edemą, dilgėlinę ir niežėjimą
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni ($\geq 1/10$)	Galvos skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas
	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)	Neinfekcinis hepatitas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni ($\geq 1/10$)	Reakcijos injekcijos vietoje
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Bėrimas
Tyrimai	Labai dažni ($\geq 1/10$)	Padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje

Sunkios infekcijos

RA tyrimuose 1,8 % pacientų, kurie vartojo rekomenduojamą Kineret dozę (100 mg/per parą), ir 0,7 % pacientų, kurie vartojo placebo, susirgo pavojingomis infekcijomis. Per ne ilgiau nei 3 stebėjimo metus sunkių infekcijų dažnis visą laiką išliko stabilus. Dažniausiai registruotos bakterinės kilmės infekcijos, pvz., celiulitas, pneumonija ir kaulų bei sąnarių infekcijos. Išgydžius infekciją dauguma pacientų toliau vartojo tiriamąjį vaistą.

Atliekant COVID-19 klinikinį tyrimą, sunkių antrinių infekcijų nustatyta dažnai, tačiau jos rečiau pasireiškė Kineret gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo.

Tyrimė, kuriame dalyvavo 43 CAPS sergantys pacientai, stebėti ne ilgiau nei 5 metus, sunkių infekcijų dažnis buvo 0,1/per metus; dažniausiai buvo sergama pneumonija ir gastroenteritu. Vienam pacientui Kineret vartojimas buvo laikinai sustabdytas, kiti pacientai infekcijų metu Kineret vartojo toliau.

Tyrimė, kuriame dalyvavo 15 SJIA sergančių pacientų, stebėtų iki 1,5 metų, vienam pacientui išsivystė sunkus hepatitas dėl citomegalovirusinės infekcijos. Tyrimė, kuriame dalyvavo 11 pacientų, sergančių Stilio liga (SJIA ir AOSD), kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti Kineret (6 pacientams) arba placebo (5 pacientams) ir kurie toliau stebėti 16 savaičių, apie sunkias infekcijas nepranešta. Neintervenciniame ilgalaikiame saugumo tyrimė, kuriame dalyvavo 306 Stilio liga sergantys vaikai, stebėti iki daugiau nei 9 metų (vidutinė gydymo Kineret kurso trukmė buvo 17,0 (standartinis nuokrypis – 21,1) mėnesių, trukmės mediana buvo 8,9 mėnesių), sunkios infekcijos nustatytos 13 pacientų. Poregistracinio laikotarpio pranešimai apie nepageidaujamus reiškinius ir paskelbti tyrimai nerodo, kad infekcijų, kuriomis suserga ŠVK sergantys pacientai, tipai ir sunkumas skirtingi nuo tų, kuriomis suserga RA, CAPS arba Stilio liga sergantys pacientai.

Klinikiniuose tyrimuose ir poregistracinio vartojimo laikotarpiu stebėtos oportunistinės (sukeltos grybelių, mikobakterijų, bakterijų ir virusų) infekcijos buvo retos. Registruotos visų organų sistemų infekcijos, pasireiškusios pacientams, vartojusiems tik Kineret arba Kineret kartu su kitais imuninę sistemą slopinančiais vaistais.

Neutropenija

Placebu kontroliuojamuose RA tyrimuose gydant Kineret nustatyta, kad gydymas šiek tiek sumažino bendrosios leukocitų formulės vidutines vertes ir absoliutųjį neutrofilų skaičių (ANS). Neutropenija (ANS $< 1,5 \times 10^9/l$) pasireiškė 2,4 % Kineret vartojusių pacientų, palyginti su 0,4 % placebo vartojusių pacientų. Nė vienam šių pacientų nenustatyta su neutropenija susijusių sunkių infekcijų.

Atliekant COVID-19 klinikinį tyrimą, neutropenija nustatyta 3,0 % Kineret gydomų pacientų ir 0,5 % placebo gydomų pacientų. Visi nepageidaujami neutropenijos reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo.

Tyrimė, kuriame dalyvavo 43 CAPS pacientai, stebėti iki 5 metų, neutropenija pasireiškė 2 pacientams. Abiem atvejais neutropenija su laiku išnyko toliau vartojant Kineret.

Tyrimė, kuriame dalyvavo 15 SJIA sergančių pacientų, stebėtų iki 1,5 metų, pranešta apie vieną praeinančios neutropenijos nepageidaujamą reiškinį. Tyrimė, kuriame dalyvavo 11 pacientų, sergančių Stilio liga (SJIA ir AOSD), kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti Kineret (6 pacientams) arba placebo (5 pacientams) ir kurie toliau stebėti 16 savaičių, apie neutropeniją nepranešta. Neintervenciniame ilgalaikiame saugumo tyrimė, kuriame dalyvavo 306 Stilio liga sergantys vaikai, stebėti iki daugiau nei 9 metų (vidutinė gydymo Kineret kurso trukmė buvo 17,0 (standartinis nuokrypis – 21,1) mėnesių, trukmės mediana buvo 8,9 mėnesių), pranešta apie 5 neutropenijos atvejus, įskaitant 1 febrilios neutropenijos atvejį.

Trombocitopenija

Atliekant klinikinius tyrimus su RA sergančiais pacientais pranešta, kad trombocitopenija pasireiškė 1,9 % veikliąją medžiagą vartojusių pacientų, palyginti su 0,3 % placebo grupėje. Trombocitopenija buvo lengva, t. y., kraujo plokštelių skaičius buvo $>75 \times 10^9/l$. Lengva trombocitopenija nustatyta ir CAPS pacientams.

Vartojant Kineret poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie trombocitopeniją, įskaitant pranešimus apie pavienius sunkios trombocitopenijos atvejus (t. y., kai kraujo plokštelių skaičius $< 10 \times 10^9/l$).

Alerginės reakcijos

Apie alergines reakcijas, įskaitant anafilaksines, angioneurozinę edemą, dirgėlinę, bėrimą ir niežėjimą, pranešta nedažnai. Dauguma šių reakcijų pasireiškė makulopapuliniu arba dilgėlinės išbėrimu.

Tyrimė, kuriame dalyvavo 43 CAPS sergantys pacientai, stebėti ne ilgiau nei 5 metus, nepasireiškė nė viena sunki reakcija ir nė vienu atveju nereikėjo nutraukti Kineret vartojimo.

Tyrimė, kuriame dalyvavo 15 SJIA sergančių pacientų, stebėtų ne ilgiau nei 1,5 metus, nepasireiškė nei viena sunki alerginė reakcija ir nei dėl vieno nepageidaujamo reiškinio nereikėjo nutraukti Kineret vartojimo. Tyrimė, kuriame dalyvavo 11 pacientų, sergančių Stilio liga (SJIA ir AOSD), kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti Kineret (6 pacientams) arba placebo (5 pacientams) ir kurie toliau stebėti 16 savaičių, apie alergines reakcijas nepranešta.

Tyrimė, kuriame dalyvavo 12 ŠVK sergančių pacientų, kurie 4 mėnesius buvo gydomi paskelbto atsitiktinių imčių, kontroliuojamo Kineret tyrimo metu, nepasireiškė nei viena sunki alerginė reakcija ir nei dėl vieno nepageidaujamo reiškinio nereikėjo nutraukti Kineret vartojimo.

Atliekant COVID-19 klinikinį tyrimą, nė viena alerginė reakcija nebuvo laikoma susijusia su Kineret.

Imunogeniškumas

Klinikiniuose RA tyrimuose beveik 3 % suaugusių pacientų bent vieną kartą gauti teigiami neutralizuojančiųjų antikūnų prieš anakinrą serume tyrimų rezultatai. Paprastai antikūnų atsiradavo laikinai ir jų atsiradimas nebuvo susijęs su nepageidaujamomis klinikinėmis reakcijomis arba sumažėjusiu veiksmingumu. Be to, klinikiniame tyrimė 6 % iš 86 vaikų, sergančių JIS, ir nei vienam iš 15 SJIA pogrupio pacientų bent vieną kartą gauti teigiami neutralizuojančiųjų antikūnų prieš anakinrą serume rezultatai. Klinikiniame tyrimė, kuriame dalyvavo 6 pacientai, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti anakinrą 12 savaičių Stilio ligai (SJIA ir AOSD) gydyti, visiems pacientams pasireiškė ADA, bet nė vienam pacientui negauti teigiami neutralizuojančiųjų antikūnų prieš anakinrą serume tyrimų rezultatai.

Tyrimė 03-AR-0298 daugumai CAPS sergančių pacientų atsirado antikūnų prieš anakinrą. Tai nebuvo susiję su kliniškai reikšmingu poveikiu farmakokinetikai, veiksmingumui arba saugumui.

Kepenų sutrikimai

Klinikiniuose tyrimuose nustatytas praeinantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. Šis padidėjimas nesusietas su kepenų ląstelių pažeidimo požymiais ir simptomais, išskyrus vieną SJIA sergantį pacientą, kuriam išsivystė sunkus hepatitas dėl citomegalovirusinės infekcijos.

Pateikus preparatą į rinką pranešta apie pavienius neinfekcinio hepatito atvejus. Pagal pranešimus kepenų sutrikimai preparatą pateikus į rinką dažniausiai pasireiškė nuo Stilio ligos gydomiems ir polinkį turintiems pacientams, pvz., kuriems buvę transaminazės aktyvumo padidėjimų prieš pradėdant gydymą Kineret.

Reakcijos injekcijos vietoje

Reakcijos injekcijos vietoje paprastai pasireiškia per pirmąsias 2 gydymo savaites ir per 4-6 savaites pranyksta. Pacientams, kuriems per pirmąjį gydymo mėnesį nepasireiškė reakcijų injekcijos vietoje, vėliau jų pasireiškėdavo nedažnai.

Dažniausi su gydymu Kineret susiję nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos buvo nuolat pranešama, RA sergantiems pacientams buvo reakcijos injekcijos vietoje. Dauguma (95 %) reakcijų injekcijos vietoje buvo silpnos arba vidutinio stiprumo. Dažniausiai minima buvo 1 ar kelios iš toliau išvardytų: eritema, ekchimozė, uždegimas ir skausmas. Skiriant 100 mg dozę per parą reakcijų injekcijos vietoje pasireiškė 71 % RA pacientų, palyginti su 28 % placebo vartojusių pacientų.

Tyrimė, kuriame dalyvavo 43 CAPS sergantys pacientai, stebėti ne ilgiau nei 5 metus, nė vienas pacientas visiškai arba laikinai nenutraukė Kineret vartojimo dėl reakcijų injekcijos vietoje.

Dažniausios su gydymu Kineret susijusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo nuolat pranešama tyrimė, kuriame dalyvavo 15 SJIA sergančių pacientų, stebėtų iki 1,5 metų, buvo reakcijos injekcijos vietoje. Vieno iš 15 pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl reakcijų injekcijos vietoje. Placebu kontroliuojamame tyrimė 11 pacientų, sergančių Stilio liga (SJIA ir AOSD), kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti Kineret (6 pacientams) arba placebo (5 pacientams) 12 savaičių, reakcijų injekcijos vietoje pasitaikė abiejose gydymo grupėse; visos šios reakcijos buvo lengvos. Nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo dėl reakcijų injekcijos vietoje. Neintervenciniame ilgalaikiame saugumo tyrimė, kuriame dalyvavo 306 Stilio liga sergantys vaikai, stebėti iki daugiau nei 9 metų (vidutinė gydymo Kineret kurso trukmė buvo 17,0 (standartinis nuokrypis – 21,1) mėnesių, trukmės mediana buvo 8,9 mėnesių), vidutinio sunkumo arba sunkių reakcijų injekcijos vietoje dažnis nustatytas 1,6 atvejų 100-ui paciento metų.

ŠVK sergantiems pacientams reakcijų injekcijos vietoje tipai ir dažnis yra panašūs kaip sergantiems RA ir SJIA. Vaistinio preparato vartojimas dėl reakcijų injekcijos vietoje buvo nutrauktas ir ŠVK sergantiems pacientams.

COVID-19 liga sergantiems pacientams, gydomiems Kineret, reakcijų injekcijos vietoje nustatymo dažnis buvo žemas.

Padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje

Klinikiniuose RA tyrimuose, kuriuose 775 pacientai buvo gydomi kasdienėmis 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg arba 2 mg/kg Kineret dozėmis, nustatytas bendrojo cholesterolio kiekio padidėjimas 2,4 % - 5,3 % praėjus 2 savaitėms po gydymo Kineret pradžios; dozės santykio su atsaku nenustatyta. Panaši tendencija pastebėta Kineret vartojant 24 savaites. Vartojusiems placebo (n = 213) bendrasis cholesterolio kiekis sumažėjo maždaug 2,2 % 2-ąją savaitę ir 2,3 % 24-ąją savaitę. Apie MTL arba DTL cholesterolį duomenų nėra.

Vaikų populiacija

Kineret buvo tiriamas 36 CAPS sergantiems pacientams, 21 SJIA sergančiam pacientui ir 71 kitų formų JIS sergančiam pacientui, kurių amžius buvo nuo 8 mėnesių iki < 18 metų. Tyrimas truko ne ilgiau nei 5 metus. Visose vaikų amžiaus grupėse saugumo profilis buvo panašus, išskyrus < 2 metų pacientus, kuriems dažniau išsivystė infekcijos ir joms būdingi simptomai. Be to, 306 pacientai vaikai, sergantys Stilio liga, stebėti iki daugiau nei 9 metų neintervenciniame ilgalaikiame saugumo tyrime. Pacientams vaikams nustatytas saugumo profilis panašus į stebėtą suaugusiųjų populiacijoje, o naujų kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniuose tyrimuose nepastebėta toksiškumo, dėl kurio reikėtų riboti dozę. Sepsio tyrimuose 1 015 pacientų per 72 valandų gydymo laikotarpį į veną buvo leidžiamos iki 2 mg/kg/val. Kineret dozės (apie 35 kartus didesnės už rekomenduojamąją dozę gydant RA). Nepageidaujamų reiškinių profilis šiuose tyrimuose iš esmės nesiskyrė nuo nustatyto reumatoidinio artrito tyrimuose.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC03

Veikimo mechanizmas

Anakinra neutralizuoja interleukino-1 α (IL-1 α) ir interleukino-1 β (IL-1 β) biologinį aktyvumą konkurenciškai slopindama jų rišimąsi su interleukino-1 I tipo receptoriais (IL-1RI). Interleukinas-1 (IL-1) – tai pagrindinis uždegimą sukkeliantis citokinas, perduodantis daugumą ląstelių atsakų, įskaitant sinovijos uždegimui svarbius atsakus.

Farmakodinaminis poveikis

IL-1 randama reumatoidiniu artritu sergančių pacientų plazmoje ir sinovijos skystyje. Taip pat nustatyta sąsaja tarp IL-1 koncentracijos plazmoje ir ligos aktyvumo. Anakinra *in vitro* slopina IL-1 sukeltus atsakus, įskaitant azoto oksido, prostaglandino E₂ ir (arba) kolagenazės gamybą indukciją sinovijos ląstelėse, fibroblastuose ir chondrocituose.

COVID-19 liga sergantiems pacientams progresavimas nuo apatinių kvėpavimo takų infekcijos (AKTI) iki sunkaus kvėpavimo nepakankamumo (SKN) priklauso nuo ankstyvo IL-1 α atpalaidavimo iš virusų užkrėstų plaučių epitelinių ląstelių, kurios tuo pačiu stimuliuoja tolesnę citokinų gamybą, įskaitant IL-1 β iš alveolių makrofagų.

Daugumai CAPS sergančių pacientų nustatyta spontaninių mutacijų CIAS1 / NLRP3 gene. CIAS1 / NLRP3 koduoja inflamamosos komponentą kriopiriną. Suaktyvinta inflamamosa skatina proteolizinį IL-1 β brendimą ir išskyrimą. Tai susiję su labai įvairiu poveikiu, įskaitant sisteminį uždegimą. Negydomiems CAPS sergantiems pacientams būdingas CRP, SAA ir IL-6 koncentracijos serume padidėjimas, palyginti su normaliomis vertėmis. Nustatyta, kad skiriant Kineret sumažėja ūminės fazės reaktantų ir IL-6 raiškos lygis. Sumažėjusi ūminės fazės baltymų koncentracija pastebėta per pirmąsias gydymo savaites.

ŠVK sergantiems pacientams piriną koduojančio MEFV geno mutacija sukelia interleukino-1 β (IL-1 β) triktį ir per intensyvią gamybą ŠVK inflamasmoje. Negydomai ŠVK būdingas CRB ir SAA ir SAA koncentracijos padidėjimas. Nustatyta, kad skiriant Kineret sumažėja ūminės fazės reaktantų (pvz., CRB ir SAA).

Stilio ligai, greta įvairių laipsnių artrito, būdingi sisteminio uždegimo požymiai, pvz., stiprus karščiavimas, odos išbėrimas, hepatosplenomegalija, serozitas ir ūminės fazės reaktantų, sužadinamų IL-1 veikimo, suaktyvėjimas. Žinomas sisteminis IL-1 poveikis yra pagumburio sukelta karščiavimo reakcija ir hiperalgezijos skatinimas. IL-1 reikšmė Stilio ligos patogenezėi nustatyta *ex vivo* ir genų raiškos tyrimais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas RA sergantiems pacientams

Kombinuotojo gydymo anakinra ir metotreksatu saugumas ir veiksmingumas nustatytas 1 790 įvairaus sunkumo laipsnio RA sergančių pacientų, kurių amžius buvo \geq 18 metų.

Klinikinis atsakas į anakinrą dažniausiai pasireiškėdavo per 2 savaites nuo gydymo pradžios ir, toliau vartojant anakinrą, išlikdavo. Maksimalus klinikinis atsakas paprastai stebimas per 12 savaičių nuo gydymo pradžios.

Kombinuotasis gydymas anakinra ir metotreksatu statistiškai ir kliniškai reikšmingai sumažino RA požymių ir simptomų sunkumą pacientams, kurių atsakas į gydymą vien tik metotreksatu buvo nepakankamas (38 %, palyginti su 22 % reagavusių į gydymą remiantis ACR₂₀ kriterijais). Žymiai sumažėjo skausmas, jautrių sąnarių skaičius, pagerėjo fizinis funkcionalumas (pagal sveikatos įvertinimo apklausos rezultatą), ūminės fazės reaktantų rodikliai ir bendroji būklė pagal paciento bei gydytojo vertinimą.

Viename klinikiniam anakinros tyrime buvo atliekami rentgenografiniai tyrimai. Jie neatskleidė ardomojo poveikio sąnario kremzlei.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas COVID-19 liga sergantiems pacientams

Atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, gydymo Kineret saugumas ir veiksmingumas vertintas COVID-19 sukeltu plaučių uždegimu sergantiems \geq 18 metų pacientams, kuriems kyla sunkaus kvėpavimo nepakankamumo išsivystymo rizika. Į tyrimą SAVE-MORE įtraukta pacientų populiacija buvo hospitalizuota, patvirtinus COVID-19 sukeltą plaučių uždegimą (apatinių kvėpavimo takų infekcija (AKTI), radiologiškai patvirtinta remiantis krūtinės rentgenograma arba KT), ir buvo laikoma, kad jai yra SKN išsivystymo rizika, nustatyta pagal padidėjusią suPAR koncentraciją (\geq 6 ng/ml). SuPAR koncentracija \geq 6 ng/ml pacientams matuota naudojant „suPARnostic Quick Triage“ rinkinį. Šių pacientų liga dar neprogresavo į SKN (t. y., neįtraukimo į tyrimą kriterijai buvo pO₂/FiO₂ santykis mažesnis nei 150 mmHg arba dirbtinės plaučių ventiliacijos (DPV) poreikis, NIV arba EKMO). Daugumai pacientų buvo skiriama mažo arba didelio srauto deguonies terapija atrankinės patikros metu (81,6 %). Į tyrimą buvo įtraukti 606 pacientai, veiksmingumo analizė buvo atlikta atrinktos gydyti (angl. *intention-to-treat, ITT*) populiacijos, kurią sudarė 594 pacientai, iš kurių 189 pacientams atsitiktinių imčių būdu paskirtas placebo ir įprastinis gydymas, o 405 pacientams atsitiktinių imčių būdu paskirta vartoti anakinrą ir įprastinis gydymas. Gydymo pradžioje daugumai pacientų (91,4 %) buvo sunkus COVID-19 sukeltas plaučių uždegimas, 8,6 % pacientų buvo vidutinio sunkumo COVID-19 sukeltas plaučių uždegimas. 85,9 % pacientų vartojo deksametazoną. Vidutinė (SN) gydymo Kineret trukmė buvo 8,4 (2,1) dienos. Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis buvo dviejų gydymo grupių palyginimas pagal 11 balų PSO klinikinio progresavimo rangų skalę (KPS) iki 28 dienos. 11 balų PSO KPS ligos sunkumas vertinamas nuo 0 (neužsikrėtęs); 1-3 (lengva liga), 4-5 (hospitalizuotas – vidutinio sunkumo liga), 6-9 (hospitalizuotas – sunki liga su didėjančiais neinvazinės plaučių ventiliacijos (NIV), DPV ir EKMO laipsniais) iki 10 (mirtis). 8,6 % pacientų, atsitiktinių imčių būdu įtrauktiems į tyrimą SAVE-MORE, PSO-KPS pradinio įvertinimo metu buvo 4; 84,7 % PSO-KPS pradinio įvertinimo metu buvo 5 ir 6,7 % PSO-KPS pradinio įvertinimo metu buvo 6.

Pacientams, gydytiems Kineret iki 10 dienų, iki 28 dienos nustatytas reikšmingas klinikinės būklės pagerėjimas pagal PSO-KPS, palyginti su placebo (OR: 0,36 [95 % PI 0,26-0,50] P < 0,001). Pacientų klinikinės būklės pagerėjimas nustatytas iki 14 dienos. Gydomo Kineret naudą patvirtino padidėjęs visiškai pasveikusių pacientų skaičius ir sumažėjęs pacientų, kurių būklė progresavo iki sunkaus kvėpavimo nepakankamumo arba mirties, skaičius, palyginti su placebo. COVID-19 ligą gydant Kineret, naujų saugumo pavojų arba abejonių dėl saugumo nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas CAPS sergantiems pacientams

Kineret saugumas ir veiksmingumas nustatytas įvairaus sunkumo laipsnio CAPS sergantiems pacientams. Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 43 suaugusieji ir vaikai (36 pacientai nuo 8 mėnesių iki < 18 metų), sergantys sunkiu CAPS (NOMID / CINCA ir MWS), visų pacientų klinikinis atsakas į anakinrą pastebėtas per 10 dienų po gydymo pradžios ir, toliau vartojant Kineret, jis išliko iki 5 metų.

Nuo gydymo Kineret žymiai sumažėjo CAPS apraiškų, įskaitant dažnai pasireiškiančių simptomų, kaip antai karščiavimas, bėrimas, sąnarių skausmas, galvos skausmas, nuovargis ir akių paraudimas, sumažėjimą. Nustatytas staigus ir išliekantis uždegimo biologinių žymenų, serumo amiloido A (SAA), C reaktyviojo baltymo (CRB) ir eritrocitų nusėdimo greičio (ENG) sumažėjimas ir hematologinių uždegimo pokyčių normalizavimasis. Sunkių CAPS formų atvejais ilgalaikis gydymas sumažina sisteminės uždegimo apraiškas organuose: akyje, vidinėje ausyje ir CNS. Vartojant anakinrą daugiau neblogėjo klausa ir regos aštrumas.

Nepageidaujamų reiškinių (NR), kuriems suvaldyti reikėjo skubaus gydymo, analizė, atlikta atsižvelgiant į CIAS1 mutacijos buvimą, parodė, kad didelių skirtumų, lyginant bendruosius pranešimų apie NR rodiklius, CIAS1 (7,4) ir ne CIAS1 (9,2) grupėse nėra. Panašūs rodikliai gauti palyginus grupių rezultatus organų sistemų klasių lygyje, išskyrus akių sutrikimus (55 NR atvejai, rodiklis 0,5), kur CIAS1 grupėje nustatyti 35 akių hiperemijos (galinčios būti ir CAPS simptomu) atvejai, o ne CIAS1 grupėje nustatyti 4 NR atvejai (rodiklis 0,1).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas ŠVK sergantiems pacientams

Kineret saugumas ir veiksmingumas gydant kolchicinui atsparia ŠVK sergančius pacientus nustatytas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu paskelbtu tyrimu, kurio metu gydymas truko 4 mėnesius. Pirminės vertinamosios veiksmingumo baigtys buvo priepuolių skaičius per mėnesį ir pacientų, kuriems buvo vidutiniškai < 1 priepuolis per mėnesį, skaičius. Į tyrimą buvo įtraukti 25 kolchicinui atsparia ŠVK sergantys pacientai; 12 pacientų atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti Kineret ir 13 pacientų – vartoti placebo. Vidutinis priepuolių skaičius vienam pacientui per mėnesį buvo reikšmingai mažesnis vartojant Kineret (1,7) nei vartojant placebo (3,5). Pacientų, kuriems buvo < 1 priepuolis per mėnesį, skaičius buvo reikšmingai didesnis Kineret grupėje; šioje grupėje buvo 6 pacientai, palyginti su nė vienu placebo grupėje.

Papildomai paskelbti ŠVK sergančių pacientų, netoleruojančių kolchicino, arba kolchicinui atsparia ŠVK sergančių pacientų duomenys rodo aiškų Kineret klinikinį poveikį ir pagal priepuolių kliniskus simptomus, ir pagal sumažėjusią uždegiminių žymenų, pvz., CRB ir SAA, koncentraciją. Paskelbtuose tyrimuose anakinros saugumo duomenys ŠVK sergantiems pacientams paprastai buvo panašūs kaip ir esant kitoms indikacijoms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas Stilio liga sergantiems pacientams

Kineret veiksmingumas ir saugumas gydant Stilio ligą (SJIA ir AOSD) vertinti atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo 11 pacientų (nuo 1 iki 51 metų), gydytų 12 savaitių, iš kurių 6 pacientai gydyti Kineret. Kineret buvo veiksmingas gydant Stilio ligą, kaip parodė didesnis nei placebo veiksmingumas pagal pirminę vertinamąją baigtį ACR30 atsaką nesant karščiavimo po 2 savaitių (p vertė = 0,0022). Nustatytas Kineret veiksmingumas pagal ACR30, ACR50, ACR70 ir ACR90 atsaką po 2 savaitių išliko visą 12 savaitių gydymo laikotarpį. Tyrimo metu reikšmingų nenumatytų saugumo radinių nenustatyta, rezultatai atitiko žinomą Kineret saugumo profilį.

Saugumas ir veiksmingumas nustatytas paskelbtame atsitiktinių imčių, kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 24 SJIA sergantys pacientai, gydyti Kineret iki 1 metų. Po 1 mėnesio koduotos fazės 8 iš 12 Kineret gydytos grupės pacientų nustatytas modifikuotasis ACRpedi30 balų atsakas, palyginti su 1 iš 12 placebo grupėje. Tuo pačiu metu 7 iš 12 Kineret gydytos grupės pacientų atsakas įvertintas ACRpedi50 balų, o 5 iš 12 – ACRpedi70 balų, palyginti su nė vienu placebo grupėje. 16 pacientų baigė tolesnę atvirąją fazę, o 6 iš 7 pacientų, kuriems nustatytas atsakas, 12-ąjį mėnesį nutraukė gydymą gliukokortikoidais bei 5 iš jų nustatyta neaktyvios formos liga.

Paskelbtame perspektyviniame, nekontroliuojamame, stebėjimo kohortų tyrime, kuriame dalyvavo 20 pacientų, sergančių naujai pasireiškusi SJIA, Kineret skirtas pradinei terapijai po nereagavimo į gydymą NVNU, tačiau prieš pradėdant vartoti ligos eigą modifikuojančius vaistinius preparatus nuo reumato (LEMVNR), sisteminius gliukokortikosteroidus ar kitas biologines medžiagas. Gydant Kineret 18 iš 20 pacientų kūno temperatūra normalizavosi. Po 1 metų kontrolinio stebėjimo 18 iš 20 pacientų nustatytas ne mažesnis kaip adaptuotasis ACRpedi70 atsakas, o 17 iš 20 pacientų pasiekė adaptuotąjį ACRpedi90 atsaką ir jiems nustatyta neaktyvios formos liga.

Neintervencinis saugumo tyrimas, kuriame dalyvavo 306 Stilio liga sergantys vaikai, patvirtino ilgalaikio Kineret saugumo profilį be naujų saugumo radinių. Maždaug pusė (46,1 %) pacientų buvo nuolat gydyti Kineret bent 1 metus, 28,1 % – bent 2 metus. NR, įskaitant sunkias NR, pobūdis ir dažnis atitiko žinomą Kineret saugumo profilį. Apskritai NR dažnis buvo didžiausias per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ir reikšmingai mažesnis vėlesniais laikotarpiais. Gydymo Kineret metu mirčių atvejų nebuvo. Keliems pacientams reikėjo nutraukti gydymą dėl NR. Pagrindinė gydymo Kineret nutraukimo priežastis buvo neveiksmingumas, tačiau antroji dažniausia nutraukimo priežastis buvo ligos remisija. Ilgalaikį gydymą Kineret SJIA sergantys pacientai toleravo gerai, laikui bėgant bendrojo NR, įskaitant makrofagų aktyvacijos sindromą (MAS), dažnio padidėjimo nenustatyta.

Apie Kineret saugumą ir veiksmingumą, palyginti su LEMVNR, pranešta paskelbtame 24 savaitių daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atvirajame tyrime, kuriame dalyvavo 22 pacientai, sergantys nuo gliukokortikoidų priklausoma refraktorine suaugusiame amžiuje prasidėjusia Stilio liga (AOSD). 24-ąją savaitę remisija nustatyta 6 iš 12 Kineret vartojusių pacientų, palyginti su 2 iš 10 pacientų, vartojusių LEMVNR. Atvirosios tęstinės fazės metu buvo galima pakeisti arba papildyti gydymą palyginamuoju vaistiniu preparatu, jeigu pagerėjimo nenustatyta per 24 savaites. 17 pacientų baigė atvirąją tęstinę fazę (52-ąją savaitę), iš kurių 7 iš 14 Kineret gydytų pacientų ir 2 iš 3 LEMVNR gydytų pacientų tuo laiku nustatyta remisijos būklė.

Papildomai paskelbti Stilio ligos duomenys rodo, kad vartojant Kineret greitai išnyksta sisteminiai požymiai, pvz., karščiavimas, išbėrimas ir ūmiosios fazės reaktantų suaktyvėjimas. Pradėjus gydymą Kineret dauguma atvejų galima sumažinti gliukokortikoidų dozes.

Vaikų populiacija

Iš esmės Kineret veiksmingumo ir saugumo profilis CAPS arba Stilio liga sergantiems suaugusiems ir vaikams panašus.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Kineret tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis CAPS ir RA (JIA) indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Saugumas RA (JIA) sergantiems vaikams

Kineret buvo tiriamas viename atsitiktinių imčių koduotame daugiacentriame tyrime su 86 pacientais, sergančiais poliartritinio pobūdžio JIA (amžius 2-17 metų); pacientams po oda buvo leidžiamos 1 mg/kg per parą dozės iki maksimalios 100 mg dozės. 50 pacientų, kuriems per 12 savaitių įžanginę atvirąją fazę nustatytas atsakas, atsitiktinių imčių būdu paskirstyti į Kineret (25 pacientai) arba placebo (25 pacientai) grupes, kuriems vaistų kasdien buvo skiriama dar 16 savaitių. Vienas šių pacientų pogrupis ne ilgiau nei 1 metus tęsė atvirosios pobūdžio gydymą Kineret bendrovės tęstiniame tyrime. Nepageidaujamo poveikio profilis šiuose tyrimuose buvo panašus į nustatytą suaugusiems RA pacientams. Šių tyrimų duomenų nepakanka veiksmingumui nustatyti, todėl Kineret nerekomenduojama skirti JIA sergantiems vaikams.

Imunogeniškas

Žr. 4.8 skyrių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absoliutusias biologinis anakinros įsisavinimas po 70 mg boliuso, suleisto po oda sveikiems asmenims (n = 11), yra 95 %. Anakinros šalinimo iš plazmos po suleidimo po oda greitį riboja absorbcija. Maksimali anakinros koncentracija sergančiųjų RA plazmoje susidarė praėjus 3-7 valandoms po kliniškai tinkamų dozių (1-2 mg/kg) suleidimo po oda (n = 18). Koncentracija plazmoje sumažėjo be pastebimos pasiskirstymo fazės, o galutinė pusinės eliminacijos trukmė buvo nuo 4 iki 6 valandų. RA pacientams, kuriems ne ilgiau nei 24 savaites kasdien buvo leidžiamos anakinros dozės, netikėto vaisto kaupimosi nepastebėta. Išanalizavus dviejų farmakokinetikos tyrimų, kuriuose dalyvavo 35 RA sergantys pacientai, populiacijos duomenis, gauti šie vidutiniai (SN) įverčiai: klirensas (CL/F) – 105 (27) ml/min, o pasiskirstymo tūris (Vd/F) – 18,5 (11) l. Tiriant žmonės ir gyvūnus gauti duomenys parodė, kad pagrindinis anakinros šalinimo organas yra inkstai. Kuo didesnis kreatinino klirensas, tuo greičiau anakinra pasišalina iš RA pacientų organizmo.

Demografinių kintamųjų anakinros farmakokinetikai įtaka buvo tiriama analizuojant populiacijos farmakokinetikos duomenis, gautus tiriant 341 pacientą, kuriems ne ilgiau nei 24 savaites po oda kasdien buvo suleidžiamos 30, 75 ir 150 mg anakinros dozės. Apskaičiuotasis anakinros klirensas didėjo tiesiogiai proporcingai kreatinino klirensui ir kūno masei. Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad suleidus boliusą po odą vidutinis plazmos klirensas vyrams buvo apie 14 % didesnis nei moterims, o jaunesniems nei 65 metų asmenims apie 10 % didesnis nei ≥ 65 metų asmenims. Vis dėlto po koregavimo dėl kreatinino klirenso ir kūno masės, lytis ir amžius vidutiniam plazmos klirensui nebuvo svarbūs veiksniai. Atsižvelgiant į amžių arba lytį dozės keisti nereikia.

Iš esmės, vaisto farmakokinetika CAPS sergančių pacientų organizme panaši į RA pacientų. Pastebėta, kad CAPS pacientams dozė kinta tiesiškai su nežymia tendencija į didesnę nei proporcingas didėjimą. Jaunesniems nei 4 metų vaikams farmakokinetikos duomenų trūksta, tačiau turima klinikinės patirties su vaikais nuo 8 mėnesių amžiaus ir, pradėdant gydymą nuo rekomenduojamosios 1-2 mg/kg per parą dozės, saugumo problemų nenustatyta. Vyresnių CAPS pacientų farmakokinetikos duomenų trūksta. Įrodyta, kad vaistinis preparatas patenka į smegenų skystį.

Pagal dozę normalizuotos pusiausvyrinės anakinros koncentracijos mediana SJIA pacientams (nuo 3 iki 17 metų amžiaus) per 28 savaites buvo panaši į nustatytą RA pacientams.

Kepenų pakenkimas

Atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 12 pacientų su kepenų funkcijos sutrikimu (B klasė pagal *Child-Pugh* skalę). Tiriamiesiems į veną buvo suleista viena 1mg/kg dozė. Farmakokinetiniai parametrai iš esmės nuo sveikų savanorių parametru nesiskyrė, išskyrus maždaug 30 % mažesnį klirensą, palyginti su tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, duomenimis. Pacientų, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, populiacijoje pastebėtas atitinkamas kreatinino klirenso sumažėjimas. Atsižvelgiant į tai, kreatinino klirenso sumažėjimas greičiausiai aiškintinas sumažėjusia inkstų funkcija šioje populiacijoje. Šie duomenys patvirtina, kad pacientams, kuriems yra B klasės pagal *Child-Pugh* skalę kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Žr. 4.2 skyrių.

Inkstų pakenkimas

Vidutinis Kineret klirensas iš plazmos pacientams, kuriems yra lengvas inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min) sumažėjo 16 %, o kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min) – 50 %. Sunkaus inkstų nepakankamumo atvejais ir paskutinėje inkstų ligos stadijoje (kreatinino klirensas < 30 ml/min) vidutinis plazmos klirensas atitinkamai sumažėjo 70 % ir 75 %. Mažiau nei 2,5 % suvartotos Kineret dozės buvo pašalinta taikant hemodializę arba nuolatinę ambulatorinę peritoninę dializę. Šie duomenys patvirtina, kad pacientams, kuriems yra lengvas inkstų nepakankamumas (KL_{kr} 50-80 ml/minutę), dozės keisti nereikia. Žr. 4.2 skyrių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Žiurkėms skiriant iki 100 kartų didesnes nei žmonėms anakinros dozes (2 mg/kg per parą) poveikio vaisingumui, ankstyvajam vystymuisi, embriono ir vaisiaus vystymuisi arba perinataliniam ar postnataliniam vystymuisi nepastebėta. Triušiams skiriant 100 kartų didesnes nei žmonėms dozes nepastebėta poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi.

Atliekant standartinę seriją bandymų, skirtų nustatyti pavojų DNR, anakinra bakterijų ar žinduolių ląstelių genų mutacijų nesukėlė. Taip pat anakinra nepagausino chromosomų anomalijų arba mikrobranduolių pelių kaulų čiulpų ląstelėse. Ilgalaikiai tyrimai kancerogeniniam anakinros potencialui įvertinti nebuvo atlikti. Duomenys su pelėmis, kurių organizme padidėjusi IL-1ra raiška, ir pelėmis mutantėmis su išveiklintu IL-1ra genu, neatskleidė padidėjusios navikų formavimosi rizikos.

Įprastiniame toksikologinės ir toksikokinetinės sąveikos tyrime su žiurkėmis įrodymų, kad Kineret keičia toksikologinį ar farmakokinetinį metotreksato profilį, negauta.

Jaunoms žiurkėms, kurioms nuo 7 paros po atsivedimo iki paauglystės buvo duodamos daugiau kaip 100 kartų didesnės už žmonėms skiriamas dozes, neigiamo gydymo poveikio požymių nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenė citrinų rūgštis
Natrio chloridas
Dinatrio edetatas dihidratas
Polisorbatas 80
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ambulatoriniam gydymui Kineret galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 72 valandas. Išėmus iš šaldytuvo, Kineret reikia suvartoti per 72 valandas arba išmesti. Jeigu Kineret laikytas kambario temperatūroje, atgal į šaldytuvą jo dėti negalima.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,67 ml injekcinio tirpalo graduotame užpildytame švirkšte (I tipo stiklas) su stūmokliniu kamščiu (brombutilo guma) ir 29-ojo dydžio adata. Prie užpildyto švirkšto išorinio kieto plastikinio adatos gaubtelio yra pritvirtintas vidinis adatos dangtelis.

Pakuočių dydis – 1, 7 arba 28 (dauginė pakuotė, kurioje yra 4 pakuotės po 7 užpildytus švirkštus).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kineret yra sterilus tirpalas. Tik vienkartiniam vartojimui.

Nekratyti. Prieš leidžiant palaukti, kol užpildytas švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Prieš skiriant atidžiai apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Leisti galima tik skaidrius, bespalvius ar baltos spalvos tirpalus, kuriuose gali būti šiam vaistiniam preparatui būdingų permatomų ar baltų amorfinių dalelių.

Šių dalelių buvimas neturi įtakos preparato kokybei.

Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą reikia išmesti. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/203/005 – 1 vnt. pakuotėje
EU/1/02/203/006 – 7 vnt. pakuotėje
EU/1/02/203/007 – 28 vnt. pakuotėje

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2002 m. kovo 8 d.
Paskutinio perregistravimo data 2007 m. kovo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO
VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Švedija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdant vartoti Kineret pagal naują Stilio ligos indikaciją kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas privalo suderinti su kompetentinga nacionaline tarnyba mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir bet kuriuos kitus programos aspektus.

Svarbiausi šios programos tikslai yra pateikti informaciją apie vartojimo metodą ir pagerinti supratimą apie galimą sunkių infekcijų riziką.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienos valstybės narės, į kurios rinką pateikiamas Kineret, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai/ globėjai, kurie, kaip tikimasi, gali skirti ar vartoti Kineret, turėtų prieigą prie toliau nurodyto mokomojo paketo / šis paketas jiems būtų pateiktas:

- gydytojui skirta mokomoji medžiaga;
- informacinis paketas pacientams ir globėjams.

Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- sveikatos priežiūros specialistams skirtos gairės.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtose gairėse turi būti šie pagrindiniai duomenys:

- nuoroda dėl švirkšto ir tinkamo injekcijos metodo taikymo paaiškinimo pacientams ir (arba) globėjams svarbos;
- nuoroda, kad pacientams, kuriems pasireiškia infekcija, nerekomenduojama pradėti gydymo Kineret;
- nuoroda dėl mokomosios medžiagos įteikimo pacientams ir (arba) globėjams svarbos.

Informaciniame pakete pacientams ir globėjams turi būti:

- paciento informacinis lapelis;
- pacientui ir globėjui skirtos gairės;
- paciento priminimo kortelė.

Pacientui ir globėjui skirtose gairėse turi būti šie pagrindiniai duomenys:

- švirkšto naudojimo instrukcijos;
- tinkamo injekcijos procedūrų atlikimo ir naudotų švirkštų šalinimo instrukcijos;
- nuorodos, kaip elgtis kilus reakcijų injekcijos vietoje.

Paciento priminimo kortelėje turi būti šie pagrindiniai duomenys:

- paciento identifikavimo informacija;
- gydytojo kontaktiniai duomenys;
- paskirta Kineret dozė;
- sunkių infekcijų požymių aprašymas.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
anakinra

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 0,67 ml graduotame užpildytame švirkšte yra 100 mg anakinros.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenė citrinų rūgštis, natrio chloridas, dinatrio edetatas dihidratas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
1 GRADUOTAS užpildytas švirkštas
7 GRADUOTI užpildyti švirkštai
Dauginė pakuotė: 28 (4 x 7) GRADUOTI užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/203/005 – 1 vnt. pakuotėje
EU/1/02/203/006 – 7 vnt. pakuotėje
EU/1/02/203/007 – 28 vnt. pakuotėje

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

7 UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ DĖŽUTĖ – TARPINĖ PAKUOTĖ (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
anakinra

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 0,67 ml graduotame užpildytame švirkšte yra 100 mg anakinros.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenė citrinų rūgštis, natrio chloridas, dinatrio edetatas dihidratas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
7 GRADUOTI užpildyti švirkštai
Ši dėžutė su 7 užpildytais švirkštais yra 28 švirkštų dauginės pakuotės dalis.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/203/007

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcija
anakinra

s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,67 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte anakinra

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kineret ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kineret
3. Kaip vartoti Kineret
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kineret
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kineret ir kam jis vartojamas

Kineret sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros. Tai tam tikras citokinas (imuninę sistemą slopinanti medžiaga), naudojamas gydyti

- reumatoidinį artritą (RA);
- COVID-19 liga sergantiems pacientams, kurie serga plaučių uždegimu, kuriems reikia papildomai skirti deguonies ir kuriems kyla plaučių nepakankamumo rizika;
- periodinės karštligės sindromus:
 - su kriopirinu susijusius periodinius sindromus (angl. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS)
 - o naujagimiams prasidedančią daugiasisteminę uždegiminę ligą (angl. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*, NOMID) dar vadinamą lėtiniu kūdikių odos ir sąnarių sindromu (angl. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*, CINCA);
 - o *Muckle-Wells* sindromą (angl. MWS);
 - o šeiminį šalčio dilgėlinės sindromą (ŠŠDS);
 - šeimine Viduržemio jūros karštligę (ŠVK);
- Stilio ligą, įskaitant sisteminį jaunatvinį idiopatinį artritą (SJIA) ir suaugusiame amžiuje prasidėjusią Stilio ligą (angl. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD).

Citokinai – tai žmogaus organizmo baltymai, kurie koordinuoja informacijos tarp ląstelių perdavimą ir padeda valdyti ląstelių aktyvumą. Sergant RA, CAPS, ŠVK, Stilio liga ir COVID-19 sukeltu plaučių uždegimu, organizmas gamina pernelyg daug citokino, vadinamo interleukinu–1. Tai sukelia žalingą poveikį, dėl kurio kyla uždegimas ir pasireiškia ligos simptomai. Sveikame organizme gaminamas baltymas, blokuojantis žalingą interleukino–1 poveikį. Veiklioji Kineret medžiaga anakinra veikia tuo pačiu principu, kaip šis natūralus interleukiną–1 blokuojantis baltymas. Anakinra gaminama rekombinacinės DNR technologijos būdu naudojant mikroorganizmą *E. coli*.

Sergant RA, Kineret suaugusiųjų (18 metų ir vyresnių) ligos požymiams ir simptomams gydyti skiriamas kartu su kitu vaistu, vadinamu metotreksatu. Kineret skiriamas pacientams, kurių atsakas į metotreksatą nepakankamas reumatoidiniam artritui kontroliuoti.

Sergant COVID-19 liga, Kineret skiriamas su liga susijusiam vadinamajam hiperuždegimui (stipresniam nei įprasta uždegimui) gydyti suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems), kurie serga plaučių uždegimu, kuriems reikia papildomai skirti deguonies, kad padėtų kvėpuoti (mažo arba didelio srauto deguonies terapija) ir kuriems kyla plaučių nepakankamumo rizika.

Sergant CAPS, Kineret skiriamas suaugusiųjų ir vaikų (8 mėnesių ir vyresnių) ligos sukeliams uždegimo požymiams ir simptomams, kaip antai bėrimas, sąnarių skausmas, karščiavimas, galvos skausmas ir nuovargis, gydyti.

Sergant ŠVK, Kineret vartojamas ligos sukeliams uždegimo požymiams ir simptomams, pvz., pasikartojančiam karščiavimui, nuovargiui, pilvo skausmui, raumenų arba sąnarių skausmui ir išbėrimui, gydyti. Jei būtina, Kineret galima vartoti kartu su kolchicinu.

Sergant Stilio liga, Kineret vartojamas ligos sukeliams uždegimo požymiams ir simptomams, pvz., išbėrimui, sąnarių skausmui ir karščiavimui, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kineret

Kineret vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija anakinrai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems vaistams, gaminamiems taikant rekombinacinės DNR technologiją iš mikroorganizmo *E. coli*;
- jeigu atlikus kraujo tyrimą nustatyta neutropenija (mažas baltųjų kraujo kūnelių (leukocitų) skaičius).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją

- jei po Kineret injekcijos išberia visą kūną, sunku kvėpuoti, švokščiate, pagreitėja pulsas arba gausiai prakaituojate. Tai gali rodyti, kad esate alergiški Kineret;
- jeigu suleidus Kineret Jums kada nors pasireikštų neįprastas išbėrimas ir jis išplistų arba pradėtų luptis oda.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Kineret,

- jeigu dažnai sergate infekcinėmis ligomis ar Jus vargina astma. Kineret gali pasunkinti šiuos susirgimus;
- jeigu sergate vėžiu. Gydytojas turės nuspręsti, ar galima Jums skirti Kineret;
- jeigu Jums anksčiau buvo nustatytas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas;
- jeigu reikia skiepytis. Gydantis Kineret negalima skiepytis gyvosiomis vakcinomis.

Stilio liga

- Stilio liga sergantiems pacientams, daugiausiai vaikams, retais atvejais, taip pat ir gydant Kineret, gali išsivystyti plaučių liga. Ši rizika gali būti didesnė pacientams, kuriems yra Dauno sindromas (21 chromosomos trisomija). Plaučių ligos simptomai gali būti, pvz., dusulys lengvos mankštos metu, rytinis kosulys ir pasunkėjęs kvėpavimas. Pasireiškus plaučių ligos požymių, reikia kiek galima greičiau kreiptis į savo sveikatos priežiūros specialistą.
- Gauta retų pranešimų apie gydant Kineret, daugiausia pacientams, kuriems diagnozuotas sisteminis jaunatvinis idiopatinis artritas (SJIA), pasireiškiančią sunkią odos reakciją, vadinamąją *DRESS* sindromą (reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl., *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*)). Jeigu pastebėtumėte neįprastą išbėrimą ir jis išplistų (kartu gali pasireikšti aukšta kūno temperatūra ir padidėti limfmazgiai), nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

- RA: Kineret skyrimas reumatoidiniu artritu sergantiems vaikams ir paaugliams nebuvo iki galo ištirtas ir todėl jo negalima rekomenduoti.
- COVID-19 liga: Kineret skyrimas COVID-19 liga sergantiems vaikams ir paaugliams nebuvo iki galo ištirtas ir todėl jo negalima rekomenduoti.
- CAPS, ŠVK, Stilio liga: Kineret nerekomenduojama skirti jaunesniems nei 8 mėnesių vaikams, nes nėra šios amžiaus grupės duomenų.

Kiti vaistai ir Kineret

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Drauge su Kineret negalima vartoti vaistų, vadinamų navikų nekrozės veiksnio (angl. *Tumour Necrosis Factor*, TNF- α) inhibitoriais (slopikliais), pvz., etanercepto, nes gali padidėti infekcijų rizika.

Pradėjus vartoti Kineret lėtinis uždegimas Jūsų kūne susilpnės. Tai gali reikšti, kad reikės pritaikyti tam tikrų kitų vaistų, pvz., varfarino arba fenitoino, dozes.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Kineret nebuvo bandomas su nėščiosiomis. Kineret nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevaruoja kontracepcijos priemonių. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti. Gydytojas su Jumis aptars galimą Kineret vartojimo nėštumo metu riziką.

Nežinoma, ar anakinra išsiskiria į motinos pieną. Nežindykite, jeigu vartojate Kineret.

Kineret sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 100 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kineret

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Kineret kasdien leidžiamas po oda (poodinė injekcija). Pasistenkite vaistą leisti kasdien tuo pačiu metu.

Rekomenduojama dozė yra nuo 20 iki 90 mg arba 100 mg. Gydytojas pasakys, kokią dozę turite vartoti ir ar Jums reikia didesnės nei 100 mg dozės.

COVID-19: rekomenduojama dozė yra 100 mg, leidžiama po oda kasdien 10 dienų.

Kaip sau suleisti Kineret

Galbūt gydytojas nuspręs, kad Jums patogiau susileisti Kineret patiems. Gydytojas arba slaugytojas parodys, kaip sau susileisti vaisto. Nebandykite leisti vaisto, kol Jūsų neišmokė to atlikti.

Instrukciją, kaip suleisti Kineret sau arba savo vaikui, žiūrėkite skyriuje „Kineret injekcijos ruošimo ir leidimo instrukcijos“ šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Kineret dozę?

Jei netyčia pavartojote didesnę nei reikia Kineret dozę, neturėtumėte patirti rimtų problemų. Vis dėlto tokiu atveju pasitarkite su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku. Jei kaip nors sunegalavote, nedelsdami susisiekite su gydytoju ar slaugytoju.

Pamiršus pavartoti Kineret

Jei pamiršote susileisti Kineret dozę, pasitarkite su gydytoju, kada turėtumėte susileisti kitą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nepriklausomai nuo to, ar Kineret vartojate dėl RA, CAPS, ŠVK, Stilio ligos ar COVID-19 ligos, gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis.

Jei pasireiškš bet kuris toliau nurodytas poveikis, iškart pasakykite gydytojui:

- gydantis Kineret gali pasireikšti **sunkių infekcijų**, pvz., pneumonija (plaučių infekcija) ar odos infekcijų. Jų galimi simptomai: nuolatinis stiprus karščiavimas, šaltkrėtis, kosulys, galvos skausmas ir odos paraudimas bei jautrumas. Infekciją gali rodyti ir nuolatinis nestiprus karščiavimas, svorio kritimas bei nuolatinis kosulys;
- **sunkių alerginių reakcijų** pasireiškia nedažnai, tačiau bet kuris toliau nurodytas simptomas gali rodyti alerginę reakciją į Kineret, todėl turite iškart kreiptis medicininės pagalbos. Daugiau nebevertokite Kineret, jeigu:
 - tinsta veidas, liežuvis arba gerklė;
 - sunku nuryti arba kvėpuoti;
 - staiga imate justį greitą pulsą arba prakaituojate;
 - niežti arba išbėrė odą.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- paraudimas, patinimas, kraujosruva ar niežėjimas injekcijos vietoje. Šios reakcijos būna silpnos ar vidutinės ir dažniau pasireiškia gydymo pradžioje;
- galvos skausmai;
- padidėjęs bendrojo cholesterolio kiekis kraujyje.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- neutropenija (leukocitų skaičiaus kraujyje sumažėjimas), nustatyta kraujo tyrimu. Ji gali padidinti pavojų susirgti infekcinėmis ligomis. Infekcijos simptomai gali būti karščiavimas ar gerklės skausmas;
- sunkios infekcijos, pvz., pneumonija (plaučių infekcija) ar odos infekcijos;
- trombocitopenija (sumažėjęs kraujo plokštelių kiekis).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant veido, liežuvio ar gerklės tinimą, rijimo arba kvėpavimo sunkumą, staigų greito pulso jutimą arba prakaitavimą bei odos niežėjimą arba bėrimą;
- padidėjusi kepenų fermentų koncentracija, nustatoma kraujo tyrimu.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- kepenų sutrikimų požymiai, pvz., pageltusi oda ir akys, pykinimas, apetito praradimas, tamsios spalvos šlapimas ir šviesios spalvos išmatos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kineret

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nevertokite Kineret, jei manote, kad jis buvo užšaldytas. Kai išimtas iš šaldytuvo švirkštas sušyla iki kambario temperatūros (iki 25 °C), jo turinį reikia suvartoti per 72 valandas arba išmesti. Jeigu vaistą laikėte kambario temperatūroje, atgal į šaldytuvą jo dėti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kineret sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra anakinra. Viename graduotame užpildytame švirkšte yra 100 mg anakinros.
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenė citrinų rūgštis, natrio chloridas, dinatrio edetatas dihidratas, polisorbatas 80, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Kineret išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kineret yra skaidrus, bespalvis ar balkšvas injekcinis tirpalas, tiekiamas paruoštas vartoti užpildytame švirkšte. Jame gali būti permatomų ar baltų baltymo dalelių. Šių dalelių buvimas neturi įtakos vaisto kokybei.

Užpildytų švirkštų pakuočių dydžiai: 1, 7 arba 28 (dauginė pakuotė, kurioje yra 4 pakuotės po 7 užpildytus švirkštus).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švedija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

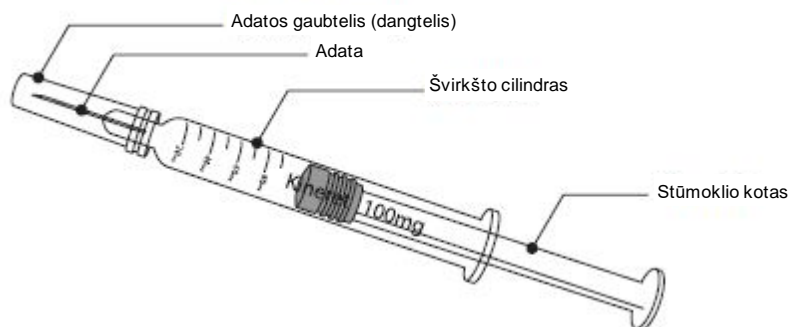
<http://www.ema.europa.eu/>.

KINERET INJEKCIJOS RUOŠIMO IR LEIDIMO INSTRUKCIJOS

Šiame skyriuje aprašyta, kaip sau arba savo vaikui atlikti Kineret injekciją. Labai svarbu, kad nbandytumėte atlikti injekcijos sau arba savo vaikui, kol Jūsų neišmokė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas. Jeigu turite klausimų dėl vaistų leidimo, kreipkitės pagalbos į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.

Kaip suleisti sau arba kitam asmeniui Kineret naudojant užpildytą švirkštą?

Vaistą sau arba savo vaikui turėsite leisti kasdien tuo pačiu metu. Kineret švirkščiamas tik po oda. Tai vadinama injekcija po oda (subkutanine injekcija).



Reikalingos priemonės

Norint sau arba savo vaikui atlikti injekciją po oda reikės:

- užpildyto Kineret švirkšto;
- alkoholiu suvilgytų tamponų ar pan.; ir
- sterilios marlės arba audeklo.

Kaip pasiruošti atlikti Kineret injekciją po oda sau arba savo vaikui?

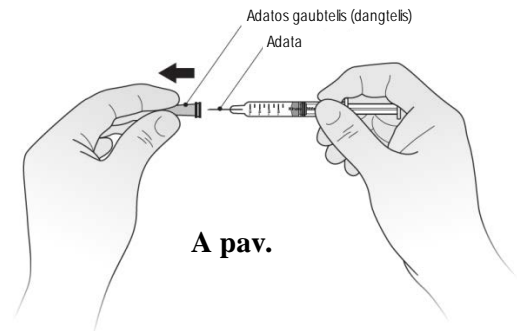
1. Išimkite užpildytą Kineret švirkštą iš šaldytuvo.
2. Nekratykite užpildyto švirkšto.
3. Patikrinkite tinkamumo datą (EXP) ant užpildyto švirkšto etiketės. Nevartokite vaisto po nurodyto mėnesio paskutinės dienos.
4. Apžiūrėkite, kaip atrodo Kineret. Tai turi būti skaidrus bespalvis ar balkšvos spalvos tirpalas. Tirpale gali būti permatomų ar baltų baltymo dalelių. Šių dalelių buvimas neturi įtakos preparato kokybei. Negalima vartoti pakitusios spalvos ar drumsto tirpalo arba tirpalo, kuriame yra dalelių, kurios nėra permatomos arba baltos.
5. Kad injekcija būtų malonesnė, maždaug 30 minučių palaikykite užpildytą švirkštą kambario temperatūroje arba kelias minutes palaikykite švirkštą atsargiai suėmę delne. Nešildykite Kineret jokiais kitais būdais (pvz., mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje).
6. Kol visiškai nepasiruošėte injekcijai, **nenuimkite** dangtelio nuo švirkšto.
7. **Kruopščiai nusiplaukite rankas.**
8. Visas reikiamas priemonės padėkite ant gerai apšviesto ir lengvai pasiekiamo švaraus paviršiaus.

9. Pasitikrinkite, ar žinote Jums gydytojo skirtą Kineret dozę; ji gali būti nuo 20 iki 90 mg, 100 mg arba didesnė.
- Jeigu gydytojas skyrė 100 mg dozę, toliau atlikite skyriuje „**Kaip ruošti 100 mg dozę**“ nurodytus veiksmus.
 - Jeigu gydytojas skyrė mažesnę dozę, toliau atlikite skyriuje „**Kaip ruošti 20-90 mg dozę**“ nurodytus veiksmus.

Kaip ruošti 100 mg dozę

Prieš leisdami Kineret atlikite šiuos veiksmus

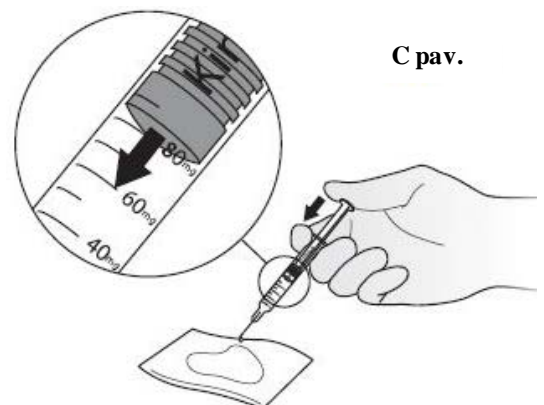
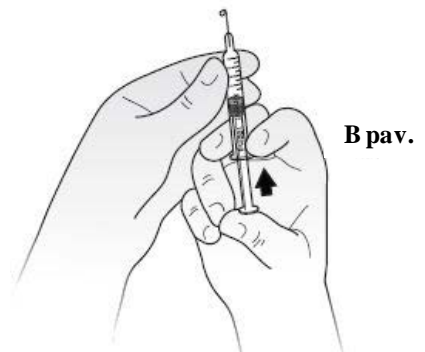
1. Laikydami švirkšto cilindrą, atsargiai nesukdami nuimkite adatos dangtelį. Nuimkite traukdami tiesiai, kaip parodyta **A pav.** Nelieskite adatos ir nespauskite stūmoklio. Dangtelį iškart išmeskite.
2. Užpildytame švirkšte galite pastebėti nedidelį oro burbuliuką. Oro burbuliuko nebūtina pašalinti prieš injekciją. Leisti tirpalą su oro burbuliuku nepavojinga.
3. Dabar galite naudoti užpildytą švirkštą, kaip aprašyta skyriuje „**I kurią vietą leisti vaistą?**“ ir skyriuje „**Kaip leisti vaistą?**“.



Kaip ruošti 20-90 mg dozę

Prieš leisdami Kineret atlikite šiuos veiksmus

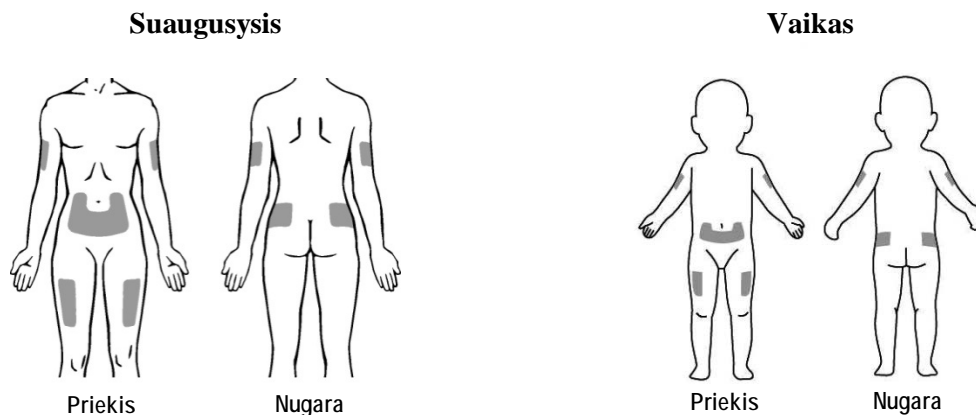
1. Laikydami švirkšto cilindrą, atsargiai nesukdami nuimkite adatos dangtelį. Nuimkite traukdami tiesiai, kaip parodyta **A pav.** Nelieskite adatos ir nespauskite stūmoklio. Dangtelį iškart išmeskite.
2. Paimkite švirkštą viena ranka adatą nukreipdami statmenai aukštyn, kaip parodyta **B pav.** Nykščiu lėtai stumkite stūmoklio kotelį, kol ant adatos smaigalio pamatysite mažą skysčio lašelį.
3. Apverskite švirkštą, kad adata būtų nukreipta žemyn. Padėkite sterilios marlės arba audeklo tamponą ant lygaus paviršiaus ir laikykite virš jo švirkštą adata, nukreipta į marlę arba audeklą, kaip pavaizduota **C pav.** Stebėkite, kad adata nepriliestumėte marlės arba audeklo.
4. Nykščiu lėtai stumkite stūmoklio kotelį, kol priekinė stūmoklio dalis pasieks skalės žymą, rodančią reikiamą Kineret dozę. (Gydytojas turėjo pasakyti, kokios dozės Jums reikia.) Išstumtą skystį sugers marlė arba audeklas, kaip parodyta **C pav.**
5. Jeigu nepavyko nustatyti teisingos dozės, šį švirkštą išmeskite ir paimkite naują.
6. Dabar galite naudoti užpildytą švirkštą, kaip aprašyta skyriuje „**I kurią vietą leisti vaistą?**“ ir skyriuje „**Kaip leisti vaistą?**“.



Į kurią vietą leisti vaistą?

Tinkamiausios vietos leisti vaistą sau arba savo vaikui (žr. **D pav.**):

- pilvas (išskyrus sritį apie bambą);
- viršutinės šlaunų sritys;
- viršutinės išorinės sėdmenų sritys ir
- išorinės žąstų sritys.

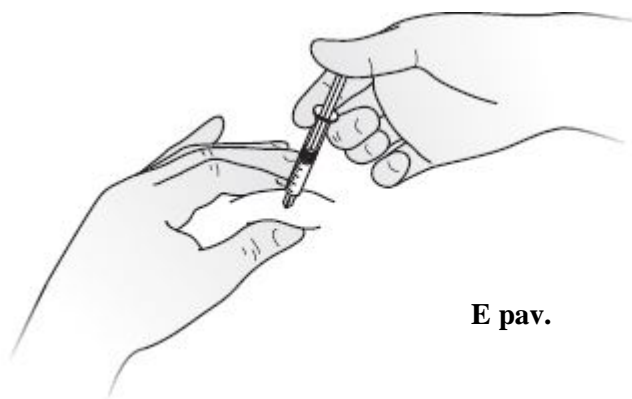


D pav.

Kas kartą švirkškite į kitą vietą, tuomet injekcijos vietos neskaudės. Jei injekciją atlieka kitas žmogus, vaistą jis gali leisti ir į išorinę žasto dalį.

Kaip leisti vaistą?

1. Dezinfekuokite odą nuvalydami alkoholiu suvilgytu tamponu ir, nespausdami, nykščiu ir smiliumi suimkite odos raukšlę.
2. Įbeskite visą adatą į odą taip, kaip parodė slaugytojas ar gydytojas.
3. Lėtai ir tolygiai suleiskite tirpalą, visą laiką laikydami suimtą odą, kaip parodyta **E pav.**



4. Suleidę tirpalą ištraukite adatą ir paleiskite odos raukšlę.
5. Nesuvartotą vaistą reikia išmesti. Švirkštą naudokite tik vienai injekcijai. Nenaudokite švirkšto kartotinai, nes tai gali sukelti infekciją.

Įsidėmėkite

Jei kils neaiškumų, nedvejodami kreipkitės pagalbos ir patarimo į gydytoją ar slaugytoją.

Naudotų švirkštų ir kitų priemonių tvarkymas

- Nemėginkite vėl uždengti naudotų adatų dangteliais.
- Naudotus švirkštus laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Niekada nemeskite naudotų užpildytų švirkštų į namie esančią šiukšlių dėžę.
- Jeigu leidote mažesnę nei 100 mg dozę, kaip Jums buvo sakyta, išleiskite skystį iš švirkšto ant marlės arba audeklo. Atlikę injekciją išmeskite drėgną marlę arba audinį kartu su švirkštu ir nušluostykite paviršių švarių audeklu.
- Naudotus užpildytus švirkštus ir visus Kineret tirpalo sugėrusius marlės arba audeklo tamponus išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) anakinros periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgiant į turimus klinikinių tyrimų, literatūros, neintervencinių tyrimų duomenis apie MAS riziką Stilio liga sergantiems pacientams, *PRAC* nuomone, turimi duomenys priežastinio ryšio tarp MAS rizikos ir anakinros nepatvirtina. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia padaryti atitinkamus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra anakinros, informacinių dokumentų pakeitimus.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl anakinros, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra anakinros, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.