

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kineret 100 mg/0,67 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra graduētā pilnšļircē satur 100 mg anakinras (anakinra)\* 0,67 ml (150 mg/ml).

\* Cilvēka interleikīna-1 receptora antagonists (r-metHuIL-1ra), ko ražo *Escherichia coli* šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz baltam šķīdums injekcijām, kas var saturēt dažas, ar zālēm saistītas, caurspīdīgas vai baltas amorfas daļiņas.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Reimatoīdais artrīts (RA)

Kineret ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem RA pazīmju un simptomu ārstēšanai, kombinējot to ar metotreksātu, kuru atbildes reakcija uz terapiju ar metotreksātu ir nepietiekama.

#### COVID-19

Kineret ir paredzēts 2019. gada koronavīrusa slimības (COVID-19) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar pneimoniju, kuriem nepieciešams papildu skābeklis (zemas vai augstas plūsmas skābeklis) un kuriem ir risks, ka slimība var progresēt līdz smagai elpošanas mazspējai, ko nosaka pēc šķīstošā urokināzes plazminogēna aktivatora receptora (*soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR) koncentrācijas plazmā  $\geq 6$  ng/ml (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Periodiskā drudža sindromi

Kineret ir paredzēts sekojošu autoiekaisuma periodiskā drudža sindromu ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem vecumā no 8 mēnešiem un vecākiem ar ķermeņa masu 10 kg vai vairāk.

#### Ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS)

Kineret ir paredzēts lietošanai CAPS ārstēšanai, ieskaitot:

- jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimības (NOMID) / zīdaiņu hronisko neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu (CINCA);
- Makla-Velsa sindromu (MWS);
- ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindromu (FCAS);

#### Ģimenes Vidusjūras drudzis (Familial Mediterranean Fever, FMF)

Kineret ir paredzēts - ģimenes Vidusjūras drudža (FMF) ārstēšanai. Kineret jālieto kombinācijā ar kolhicīnu, ja piemērojams.

### Stilla slimība

Kineret ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem vecumā no 8 mēnešiem un vecākiem ar ķermeņa masu 10 kg vai vairāk Stilla slimības, ieskaitot sistēmiskā juvenilā idiopātiskā artrīta (SJIA) un pieaugušo Stilla slimības (*Adult-Onset Still's Disease, AOSD*), ārstēšanai, ja slimība norit ar aktīvām sistēmiskām izpausmēm un vidēju vai augstu slimības aktivitāti, kā arī pacientiem ar pastāvīgu slimības aktivitāti pēc ārstēšanas ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL) vai glikokortikoīdiem.

Kineret var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretiekaisuma līdzekļiem un slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (*Disease-modifying antirheumatic drug, DMARD*).

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

Terapiju ar Kineret drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai ārsts-speciālists ar pieredzi attiecīgi RA, COVID-19, CAPS, FMF un Stilla slimības diagnosticēšanā un ārstēšanā.

### suPAR testēšana

Ja indikācijā norādīts, veicot pacienta atlasī ārstēšanai ar Kineret, pamatojoties uz suPAR koncentrāciju  $\geq 6$  ng/ml, mērījums ir jāveic ar validētu testu (skatīt 4.1., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### Devas

#### RA (reimatoīdais artrīts): pieaugušie

Ieteicamā Kineret deva ir 100 mg, ko ievada vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā. Deva jāievada katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

#### COVID-19: pieaugušie

Ieteicamā Kineret deva ir 100 mg, ko ievada vienu reizi dienā subkutānas injekcijas veidā 10 dienas.

#### CAPS (ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi): pieaugušie, pusaudži, bērni un zīdaiņi no 8 mēnešu vecuma un vecāki ar ķermeņa masu 10 kg vai vairāk

#### *Sākuma deva*

Ieteicamā sākuma deva visiem CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) apakštipiem ir 1-2 mg/kg/dienā, subkutānas injekcijas veidā. Terapeitiskā atbildes reakcija galvenokārt atspoguļojas klīnisko simptomu, t.i., drudža, izsitumu, locītavu sāpju un galvassāpju mazināšanā; tāpat novērojamas seruma iekaisuma marķieru (CRP (c-reaktīvā proteīna)/SAA (seruma amiloīda A) koncentrācijas) vai slimības pasliktinājumu biežuma samazināšanās.

#### *Uzturošā deva vieglos CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) (FCAS (ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindroma), viegla MWS (Makla-Velsa sindroma)) gadījumos*

Pacientu simptomi parasti tiek pietiekami kontrolēti, uzturot ieteicamo sākuma devu (1-2 mg/kg/dienā).

#### *Uzturošā deva smagos CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) (MWS (Makla-Velsa sindroma) un NOMID (jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimības)/CINCA (zīdaiņu hronisko neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu) gadījumos*

Vadoties pēc atbildes reakcijas uz ārstēšanu, 1-2 mēnešu laikā var būt nepieciešama devas palielināšana. Parastā uzturošā deva smagos CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) gadījumos ir 3-4 mg/kg/dienā, kuru var pakāpeniski palielināt, sasniedzot maksimālo devu 8 mg/kg/dienā.

Papildus ieteicama klīnisko simptomu un iekaisuma marķieru novērtēšana smagos CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) gadījumos, CNS iekaisuma novērtēšana, t.sk. iekšējās auss (MRI un DT (datortomogrāfija), lumbālā punkcija un audioloģiskie izmeklējumi) un acu (oftalmoloģiskā izmeklēšana) novērtēšana pēc pirmajiem 3 ārstēšanas mēnešiem un pēc tam pēc

6 mēnešiem, līdz ir noteiktas efektīvas ārstēšanas devas. Ja pacientu simptomi ir klīniski labi kontrolēti, tad CNS un oftalmoloģisko kontroli var veikt reizi gadā.

### FMF

Ieteicamā deva pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk ir 100 mg/dienā subkutānas injekcijas veidā. Ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, deva jāaprēķina atkarībā no ķermeņa masas ar ieteicamo devu 1-2 mg/kg/dienā.

### Stilla slimība

Ieteicamā deva pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk ir 100 mg/dienā subkutānas injekcijas veidā. Ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, deva jāaprēķina atkarībā no ķermeņa masas ar sākuma devu 1-2 mg/kg/dienā.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu jāizvērtē pēc 1 mēneša: persistējošu sistēmisku slimības izpausmju gadījumā bērniem var pielāgot devu vai ārstējošajam ārstam vēlreiz jāapsver Kineret terapijas turpināšana.

### Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ gadi)

RA (reimatoīdais artrīts) un COVID-19: devu pielāgošana nav nepieciešama. Devas un lietošanas veids ir tādi paši kā pieaugušajiem vecumā no 18 līdz 64 gadiem.

CAPS (ar kriopirīnu saistīts periodiskais sindroms): dati par gados vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Nav sagaidāms, ka būs nepieciešama devu pielāgošana.

Stilla slimība: dati par gados vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Nav paredzama devas pielāgošana.

### Pediātriskā populācija ( $< 18$ gadi)

Dati par bērniem vecumā līdz 8 mēnešiem nav pieejami.

RA (reimatoīdais artrīts): Kineret efektivitāte, lietojot bērniem ar RA (JIA (juvenīlo idiopātisko artrītu)) vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

COVID-19: Kineret efektivitāte, lietojot bērniem ar COVID-19 vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

CAPS (ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi): devas un ievadīšana bērniem un zīdaiņiem no 8 mēnešu vecuma un vecākiem ar ķermeņa masu 10 kg vai vairāk neatšķiras no pieaugušajiem CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientiem, aprēķinot pēc ķermeņa masas.

FMF: bērniem ar ķermeņa masu līdz 50 kg devu aprēķina atkarībā no ķermeņa masas, ar ieteicamo devu 1-2 mg/kg/dienā, bet pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk deva ir 100 mg/dienā. Bērniem ar nepietiekamu terapeitisko atbildes reakciju devu var palielināt līdz 4 mg/kg/dienā.

Dati par Kineret efektivitāti bērniem līdz 2 gadu vecumam ar FMF ir ierobežoti.

Stilla slimība: bērniem ar ķermeņa masu līdz 50 kg devu aprēķina atkarībā no ķermeņa masas, sākot ar 1-2 mg/kg/dienā, bet pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk deva ir 100 mg/dienā. Bērniem ar nepietiekamu terapeitisko atbildes reakciju devu var palielināt līdz 4 mg/kg/dienā.

### Aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc Child-Pugh). Kineret jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

### Nieru darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{cr}$  no 60 līdz 89 ml/min). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{cr}$  no 30 līdz 59 ml/min) Kineret lietošanā jāievēro piesardzība. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem

( $CL_{cr} < 30$  ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, ieskaitot vajadzību pēc dialīzes, jāapsver parakstītās Kineret devas lietošana katru otro dienu.

#### Lietošanas veids

Kineret lieto subkutānas injekcijas veidā.

Kineret piegādā lietošanai sagatavotā graduētā pilnšļircē. Graduētā pilnšļirce nodrošina dozēšanu no 20 līdz 100 mg. Tā kā minimālā pilnšļirces nodrošinātā deva ir 20 mg, tā nav piemērota pediatrijas pacientiem ar ķermeņa masu zem 10 kg. Pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Norādījumus par tās sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ieteicams mainīt injicēšanas vietas, lai izvairītos no nepatīkamas sajūtas injekcijas vietā. Reakcijas injekcijas vietā simptomus un pazīmes var mazināt injekcijas vietas atdzesēšana, injekciju šķīduma uzsildīšana līdz istabas temperatūrai, aukstuma elementu lietošana (pirms un pēc injekcijas), kā arī ārīgi lietojamu glikokortikoīdu un antihistamīna zāļu lietošana.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai proteīniem, kas iegūti no *E. coli*.

Ārstēšanu ar Kineret nedrīkst uzsākt pacientiem ar neitropēniju (ANC (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits)  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Alerģiskas reakcijas

Par alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas un angioneirotisko tūsku, ziņots retāk. Lielākā daļa šo reakciju bija makulopapulozī izsitumi vai nātrene.

Ja konstatē smagu alerģisku reakciju, Kineret lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija.

#### Aknu darbības traucējumi

Klīniskajos pētījumos novēroja pārejošu aknu enzīmu koncentrāciju paaugstināšanos. Šī koncentrācijas paaugstināšanās nav saistīta ar aknu šūnu bojājumu pazīmēm vai simptomiem, izņemot vienu gadījumu, kad pacientam ar SJIA atīstījās smags hepatīts saistībā ar citomegalovīrusa infekciju.

Pēc reģistrācijas lietošanas laikā saņemti ziņojumi par aknu blakusparādībām bez ietekmes uz aknu funkciju. Galvenokārt ziņots par pacientiem, kuriem ārstēta Stilla slimība vai kuriem pastāvēja predisponējoši faktori, piemēram, paaugstināta transamināžu koncentrācija anamnēzē. Turklāt pacientiem ar Stilla slimību Kineret lietošanas laikā ziņots par neinfekcioza hepatīta gadījumiem, ieskaitot atsevišķus akūtas aknu mazspējas gadījumus.

Aknu darbības traucējumi pacientiem ar Stilla slimību pārsvarā rodas Kineret terapijas pirmā mēneša laikā. Pirmā mēneša laikā ir jāapsver aknu enzīmu rūfīnas pārbaude, īpaši ja pacientiem ir veicinoši faktori vai rodas simptomi, kas norāda uz aknu darbības traucējumiem.

Kineret lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar ASAT/ALAT  $\geq 1,5$  x virs normas augšējās robežas nav noteikti.

### Smagas infekcijas slimības

Kineret lietošana RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem saistīta ar paaugstinātu saslimstību ar smagām infekcijas slimībām (1,8%), salīdzinot ar placebo (0,7%). Nelielam skaitam astmas slimnieku, kas tika ārstēti ar Kineret, saslimstība ar smagām infekcijām bija lielāka (4,5%) salīdzinājumā ar tiem, kas saņēma placebo (0%), šīs infekcijas bija galvenokārt saistītas ar elpceļiem.

Ārstēšanas ar Kineret drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām un smagām infekcijas slimībām nav noteikti.

Ārstēšanu ar Kineret nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvām infekcijas slimībām. Ārstēšanu ar Kineret jāpārtrauc RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem, ja viņiem attīstās nopietnas infekcijas slimības. Ar Kineret ārstētiem CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) vai FMF pacientiem, pārtraucot ārstēšanu ar Kineret, pastāv slimības uzliesmojuma risks. Veicot rūpīgu uzraudzību, ārstēšanu ar Kineret var turpināt arī nopietnas infekcijas slimības gadījumā.

Ārstiem jāievēro piesardzība, ordinējot Kineret pacientiem ar atkārtotām infekcijas slimībām anamnēzē vai ar stāvokļiem, kas var veicināt uzņēmību pret infekcijām.

Kineret drošums personām ar latentu tuberkulozi nav zināms. Pacientiem, kuri saņēma vairākas bioloģiskas pretiekaisuma ārstēšanas shēmas, ir ziņots par tuberkulozi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kineret pacienti jāpārbauda, lai izslēgtu latentu tuberkulozi. Tāpat jāņem vērā spēkā esošās medicīniskās vadlīnijas.

Citas pretreimatisma terapijas saistītas ar B hepatīta reaktivāciju. Tādējādi arī pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kineret ir jāveic pārbaudes atbilstoši publicētajām vadlīnijām, lai izslēgtu vīrusu hepatītu.

### Nieru darbības traucējumi

Kineret elimināciju no organisma nodrošina glomerulārā filtrācija un pēc tam – tubulārais metabolisms. Tāpēc nieru funkcijas traucējumu gadījumā Kineret plazmas klīrenss samazinās.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{cr}$  no 60 līdz 89 ml/min) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{cr}$  no 30 līdz 59 ml/min) Kineret lietošanā jāievēro piesardzība. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, ieskaitot vajadzību pēc dialīzes, jāapsver parakstītās Kineret devas lietošana katru otro dienu.

### Neitropēnija

Kineret lietošana bieži tika saistīta ar neitropēniju (ANC (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits)  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) placebo kontrolētos pētījumos RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem, un neitropēnijas gadījumi tika novēroti arī pacientiem ar COVID-19, CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) un Stilla slimību. Sīkāku informāciju par neitropēniju skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktā.

Kineret terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar neitropēniju ( $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ ). Pirms Kineret terapijas, kā arī Kineret lietošanas pirmo 6 mēnešu laikā reizi mēnesī, bet pēc tam reizi ceturksnī ieteicams pārbaudīt neitrofilo leikocītu skaitu. Pacientiem, kuriem attīstās neitropēnija ( $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ ), rūpīgi jākontrolē ANC un jāpārtrauc Kineret terapija. Kineret drošums un efektivitāte pacientiem ar neitropēniju nav noteikti.

### Plaušu slimības

Pēcregistrācijas periodā ziņots par intersticiālas plaušu slimības, pulmonālas alveolārās proteinozes un plaušu hipertensijas gadījumiem, galvenokārt pediatriem pacientiem ar Stilla slimību, kuri ārstēti ar IL-6 un IL-1 inhibitoriem, tajā skaitā Kineret. Ziņojumi pārsvarā iesniegti par pacientiem ar 21. hromosomas trisomiju. Uzņēmuma sponsorētajos klīniskajos pētījumos nav saņemti ziņojumi par šādiem gadījumiem pacientiem ar Stilla slimību. Neintervences ilgtermiņa drošuma pētījumā, kurā piedalījās 306 pediatrie pacienti ar Stilla slimību, vienam pacientam konstatēta smaga plaušu slimība – neprecizēta intersticiāla plaušu slimība. Pētījumā nebija pacientu ar pulmonālu alveolāro

proteinozi vai plaušu hipertensiju. Cēloņsakarība starp Kineret terapiju un plaušu slimībām nav pierādīta.

#### Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

Pacientiem, kuri ārstēti ar Kineret, reti ziņots par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), galvenokārt tā ziņota pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisku artrītu (SJIA). Pacientiem ar DRESS var būt nepieciešama hospitalizācija, jo šī slimība var beigties letāli. Ja ir DRESS pazīmes un simptomi un nav iespējams noteikt alternatīvu etioloģiju, Kineret lietošana jāpārtrauc un jāapsver cita terapija.

#### Imūnsupresija

Ārstēšanas ar Kineret ietekme uz iepriekš esošu ļaundabīgu slimību nav pētīta. Tādēļ pacientiem ar iepriekš esošu ļaundabīgu slimību Kineret lietošana nav ieteicama.

#### Ļaundabīgas slimības

RA pacientiem var būt augstāks limfomas rašanās risks (vidēji 2–3 reizes). Klīniskos pētījumos, kamēr pacienti tika ārstēti ar Kineret, viņiem limfomu sastopamība bija lielāka nekā tas gaidāms kopējā populācijā, šis rādītājs sakrīt ar to, kāds tas parasti ir RA pacientiem.

Klīniskajos pētījumos ļaundabīgu slimību sastopamības rādītājs bija vienāds pacientiem, kuri saņēma Kineret, un pacientiem, kuri saņēma placebo; tas neatšķīrās no vispārējās populācijas rādītājiem. Bez tam ļaundabīgu slimību kopējā sastopamība 3 gadus ilgā Kineret iedarbības laikā nepalielinājās.

#### Vakcinācija

Placebo kontrolētā klīniskā pētījumā (n = 126) netika konstatētas antitetanusa antivielu reakcijas atšķirības pacietu grupās, kas saņēma Kineret vai placebo, ja tetanusa/difterijas toksoīda vakcīna lietoja vienlaikus ar Kineret. Datu par ietekmi uz vakcinēšanu ar citiem inaktivētiem antigēniem vai COVID-19 vakcīnām pacientiem, kas saņem Kineret, nav.

Dati par ietekmi ir uz dzīvām vakcīnām vai sekundāru infekcijas transmisiju ar dzīvām vakcīnām pacientiem, kas saņem Kineret, nav pieejami. Tāpēc dzīvās vakcīnas nedrīkst nozīmēt vienlaikus ar Kineret.

#### Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Klīniskajos pētījumos tika iesaistīti 752 RA pacienti, kuru vecums bija 65 gadi un vairāk, ieskaitot 163 pacientus, kuru vecums bija 75 gadi un vairāk, un 173 COVID-19 pacienti, kuru vecums bija 65 gadi un vairāk. Salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem, šiem pacientiem nenovēroja vispārējās atšķirības attiecībā uz drošumu vai efektivitāti. Pieredze, ārstējot gados vecākus CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu), FMF un Stilla slimības pacientus, ir ierobežota. Tā kā infekcijas slimību risks vecāka gadu gājuma cilvēkiem kopumā ir augstāks, ārstējot gados vecākus pacientus, jāievēro piesardzība.

#### Vienlaicīga terapija ar Kineret un TNF-α antagonistu

Kineret un etanercepta vienlaicīga lietošana ir saistīta ar paaugstinātu smagu infekciju un neitropēnijas risku, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju RA pacientiem. Pierādījumu, ka šādai terapijas kombinācijai ir augstāka medicīniskā efektivitāte, nav.

Vienlaicīga Kineret un etanercepta vai citu TNF-α antagonistu lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### COVID-19 pacienti

Kineret terapijas iedarbība COVID-19 pacientiem ar suPAR < 6 ng/ml nav pierādīta.

Kineret terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem, kam ir nepieciešama neinvazīva vai invazīva mehāniska ventilācija vai ekstrakorporālā membrānu oksigenācija (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), jo efektivitāte šajā pacientu populācijā nav pierādīta.

#### Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 100 mg devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kineret un citu zāļu mijiedarbība oficiāli nav pētīta. Klīniskajos pētījumos nav novērota Kineret un citu zāļu (ieskaitot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, glikokortikoloīdus un slimību modificējošas pretreimatisma zāles (*DMARD - Disease-modifying anti-rheumatic drug*)) mijiedarbība.

#### Vienlaicīga terapija ar Kineret un TNF- $\alpha$ antagonistu

Klīniskajos pētījumos RA pacientiem, kas pamatā saņēma metotreksātu, tiem pacientiem, kuri saņēma Kineret un etanerceptu, novēroja lielāku saslimstību ar smagām infekcijām (7%) un neitropēniju nekā pacientiem, kuri saņēma tikai etanerceptu, turklāt šis procents bija lielāks, salīdzinot ar iepriekšējiem pētījumiem, kuros lietoja Kineret monoterapiju. Nav pierādīts, ka vienlaicīgai Kineret un etanercepta terapijai ir lielāks medicīniskais ieguvums.

Vienlaicīga Kineret un etanercepta vai citu TNF- $\alpha$  antagonistu lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Citohroma P450 substrāti

Hroniska iekaisuma gadījumos paaugstinātās citokīnu (piemēram, IL-1) koncentrācijas nomāc CYP450 enzīmu veidošanos. Tādēļ sagaidāms, ka IL-1 receptora antagonists, piemēram, anakinra, normalizēs CYP450 enzīmu veidošanos ārstēšanas laikā. Tas varētu būt klīniski nozīmīgs CYP450 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, varfarīnam un fenitoīnam). Uzsākot vai pabeidzot pacientu ārstēšanu ar Kineret, ja pacientiem lieto šāda veida zāles, varētu apsvērt šo zāļu iedarbības vai koncentrāciju terapeitisko kontroli, un var būt nepieciešama šo zāļu individuālās devas pielāgošana.

Informāciju par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par anakinras lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos anakinru grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai anakinra/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Kineret terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav piemērojama.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Placebo kontrolētos pētījumos RA pacientiem visbiežāk konstatētā nevēlamā blakusparādība saistībā ar Kineret lietošanu bija reakcijas injekcijas vietā (IVR), kas lielākajai daļai pacientu bija vieglas vai vidēji smagas. Reakcijas injekcijas vietā bija visbiežākais iemesls, kura dēļ ar Kineret ārstētie RA pacienti pārtrauca daļību pētījumos. Smagu nevēlamu blakusparādību sastopamība RA pētījumos, lietojot ieteicamo Kineret devu (100 mg dienā), bija salīdzināma ar situāciju, lietojot placebo (7,1% salīdzinājumā ar 6,5% placebo grupā). Smagu infekcijas slimību sastopamība pacientiem, kas lietoja Kineret, bija lielāka, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (1,8%, salīdzinot ar 0,7%).



Neitrofilo leukocītu samazināšanos biežāk novēroja pacientiem, kuri lietoja Kineret, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

Dati par nevēlamajām blakusparādībām CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientiem pamatojas uz atklātu pētījumu 43 NOMID (jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimības)/CINCA (zīdaiņu hronisko neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu) pacientiem, kas ārstēti ar Kineret līdz 5 gadiem, ar kopējo Kineret iedarbību 159,8 pacientgads. 5 gadus ilgā pētījumā 14 pacientiem (32,6%) tika ziņots par 24 smagām nevēlamām parādībām. Tika konstatēts, ka ar Kineret lietošanu ir saistītas vienpadsmit smagas nevēlamas parādības 4 (9,3%) pacientiem. Neviena pacients nepārtrauca ārstēšanu ar Kineret nevēlamu parādībām dēļ.

Dati par nevēlamajām blakusparādībām COVID-19 pacientiem pamatojas uz randomizētu, ar placebo kontrolētu pētījumu, kurā piedalījās 405 ar Kineret ārstēti pacienti ar COVID-19 pneimoniju (pētījums SAVE-MORE). Būtisku blakusparādību sastopamība anakinras terapijas grupā bija līdzīga kā placebo grupā. Par neitropēniju, aknu funkcionālo testu rādītāju paaugstināšanos, izsitumiem un reakcijām injekcijas vietā biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma Kineret, salīdzinot ar placebo. Kopējais drošuma profils pacientiem ar COVID-19, kuri tika ārstēti ar Kineret, bija līdzīgs kā ar Kineret ārstētiem RA pacientiem.

Dati par nevēlamajām blakusparādībām pacientiem ar Stilla slimību iegūti, pamatojoties uz daļēji atklātu un daļēji maskētu, placebo kontrolētu pētījumu 15 SJIA pacientiem, kuri ārstēti līdz 1,5 gadiem ilgi un randomizētu, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu pētījumu, kurā piedalījās 12 pieaugušie un pediatrikie pacienti ar Stilla slimību (6 lietoja Kineret un 6 lietoja placebo), kurus ārstēja 12 nedēļas un novēroja vēl 4 nedēļas. Datus papildina arī ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām neintervences ilgtermiņa drošuma pētījumā, kurā piedalījās 306 pediatrikie pacienti ar Stilla slimību, pēcreģistrācijas periodā un publicētie pētījumi.

Dati par nevēlamajām blakusparādībām pacientiem ar FMF iegūti, pamatojoties uz ziņojumiem par nevēlamajām blakusparādībām pēcreģistrācijas periodā un publicētajiem pētījumiem.

Ne šajos pētījumos, ne arī pēcreģistrācijas ziņojumos par nevēlamajām blakusparādībām nav norāžu, ka vispārējais drošuma profils CAPS, FMF vai Stilla slimības pacientiem atšķirtos no RA pacientiem, izņemot biežāk ziņotos aknu darbības traucējumus pēcreģistrācijas novērošanas periodā pacientiem ar Stilla slimību. Tādēļ turpmākajā tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības attiecas gan uz RA, gan arī CAPS, FMF un Stilla slimības pacientiem, kuri ārstēti ar Kineret. Ilgstoši ārstējot RA, CAPS un Stilla slimību, drošuma profils laika gaitā nemainās.

#### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežumu. Biežuma kategorijas noteiktas, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>MedDRA orgānu sistēma</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Bieži ( $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ )	Smagas infekcijas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži ( $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ )	Neitropēnija Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk ( $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$ )	Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, nātreni un niezi
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži ( $\geq 1/10$ )	Galvassāpes
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk ( $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$ )	Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija
	Nav zināmi: (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)	Neinfekciozs hepatīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ( $\geq 1/10$ )	Reakcija injekcijas vietā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk ( $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$ )	Izsitumi
Izmeklējumi	Ļoti bieži ( $\geq 1/10$ )	Paaugstināta holesterīna koncentrācija asinīs

### Smagas infekcijas

Smagu infekciju sastopamība RA pētījumos, lietojot ieteicamo devu (100 mg dienā), bija 1,8% ar Kineret ārstētiem pacientiem un 0,7% ar placebo ārstēto pacientu. Līdz 3 gadiem ilgus novērojumus nopietnu infekciju rādītājs laika gaitā nemainījās. Novērotās infekcijas galvenokārt bija bakteriālas infekcijas, piemēram, zemādas audu iekaisums, pneimonija un kaulu un locītavu infekcijas. Vairākums pacientu turpināja lietot pētījuma zāles pēc infekcijas izārstēšanas.

Klīniskajā pētījumā par COVID-19 sekundāras nopietnas infekcijas bija bieži sastopamas, tomēr tās tika retāk novērotas pacientiem, kuri tika ārstēti ar Kineret, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pētījumā, kurā novēroja 43 CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientus līdz pat 5 gadiem, smagu infekcijas slimību biežums bija 0,1/gadā, visbiežākās bija pneimonija un gastroenterīts. Kineret lietošana uz laiku tika pārtraukta vienam pacientam, visi citi pacienti turpināja ārstēšanos ar Kineret infekcijas laikā.

Pētījumā, kurā novēroja 15 pacientus ar SJIA līdz pat 1,5 gadiem, vienam pacientam attīstījās smags hepatīts saistībā ar citomegalovīrusa infekciju. Pētījumā, kurā 11 pacientus ar Stilla slimību (SJIA un AOSD) randomizēja Kineret (6 pacienti) vai placebo lietošanai (5 pacienti) un novēroja 16 nedēļas, nav saņemti ziņojumi par smagu infekciju rašanos. Kineret neintervences ilgtermiņa drošuma pētījumā, kurā 306 pediatrikos pacientus ar Stilla slimību novēroja līdz pat vairāk nekā 9 gadus ilgā periodā (vidējais Kineret terapijas kursa ilgums bija 17,0 (standartnovirze 21,1) mēneši un ārstēšanas ilguma mediāna bija 8,9 mēneši), smagas infekcijas ziņotas 13 pacientiem. Pēcreģistrācijas perioda ziņojumos par nevēlamiem notikumiem un no pētījumu publikācijām netika iegūti dati, kas liecinātu, ka infekciju veids un smagums pacientiem ar FMF atšķirtos no pacientiem ar RA, CAPS vai Stilla slimību.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novēroti reti oportūnistisku infekciju gadījumi, tostarp sēnīšu, mikobaktēriju, baktēriju un vīrusu infekcijas. Infekcijas novēroja visās orgānu sistēmās un par tām ziņoja pacientiem, kuri saņēma Kineret monoterapijā vai arī kombinācijā ar imūnsupresīvu līdzekli.

### Neitropēnija

Placebo kontrolētos RA klīniskajos pētījumos Kineret terapija bija saistīta ar leikocītu un neitrofilo leikocītu absolūtā skaita (ANC) vidējās vērtības nelielu samazināšanos. Neitropēniju ( $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ ) konstatēja 2,4% pacientu, kuri saņēma Kineret, salīdzinot ar 0,4% placebo lietotāju. Nevienam no šim pacientiem nebija ar neitropēniju saistītas smagas infekcijas.

Klīniskajā pētījumā par COVID-19 par neitropēnijas gadījumiem ziņots 3,0% ar Kineret ārstēto pacientu un 0,5% pacientu, kuri saņēma placebo. Visas neitropēnijas nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas.

Pētījumā, kurā novēroja 43 CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientus līdz 5 gadiem, par neitropēniju tika ziņots 2 pacientiem. Turpinot ārstēšanu ar Kineret, abi neitropēnijas gadījumi laika gaitā normalizējās.

Pētījumā, kurā novēroja 15 SJIA pacientus līdz 1,5 gadiem, vienam pacientam ziņots par pārejošu neitropēniju. Pētījumā, kurā 11 pacientus ar Stilla slimību (SJIA un AOSD) randomizēja Kineret (6 pacienti) vai placebo lietošanai (5 pacienti) un novēroja 16 nedēļas, netika saņemti ziņojumi par neitropēniju. Neintervences ilgtermiņa drošuma pētījumā, kurā 306 pediatrikos pacientus ar Stilla slimību novēroja līdz pat vairāk nekā 9 gadus ilgā periodā (vidējais Kineret terapijas kursa ilgums bija 17,0 (standartnovirze 21,1) mēneši un ārstēšanas ilguma mediāna bija 8,9 mēneši), tika ziņots par 5 neitropēnijas gadījumiem, tai skaitā par 1 febrilas neitropēnijas gadījumu.

### Trombocitopēnija

Klīniskos pētījumos ar RA pacientiem trombocitopēniju konstatēja 1,9% pacientu, kuri lietoja zāles, salīdzinājumā ar 0,3% pacientu placebo grupā. Trombocitopēnijas forma bija viegla, t.i., trombocītu skaits bija  $> 75 \times 10^9/l$ . Viegla trombocitopēnija tika novērota arī CAPS pacientiem.

Pēcregistrācijas periodā lietojot Kineret, ir ziņots par trombocitopēniju, ieskaitot atsevišķus ziņojumus par smagu trombocitopēniju (t.i., trombocītu skaits  $< 10 \times 10^9/l$ ).

### Alerģiskas reakcijas

Lietojo Kineret, retāk novērotas alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, nātreni, izsitumus un niezi. Lielākā daļa šo reakciju bija makulopapulozi izsitumi vai nātrene.

Pētījumā, kurā novēroja 43 CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientus līdz pat 5 gadiem, netika konstatētas smagas alerģiskas reakcijas, un nevienā gadījumā nebija nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Kineret.

Pētījumā, kurā novēroja 15 SJIA pacientus līdz pat 1,5 gadiem, netika konstatētas smagas alerģiskas reakcijas, un nevienā gadījumā nebija nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Kineret. Pētījumā, kurā 11 pacientus ar Stilla slimību (SJIA un AOSD) randomizēja Kineret (6 pacienti) vai placebo lietošanai (5 pacienti) un novēroja 16 nedēļas, netika saņemti ziņojumi par alerģiskām reakcijām.

12 FMF pacientiem, kuri 4 mēnešus tika ārstēti ar Kineret, publicētā, randomizētā, kontrolētā pētījumā netika ziņots par smagām alerģiskām reakcijām, un nevienā gadījumā nebija nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar Kineret.

Klīniskajā pētījumā par COVID-19 neviena alerģiska reakcija netika saistīta ar Kineret lietošanu.

### Imunogenitāte

RA klīniskos pētījumos līdz 3% pieaugušo vismaz vienu reizi pētījuma laikā bija seropozitīvs testa rezultāts, nosakot neitralizējošās antivielas pret anakinru. Parasti antivielu veidošanās bija pārejoša un nebija saistīta ar klīniskām blakusparādībām vai samazinātu efektivitāti. Turklāt klīniskā pētījumā 6% no 86 bērniem ar JIA, bet nevienam no 15 pacientiem ar SJIA apakštipu, vismaz vienu reizi pētījuma laikā bija seropozitīvs testa rezultāts, nosakot neitralizējošās antivielas pret anakinru. Klīniskajā pētījumā, kurā 6 pacienti tika randomizēti Stilla slimības (SJIA un AOSD) ārstēšanai ar anakinru

12 nedēļu garumā, visiem pacientiem izveidojās antivielas pret zālēm, tomēr nevienam nebija seropozitīvs testa rezultāts, nosakot neitralizējošās antivielas pret anakinru.

Vairumam CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientu pētījumā 03-AR-0298 veidojās pretzāļu antivielas pret anakinra. Tas nebija saistīts ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu.

#### Aknu patoloģijas

Klīniskos pētījumos pacientiem novēroja pārejošu aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos. Šāda koncentrācijas paaugstināšanās nebija saistīta ar aknu šūnu bojājumu pazīmēm vai simptomiem, izņemot vienu SJIA pacientu, kuram attīstījās smags hepatīts saistībā ar citomegalovīrusa infekciju.

Pēcregistrācijas lietošanas laikā saņemti ziņojumi par atsevišķiem neinfekcioza hepatīta gadījumiem. Par aknu patoloģijām pēcregistrācijas lietošanas laikā galvenokārt ziņots pacientiem ar Stilla slimību un pacientiem ar predisponējošiem faktoriem, piemēram, paaugstinātu transamināžu koncentrāciju anamnēzē pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kineret.

#### Reakcija injekcijas vietā

IVR parasti parādījās pirmo 2 ārstēšanas nedēļu laikā un tās izzuda 4-6 nedēļu laikā. Pacientiem, kuriem iepriekš nebija IVR, vienu mēnesi pēc terapijas uzsākšanas parasti IVR veidošanos nenovēroja.

IVR bija visbiežāk sastopamā un konsekventi novērotā, ar Kineret terapiju saistītā nevēlamā blakusparādība RA pacientiem. Lielākā daļa (95%) IVR bija vieglas vai vidēji smagas. Parasti to raksturoja viens vai vairāki šādi simptomi: eritēma, ekhimoze, iekaisums un sāpes. Lietojot 100 mg dienā, 71% RA pacientu veidojās IVR salīdzinājumā ar 28% pacientu, kuri saņēma placebo.

Pētījumā, kurā novēroja 43 CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientus līdz 5 gadiem, nevienam pacientam nebija nepieciešama nedz īslaicīga, nedz arī pastāvīga ārstēšanas ar Kineret pārtraukšana injekcijas vietas reakciju dēļ.

Pētījumā, kurā novēroja 15 SJIA pacientus līdz 1,5 gadiem, visbiežāk sastopamā un konsekventi, ar Kineret terapiju saistītā nevēlamā blakusparādība, bija IVR. Viens no 15 pacientiem pārtrauca ārstēšanu IVR dēļ. Ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā 11 pacienti ar Stilla slimību (SJIA un AOSD) tika randomizēti Kineret (6 pacienti) vai placebo (5 pacienti) lietošanai 12 nedēļas ilgi, IVR novēroja abās ārstēšanas grupās, un tās bija viegli izteiktas. Nevienam pacientam nevajadzēja pārtraukt ārstēšanu IVR dēļ. Neintervences ilgtermiņa drošuma pētījumā, kurā 306 pediatrikos pacientus ar Stilla slimību novēroja līdz pat vairāk nekā 9 gadus (vidējais Kineret terapijas kursa ilgums bija 17,0 (standartnovirze 21,1) mēneši un ārstēšanas ilguma mediāna bija 8,9 mēneši), vidēji smagu vai smagu IVR sastopamības rādītājs bija 1,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem.

Pacientiem ar FMF IVR veidi un biežums bija līdzīgs RA un SJIA pacientiem novērotajiem. Ārstēšanas pārtraukšana IVR dēļ ir notikusi arī pacientiem ar FMF.

Pacientiem ar COVID-19, kuri tika ārstēti ar Kineret, reti tika ziņots par reakcijām injekcijas vietā.

#### Paaugstināta holesterīna koncentrācija asinīs

Klīniskos pētījumos ar RA pacientiem (775 pacienti katru dienu lietoja 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg vai 2 mg/kg Kineret devu) 2 nedēļas pēc Kineret lietošanas uzsākšanas konstatēja kopējā holesterīna koncentrācijas paaugstinājumu par 2,4% līdz 5,3% neatkarīgi no devas. Līdzīga situācija tika novērota 24 nedēļas pēc Kineret lietošanas. Pacientiem, kuri lietoja placebo (n = 213), kopējā holesterīna koncentrācija bija pazeminājusies aptuveni par 2,2% 2. nedēļā un 2,3% 24. nedēļā. Dati par zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) un augsta blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīnu nav pieejami.

### Pediatriiskā populācija

Kineret līdz pat 5 gadus tika pētīts 36 pacientiem ar CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu), 21 pacientam ar SJIA un 71 pacientam ar citiem JIA veidiem vecumā no 8 mēnešiem līdz < 18 gadiem. Izņemot infekcijas un ar tām saistītos simptomus, kas bija biežāk sastopami pacientiem < 2 gadu vecumā, drošuma profils, bija līdzīgs visās bērnu vecuma grupās. Turklāt neintervences ilgtermiņa drošuma pētījumā 306 pediatriškos pacientus ar Stilla slimību novēroja līdz pat vairāk nekā 9 gadus. Drošuma profils pediatrijas pacientiem bija līdzīgs pieaugušo populācijās novērotajam, un jaunas klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības netika konstatētas.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem nenovēroja devas ierobežojošu toksicitāti. Sepses pētījumos 1 015 pacientu 72 stundu laikā i.v. saņēma Kineret devas, kas sasniedza 2 mg/kg stundā (~35 reizes pārsniedzot ieteicamo devu RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem). Nevēlamo blakusparādību profils šajos pētījumos kopumā neatšķīrās no reimatoīdā artrīta pētījumos novērotā.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresants, interleikīna inhibitors, ATĶ kods: L04AC03

#### Darbības mehānisms

Anakinra neitralizē interleikīna-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) un interleikīna-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) bioloģisko aktivitāti, sekmīgi kavējot to saistīšanos ar interleikīna-1 tipa I receptoru (IL-1RI). Interleikīns-1 (IL-1RI) ir galvenais iekaisuma citokīns, kas darbojas kā starpnieks daudzās šūnu reakcijās, ieskaitot tās reakcijas, kam ir svarīga nozīme sinoviāla iekaisuma gadījumā.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

IL-1 ir sastopams reimatoīdā artrīta pacientu plazmā un sinoviālajā šķidrumā, turklāt ir konstatēta korelācija starp IL-1 koncentrāciju plazmā un slimības aktivitāti.

Anakinra kavē IL-1 izraisītās reakcijas *in vitro*, ieskaitot slāpekļa (II) oksīda un prostaglandīna E<sub>2</sub> indukciju un/vai kolagenāzes ražošanu sinoviālajās šūnās, fibroblastos un hondrocītos.

Pacientiem ar COVID-19 progresēšana no apakšējo elpceļu infekcijas (*lower respiratory tract infection*, LRTI) līdz smagai elpošanas mazspējai (*severe respiratory failure*, SRF) ir atkarīga no agrīnas IL-1 $\alpha$  izdalīšanās no vīrusu inficētām plaušu epitēlija šūnām, kas savukārt stimulē turpmāku citokīnu, tostarp IL-1 $\beta$ , ražošanu no alveolu makrofāgiem.

Vairumam CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientu konstatēja ārējo faktoru neizraisītas mutācijas CIAS1/NLRP3 gēnā. CIAS1/NLRP3 gēns kodē kriopirīnu, kas ir inflammasomas sastāvdaļa. Inflammasomas aktivizācija izraisa proteolītisko nobriešanu un IL-1 $\beta$  sekrēciju, kam ir plašs darbības spektrs, ieskaitot sistēmisko iekaisumu izraisīšanu. Neārstētiem CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientiem raksturīga paaugstināta CRP (C-reaktīvā proteīna), SAA (seruma amiloīda A) un IL-6 koncentrācija, salīdzinot ar šo vielu normālo koncentrāciju serumā. Novērots, ka Kineret ievadīšana izraisa akūtās fāzes darbīgo vielu koncentrāciju samazināšanos un IL-6 iedarbības mazināšanos. Pirmo ārstēšanas nedēļu laikā konstatēta akūtās fāzes proteīnu koncentrāciju samazināšanās.

Pacientiem ar FMF, MEFV gēna, kas kodē pirīnu, mutācija izraisa nepareizu darbību un interleikīna-1β (IL-1β) pārprodukciju FMF inflamāsomā. Neārstētiem FMF pacientiem ir raksturīga paaugstināta CRP un SAA koncentrācija. Novērots, ka Kineret ievadīšana izraisa akūtās fāzes darbīgo vielu koncentrāciju samazināšanos (piemēram, CRP un SAA).

Stilla slimībai, bez dažādas smaguma pakāpes artrīta, raksturīgas tādas sistēmiska iekaisuma pazīmes kā hektiska temperatūras paaugstināšanās, izsitumi uz ādas, hepatosplenomegālija, serozīts un paaugstināta akūtās fāzes proteīnu koncentrācija, ko izraisa IL-1 aktivitāte. Ir zināms, ka IL-1 sistēmiskā iedarbība izraisa hipotalāma ģenēzes drudzi un hiperalgēziju. IL-1 loma Stilla slimības patoģenēzē ir pierādīta *ex vivo* un gēnu ekspresijas pētījumos.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums RA pacientiem

Anakinras drošums un efektivitāte kombinācijā ar metotreksātu ir pierādīta 1 790 RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem  $\geq 18$  gadu vecumā ar atšķirīgu slimības smaguma pakāpi.

Klīnisko atbildes reakciju uz anakinru parasti novēroja 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas, un šo reakciju stabilizēja, turpinot lietot anakinru. Maksimālo klīnisko atbildes reakciju parasti novēroja 12 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas.

Kombinētā terapija ar anakinru un metotreksātu liecina par statistiski un klīniski nozīmīgu RA pazīmju un simptomu smaguma pakāpes samazināšanos pacientiem, kuru atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju ir bijusi neadekvāta (38%, salīdzinot ar 22% respondentu, izmantojot ACR<sub>20</sub> kritēriju). Būtisku uzlabošanos novēro attiecībā uz sāpēm, stīvo locītavu skaitu, fizisko darbību (HAQ punkti), akūtās fāzes reaģējošajām vielām un pacienta un ārsta vispārējo novērtējumu.

Vienā anakinras klīniskajā pētījumā veica rentgenapskati. Tā neuzrādīja kaitīgu ietekmi uz locītavu skrimšļiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums COVID-19 pacientiem

Kineret drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar COVID-19 pneimoniju, kuri bija  $\geq 18$  gadus veci un kuriem bija smagas elpošanas mazspējas attīstības risks. Pētījumā SAVE-MORE iekļauto pacientu populācija bija hospitalizēta ar apstiprinātu COVID-19 pneimoniju (LRTI, kas radioloģiski apstiprināta ar krūškurvja rentgenskopiju vai datortomogrāfiju) un tika uzskatīta par pakļautu SRF attīstības riskam, nosakot pēc paaugstinātas suPAR koncentrācijas ( $\geq 6$  ng/ml). suPAR līmeni  $\geq 6$  ng/ml pacientiem noteica ar suPARnostic Quick Triage komplektu. Šiem pacientiem slimība vēl nebija progresējusi līdz SRF (tas ir, izslēgšanas kritēriji bija pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> attiecība mazāka par 150 mmHg vai vajadzība pēc mehāniskas ventilācijas, NIV vai ECMO). Lielākā daļa pacientu saņēma zemas vai augstas plūsmas papildu skābekli atlases brīdī (81,6%). Pētījumā iekļāva 606 pacientus, un efektivitātes analīze tika veikta ārstēšanai paredzētajā (*intention-to-treat*, ITT) populācijā, ko veidoja 594 pacienti, no kuriem 189 pacienti bija randomizēti placebo+SoC (*standart of care* – standarta aprūpes) grupā, un 405 pacienti anakinra+SoC grupā. Ārstēšanas sākumā lielākajai daļai pacientu (91,4%) bija smaga COVID-19 pneimonija un 8,6% pacientu bija vidēji smaga COVID-19 pneimonija. 85,9% pacientu saņēma deksametazonu. Vidējais (SN) Kineret ārstēšanas ilgums bija 8,4 (2,1) dienas. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija salīdzinošā 11 punktu PVO klīniskās progresēšanas ordinārā skala (*Clinical Progression ordinal Scale*, CPS) starp abām grupām ārstēšanas 28. dienā. 11 punktu PVO CPS ir slimības smaguma mērījums diapazonā no 0 (nav inficēts), 1-3 (viegla slimība), 4-5 (hospitalizēts – vidēji smaga slimība), 6-9 (hospitalizēts – smaga slimība ar pieaugošu NIV, MV un ECMO pakāpi) līdz 10 (miris). Starp pacientiem, kuri bija randomizēti SAVE-MORE pētījumā, 8,6% sākumā bija PVO CPS vērtība 4; 84,7% sākumā bija PVO CPS vērtība 5 un 6,7% sākumā bija PVO CPS vērtība 6.

Pacientiem, kuri līdz 10 dienām ilgi bija ārstēti ar Kineret, 28. dienā tika uzrādīts nozīmīgs klīniskā stāvokļa uzlabojums saskaņā ar PVO CPS salīdzinājumā ar placebo (izredžu attiecība, *odds ratio*, OR: 0,36 [95% TI: 0,26-0,50],  $p < 0,001$ ). Pacientu klīniskā stāvokļa uzlabojumu novēroja 14. dienā. Kineret terapijas ieguvumu apstiprināja pilnībā izveseļojušos pacientu skaits un mazāks skaits pacientu, kuriem slimība progresēja līdz smagai elpošanas mazspējai vai nāvei, salīdzinājumā ar

placebo. Izmantojot Kineret COVID-19 ārstēšanā, netika novēroti jauni drošuma signāli vai bažas par drošumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientiem  
Kineret drošums un efektivitāte ir pierādīti CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientiem ar atšķirīgu slimības smaguma pakāpi. Klīniskajā pētījumā, iesaistot 43 pieaugušos un pediatrijas pacientus (36 pacientus vecumā no 8 mēnešiem līdz < 18 gadiem) ar smagu CAPS (ar kriopirīnu saistītiem periodiskiem sindromiem) (NOMID (jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimību)/CINCA (zīdaiņu hronisko neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu) un MWS (Makla-Velsa sindromu)), klīnisko atbildes reakciju uz anakinru parasti visiem pacientiem novēroja 10 dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un šī reakcija saglabājās, turpinot lietot Kineret līdz 5 gadiem.

Ārstēšana ar Kineret būtiski samazināja CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) izpausmes, tajā skaitā atvieglojot tādus bieži sastopamos simptomus kā drudzis, izsitumus, sāpes locītavās, galvassāpes, nespēku un acu apsārtumu. Konstatēta strauja un stabila iekaisuma biomarkieru - seruma amiloīda A(SAA), C-reaktīvā proteīna (CRP) koncentrācijas un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ) samazināšanās, kā arī iekaisuma hematoloģisko izmaiņu normalizēšanās. Smagu CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) formu gadījumos ilgstoša ārstēšana samazina sistēmiskā iekaisuma izpausmes orgānos - acīs, iekšējā ausī un CNS. Ārstēšanas laikā ar anakinru nenotika turpmāka dzirdes un redzes asuma pasliktināšanās.

Analizējot ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas klasificētas pēc CIAS1 mutācijas esamības, konstatēja, ka nepastāv būtiskas atšķirības ziņoto vispārējo blakusparādību rādītājā starp CIAS1 un ne-CIAS1 grupām, attiecīgi 7,4 un 9,2. Līdzīgi rādītāji tika iegūti, analizējot orgānu sistēmu klases, izņemot acu bojājumus, kur tika konstatētas 55 nevēlamās blakusparādības (rādītājs 0,5), no kurām 35 bija acu hiperēmijas gadījumi (kas varēja būt arī CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) simptoms) CIAS1 grupā un 4 nevēlamās blakusparādības ne-CIAS1 grupā (rādītājs 0,1).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums FMF pacientiem

Kineret drošums un efektivitāte pacientu ar pret kolhicīnu rezistentu FMF ārstēšanai ir pierādīti randomizētā, dubultmaskētā un placebo kontrolētā, publicētā pētījumā ar 4 mēnešu ilgu ārstēšanas periodu. Primārie efektivitātes galarezultāti bija lēkmju skaits mēnesī un pacientu skaits ar vidēji <1 lēkmi mēnesī. Tika iekļauti 25 pacienti ar pret kolhicīnu rezistentu FMF; 12 tika randomizēti, lai saņemtu Kineret, un 13 pacienti – lai saņemtu placebo. Vidējais lēkmju skaits uz katru pacientu mēnesī bija ievērojami zemāks tiem pacientiem, kuri saņēma Kineret (1,7), salīdzinot ar tiem pacientiem, kuri saņēma placebo (3,5). Pacientu skaits ar <1 lēkmi mēnesī bija ievērojami lielāks Kineret grupā; 6 pacienti, salīdzinot ar nevienu placebo grupā.

Papildu publicētie dati par pacientiem ar FMF, kuri nepanesa kolhicīnu vai ar pret kolhicīnu rezistentu FMF, pierādīja, ka Kineret klīniskā iedarbība ir skaidra gan attiecībā uz lēkmju klīniskajiem simptomiem, gan samazinātu iekaisuma marķieru līmeni, piemēram, CRP un SAA. Publicētajos pētījumos anakinras drošuma profils pacientiem ar FMF kopumā bija līdzīgs kā pie citām indikācijām.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar Stilla slimību

Kineret efektivitāti un drošumu Stilla slimības (SJIA un AOSD) ārstēšanā vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, daudzcentru pētījumā, kurā 11 pacienti (1 līdz 51 gada vecumā) saņēma ārstēšanu 12 nedēļas, no kuriem 6 pacienti saņēma ārstēšanu ar Kineret. Kineret efektivitāte Stilla slimības ārstēšanā pierādīta, apliecinot Kineret pārkumu pār placebo attiecībā uz primāro mērķa kritēriju – ACR30 atbildes reakciju bez drudža 2. nedēļā (p vērtība = 0,0022). Kineret pierādīta efektivitāte, vērtējot pēc ACR30, ACR50, ACR70 un ACR90 atbildes reakcijas 2. nedēļā, saglabājās visā 12 nedēļu ārstēšanas periodā. Pētījuma laikā netika konstatētas būtiskas neparedzētas drošuma problēmas, un rezultāti atbilda zināmajam Kineret drošuma profilam.

Kineret drošums un efektivitāte ir pierādīta publicētā randomizētā, kontrolētā pētījumā, kura laikā 24 pacienti ar SJIA saņēma Kineret terapiju līdz 1 gadam. Pēc 1 mēneša ilgās maskētās fāzes 8 no 12 pacientiem Kineret terapijas grupā tika konstatēta modificēta ACRPedi30 atbildes reakcija salīdzinājumā ar 1 no 12 pacientiem placebo grupā. Šajā pašā laikā 7 no 12 pacientiem Kineret

terapijas grupā tika konstatēta ACRPedi50 atbildes reakcija un 5 no 12 pacientiem – ACRPedi70 atbildes reakcija, bet šādu atbildes reakciju nekonstatēja nevienam pacientam placebo grupā. Turpmāko atklātā pētījuma fāzi pabeidza 16 pacienti, un pētījuma 12. mēnesī 6 no 7 respondentiem bija pārtraukta ārstēšana ar glikokortikoīdiem, turklāt 5 no viņiem slimība bija neaktīva.

Publicētā prospektīvā, nekontrolētā novērojošā kohortas pētījumā, kurā piedalījās 20 pacienti ar pirmreizēju SJIA, Kineret izmantoja kā sākotnējo terapiju pēc neveiksmīgas ārstēšanas ar NSPL, bet pirms terapijas ar slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (DMARD), sistēmiskas iedarbības glikokortikoīdiem vai citām bioloģiskām zālēm. Lietojot Kineret, 18 no 20 pacientiem normalizējās ķermeņa temperatūra. Pēc 1 gada novērošanas perioda 18 no 20 pacientiem sasniedza vismaz adaptēto ACRPedi70 atbildes reakciju un 17 no 20 pacientiem sasniedza adaptēto ACRPedi90 atbildes reakciju, kā arī viņiem slimība bija neaktīva.

Kineret ilgtermiņa drošuma profilu apstiprināja neintervences ilgtermiņa drošuma pētījums, kurā piedalījās 306 pediatrijas pacienti ar Stilla slimību un kurā netika iegūti jauni drošuma dati. Aptuveni puse (46,1%) pacientu nepārtraukti saņēma Kineret terapiju vismaz 1 gadu, un 28,1% nepārtraukti turpināja ārstēšanu vismaz 2 gadus. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums, ieskaitot nopietnas nevēlamās blakusparādības, atbilda zināmajam Kineret drošuma profilam. Kopumā nevēlamo blakusparādību biežums bija lielāks pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā un vēlāk ievērojami samazinājās. Kineret lietošanas laikā nebija nāves gadījumu. Daži pacienti pārtrauca ārstēšanu nevēlamo blakusparādību dēļ. Galvenais iemesls Kineret terapijas pārtraukšanai bija ārstēšanas neefektivitāte, savukārt otrs biežākais iemesls bija slimības remisija. Ilgtermiņa Kineret terapija pacientiem ar SJIA bija labi panesama, un kopējā nevēlamo blakusparādību, ieskaitot makrofāgu aktivācijas sindromu (MAS), sastopamība laika gaitā nepalielinājās.

Par Kineret drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar DMARD, ziņots publicētā 24 nedēļas ilgā daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā, kurā piedalījās 22 pacienti ar refraktāru pieaugušo Stilla slimību (AOSD), kas atkarīga no glikokortikoīdu lietošanas. Pētījuma 24. nedēļā 6 no 12 pacientiem, kuri lietoja Kineret, bija iestājusies remisija, salīdzinot ar 2 no 10 pacientiem DMARD lietotāju grupā. Pētījuma pagarinājuma atklātajā fāzē bija iespējams pāriet uz salīdzinājuma zāļu lietošanu vai pievienot tās iepriekšējai terapijai, ja 24 nedēļu laikā netika novērots uzlabojums. 17 pacienti pabeidza pētījuma pagarinājuma atklāto fāzi (52 nedēļas), un šajā laikā remisija bija iestājusies 7 no 14 pacientiem, kuri saņēma Kineret, un 2 no 3 DMARD lietotājiem.

Papildu publicētie dati par Stilla slimību liecina, ka Kineret lietošana izraisa strauju sistēmisko simptomu, piemēram, drudža, izsitumu un akūtās fāzes proteīnu līmeņa, samazināšanos. Daudzos gadījumos pēc Kineret terapijas uzsākšanas var samazināt glikokortikoīdu devu.

#### Pediatriiskā populācija

Kopumā Kineret efektivitātes un drošuma profils neatšķiras pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem ar CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) vai Stilla slimību.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Kineret vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) un RA (reimatoīdā artrīta) (JIA (juvenīlā idiopātiskā artrīta)) pacientiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

#### Drošums pediatriiskiem RA (reimatoīdā artrīta) (JIA (juvenīlā idiopātiskā artrīta)) pacientiem

Kineret pētīja vienā randomizētā, maskētā, daudzcentru pētījumā 86 pacientiem ar poliartikulāru JIA (2-17 gadu vecumā), ievadot subkutāni devu 1 mg/kg dienā, līdz maksimālajai devai 100 mg. 50 pacienti ar klīnisku atbildes reakciju pēc 12 nedēļu atklātā pētījumu perioda, sākot no iepriekšējo zāļu izmantošanas beigām līdz nākamā zāļu uzsākšanai, tika randomizēti Kineret (25 pacienti) vai placebo (25 pacienti) grupā ievadīšanai vienu reizi dienā papildu 16 nedēļas. Pamata pētījumam sekoja paralēls papildu pētījums, kurā šī pacientu grupa turpināja atklātu ārstēšanu ar Kineret līdz 1 gadu ilgā laika periodā. Šajos pētījumos novērotais nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs pieaugušajiem



RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem novērotajam. Tomēr šo pētījumu dati nav pietiekami efektivitātes pierādīšanai, un tādēļ Kineret nav ieteicams lietot JIA ārstēšanai bērniem.

### Imunogenitāte

Skatīt 4.8. apakšpunktu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Anakinras absolūtā biopieejamība pēc 70 mg zemādas bolus injekcijas veseliem cilvēkiem (n = 11) ir 95%. Absorbēšanas process ir ierobežojošais faktors attiecībā uz anakinras izzušanu plazmā pēc zemādas injekcijas. Cilvēkiem ar reimatoīdo artrītu maksimālo anakinras koncentrāciju plazmā novēroja 3–7 stundas pēc anakinras ievadīšanas zemādā klīniski atbilstošās devās (1–2 mg/kg; n = 18). Koncentrācija plazmā samazinājās bez izšķiramas izkliedes fāzes, un terminālais eliminācijas pusperiods bija 4–6 stundas. RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem nenovēroja negaidītu anakinras uzkrāšanos pat tad, ja 24 nedēļas katru dienu veica subkutānas injekcijas. Vidējais (SD) sagaidāmais klīrens (CL/F) un izkliedes tilpums (Vd/F) divu FK pētījumu datu populācijas analīzē 35 RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem attiecīgi bija 105(27) ml/min un 18,5(11) l. No cilvēkiem un dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka galvenais orgāns, kas atbild par anakinras elimināciju, ir nieres. Palielinoties kreatinīna klīrensam, palielinājās anakinras klīrens RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem.

Demogrāfisko kovarianču ietekmi uz anakinras farmakokinētiskajām īpašībām pētīja, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi, kas aptvēra 341 pacientu, kuram līdz pat 24 nedēļām katru dienu zemādā injicēja 30, 75 un 150 mg anakinras. Paredzētais anakinras klīrens palielinājās, palielinoties kreatinīna klīrensam un ķermeņa masai. Populācijas farmakokinētikas analīzē atklāja, ka plazmas klīrensa vidējā vērtība pēc zemādas vienmomenta injekcijas ir aptuveni par 14% lielāka vīriešiem nekā sievietēm un par aptuveni 10% lielāka cilvēkiem, kas jaunāki par 65 gadiem salīdzinājumā ar cilvēkiem, kam ir 65 gadi un vairāk. Tomēr pēc korekcijas, kurā ņēma vērā kreatinīna klīrensu un ķermeņa masu, dzimums un vecums vairs nebija nozīmīgi faktori attiecībā uz plazmas vidējo klīrensu. Vecuma vai dzimuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Kopumā farmakokinētiskās īpašības CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientiem ir līdzīgas RA (reimatoīdā artrīta) pacientiem. CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientiem konstatēta aptuvena devas linearitāte ar nelielu tendenci būt augstākai nekā proporcionālajam palielinājumam. Farmakokinētiskie dati bērniem, kas jaunāki par 4 gadiem, trūkst, taču ir pieejama klīniskā pieredze bērniem no 8 mēnešu vecuma, un, uzsākot ieteicamās dienas devas 1-2 mg/kg lietošanu, nav konstatēti ar drošumu saistīti riski. Farmakokinētiskie dati par gados vecākiem CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu) pacientiem trūkst. Nonākšana cerebrospinālajā šķidrumā ir pierādīta.

Mediānā, pret devu koriģētā anakinras koncentrācija līdzsvara stāvoklī pacientiem ar SJIA (vecumā no 3 līdz 17 gadiem) 28 nedēļu periodā bija salīdzināma ar koncentrāciju, kas konstatēta RA pacientiem.

### Aknu darbības traucējumi

Pētījums veikts, iekļaujot 12 pacientus ar aknu darbības traucējumiem (B klase pēc Child-Pugh) un ievadot intravenozi vienu 1mg/kg devu. Farmakokinētiskie rādītāji būtiski neatšķīrās no rādītājiem veseliem brīvprātīgajiem, izņemot klīrensa samazināšanos par aptuveni 30%, ja salīdzina pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem iegūtos datus. Analogisku kreatinīna klīrensa samazināšanos konstatēja aknu mazspējas pacientiem. Tādēļ klīrensa samazināšanās visticamākais izskaidrojums ir nieru funkcijas samazināšanās šajā pacientu grupā. Šie dati liecina, ka devas pielāgošana pacientiem ar B klases (pēc Child-Pugh klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

### Nieru darbības traucējumi

Vidējais Kineret plazmas klīrens pacientiem ar vieglu (kreatinīna klīrens 50-80 ml/min) un vidēji smagu (kreatinīna klīrens 30-49 ml/min) nieru mazspēju samazinājās attiecīgi par 16% un 50%. Smagas nieru mazspējas un nieru slimības terminālās stadijas gadījumā (kreatinīna klīrens < 30 ml/min) vidējais plazmas klīrens samazinājās attiecīgi par 70% un 75%. Mazāk nekā 2,5% no ievadītās Kineret devas tika izvadīta ar hemodialīzi vai nepārtrauktu ambulatoro peritoneālo dialīzi.

Šie dati liecina, ka pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{cr}$  50 līdz 80 ml/minūtē) deva nav jāpielāgo. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Anakinras ietekmi uz auglību, agrīno attīstību, embrija augļa attīstību vai perinatālo un postnatālo attīstību žurkām, kas saņēma devas, kas līdz pat 100 reižu pārsniedza cilvēkiem paredzēto devu (2 mg/kg/dienā), nenovēroja. To nenovēroja arī uz embrija augļa attīstību trušiem, kas saņēma devas, kuras līdz pat 100 reižu pārsniedza cilvēkiem paredzēto devu.

Standarta testu sērijās, kuru mērķis bija identificēt risku saistībā ar DNS, anakinra neierosināja baktēriju vai zīdītāju šūnu gēnu mutācijas. Anakinra arī nepalielināja hromosomu anomāliju sastopamību vai mikrokodolu sastopamību kaulu smadzeņu šūnās pelēm. Tā kā nav veikti ilgtermiņa pētījumi, nevar novērtēt anakinras kancerogēno potenciālu. Dati, kas iegūti pētījumos ar pelēm, izsakot kā IL-1ra un IL-1ra mutantu atlases peles, neliecināja par paaugstinātu audzēju attīstības risku.

Oficiālā toksikoloģisko un farmakokinētisko īpašību mijiedarbības pētījumā ar žurkām nekonstatēja, ka Kineret maina metotreksāta toksikoloģisko vai farmakokinētisko profilu.

Žurku mazuļiem, kas no 7. dienas pēc dzimšanas līdz pubertātei saņēma devas, kuras līdz pat 100 reizēm pārsniedza cilvēkiem paredzēto devu, nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības nenovēroja.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Bezūdens citronskābe  
Nātrijs hlorīds  
Dinātrijs edetāta dihidrāts  
Polisorbāts 80  
Nātrijs hidroksīds  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ambulatorai lietošanai Kineret var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk kā 72 stundas. Pēc izņemšanas no ledusskapja Kineret jāizlieto 72 stundu laikā vai jāiznīcina. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā Kineret nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

0,67 ml šķīdums injekcijām graduētā pilnšļircē (I klases stikls) ar gremdvirzuļa aizbāzni (bromobutīla gumija) un 29. izmēra adatu. Pilnšļircei ir stingrs ārējais plastmasas adatas aizsargs, savienots ar adatas iekšējo aizsargapvalku.

Iepakojumā pa 1, 7 vai 28 (vairāku kastīšu iepakojumā 4 kastītes pa 7 pilnšļircēm) pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Kineret ir sterils šķīdums. Tas ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Nekratīt. Pirms injicēšanas ļaut pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai.

Pirms lietošanas jāpārbauda, vai šķīdumā nav sīkās daļiņas vai krāsas izmaiņas. Injicē tikai tādu šķīdumu, kas ir dzidrs, bezkrāsains līdz baltam un kurš var saturēt dažas ar zālēm saistītas caurspīdīgas vai baltas amorfas daļiņas.

Šādu daļiņu klātbūtne neietekmē zāļu kvalitāti.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/203/005 – Iepakojums pa 1  
EU/1/02/203/006 – Iepakojums pa 7  
EU/1/02/203/007 – Iepakojums pa 28

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2002. gada 8. marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 20. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Pfizer Health AB  
Mariefredsvägen 37  
SE-645 41 Strängnäs  
Zviedrija

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Kineret izplatīšanas katrā dalībvalstī jaunajai indikācijai - Stilla slimībai, reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālajām kompetentajām institūcijām par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību, kā arī jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Programmas galvenie mērķi ir sniegt informāciju par lietošanas veidu un palielināt izpratni par nopietnu infekciju potenciālo risku.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Kineret nonāk tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir paredzēts parakstīt vai lietot Kineret, ir pieejams/nodrošināts šāds izglītojošais komplekts:

- izglītojošie materiāli ārstiem;
- informācijas komplekts pacientiem un aprūpētājiem.

**Izglītojošajiem materiāliem ārstiem** ir jāietver:

- zāļu apraksts;
- ceļvedis veselības aprūpes speciālistiem.

Ceļvedim veselības aprūpes speciālistiem ir jāietver šādi pamatelementi:

- pilnšļirces pielietojuma un pareizas injekcijas metodes izskaidrojuma svarīgums pacientiem un/vai aprūpētājiem;
- paziņojums, ka pacientiem, kuriem ir pastāvīga infekcija, nav ieteicams uzsākt ārstēšanu ar Kineret;
- pacientu un/vai aprūpētāju nodrošinājuma ar izglītojošajiem materiāliem svarīgums.

**Informācijas komplektam pacientiem un aprūpētājiem** ir jāietver:

- lietošanas instrukcija pacientam;
- ceļvedis pacientiem un aprūpētājiem;
- pacienta atgādinājuma karte.

Ceļvedim pacientiem un aprūpētājiem ir jāietver šādi pamatelementi:

- norādījumi par pilnšļirces pielietošanu;
- norādījumi par pareizu injicēšanas procedūru un izlietoto šļirču iznīcināšanu;
- kā mazināt reakcijas injekcijas vietā.

Pacienta atgādinājuma kartei ir jāietver šāda svarīga informācija:

- pacienta identifikators;
- ārsta kontaktinformācija;
- parakstītā Kineret deva;
- nopietnu infekcijas pazīmju apraksts.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE PILNŠĪRCEI (SATUR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kineret 100 mg/0,67 ml šķīdums injekcijām pilnšīrcē  
Anakinra

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra graduētā 0,67 ml pilnšīrce satur 100 mg anakinras.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: bezūdens citronskābe, nātrijs hlorīds, dinātrijs edetāta dihidrāts, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

1 GRADUĒTA pilnšīrce

7 GRADUĒTAS pilnšīrces

Vairāku kastīšu iepakojums: 28 (4 x 7) GRADUĒTAS pilnšīrces

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Vienreizējai lietošanai.

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/203/005 – iepakojums pa 1  
EU/1/02/203/006 – iepakojums pa 7  
EU/1/02/203/007 – iepakojums pa 28

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kineret 100 mg 0,67 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC {numurs}  
SN {numurs}  
NN {numurs}

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE 7 PILNŠĪRCĒM KĀ STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kineret 100 mg/0,67 ml šķīdums injekcijām pilnšīrcē  
Anakinra

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra graduētā 0,67 ml pilnšīrce satur 100 mg anakinras.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: bezūdens citronskābe, nātrijs hlorīds, dinātrijs edetāta dihidrāts, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē.  
7 GRADUĒTAS pilnšīrces  
Šī kastīte, kas satur 7 pilnšīrces, ir daļa no 28-vairāku kastīšu iepakojuma.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Vienreizējai lietošanai.  
Subkutānai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/02/203/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kineret 100 mg 0,67 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC {numurs}  
SN {numurs}  
NN {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠĻIRCĒS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcijām  
Anakinra

s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,67 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Kineret 100 mg/0,67 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē Anakinra

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Kineret un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kineret lietošanas
3. Kā lietot Kineret
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kineret
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Kineret un kādam nolūkam to lieto**

Kineret aktīvā viela ir anakinra. Tas ir citokīnu veids (viela, kas nomāc imūno sistēmu) šādu slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts (RA);
- COVID-19 pacientiem, kuriem ir pneimonija, ir vajadzīgs papildu skābeklis un kuriem ir plaušu mazspējas risks;
- periodiskā drudža sindromi:
  - ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi (CAPS):
    - o jaundzimušo multisistēmu iekaisuma slimības (NOMID), saukta arī par zīdaiņu hronisko neiroloģisko, ādas, locītavu sindromu (CINCA);
    - o Makla-Velsa sindroma (MWS);
    - o ģimenes aukstuma autoiekaisuma sindroma (FCAS);
  - ģimenes Vidusjūras drudzis (FMF).
- Stilla slimība, ieskaitot sistēmisko juvenīlo idiopātisko artrītu (SJIA) un pieaugušo Stilla slimību (AOSD).

Citokīni ir proteīni, ko ražo Jūsu organisms, un tie koordinē šūnu savstarpējo komunikāciju un palīdz kontrolēt šūnu darbību. RA, CAPS (ar kriopirīnu saistīto periodisko sindromu), FMF, Stilla slimības un COVID-19 pneimonijas gadījumā Jūsu organisms ražo pārāk daudz citokīna, ko sauc par interleikīnu-1. Tā rezultātā rodas kaitīga iedarbība, kas izraisa iekaisumu un slimības simptomus. Parasti Jūsu organisms ražo proteīnu, kas bloķē interleikīna-1 kaitīgo iedarbību. Kineret aktīvā viela ir anakinra, kas darbojas tāpat kā Jūsu dabiskais interleikīnu-1 bloķējošais proteīns. Anakinra ražo ar DNS tehnoloģiju, izmantojot mikroorganismu *E. coli*.

Kineret ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) RA simptomu un pazīmju ārstēšanai, kombinējot to ar citām zālēm – metotreksātu. Kineret ir paredzēts pacientiem, kuru atbildes reakcija uz metotreksātu vienu pašu nav pietiekami laba, lai varētu kontrolēt reimatoīdo artrītu.

Kineret ir paredzēts ar Covid-19 saistītā hiperiekaisuma (spēcīgāka par parasto iekaisumu) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem (no 18 gadu vecuma), kuriem ir pneimonija, ir vajadzīgs papildu skābeklis, lai palīdzētu viņiem elpot (zemas vai augstas plūsmas skābeklis) un kuriem ir plaušu mazspējas risks.

CAPS pacientiem Kineret lieto tādu ar slimību saistītu iekaisuma pazīmju un simptomu ārstēšanai kā izsitumi, sāpes locītavās, drudzis, galvassāpes un nespēks pieaugušajiem un bērniem (8 mēnešu vecumā un vecākiem).

FMF gadījumā Kineret lieto tādu ar slimību saistītu iekaisuma pazīmju un simptomu ārstēšanai kā atkārtots drudzis, nogurums, sāpes vēderā, muskuļu vai locītavu sāpes un izsitumi. Kineret var lietot kopā ar kolhicīnu, ja piemērojams.

Stilla slimības gadījumā Kineret lieto tādu ar slimību saistītu iekaisuma pazīmju un simptomu ārstēšanai kā izsitumi, sāpes locītavās un drudzis.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Kineret lietošanas**

### **Nelietojiet Kineret šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret anakinra vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret citiem produktiem, kas iegūti ar DNS tehnoloģiju, izmantojot mikroorganismu *E. coli*;
- ja Jums ir neitropēnija (zems balto asins šūnu skaits), ko nosaka asins analīzē.

### **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**

- ja pēc Kineret injekcijas Jūsu ķermenī pārklāj izsitumi, rodas elpas trūkums, elpošana ir sāpīga, parādās ātrs pulss vai svīšana. Tās var būt alerģijas pret Kineret pazīmes;
- ja pēc Kineret lietošanas Jums parādās netipiski, plaši izsitumi vai ādas lobīšanās.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Kineret lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir bijušas atkārtotas infekcijas vai arī Jūs slimojat ar astmu. Kineret var pasliktināt šīs slimības;
- ja Jums ir vēzis. Ārstam jāpieņem lēmums par to, vai Jums var parakstīt Kineret;
- ja Jums ir bijis paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- ja Jums ir vajadzīga vakcinācija. Lietojot Kineret, Jūs nedrīkstat saņemt dzīvas vakcīnas.

### Stilla slimība

- Retos gadījumos pacientiem ar Stilla slimību, galvenokārt bērniem, arī Kineret terapijas laikā var attīstīties plaušu slimība. Risks var būt paaugstināts pacientiem ar Dauna sindromu (21. hromosomas trisomiju). Plaušu slimības simptomi var būt, piemēram, elpas trūkums vieglas fiziskas slodzes laikā, rīta klepus un apgrūtināta elpošana. Ja Jums parādās plaušu slimības pazīmes, Jums pēc iespējas ātrāk jāsaazinās ar veselības aprūpes speciālistu.
- Saistībā ar ārstēšanu ar Kineret reti ziņots par nopietnu ādas reakciju DRESS (zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem), galvenokārt pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisku artrītu (SJIA). Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt netipiskus, plašus izsitumus, kas var rasties kombinācijā ar augstu ķermeņa temperatūru un palielinātiem limfmezgliem.

### **Bērni un pusaudži**

- RA (reimatoīdais artrīts): Kineret lietošana bērniem un pusaudžiem, kas slimo ar reimatoīdo artrītu, nav pilnībā izpētīta, tādēļ tā lietošana nav ieteicama.
- COVID-19: Kineret lietošana bērniem un pusaudžiem ar COVID-19 nav pētīta, tādēļ rekomendācijas nevar sniegt.
- CAPS (ar kriopirīnu saistītie periodiskie sindromi), FMF, Stilla slimība: Kineret nav ieteicams lietot bērniem jaunākiem par 8 mēnešiem, jo nav datu par pielietošanu šajā vecuma grupā.



### **Citas zāles un Kineret**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Vienlaicīgi ar Kineret nedrīkst lietot zāles, ko sauc par audzēju nekrozes faktora (TNF- $\alpha$ ) inhibitoriem, tādas kā etanercepts, jo tas var paaugstināt infekciju risku.

Uzsākot ārstēšanu ar Kineret, samazināsies hroniskais iekaisums Jūsu organismā. Tas var nozīmēt, ka var būt nepieciešama dažu citu zāļu, piemēram, varfarīna, vai fenitoīna, devas pielāgošana.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Kineret lietošana nav pārbaudīta grūtniecēm. Kineret lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju. Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Ārsts pārrunās ar Jums potenciālos riskus, lietojot Kineret grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai anakinra izdalās ar mātes pienu. Nebarojiet bērnu ar krūti, ja lietojat Kineret.

### **Kineret satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 100 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Kineret**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Kineret jāinjicē zem ādas (subkutāni) katru dienu. Injekciju jācenšas izdarīt katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Ieteicamā deva ir no 20 līdz 90 mg vai 100 mg. Ārsts izskaidros, kāda deva Jums nepieciešama un vai Jums ir jālieto deva, kas pārsniedz 100 mg.

COVID-19: ieteicamā deva ir 100 mg, ko injicē zem ādas (subkutāni) reizi dienā 10 dienas .

### **Kineret injicēšana sev**

Ārsts var nolemt, ka ērtāk būs, ja pats sev injicēsiet Kineret. Ārsts vai medmāsa Jums parādīs, kā to darīt. Nemēģiniet izdarīt injekciju pats sev, ja neesiet apmācīts, kā to darīt.

Norādījumus par to, kā sev vai savam bērnam injicēt Kineret, lasiet punktā “Instrukcijas par Kineret sagatavošanu un injicēšanu” šīs instrukcijas beigās.

### **Ja esat lietojis Kineret vairāk nekā noteikts**

Nejauši injicējot lielāku Kineret devu nekā paredzēts, Jums nevajadzētu rasties nopietniem sarežģījumiem. Ja tas tomēr notiek, Jums jāsaazinās ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Ja nejutaties labi, sazinieties ar ārstu vai medmāsu nekavējoties.

### **Ja esat aizmirsis lietot Kineret**

Ja esat aizmirsis injicēt Kineret devu, Jums jāsaazinās ar ārstu, lai noskaidrotu, kad jāinjicē nākamā deva.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības ir līdzīgas neatkarīgi no tā, vai Jūs ar Kineret ārstējat RA, CAPS, FMF, Stilla slimību vai COVID-19.

Ja notiek jebkāda no tālāk minētajām situācijām, nekavējoties par to pastāstiet ārstam:

- Kineret terapijas laikā var **rasties smagas infekcijas**, piemēram, pneimonija (plaušu iekaisums) vai ādas infekcija. Simptomi var būt ilgstoši nepārejošs drudzis, drebuļi, klepus, galvassāpes un ādas apsārtums un jutīgums. Tāpat par infekciju var liecināt ilgstoši nedaudz paaugstināta temperatūra, ķermeņa masas zudums un ilgstošs klepus.
- Retāk novēro **nopietnas alergiskas reakcijas**. Tomēr jebkurš no šādiem simptomiem var liecināt par alergisku reakciju pret Kineret, tādēļ nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības. Pārtrauciet injicēt Kineret.
  - Sejas, mēles vai rīkles pietūkums.
  - Apgrūtināta rīšana vai elpošana.
  - Pēkšņi paātrinājies pulss vai svīšana.
  - Ādas nieze vai izsitumi.

**Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- apsārtums, pietūkums, zilumi vai nieze injekcijas vietā. Šie simptomi parasti izpaužas vieglā vai vidēji smagā formā un visbiežāk rodas ārstēšanas sākumā.
- galvassāpes;
- paaugstināta kopējā holesterīna koncentrācija asinīs.

**Biežas blakusparādības** (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10):

- neitropēnija (zems balto asins šūnu skaits), ko nosaka asins analīzē. Tas varētu paaugstināt infekcijas risku. Infekcijas simptomi var būt drudzis vai kakla iekaisums.
- smagas infekcijas, piemēram, pneimonija (krūšu kurvja infekcija) vai ādas infekcija;
- trombocitopēnija (mazs trombocītu skaits asinīs).

**Retākas blakusparādības** (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100):

- nopietnas alergiskas reakcijas, tajā skaitā sejas, mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta rīšana vai elpošana, pēkšņi paātrinājies pulss vai svīšana, ādas nieze vai izsitumi;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, ko nosaka asins analīzē.

**Nezināma biežuma nevēlamās blakusparādības** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- aknu darbības traucējumu pazīmes, t.i., ādas un acu dzelte, slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns un gaišas krāsas fekāles.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Kineret**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc Derīgs līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet Kineret, ja domājat, ka tas ir bijis sasalis. Kad flakons izņemts no ledusskapja un sasilis līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tas jāizlieto 72 stundu laikā vai jāiznīcina. Ja tas ir uzglabāts istabas temperatūrā, neievietojiet to atpakaļ ledusskapī.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Kineret satur**

- Aktīvā viela ir anakinra. Katra graduētā pilnšļirce satur 100 mg anakinras.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens citronskābe, nātrijs hlorīds, dinātrijs edetāta dihidrāts, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

### **Kineret ārējais izskats un iepakojums**

Kineret ir dzidrs, bezkrāsains līdz baltam šķīdums injekcijām, ko piegādā gatavu lietošanai pilnšļircē. Tas var saturēt dažas caurspīdīgas līdz baltām olbaltumvielu daļiņas. Šādu daļiņu klātbūtne neietekmē zāļu kvalitāti.

Iepakojumā pa 1, 7 vai 28 (vairāku kastīšu iepakojumā 4 kastītes pa 7 pilnšļircēm) pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

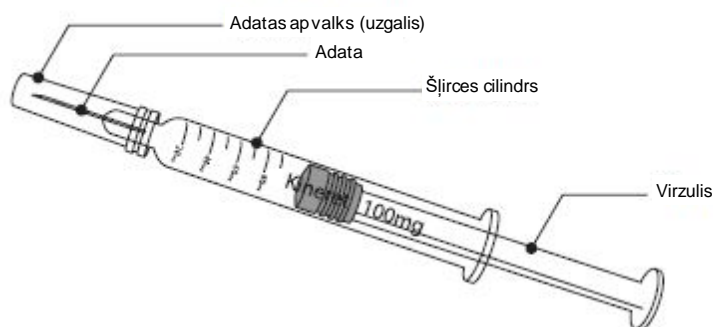
---

## INSTRUKCIJAS PAR KINERET SAGATAVOŠANU UN INJICĒŠANU

Šajā sadaļā ir sniegta informācija par to, kā sev vai savam bērnam injicēt Kineret. Svarīgi, lai Jūs nemēģinātu izdarīt injekciju sev vai savam bērnam, kamēr ārsts, medmāsa vai farmaceits Jūs nav apmācījis. Ja Jums ir jautājumi par to, kā injicēt, lūdzu, vaicājiet ārstam, medmātai vai farmaceitam.

### Kā Jums vai personai, kas veic Jums injekciju, jārikojas ar Kineret pilnšļirci?

Injekcija sev vai savam bērnam ir jāizdara katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Kineret injicē zem ādas. To sauc par injekciju zemādā.



### Aprīkojums

Lai izdarītu sev vai savam bērnam injekciju zemādā, Jums būs vajadzīgs:

- Kineret pilnšļirce;
- spirtā samitrinātas salvetes vai līdzīgas salvetes un
- sterila marle vai drāna.

### Kas jādara pirms Kineret zemādas injekcijas sev vai savam bērnam?

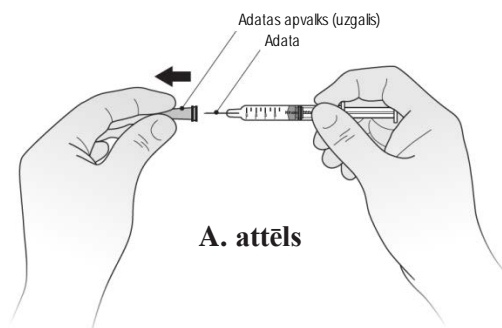
1. Izņemiet no ledusskapja Kineret pilnšļirci.
2. Nekratiet pilnšļirci.
3. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces marķējuma (EXP). Nelietojiet to, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena.
4. Pārbaudiet Kineret ārējo izskatu. Tam jābūt dzidram, bezkrāsainam līdz baltam šķīdumam. Šķīdumā var atrasties dažas caurspīdīgas līdz baltas olbaltumvielu daļiņas. Šādu daļiņu klātbūtne neietekmē zāļu kvalitāti. Ja šķīdums ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai, ja tajā ir sīkas daļiņas, kuras nav caurspīdīgas līdz baltas, to nedrīkst lietot.
5. Lai injicēšana noritētu patīkamāk, ļaujiet pilnšļircei pastāvēt 30 minūtes, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai arī dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. **Nesildiet** Kineret citādā veidā (piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).
6. **Nenoņemiet** šļirces uzgali, kamēr neesat sagatavojies injekcijai.
7. **Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
8. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu, tīru vietu un aizsniedzamā attālumā novietojiet visu nepieciešamo aprīkojumu.

9. Pārbaudiet, kādu Kineret devu Jūsu ārsts ir izrakstījis - 20 līdz 90 mg, 100 mg vai lielāku.
- Ja Jūsu ārsts ir izrakstījis 100 mg devu, pārejiet uz sadaļu “**Kā sagatavot 100 mg devu**”.
  - Ja Jūsu ārsts ir izrakstījis mazāku devu, pārejiet uz sadaļu “**Kā sagatavot devu 20 līdz 90 mg**”.

### **Kā sagatavot 100 mg devu**

Pirms Kineret injicēšanas veiciet šādas darbības:

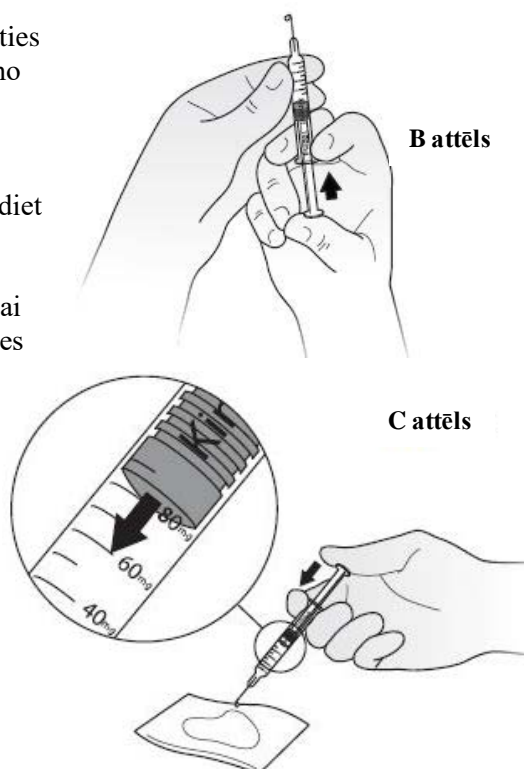
1. Paņemiet šļirci un uzmanīgi noņemiet adatas apvalku, to negriežot. Velciet taisni, kā parādīts **A. attēlā**. Nepieskarieties adatai un nospiediet virzuli. Nekavējoties izmetiet, adatas apvalku.
2. Pilnšļircē var būt mazi gaisa burbulīši. Jums tie pirms injekcijas nav jāizvada. Šķīduma ar gaisa burbulīšiem injicēšana ir nekaitīga.
3. Tagad varat lietot pilnšļirci atbilstoši sadaļās “**Kur jāinjicē?**” un “**Kā jāinjicē?**” aprakstītajam.



### **Kā sagatavot devu 20 līdz 90 mg**

Pirms Kineret injicēšanas veiciet šādas darbības:

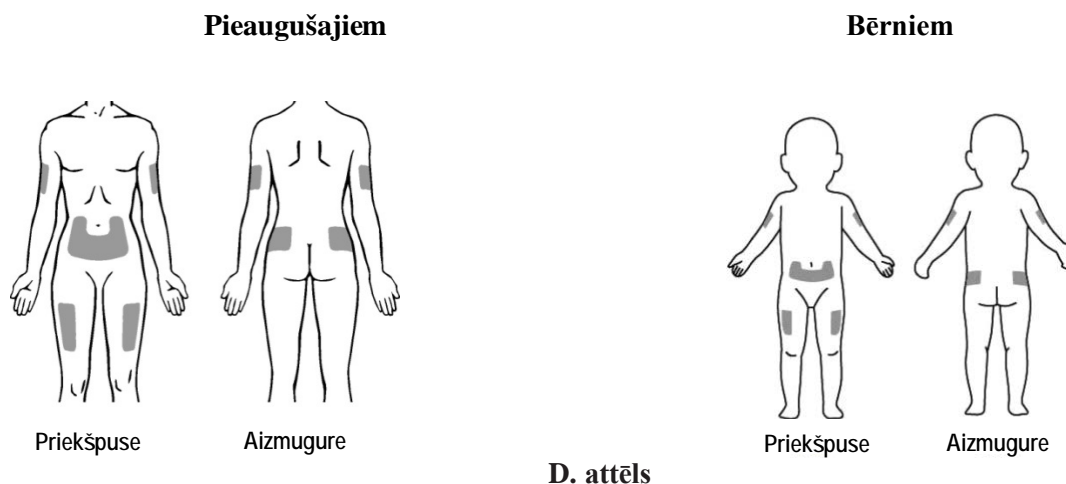
1. Paņemiet šļirci un uzmanīgi noņemiet adatas uzgali, to negriežot. Velciet taisni, kā parādīts **A. attēlā**. Nepieskarieties adatai un nospiediet virzuli. Nekavējoties atbrīvojiet no adatas apvalka.
2. Turiet vienā rokā pilnšļirci ar adatu uz augšu, kā parādīts **B. attēlā**. Novietojot īkšķi uz virzuļa gala un lēnām nospiediet virzuli, līdz adatas galā parādās neliels šķīduma piliens.
3. Pagrieziet šļirci ar adatu uz leju. Novietojiet sterilo marli vai drānu uz līdzenas virsmas un turiet šļirci ar adatu virs marles vai drānas, kā parādīts **C. attēlā**. Jums jāseko, lai adata nepieskartos marlei vai drānai.
4. Novietojot īkšķi uz virzuļa gala, lēni nospiediet virzuli, līdz virzuļa priekšējā daļa ir sasniegusi Jūsu Kineret devas atzīmi uz skalas. (Ārsts Jums norādīs, kāda deva Jums jālieto). Izvadītais šķīdums absorbēsies marlē vai drānā, kā parādīts **C. attēlā**.
5. Ja neizdodas iestatīt pareizo devu, iznīciniet pilnšļirci un lietojiet jaunu.
6. Varat lietot pilnšļirci atbilstoši sadaļās “**Kur jāinjicē?**” un “**Kā jāinjicē?**” aprakstītajam.



## Kur jāinjicē?

Vispiemērotākās vietas, kur sev vai savam bērnam izdarīt injekciju, ir (skatīt **D. attēlu**):

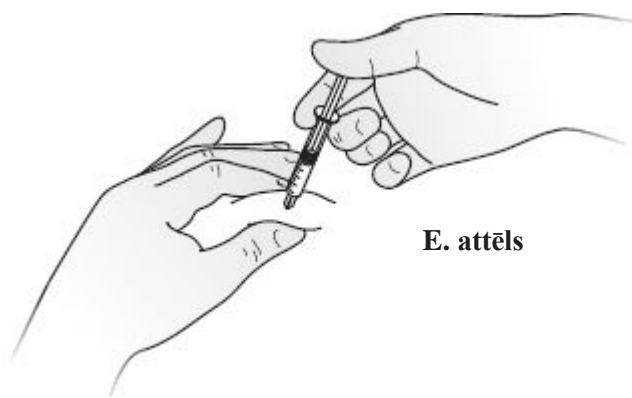
- vēders (izņemot rajonu ap nabu);
- augšstilbu augšpuse;
- sēžamvietas ārējā augšējā daļa un
- augšdelmu priekšējā daļa.



Katru reizi injicējiet citā vietā, lai nerastos jēlums. Ja injicē cits cilvēks, viņš var injicēt zāles arī Jūsu augšdelma aizmugurējā daļā.

## Kā jāinjicē?

1. Dezinficējiet ādu ar spirtā samitrinātu salveti un saņemiet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nespiežot to.
2. Ievadiet adatu ādā pilnībā, kā to Jums parādīja medmāsa vai ārsts.
3. Injicējiet zāles lēnām un vienmērīgi, visu laiku turot ādu satvertu, kā parādīts **attēlā E**.



4. Pēc zāļu injicēšanas izņemiet adatu un atbrīvojiet satvertu ādu.
5. Visas neizlietotās zāles ir jāiznīcina. Vienai injekcijai izmantojiet vienu šļirci. Nelietojiet šļirci atkārtoti, jo tas var izraisīt infekciju.

## Atcerieties

Ja rodas problēmas, lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medmāsai.

### **Izlietoto šļirču un materiālu iznīcināšana**

- Nelieciet atpakaļ apvalku uz izlietotajām adatām.
- Izlietotās šļirces uzglabāriet bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nekad neizmetiet izlietotās pilnšļirces sadzīves atkritumu spainī.
- Ja Jūsu lietotā deva ir mazāka nekā 100 mg, Jums liks izvadīt lieko šķidrumu marlē vai drānā. Pēc injekcijas iznīciniet mitro marli vai drānu kopā ar pilnšļirci un notīriet virsmu ar nelietotu drānu.
- Izlietotā pilnšļirce un marle vai drāna ar Kineret šķidrumu jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Vaicāriet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

#### **IV PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**



## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par anakinras PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pamatojoties uz pieejamiem datiem par makrofāgu aktivācijas sindroma (MAS) risku pacientiem ar Stilla slimību, kas iegūti no klīniskajiem pētījumiem, zinātniskās literatūras un neintervences pētījumiem, *PRAC* uzskata, ka pieejamie pierādījumi neatbalsta cēlonisko saistību starp anakinras lietošanu un MAS risku. *PRAC* secināja, ka ir attiecīgi jāgroza anakinru saturošu zāļu informācija.

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par anakinru, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.