

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kineret 100 mg/0.67 mL soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa gradwata mimlija għal-lest fiha 100 mg ta' anakinra* kull 0.67 mL (150 mg/mL).

*Antagonist tar-ricettur ta' interleukin-1 uman (r-metHuIL-1ra) magħmul b'teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'celluli ta' *Escherichia coli*.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni għall-injezzjoni ċara, mingħajr kulur sa bajda li jista' jkun fiha xi frak amorfu trasluċidu sa abjad li hu relatat mal-prodott.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite Rewmatojde (RA - Rheumatoid Arthritis)

Kineret huwa indikat f'adulti għat-trattament tas-sinjali u s-sintomi ta' RA flimkien ma' methotrexate, li m'għandhomx rispons adegwat għal methotrexate waħdu.

COVID-19

Kineret huwa indikat għat-trattament tal-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) f'pazjenti adulti bi pneumonja li jehtiegu ossiġnu supplimentari (ossiġnu bi fluss baxx jew għoli) li huma f'riskju li javvanzaw għal insuffiċjenza respiratorja severa determinata permezz ta' konċentrazzjoni fil-plażma tar-ricettur ta' urokinase li jattiva plasminogen solubbli (suPAR, *soluble urokinase plasminogen activator receptor*) ta' ≥ 6 ng/mL (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Sindromi perjodiċi bid-deni

Kineret huwa indikat għat-trattament tas-sindromi perjodiċi awtoinfjammatorji bid-deni li ġejjin f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi ta' età minn 8 xhur 'il fuq, b'piż tal-ġisem ta' 10 kg u aktar:

Sindromi Perjodiċi Assoċjati ma' Cryopyrin (CAPS - Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)

Kineret huwa indikat għat-trattament ta' CAPS, li jinkludu:

- Il-Marda ta' Infjammazzjoni Multisistemika li tibda mit-Twelid (NOMID) / Sindromu Kroniku Infantili Newroloġiku, tal-Ġilda u Artikulari (CINCA)
- Is-Sindromu ta' Muckle-Wells (MWS)
- Is-Sindromu Awtoinfjammatorju tal-Kesħa Familjali (FCAS)

Deni Familjali tal-Mediterran (FMF - Familial Mediterranean Fever)

Kineret huwa indikat għat-trattament ta' Deni Familjali tal-Mediterran (FMF). Kineret għandu jingħata flimkien ma' colchicine, jekk xieraq.

Il-Marda ta' Still

Kineret huwa indikat f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi ta' età minn 8 xhur 'il fuq b'piz tal-ġisem ta' 10 kg jew aktar ghat-trattament tal-marda ta' Still, inklużi Artrite Idjopatika Sistemika fil-Minorenni (SJIA - *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*) u l-Marda ta' Still li Toħroġ fl-Adulti (AOSD – *Adult-Onset Still's Disease*), b'karatteristiċi sistemici attivi ta' attività tal-marda moderata sa għolja, jew f'pazjenti b'attività kontinwa tal-marda wara trattament b'medicini antiinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) jew glukokortikojdi.

Kineret jista' jingħata bħala monoterapija jew flimkien ma' medicini antiinfjammatorji oħra u medicini antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARDs - *disease-modifying antirheumatic drugs*).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Kineret għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalizzati b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' RA, COVID-19, CAPS, FMF u l-marda ta' Still, rispettivament.

Ittestjar għal suPAR

Jekk speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjenti għat-trattament b'Kineret ibbażata fuq livell ta' suPAR ta' ≥ 6 ng/ml għandha titkejjel permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, u 5.1).

Pożoloġija

RA: Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Kineret hi ta' 100 mg mogħtija darba kuljum permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Id-doża għandha tingħata bejn wieħed u iehor fl-istess hin kuljum.

COVID-19: Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Kineret hija ta' 100 mg mogħtija darba kuljum permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda għal 10 ijiem.

CAPS: Adulti, adolexxenti, tfal u trabi ta' 8 xhur u aktar, b'piz tal-ġisem ta' aktar minn 10 kg

Doża tal-bidu

Id-doża rakkomandata tal-bidu fis-sottotipi kollha ta' CAPS hija ta' 1-2 mg/kg/kuljum permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Ir-rispons terapewtiku huwa primarjament rifless permezz ta' tnaqqis fis-sintomi kliniċi bħal deni, raxx, uġiġħ fil-ġogi, u uġiġħ ta' ras, iżda wkoll fil-markaturi infjammatorji fis-serum (livelli ta' CRP/SAA), jew l-okkorrenza ta' rikaduti.

Doża ta' manteniment f'CAPS ħfief (FCAS, MWS ħafif)

Il-pazjenti normalment ikunu ikkontrollati tajjeb billi jżommu d-doża rakkomandata tal-bidu (1-2 mg/kg/kuljum).

Doża ta' manteniment f'CAPS severi (MWS u NOMID/CINCA)

Židiet fid-doži jstgħu jkunu meħtieġa fi żmien xahar-xahrejn abbażi tar-rispons terapewtiku. Id-doża ta' manteniment tas-soltu f'CAPS severi hija ta' 3-4 mg/kg/kuljum, li tista' tiġi aġġustata għal massimu ta' 8 mg/kg/kuljum.

Flimkien mal-valutazzjoni tas-sintomi kliniċi u l-markaturi infjammatorji f'CAPS severi, valutazzjonijiet tal-infjammazzjoni tal-CNS, inkluż il-parti ta' ġewwa tal-widna (MRI jew CT, titqib lumbari, u awdjoloġija) u tal-ġhajnejn (valutazzjonijiet oftalmoloġiċi) huma rakkomandati wara l-ewwel 3 xhur ta' trattament, u minn hemm 'il quddiem kull 6 xhur, sakemm ikunu ġew identifikati d-doži effettivi ta' trattament. Meta l-pazjenti jkunu klinikament ikkontrollati tajjeb, il-monitoraġġ tas-CNS u oftalmoloġiċi jista' jsir kull sena.

FMF

Id-doża rakkomandata häll-pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar hija 100 mg/jum permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda. Pazjenti li jiżnu anqas minn 50 kg għandhom jiġu ddożati skont il-piż tal-ġisem b'doża rakkomandata ta' 1-2 mg/kg/jum.

Il-marda ta' Still

Id-doża rakkomandata għal pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar hija 100 mg/jum permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda. Pazjenti li jiżnu anqas minn 50 kg għandhom jiġu ddożati skont il-piż tal-ġisem b'doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum.

Ir-rispons għat-trattament għandu jiġi evalwat wara xahar: F'każ ta' manifestazzjonijiet sistemici persistenti, id-doża tista' tiġi aġġustata fit-tfal jew it-trattament kontinwu b'Kineret għandu jiġi kkunsidrat mill-ġdid mit-tabib li jkun qed jitratta.

Persuni anzjani (≥ 65 sena)

RA u COVID-19: Ma huwa meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża. Il-pożoloġija u l-mod ta' kif jingħata huma l-istess bħal dawk tal-adulti ta' bejn 18 u 64 sena.

CAPS: Id-*data* f'pazjenti anzjani hija limitata. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa mistenni li jkun meħtieġ.

Il-marda ta' Still: Id-*data* f'pazjenti anzjani hija limitata. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa mistenni li jkun meħtieġ.

Popolazzjoni pedjatrika (< 18 -il sena)

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fi tfal ta' età inqas minn 8 xhur.

RA: L-effikaċja ta' Kineret fit-tfal b'RA (JIA) minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġietx determinata.

COVID-19: L-effikaċja ta' Kineret fit-tfal bil-COVID-19 minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġietx determinata.

CAPS: Il-pożoloġija u l-ġhoti fit-tfal u t-trabi ta' aktar minn 8 xhur b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 10 kg huma l-istess bħal għal pazjenti adulti b'CAPS, abbażi tal-piż tal-ġisem.

FMF: Tfal li jiżnu inqas minn 50 kg huma ddożati skont il-piż tal-ġisem b'doża rakkomandata ta' 1-2 mg/kg/jum, pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar huma ddożati b'100 mg/jum. Fi tfal b'rispons inadegwat, id-doża tista' tiżdied sa 4 mg/kg/jum.

Id-*data* tal-effikaċja ta' Kineret fi tfal b'età inqas minn sentejn b'FMF hija limitata.

Il-marda ta' Still: Tfal li jiżnu inqas minn 50 kg huma ddożati skont il-piż tal-ġisem b'doża tal-bidu ta' 1-2 mg/kg/jum, pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar huma ddożati b'100 mg/jum. Fi tfal b'rispons inadegwat, id-doża tista' tiżdied sa 4 mg/kg/jum.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B). Kineret għandu jintuża b'kawtela fuq pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (CL_{cr} 60 sa 89 mL/min). Kineret għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (CL_{cr} 30 sa 59 mL/min). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($CL_{cr} < 30$ mL/min) jew marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, inkluzi dawk fuq dijaliżi, għandu jiġi kkunsidrat għoti tad-doża preskritta ta' Kineret ġurnata iva u oħra le.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Kineret jinghata permezz ta' injezzjoni taht il-gilda.

Kineret jiġi lest għall-użu f' siringa gradwata mimlija għal-lest. Is-siringa gradwata mimlija għal-lest tippermetti doži bejn 20 u 100 mg. Peress li d-doża minima hija ta' 20 mg, is-siringa mhijiex xierqa għal pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ta' anqas minn 10 kg. Is-siringa mimlija għal-lest m'għandhiex titħawwad. L-istruzzjonijiet għall-użu u l-immaniġġjar qegħdin f' sezzjoni 6.6.

Hu rakkomandat li jinbidel il-post tal-injezzjoni sabiex tiġi evitata l-iskumdità fil-post tal-injezzjoni. It-tkessiġ tas-sit tal-injezzjoni, it-tiħin tal-likwidu tal-injezzjoni sakemm jilhaq it-temperatura tal-kamra, l-użu ta' pakketti keshin (qabel u wara l-injezzjoni), u l-użu ta' glukokortikojdi u antistamini topiċi wara l-injezzjoni jistgħu jtaffu s-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini ġejjin minn *E. coli*.

Trattament b'Kineret m'għandhiex tinbeda f' pazjenti b'newtropenija (ANC <1.5 x 10⁹/L) (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet allergiċi, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi u anġjoedema kienu rrapportati b'mod mhux komuni. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu raxx makulari bl-infafet jew raxx ta' urtikarja.

Jekk jkun hemm reazzjoni allergika qawwija, l-għoti ta' Kineret għandu jitwaqqaf u jinbeda t-trattament xieraq.

Avvenimenti epatiċi

Fi studji kliniċi kienu osservati żidiet temporanji fl-enzimi tal-fwied. Dawn iż-żidiet ma kinux assoċjati ma' sinjali jew sintomi ta' ħsara epatoċellulari, hliet għal pazjent wiehed b'SJIA li żviluppa epatite serja b'konnessjoni ma' infezzjoni ta' *cytomegalovirus*.

Matul l-użu wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati avvenimenti epatiċi, li ma jaffettwawx il-funzjoni tal-fwied. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu ttrattati għall-marda ta' Still jew kellhom fatturi ta' predispożizzjoni, eż. storja ta' żieda fit-transaminażi. Barra dan, f'pazjenti bil-marda ta' Still matul trattament b'Kineret, kienu rrapportati każijiet ta' epatite mhux infettiva, inklużi avvenimenti ta' kultant ta' insuffiċjenza akuta tal-fwied.

Avvenimenti epatiċi f'pazjenti bil-marda ta' Still fil-biċċa l-kbira jseħħu matul l-ewwel xahar ta' trattament b'Kineret. Matul l-ewwel xahar għandu jiġi kkunsidrat ittestjar ta' rutina tal-enzimi tal-fwied, speċjalment jekk il-pazjent ikollu fatturi li jippreddisponu jew jiżviluppa sintomi li jindikaw disfunzjoni tal-fwied.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Kineret fuq pazjenti b'AST/ALT ≥ 1.5 x tal-ogħla livell tan-normal ma ġewx evalwati.

Infezzjonijiet serji

Kineret kien assoċjat ma' inċidenza akbar ta' infezzjonijiet serji (1.8%) kontra placebo (0.7%) f'pazjenti b'RA. F'numru żgħir ta' pazjenti bl-ażżma, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet oghla f'pazjenti ttrattati b'Kineret (4.5%) meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo (0%), dawn l-infezzjonijiet kienu prinċipalment relatati mal-passaġġ respiratorju.

Is-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament b'Kineret f'pazjenti b'infezzjonijiet kroniċi għadhom ma gewx evalwati.

Trattament b'Kineret m'għandhiex tinbeda fuq pazjenti b'infezzjonijiet attivi. Trattament b'Kineret għandha titwaqqaf f'pazjenti b'RA jekk tiżviluppa infezzjoni serja. F'pazjenti b'CAPS jew FMF li qed jirċievu trattament b'Kineret, hemm riskju ta' rikaduti tal-marda meta t-trattament b'Kineret jitwaqqaf. B'monitoraġġ b'attenzjoni, it-trattament ta' Kineret jista' jtkompla wkoll matul infezzjoni serja. It-trattament b'Kineret għall-COVID-19 jista' jtkompla minkejja infezzjonijiet (sekondarji).

It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jagħtu Kineret lill-pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet rikorrenti jew b'kundizzjonijiet li jistgħu jippreddisponuhom għall-infezzjonijiet.

Is-sigurtà ta' Kineret f'individwi b'tuberkulosi latenti mhijiex magħrufa. Kien hemm rapporti ta' tuberkulosi f'pazjenti li kienu qed jirċievu diversi korsijiet ta' trattament bijoloġiċi kontra l-infjammazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati għal tuberkulozi latenti qabel ma jinbeda Kineret. Il-linji gwida mediċi disponibbli għandhom jiġu kkunsidrati wkoll.

Terapiji anti-rewmatici oħra kienu assoċjati ma' riattivazzjoni tal-epatite B. Għalhekk, l-iskrining għall-epatite virali għandu jsir skont il-linji gwida ppubblikati wkoll qabel ma jinbeda t-trattament b'Kineret.

Indeboliment tal-kliewi

Kineret jiġi eliminat permezz ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u metabolizmu tubulari sussegwenti. Konsegwentement it-tneħħija mill-plażma ta' Kineret tonqos bi tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (CL_{cr} 60 sa 89 mL/min). Kineret għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (CL_{cr} 30 sa 59 mL/min). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($CL_{cr} < 30$ mL/min) jew marda tal-kliewi fl-aħħar stadju, inkluzi dawk fuq dijalisi, għandu jiġi kkunsidrat għoti tad-doża preskritta ta' Kineret gurnata iva u oħra le.

Newtropsenja

Kineret kien komunement assoċjat ma' newtropsenja ($ANC < 1.5 \times 10^9/L$) fi studji kkontrollati bi placebo f'RA u każijiet ta' newtropsenja ġew osservati f'pazjenti bil-COVID-19, b'CAPS u l-marda ta' Still. Għal aktar informazzjoni dwar in-newtropsenja ara sezzjoni 4.3 u 4.8.

It-trattament b'Kineret m'għandux jinbeda f'pazjenti b'newtropsenja ($ANC < 1.5 \times 10^9/L$). Hu rakkomandat li l-għadd tan-newtrofili jiġi evalwat qabel ma jinbeda t-trattament b'Kineret, u waqt li qed jingħata Kineret, kull xahar għall-ewwel 6 xhur ta' trattament u wara dan kull tliet xhur. F'pazjenti li taqbadhom newtropsenja ($ANC < 1.5 \times 10^9/L$), l-ANC għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib u t-trattament b'Kineret għandu jitwaqqaf. Is-sigurtà u effikaċja ta' Kineret f'pazjenti b'newtropsenja ma gewx determinati s'issa.

Avvenimenti pulmonari

Waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati avvenimenti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun, proteinozi alveolari pulmonari u pressjoni pulmonari għolja, il-biċċa l-kbira f'pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still ittrattati b'inibituri ta' IL-6 u IL-1, inkluz Kineret. Pazjenti bi trisomija 21 jidhru li huma rrapprezentati żżejjed. Fi studji kliniċi sponsorjati mill-kumpanija dwar il-marda ta' Still ma ġie rrapportat l-ebda avveniment bħal dawn. Fi studju mhux intervenzjonali fit-tul dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still pazjent wieħed kellu avveniment pulmonari serju, marda tal-interstizju tal-pulmun mhux speċifikata. Fl-istudju ma kien hemm l-ebda pazjent bi proteinozi

alveolari pulmonari jew bi pressjoni pulmonari gholja. Relazzjoni kawżali bejn Kineret u avvenimenti pulmonari ma gietx stabbilita.

Reazzjoni għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS*)

Reazzjoni għall-medicina b'esinofilja u b'sintomi sistemici (DRESS) rarament giet irrappurtata f'pazjenti trattati b'Kineret, b'mod predominanti f'pazjenti b'artrite idjopatika guvenili sistemika (*systemic Juvenile Idiopathic Arthritis - SJIA*). Pazjenti bi DRESS jista' jkollhom bżonn rikoveru l-isptar, minhabba li din il-kundizzjoni tista' tkun fatali. Jekk ikun hemm sinjali u sintomi ta' DRESS u ma tkunx tista' tigi stabbilita etjologija alternattiva, Kineret għandu jitwaqqaf u għandha jiġi kkunsidrat trattament differenti

Immunosoppressjoni

L-impatt ta' trattament b'Kineret fuq tumuri malinni diġà eżistenti għadu ma ġiex studjat. Għalhekk mhux rakkomandat l-użu ta' Kineret f'pazjenti li diġà għandhom tumor malinn.

Tumuri malinni

Pazjenti b'RA jista' jkollhom riskju oġġla (medja ta' darbtejn sa 3 darbiet aktar) li jiżviluppaw limfoma. Fi studji kliniċi, filwaqt li pazjenti ttrattati b'Kineret kellhom inċidenza oġġla ta' limfoma mir-rata mistennija fil-popolazzjoni ġenerali, din ir-rata hi konsistenti mar-rati rrapportati b'mod ġenerali għal pazjenti b'RA.

Fi studji kliniċi, ir-rata mhux analizzata tal-inċidenza ta' tumuri malinni kienet l-istess għall-pazjenti ttrattati b'Kineret u għall-pazjenti li ngħataw il-plaċebo u ma kienitx differenti minn dik fil-popolazzjoni ġenerali. Barra dan, l-inċidenza globali ta' tumuri malinni ma żdidietx tul it-3 snin ta' espożizzjoni tal-pazjenti għal Kineret.

Tilqim

Fi studju kliniku kkontrollat bil-plaċebo (n = 126), ma giet innotata l-ebda differenza fir-rispons tal-antikorpi kontra t-tetnu bejn il-grupp ittrattat b'Kineret u l-grupp li ngħata l-plaċebo meta ngħatat tilqima tat-toxoid tat-tetnu u difterite fl-istess hin ma' Kineret. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-effetti ta' tilqim b'antigeni inattivi oħra, jew tilqim tal-COVID-19, f'pazjenti li jkunu qed jirċievu Kineret.

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-effetti ta' tilqim ħaj jew dwar it-tixrid sekondarju ta' l-infezzjoni minn tilqim ħaj f'pazjenti li jkunu qed jirċievu Kineret. Għalhekk, tilqim ħaj m'għandux jingħata flimkien ma' Kineret.

Persuni akbar fl-età (≥ 65 sena)

Total ta' 752 pazjent b'RA li kellhom 65 sena, fosthom 163 pazjent li kellhom ≥ 75 sena, u 173 pazjent bil-COVID-19 b'età ta' ≥ 65 sena ġew studjati waqt studji kliniċi. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar. L-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti anzjani b'CAPS, FMF u l-marda ta' Still hija limitata. Minhabba li ġeneralment ikun hemm inċidenza oġġla ta' infezzjonijiet fil-popolazzjon anzjana, it-trattament ta' pazjenti anzjani trid issir b'attenzjoni.

Trattament b'Kineret u antagonista ta' TNF- α fl-istess hin

L-għoti ta' Kineret u etanercept flimkien ġie assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet serji u newtropenija meta mqabbel mal-għoti ta' etanercept waħdu f'pazjenti b'RA. Din it-taħlita ta' kuri ma wrietx żieda fil-benefiċċju kliniku.

L-għoti ta' Kineret u etanercept flimkien jew flimkien ma' antagonisti oħrajn ta' TNF- α , mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5)

Pazjenti bil-COVID-19

L-effett tat-trattament b'Kineret ma ġiex stabbilit f'pazjenti bil-COVID-19 b'suPAR ta' < 6 ng/ml.

It-trattament b'Kineret m'għandux jinbeda f'pazjenti li jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika mhux invażiva jew invażiva, jew ossiġenazzjoni ekstrakorporali b'membrana (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) peress li l-effikaċja ma gietx stabbilita f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

Kontenut ta' sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 100 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-interazzjonijiet bejn Kineret u prodotti mediċinali oħra ma ġewx investigati fi studji formali. Fi studji kliniċi, ma ġewx osservati interazzjonijiet bejn Kineret u prodotti mediċinali oħra (inkluż prodotti mediċinali kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi, glukokortikoidi, u DMARDs).

Trattament b'Kineret u antagonist ta' TNF- α fl-istess hin

Fi studju kliniku f'pazjenti b'RA li kienu diġà qed jieħdu methotrexate, ġie osservat li pazjenti li irċewew Kineret u etanercept kellhom rata ogħla ta' infezzjonijiet serji (7%) u newtrogenija minn dawk il-pazjenti li ngħataw etanercept waħdu, u rata ogħla milli ġie osservat fi studji oħra ta' qabel fejn intuża Kineret waħdu. It-trattament b'Kineret u etanercept flimkien ma wrietx żieda fil-benefiċċju kliniku.

L-ġhoti ta' Kineret u etanercept flimkien jew flimkien ma' antagonisti oħrajn ta' TNF- α , mhumiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Substrati taċ-ċitokromju P450

Il-formazzjoni ta' enzimi CYP450 hija mrażżna minn żieda fil-livelli ta' ċitokini (eż., IL-1) matul infjammazzjoni kronika. Għalhekk, jista' jkun mistenni li għal antagonista tar-riċettur IL-1, bħal anakinra, il-formazzjoni ta' enzimi CYP450 tista' tiġi normalizzata waqt it-trattament. Dan ikun klinikament rilevanti għal substrati ta' CYP450 li għandhom indici terapewtiku dejjaq (eż. warfarin u phenytoin). Mal-bidu jew mat-tmiem tat-trattament b'Kineret f'pazjenti fuq dawn it-tipi ta' prodotti mediċinali, jista' jkun rilevanti li wiehed jikkunsidra monitoraġġ terapewtiku tal-effett jew il-konċentrazzjoni ta' dawn il-prodotti u d-doża individwali tal-prodott mediċinali jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata.

Għal tagħrif dwar it-tilqim ara sezzjoni 4.4.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' anakinra f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward ta' effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' anakinra waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorgu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk anakinra/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddiġh għandu jiekaf waqt it-trattament b' Kineret.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fl-istudji kkontrollati bi placebo fuq pazjenti b'RA, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportata ta' spiss b'Kineret kienu reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (ISRs), li kienu minn ħfief sa moderati fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti. L-aktar raġuni komuni għal waqfien mill-istudju ta' pazjenti b'RA ttrattat b'Kineret kienet minħabba reazzjoni fil-post tal-injezzjoni. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi serji fi studju RA fil-pazjenti bid-doża rakkomandata ta' Kineret (100 mg/kuljum) kienet komparabbli ma' dawk bil-placebo (7.1% imqabbel ma' 6.5% tal-grupp tal-placebo). L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet oġhla f'pazjenti ttrattati b'Kineret meta mqabbel ma' pazjenti li ngħataw il-placebo (1.8% vs. 0.7%). Tnaqqis fin-newtrofilu seħħ aktar spiss f'pazjenti li rċewew Kineret milli f'dawk bil-placebo.

Id-*data* dwar reazzjonijiet avversi f'pazjenti bil-COVID-19 hija bbażata fuq studju *randomised* ikkontrollat bil-placebo ta' 405 pazjenti ttrattati b'Kineret b'pnewmonja kkawżata mill-COVID-19 (studju SAVE-MORE). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi serji fil-grupp ta' trattament b'anakinra kienet komparabbli mal-grupp tal-placebo. Newtrogenija, riżultat tat-test tal-funzjoni tal-fwied elevat, raxx u reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kineret meta mqabbel mal-placebo. Il-profil tas-sigurtà globali f'pazjenti bil-COVID-19 ittrattati b'Kineret huwa simili għal dak f'pazjenti b'RA ttrattati b'Kineret.

Data dwar reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'CAPS hija bbażata fuq studju b'tikketta mikxufa ta' 43 pazjent b'NOMID/CINCA li rċewew trattament b'Kineret sa massimu ta' 5 snin, b'espożizzjoni totali ta' Kineret ta' 159.8 snin ta' pazjenti. Matul l-istudju fuq 5 snin, 14-il pazjent (32.6%) irrapportaw 24 każ serju. Hċax-il avvenimenti serju f'4 (9.3%) pazjenti kienu meqjusa relatati ma' Kineret. L-ebda pazjent ma rtira mit-trattament b'Kineret minħabba reazzjonijiet avversi.

Data ta' avvenimenti avversi f'pazjenti bil-marda ta' Still hija bbażata fuq studju kkontrollat bil-placebo parzjalment *open-label* u parzjalment *blinded*, ta' 15-il pazjent b'SJIA, ittrattati sa 1.5 snin u studju *randomised, double blind*, ikkontrollat bi placebo ta' 12-il pazjent adult u pedjatriku bil-marda ta' Still (6 Kineret u 6 placebo) ittrattati għal 12-il ġimġha u segwiti għal 4 ġimġhat addizzjonali. Barra dan, studju mhux intervenzjonali fit-tul dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still, rapporti ta' avvenimenti avversi wara t-tqegħid fis-suq u studji ppubblikati jikkostitwixxu *data* ta' appoġġ.

Data ta' avvenimenti avversi f'pazjenti b'FMF hija bbażata fuq rapporti ta' avvenimenti avversi wara t-tqegħid fis-suq u studji ppubblikati.

Ma hemm l-ebda indikazzjoni minn dawn l-istudji jew minn rapporti ta' reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq li l-profil ta' sigurtà globali f'pazjenti b'CAPS, FMF jew bil-marda ta' Still huwa differenti minn dak f'pazjenti b'RA, bl-eċċezzjoni tal-osservazzjoni ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' frekwenza oġhla ta' avvenimenti epatiċi rrapportati f'pazjenti bil-Marda ta' Still. Għalhekk it-tabella ta' reazzjonijiet avversi hawn taht tapplika għal trattament b'Kineret ta' RA, CAPS, FMF u l-marda ta' Still. Matul it-trattament fit-tul ta' RA, CAPS, u l-marda ta' Still il-profil tas-sigurtà baqa' ma nbidilx maż-żmien.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tal-organi tas-sistema MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti skond il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-Organi MedDRA	Frekwenza	Effett Mhux Mixtieq
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Infezzjonijiet serji
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Newtrogenija Tromboċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)	Reazzjonijiet allergiċi, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angjoedema, urtikarja u ħakk.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Ugħigh ta' ras
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)	Żieda fl-enzimi epatiċi
	Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid- <i>data</i> disponibbli)	Epatite mhux infettiva
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)	Raxx
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Żieda fil-kolesterol fid-demem

Infezzjonijiet serji

L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji fl-istudji fuq RA li saru bid-doża rakkomandata (100 mg/kuljum) kienet ta' 1.8% f'pazjenti ttrattati b'Kineret u ta' 0.7% f'pazjenti li ngħataw il-plaċebo. F'osservazzjonijiet tul perjodu sa 3 snin, ir-rata ta' infezzjonijiet serji baqgħet stabbli tul iż-żmien. L-infezzjonijiet osservati kienu kkawżati primarjament minn avvenimenti batterjali bħal ċellulite, pnemmonja, u infezzjonijiet fl-ghadam u fil-ġogi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew bil-prodott mediċinali tal-istudju wara li l-infezzjoni fieqet.

Fl-istudju kliniku dwar il-COVID-19, infezzjonijiet sekondarji serji kienu komuni, madankollu kienu osservati b'mod inqas frekwenti f'pazjenti ttrattati b'Kineret meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi plaċebo.

Fi studju b'43 pazjent b'CAPS segwiti sa 5 snin, il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.1/sena, bl-aktar komuni kienu l-pnemmonja u l-gastroenterite. Kineret twaqqaf temporanjament f'pazjent wieħed, il-pazjenti l-oħra kollha komplew it-ttrattament b'Kineret matul l-infezzjonijiet.

Fi studju bi 15-il pazjent b'SJIA segwiti sa 1.5 snin, pazjent wieħed żviluppa epatite serja b'konnessjoni ma' infezzjoni b'*cytomegalovirus*. Fi studju bi 11-il pazjent bil-marda ta' Still (SJIA u AOSD) *randomised* għal Kineret (6 pazjenti) jew Plaċebo (5 pazjenti) u segwiti għal 16-il ġimgha, ma ġew irrappurtati l-ebda infezzjonijiet serji. Fi studju mhux intervenzjonali fit-tul dwar is-sigurtà ta' Kineret fuq 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still segwiti għal sa aktar minn 9 snin (it-tul medju ta' kors ta' trattament b'Kineret kien ta' 17.0-il xahar (devjazzjoni standard 21.1) u t-tul medjan kien ta' 8.9 xhur), ġew irrappurtati infezzjonijiet serji fi 13-il pazjent. M'hemmx indikazzjonijiet minn rapporti ta' avvenimenti avversi wara t-tqegħid fis-suq u minn studji ppubblikati li t-tipi u s-severità ta' infezzjonijiet f'pazjenti b'FMF ivarjaw minn dawk f'pazjenti b'RA, CAPS jew bil-marda ta' Still.

Fi studji kliniċi u waqt użu wara t-tqegħid fis-suq, ġew osservati kazijiet rari ta' infezzjonijiet opportunistiċi u dawn kienu jinkludu patoġeni fungali, mikobatterji, batterji u virali. Infezzjonijiet ġew osservati fis-sistemi tal-organi kollha u ġew irrappurtati f'pazjenti li rċevew Kineret wahdu jew flimkien ma' aġenti immunosuppressivi.

Newtrogenija

Fi studji fuq RA kkontrollati bil-plaċebo, it-ttrattament b'Kineret kienet assoċjata ma' tnaqqis żgħir fil-valuri medji tal-ghadd totali taċ-ċelluli bojod u tal-ghadd assolut tan-newtrofili (ANC). Newtrogenija ($ANC < 1.5 \times 10^9/L$) kienet irrappurtata f'2.4% tal-pazjenti li rċevew Kineret meta mqabbel ma' 0.4%

tal-pazjenti li ngħataw placebo. L-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti ma kellu infezzjonijiet serji assoċjati man-newtropsenja.

Fl-istudju kliniku dwar il-COVID-19, avvenimenti ta' newtropsenja kienu rrapportati fi 3.0% tal-pazjenti ttrattati b'Kineret u f'0.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. L-avvenimenti avversi kollha ta' newtropsenja kienu ta' severità hafifa jew moderata.

Fi studju bi 43 pazjent b'CAPS segwiti sa 5 snin, in-newtropsenja kienet irrappurtata f'2 pazjenti. Iż-żewġ episodji ta' newtropsenja irriżolvew maż-żmien b'trattament kontinwu b'Kineret.

Fi studju bi 15-il pazjent b'SJIA segwiti sa 1.5 snin, kien irrappurtat avveniment wieħed ta' newtropsenja temporanja. Fi studju bi 11-il pazjent bil-marda ta' Still (SJIA u AOSD) *randomised* għal Kineret (6 pazjenti) jew Placebo (5 pazjenti) u segwiti għal 16-il ġimgħa, ma giet irrappurtata l-ebda newtropsenja. Fi studju mhux intervenzjonali fit-tul dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still segwiti għal sa aktar minn 9 snin (it-tul medju ta' kors ta' trattament b'Kineret kien ta' 17.0-il xahar (devjazzjoni standard 21.1) u t-tul medjan kien ta' 8.9 xhur), ġew irrappurtati 5 avvenimenti ta' newtropsenja inkluż avveniment wieħed ta' newtropsenja bid-deni.

Tromboċitopenja

Fi studji kliniċi f'pazjenti RA, tromboċitopenja giet irrappurtata f'1.9% tal-pazjenti ttrattati meta mqabbel ma' 0.3% fil-grupp ta' placebo. It-tromboċitopenji kienu hfief, jiġifieri l-għadd ta' plejtlits kienu ta' $> 75 \times 10^9/L$. Giet osservata wkoll tromboċitopenja f'pazjenti CAPS.

Matul l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Kineret, giet irrappurtata tromboċitopenja, inkluż rapporti ta' kazijiet okkażjonali li jindikaw tromboċitopenja severa (jiġifieri għadd ta' plejtlits ta' $< 10 \times 10^9/L$).

Reazzjonijiet allergiċi

Reazzjonijiet allergiċi, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, anġjoedema, urtikarja, raxx, u ħakk, kienu rrapportati b'mod mhux komuni b'Kineret. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu raxx makulopapulari jew b'urtikarja.

Fi studju bi 43 pazjent b'CAPS segwiti sa 5 snin, l-ebda avveniment allergiku ma kien serju u l-ebda avveniment ma kien jeħtieġ li t-trattament b'Kineret jitwaqqaf.

Fi studju bi 15-il pazjent b'SJIA segwiti sa 1.5 snin, l-ebda avveniment allergiku ma kien serju u l-ebda avveniment ma kien jeħtieġ il-waqfien ta' Kineret. Fi studju bi 11-il pazjent bil-marda ta' Still (SJIA u AOSD) *randomised* għal Kineret (6 pazjenti) jew Placebo (5 pazjenti) u segwiti għal 16-il ġimgħa, ma giet irrappurtata l-ebda reazzjoni allergika.

Fi studju bi 12-il pazjent b'FMF ittrattati għal 4 xhur b'Kineret fi studju *randomised* ikkontrollat u ppubblikat ma kien irrappurtat l-ebda avveniment allergiku bhala serju u l-ebda avveniment ma kien jeħtieġ it-twaqqif ta' Kineret.

Fl-istudju kliniku dwar il-COVID-19, l-ebda reazzjoni allergika ma kienet ikkunsidrata bhala relatata ma' Kineret.

Immunogeniċità

Fi studji kliniċi f'RA, sa 3% tal-pazjenti adulti rriżultaw seropożittivi mill-anqas darba waqt l-istudju għall-antikorpi kontra anakinra li jinnewtralizzaw. Il-preżenza ta' antikorpi kienet ġeneralment temporanja u ma kienitx assoċjata ma' reazzjonijiet avversi kliniċi jew fi tnaqqis tal-effikaċja. Barra minn hekk, fi studju kliniku, 6% minn 86 pazjenti pedjatriċi b'JIA, bl-ebda wieħed mill-15-il pazjent b'sottotip ta' SJIA, irriżultaw seropożittivi għal minn tal-inqas darba waqt l-istudju għall-antikorpi kontra anakinra li jinnewtralizzaw. Fi studju kliniku b'6 pazjenti *randomised* għal anakinra għal 12-il ġimgħa għall-marda ta' Still (SJIA u AOSD), il-pazjenti kollha żviluppaw ADAs iżda ħadd mill-pazjenti ma ġie ttestjat seropożittiv għal antikorpi newtralizzanti kontra anakinra.

Il-maġġoranza tal-pazjenti b'CAPS fl-Istudju 03-AR-0298 żviluppaw antikorpi kontra l-medicina anakinra. Dan ma kienx assoċjat ma' xi effetti klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja, jew is-sigurtà.

Avvenimenti epatiċi

Fi studji kliniċi kienu osservati żidiet temporanji fl-enzimi tal-fwied. Dawn iż-żidiet ma kinux assoċjati ma' sinjali jew sintomi ta' ħsara epatoċellulari, ħlief għal pazjent wiehed b'SJIA li żviluppa epatite serja b'konnessjoni ma' infezzjoni ta' *cytomegalovirus*.

Matul l-użu wara t-tqegħid fis-suq waslu rapporti iżolati ta' każijiet li jindikaw epatite mhux infettiva. Avvenimenti epatiċi waqt l-użu wara t-tqegħid fis-suq kienu prinċipalment irrapportata f'pazjenti li kienu ttrattati għall-marda ta' Still u f'pazjenti b'fatturi ta' predispożizzjoni, eż. storja ta' żieda fit-transaminażi qabel il-bidu tat-trattament b'Kineret.

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

ISRs tipikament jidhru fl-ewwel ġimagħtejn ta' terapija u jisparixxu fi żmien 4-6 ġimgħat. L-iżvilupp ta' ISRs f'pazjenti li qatt qabel ma kellhom ISRs seħħ b'mod mhux komuni wara l-ewwel xahar ta' terapija.

F'pazjenti b'RA, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni li kellhom x'jaqsmu ma' trattament b'Kineret, li ġew rrapportati konsistentement, kienu reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni. Il-biċċa l-kbira (95%) ta' dawn ir-reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni kienu minn ħfief sa moderati. Dawn kienu tipikament ikkaratterizzati minn waħda jew aktar minn dawn li ġejjin: ħmura fil-ġilda, ekkimożi, infjammazzjoni u wġiġħ. B'doża ta' 100 mg/kuljum, 71% tal-pazjenti b'RA żviluppaw reazzjoni fil-post tal-injezzjoni meta mqabbel ma' 28% tal-pazjenti li ngħataw il-plaċebo.

Fi studju bi 43 pazjent b'CAPS li kienu segwiti sa 5 snin ma kien hemm l-ebda pazjent li b'mod permanenti jew temporanju waqqaf it-trattament b'Kineret minħabba reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni.

Fi studju bi 15-il pazjent b'SJIA segwiti sa 1.5 snin, l-aktar reazzjonijiet avversi marbuta mat-trattament komuni u rrapportati b'mod konsistenti assoċjati ma' trattament b'Kineret kienu ISRs. Wiehed mill-15-il pazjent waqaf minħabba ISRs. Fi studju kkontrollat bil-plaċebo bi 11-il pazjent bil-marda ta' Still (SJIA u AOSD) *randomised* għal Kineret (6 pazjenti) jew Plaċebo (5 pazjenti) għal 12-il ġimgħa, ISRs seħħew fiż-żewġ gruppi ta' trattament, li kollha kienu ħfief fis-severità. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minħabba ISRs. Fi studju mhux intervenzjonali fit-tul dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still segwiti għal sa aktar minn 9 snin (it-tul medju ta' kors ta' trattament b'Kineret kien ta' 17.0-il xahar (devjazzjoni standard 21.1) u t-tul medjan kien ta' 8.9 xhur), ISRs ta' intensità moderata jew severa kellhom rata ta' incidenza ta' 1.6 għal kull 100 sena ta' pazjent.

F'pazjenti b'FMF it-tipi u l-frekwenzi ta' ISRs huma simili għal dawk osservati f'RA u SJIA. It-twaqqif minħabba ISRs seħħ ukoll f'pazjenti b'FMF.

F'pazjenti bil-COVID-19 ittrattati b'Kineret, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu rrapportati bi frekwenza baxxa.

Żieda fil-kolesterol fid-demmi

Fi studji kliniċi ta' RA, 775 pazjent ittrattati b'doži ta' kuljum ta' Kineret ta' 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg jew 2 mg/kg, kien hemm żieda ta' 2.4% sa 5.3% fil-livelli totali tal-kolesterol, ġimagħtejn wara l-bidu tat-trattament b'Kineret, mingħajr relazzjoni bejn id-doża u r-rispons. Xeġra simili kienet osservata wara 24 ġimgħa ta' trattament b'Kineret. It-trattament bi placebo (n=213) irriżultat f'naqqis ta' madwar 2.2% fil-livelli totali tal-kolesterol fil-ġimgħa 2 u 2.3% fil-ġimgħa 24. L-ebda *data* mhija disponibbli dwar l-kolesterol LDL jew HDL.

Popolazzjoni pedjatrika

Kineret ġie studjat f'36 pazjent b'CAPS, 21 pazjent b'SJIA u 71 pazjent b'forom oħra ta' JIA, minn età ta' 8 xhur sa <18-il sena, sa 5 snin. Bl-eċċezzjoni ta' infezzjonijiet u sintomi relatati li kienu rrapportata aktar ta' spiss f'pazjenti <sentejn, il-profil tas-sigurtà kien simili fil-gruppi kollha ta' età pedjatriċi. Barra minn hekk, 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still ġew segwiti għal sa aktar minn 9 snin fi studju mhux intervenzjonali fit-tul dwar is-sigurtà. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi kien simili għal dak li deher fil-popolazzjonijiet adulti u ma deher l-ebda reazzjonijiet avversi godda li kienu klinikament rilevanti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Waqt l-istudji kliniċi ma ġewx osservati tossiċitajiet li jillimitaw id-doża.

Fi studji dwar is-sepsis, 1,015-il pazjent irċevew Kineret f'doži sa 2 mg/kg/siegħa ġol-vina (~35 darba d-doża rakkomandata f'RA) fuq perjodu ta' trattament ta' 72 siegħa. Il-profil tal-avvenimenti avversi minn dawn l-istudji ma juri l-ebda differenza globali minn dak osservat fi studji dwar l-artrite reumatoidje.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressant, inibituri ta' interleukin, Kodiċi ATC: L04AC03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Anakinra jinnewtralizza l-attività bijoloġika ta' interleukin-1 α (IL-1 α) u interleukin-1 β (IL-1 β) permezz ta' inibizzjoni kompetittiva tat-twaħħil tagħhom ma' riċettur tat-tip 1 ta' interleukin-1 (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) hu ċitokina pro-infjammatorja ta' importanza kbira u hi medjatur f'bosta risponsi ċellulari, fosthom dawk importanti f'infjammazzjoni sinovjali.

Effetti farmakodinamiċi

IL-1 jinsab fil-plażma u fil-likwidu sinovjali ta' pazjenti b'artrite reumatoidje, u nstabet korrelazzjoni bejn il-koncentrazzjonijiet ta' IL-1 fil-plażma u l-attività tal-marda. Anakinra jinibixxi r-rispons ikkawżat minn IL-1 *in vitro*, inkluż l-induzzjoni ta' nitric oxide u prostaglandin E₂ u/jew il-produzzjoni ta' collagenase miċ-ċelluli sinovjali, fibroblasts u kondroċiti.

F'pazjenti bil-COVID-19, il-progressjoni minn infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel (LRTI, *lower respiratory tract infection*) għal insuffiċjenza respiratorja severa (SRF, *severe respiratory failure*) tiddependi mir-reħa bikrija ta' IL-1 α minn ċelluli tal-epitelju tal-pulmun infettati bil-virus, li mbagħad tistimula aktar il-produzzjoni ta' ċitokini inkluż IL-1 β minn makrofagi alveolari.

Mutazzjonijiet spontanji fil-gene CIAS1/NLRP3 ġew identifikati f'maġġoranza ta' pazjenti b'CAPS. CIAS1/NLRP3 jikkodifika għal cryopyrin, komponent tal-inflammasome. Ir-riżultati tal-inflammasome attivati iwasslu għal maturazzjoni proteolitika u s-sekrezzjoni ta' IL-1 β , li għandu firxa wiesgħa ta' effetti fosthom infjammazzjoni sistemika. Pazjenti b'CAPS mhux ittrattat huma kkaratterizzati minn zieda fl-CRP, SAA u IL-6 mqabbla ma' livelli normali fis-serum. L-għoti ta' Kineret jwassal għal tnaqqis fis-sustanzi reattivi tal-faži akuta u ġie osservat tnaqqis fil-livell tal-espressjoni ta' IL-6. Tnaqqis fil-livelli ta' proteini fil-faži akuta ġie mnotat fl-ewwel ġimgħat ta' trattament.

F'pazjenti b'FMF, il-mutazzjoni tal-gene MEFV li jikkodifika għal pyrin twassal għal funzjonament hażin u produzzjoni żejda ta' interleukin-1 β (IL-1 β) fl-inflammasome ta' FMF. FMF mhux ittrattat huwa kkaratterizzat minn żieda f'CRP u SAA. L-għoti ta' Kineret iwassal għal tnaqqis fis-sustanzi reattivi tal-faži akuta (eż. CRP u SAA).

Il-marda ta' Still, flimkien ma' diversi gradi ta' artrite, hija kkaratterizzata minn karatteristiċi infjammatorji sistemici bħal deni f'daqqa, raxx tal-gilda, epatosplenomegalija, serosite u żieda ta' sustanzi li jirreagixxu fil-faži akuta kkawżati mill-attività ta' IL-1. Sistematikament, IL-1 huwa magħruf li jikkawża r-rispons tal-ipotalamu li jikkawża deni u jippromwovi l-iperageżija. Ir-rwol ta' IL-1 fil-patoġenesi tal-marda ta' Still intwera permezz ta' studji *ex vivo* u tal-espressjoni tal-ġeni.

Effikaċja klinika u sigurtà f'RA

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' anakinra flimkien ma' methotrexate intwerew f'1,790 pazjent b'RA \geq 18-il sena bi gradi differenti ta' gravità tal-marda.

Rispons kliniku għal anakinra deher ġeneralment fi żmien ġimagħtejn mill-bidu tat-trattament u nżamm billi anakinra kompli jingħata. Rispons kliniku massimu ġeneralment deher fi żmien 12-il ġimgħa wara li nbeda it-trattament.

Trattament b'anakinra u methotrexate flimkien turi tnaqqis statistikament u klinikament sinifikanti fil-qawwa tas-sinjali u s-sintomi ta' RA f'pazjenti li kellhom rispons mhux adegwat għal methotrexate waħdu (38% vs. 22% tal-pazjenti li rrispondew, imkejla skont il-kriterju ACR₂₀). Kien osservat titjib sinifikanti fl-uġiġh, fl-għadd ta' ġogi sensitivi, fil-kapaċità fiżika (punteġġ HAQ), fir-reactants tal-faži akuta u fl-evalwazzjoni globali mill-pazjent u mit-tabib.

F'wieħed mill-istudji b'anakinra saru eżamijiet permezz ta' X-rays. Dawn ma wrew l-ebda ħsara fil-qarquca tal-ġogi.

Effikaċja klinika u sigurtà fil-COVID-19

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kineret ġew evalwati f'pazjenti bi pneumonja kkawżata mill-COVID-19 b'età ta' \geq 18-il sena b'riskju li jiżviluppaw insuffiċjenza respiratorja severa fi studju *randomised, double-blind* ikkontrollat bi placebo. Il-popolazzjoni ta' pazjenti rreġistrati fl-istudju SAVE-MORE kienu rikoverati l-isptar b'pneumonja kkonfermata kkawżata mill-COVID-19 (LRTI ikkonfermata b'mod radjoloġiku permezz ta' X-ray tas-sider jew CT) u kienu kkunsidrati li kienu f'riskju li jiżviluppaw SRF, determinata minn żieda ta' suPAR (\geq 6 ng/ml). Il-pazjenti kellhom livell ta' suPAR ta' \geq 6 ng/ml imkejjel bil-kit suPARnostic Quick Triage. Dawn il-pazjenti kien għad ma kellhomx progressjoni għal SRF (jiġifieri, il-kriterji ta' esklużjoni kienu: proporzjon ta' pO₂/FiO₂ ta' inqas minn 150 mmHg jew il-ħtieġa ta' ventilazzjoni mekkanika, NIV, jew ECMO). Il-maġġoranza tal-pazjenti rċevew ossiġnu supplimentari bi flux baxx jew għoli meta saret l-evalwazzjoni (81.6%). L-istudju irreġistra 606 pazjent u saret analiżi tal-effikaċja fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, *intention-to-treat*) li kienet tinkludi 594 pazjent li minnhom 189 pazjent ġew *randomised* għall-grupp ta' placebo+SoC u 405 pazjenti għall-grupp ta' anakinra+SoC. Fil-bidu tat-trattament il-maġġoranza tal-pazjenti (91.4%) kellhom pulmonite severa kkawżata mill-COVID-19 u 8.6% tal-pazjenti kellhom pulmonite moderata kkawżata mill-COVID-19. 85.9% tal-pazjenti rċevew dexamethasone. It-tul medju (SD) tat-trattament b'Kineret kien ta' 8.4 (2.1) ijiem. Il-punt finali primarju tal-istudju kien il-paragun tal-Iskala ordinali ta' Progressjoni Klinika (CPS, *Clinical Progression ordinal Scale*) ta' 11-il punt tad-WHO bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament sa Jum 28. Is-CPS ta' 11-il punt tad-WHO tipprovdi kejl tas-severità tal-marda fuq medda minn 0 (mhux infettat); 1-3 (marda ħafifa), 4-5 (rikoverat l-isptar - marda moderat), 6-9 (rikoverat l-isptar - marda severa bi gradi dejjem jiżdiedu ta' NIV, MV u ECMO) sa 10 (mewt). Mill-pazjenti *randomised* fl-istudju SAVE-MORE 8.6% kellhom linja bażi ta' WHO-CPS ta' 4; 84.7% kellhom linja bażi ta' WHO-CPS ta' 5 u 6.7% kellhom linja bażi ta' WHO-CPS ta' 6.

F'pazjenti ttrattati b'Kineret għal perjodu sa 10 ijiem, intwera titjib sinifikanti fl-istat kliniku skont il-WHO-CPS sa Jum 28 meta mqabbel mal-placebo (OR: 0.36 [CI ta' 95% 0.26 sa 0.50] $P < 0.001$). Titjib tal-istat kliniku tal-pazjenti kien osservat sa minn Jum 14. Il-benefiċċju tat-trattament b'Kineret kien sostnut minn żieda fin-numru ta' pazjenti li rkupraw għalkollox u tnaqqis fin-numru ta' pazjenti li

kellhom progressjoni għal insuffiċjenza respiratorja severa jew mewt meta mqabbel mal-placebo. Ma ġew osservati l-ebda sinjali ta' sigurtà jew tħassib dwar is-sigurtà godda mill-użu ta' Kineret għat-trattament tal-COVID-19.

Effikaċja klinika u sigurtà f'CAPS

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kineret intwerew f'pazjenti b'CAPS bi gradi differenti tas-severità tal-marda. Fi studju kliniku li fih ħadu sehem 43 adult u pazjenti pedjatriċi (36 pazjent minn 8 xhur sa < 18-il sena) b'CAPS severi (NOMID/CINCA u MWS), rispons kliniku għal anakinra deher fi żmien 10 ijiem wara l-bidu tat-trattament fil-pazjenti kollha u kien sostnut sa 5 snin bl-għoti kontinwu ta' Kineret.

Trattament b'Kineret tnaqqas b'mod sinifikanti l-manifestazzjonijiet ta' CAPS, li jinkludu tnaqqis f'sintomi frekwenti bħal deni, raxx, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ ta' ras, għeja, u ħmura fl-għajnejn. Jidher tnaqqis mgħaġġel u sostnut fil-livelli tal-bijomarkaturi infjammatorji; amilojde serum A (SAA), il-proteina reattiva-C (CRP) u r-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritrociti (ESR), u normalizzazzjoni ta' bidliet ematoloġiċi infjammatorji. Fil-forma severa ta' CAPS, trattament fit-tul ittejjeb il-manifestazzjonijiet infjammatorji sistemici fl-organi tal-għajn, tal-parti ta' ġewwa tal-widna, u s-CNS. Is-smiġħ u l-akutezza fil-vista ma ddeterjorawx aktar matul it-trattament b'anakinra.

Analizi tal-avvenimenti avversi minhabba t-trattament kklassifikati mill-preżenza ta' mutazzjoni CIAS1 wriet li ma kien hemm l-ebda differenza maġġuri bejn il-gruppi ta' CIAS1 u mhux ta' CIAS1 fir-rati globali ta' rapportar ta' avvenimenti avversi, 7.4 u 9.2, rispettivament. Rati simili inkisbu għall-gruppi fuq il-livell tal-SOC, hliief għal disturbi fl-għajnejn b'55 avveniment avvers (rata ta' 0.5), li minnhom 35 kienu iperimja okulari (li tista wkoll tkun sintomu ta' CAPS) fil-grupp ta' CIAS1, u 4 avvenimenti avversi fil-grupp mhux ta' CIAS1 (rata ta' 0.1).

Effikaċja klinika u sigurtà f'FMF

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kineret fit-trattament ta' pazjenti b'FMF rezistenti għal colchicine ntwerew fi studju ppubblikat, *randomised, double-blind*, u kkontrollat bil-placebo b'perjodu ta' trattament ta' 4 xhur. Ir-riżultati primarji tal-effikaċja kienu l-għadd ta' attacchi fix-xahar, u n-numru ta' pazjenti b'medja ta' inqas minn attakk wieħed fix-xahar. Ġew irregistrati 25 pazjent b'FMF rezistenti għal colchicine; 12 kienu *randomised* biex jirċievu Kineret u 13 biex jirċievu placebo. L-għadd medju ta' attacchi għal kull pazjent kull xahar kien inqas b'mod sinifikanti f'dawk li kienu qed jirċievu Kineret (1.7) meta mqabbel ma' placebo (3.5). L-għadd ta' pazjenti b'inqas minn attakk wieħed fix-xahar kien oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' Kineret; 6 pazjenti, meta mqabbel mal-ebda pazjent fil-grupp tal-placebo.

Data addizzjonali ppubblikata dwar pazjenti b'FMF, intolleranti għal colchicine jew b'FMF rezistenti għal colchicine, turi li l-effett kliniku ta' Kineret huwa evidenti kemm fis-sintomi kliniċi ta' attacchi kif ukoll f'livelli mnaqqsa ta' markaturi tal-infjammazzjoni, bħal CRP u SAA. Fl-istudji ppubblikati l-profil tas-sigurtà ta' anakinra f'pazjenti b'FMF kien ġeneralment simili għal dak f'indikazzjonijiet oħra.

Effikaċja klinika u sigurtà fil-marda ta' Still

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Kineret għat-trattament tal-marda ta' Still (SJIA u AOSD) ġew evalwati fi studju *randomised, double-blind* ikkontrollat bi placebo b'ħafna ċentri fuq 11-il pazjent (b'età minn sena sa 51 sena) ittrattati għal 12-il ġimgħa, li minnhom 6 pazjenti irċeview Kineret. Kineret kien effikaċi fit-trattament tal-marda ta' Still kif muri mis-superjorità għall-placebo fir-rispons primarju tal-punt finali ACR30 b'nuqqas ta' deni fil-Ġimgħa 2 (valur $p = 0.0022$). L-effikaċja murija ta' Kineret f'risponsi ta' ACR30, ACR50, ACR70 u ACR90 fil-Ġimgħa 2 kienet sostnuta matul il-perjodu ta' trattament ta' 12-il ġimgħa. Ma kienet osservata l-ebda sejba tas-sigurtà rilevanti mhux mistennija fl-istudju, u r-riżultati kienu konformi mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' Kineret.

Is-sigurtà u l-effikaċja ntwerew fi studju ppubblikat ikkontrollat li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod *randomised*, f'24 pazjent b'SJIA, ittrattati b'Kineret għal perjodu sa sena. Wara fażi *blinded* ta' xahar, 8 minn 12-il pazjent fil-grupp ittrattat b'Kineret ġew identifikati bħala li kellhom rispons ACRpedi30 modifikat meta mqabbel ma' 1 minn 12 fil-grupp tal-plaċebo. Fl-istess punt ta' żmien, 7 minn 12 fil-grupp ittrattat b'Kineret ġew ikklassifikati bħala li kellhom rispons ACRpedi50 u 5 minn 12 bħala li kellhom rispons ACRpedi70 meta mqabbla ma' l-ebda pazjent fil-grupp tal-plaċebo. 16-il pazjent spicċaw il-fażi *open label* ta' wara u fost 7 pazjenti li kellhom rispons f'xahar 12, 6 kienu waqqfu t-treatment ta' glukokortikoidi u 5 minnhom kellhom marda inattiva.

Fi studju ppubblikat, prospettiv, mhux ikkontrollat, ta' osservazzjoni ta' ko-orti, ta' 20 pazjent b'SJIA li għadha kif bdiet, Kineret intuża bħala terapija inizjali wara li ma kienx hemm rispons għal NSAIDs, iżda qabel l-użu ta' DMARDs, glukokortikoidi sistemici, jew sustanzi bijoloġiċi oħra. It-treatment b'Kineret wassal għal normalizzazzjoni tat-temperatura tal-ġisem fi 18 minn 20 pazjent. Wara segwitu ta' sena, 18 minn 20 pazjent urew mill-inqas rispons ACRpedi 70 adattat, u 17 minn 20 pazjent laħqu rispons ACRpedi 90 adattat kif ukoll marda inattiva.

Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà fuq 306 pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Still ikkonferma l-profil tas-sigurtà fit-tul ta' Kineret mingħajr l-ebda sejba tas-sigurtà ġdida. Madwar nofs (46.1%) il-pazjenti ġew ittrattati b'mod kontinwu b'Kineret għal mill-inqas sena, u 28.1% għal mill-inqas sentejn. Il-modi u l-frekwenza ta' avvenimenti avversi, inklużi SAEs, kienu konformi mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' Kineret. B'mod ġenerali, ir-rata ta' avvenimenti avversi kienet l-oġġla matul l-ewwel 6 xhur ta' treatment u aktar baxxa b'mod konsiderevoli matul perjodi ta' żmien aktar tard. Ma kien hemm l-ebda mewt waqt it-treatment b'Kineret. Ftit pazjenti waqfu minhabba avvenimenti avversi. Ir-raġuni ewlenija għat-twaqqif ta' Kineret kienet nuqqas ta' effikaċja, madankollu, it-tieni l-iktar raġuni komuni għat-twaqqif kienet ir-remissjoni tal-marda. It-treatment fit-tul b'Kineret f'pazjenti b'SJIA kien ittollerat sew, bl-ebda zieda globali fir-rata ta' incidenza ta' avvenimenti avversi, inkluż is-Sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofaġi (MAS - *Macrophage activation syndrome*), maż-żmien.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kineret kontra DMARD kienu rrappurtati fi studju ppubblikat ta' 24 ġimġha b'aktar minn ċentru wiehed, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod *randomised, open-label* ta' 22 pazjent b'AOSD reżistenti dipendenti fuq glukokortikoidi. F'Ġimġha 24, 6 minn 12-il pazjent fuq Kineret kienu f' remissjoni kontra 2 minn 10 pazjenti fuq DMARDs. Matul fażi ta' estensjoni *open-label*, bidla jew zieda ta' treatment b'medicina ta' paragon kien possibbli jekk it-titjib ma seħħx fi żmien 24 ġimġha. 17-il pazjent komplew il-fażi ta' estensjoni *open-label* (Ġimġha 52), li minnhom 7 minn 14-il pazjent ittrattati b'Kineret, u 2 minn 3 pazjenti fuq DMARDs, kienu f' remissjoni f'dak il-punt ta' żmien.

Data addizzjonali ppubblikata dwar il-marda ta' Still tindika li Kineret jinduċi riżoluzzjoni mgħaġġla ta' karatteristiċi sistemici bħal deni, raxx u zieda ta' sustanzi li jirreagixxu fil-fażi akuta. Id-dożi ta' glukokortikoidi f'hafna każijiet jistgħu jitnaqqsu wara l-bidu tat-terapija ta' Kineret.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, il-profil tal-effikaċja u s-sigurtà ta' Kineret huwa komparabbli f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'CAPS jew bil-marda ta' Still.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Kineret f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'CAPS u RA (JIA) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Sigurtà f'pazjenti pedjatriċi b'RA (JIA)

Kineret ġie studjat fi studju randomizzat, *blinded* u multicentriku f'86 pazjent b'kors poliartikulari ta' JIA (etajiet minn 2-17-il sena) li kienu qed jirċievu doża ta' 1 mg/kg taħt il-ġilda kuljum, sa doża massima ta' 100 mg. Il-50 pazjent li kisbu rispons kliniku wara *run-in* b'tikketta mikxufa ta' 12-il ġimġha kienu randomizzati għal Kineret (25 pazjent) jew plaċebo (25 pazjent), mogħtija kuljum għal 16-il ġimġha addizzjonali. Subsett ta' dawn il-pazjenti komplew it-treatment b'tikketta mikxufa b'Kineret sa sena 1 fi studju ta' estensjoni ancillari. F'dawn l-istudji ġie osservat profil ta' avvenimenti

avversi simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'RA. Din id-*data* tal-istudju hija biżżejjed biex turi l-effikaċja u, għalhekk, Kineret mhuwiex irrakkomandat għall-użu pedjatriku f'JIA.

Immunogeniċità

Ara sezzjoni 4.8.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-bijodisponibilità assoluta ta' anakinra wara injezzjoni bolus ta' 70 mg taht il-ġilda f'pazjenti b'saħħithom (n = 11) hi ta' 95%. Il-proċess ta' assorbiment hu l-fattur li jillimita r-rata ta' tneħħija ta' anakinra mill-plażma wara injezzjoni taht il-ġilda. F'pazjenti b'RA, l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma seħħew minn 3 sa 7 sigħat wara l-ghoti ta' anakinra taht il-ġilda f'doži klinikament rilevanti (1 sa 2 mg/kg; n = 18). Il-konċentrazzjoni tal-plasma naqset mingħajr ebda fażi ta' distribuzzjoni li tintgħaraf u l-half-life terminali kienet minn 4 sa 6 sigħat. F'pazjenti b'RA, l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ta' anakinra ma giet osservata wara doži ta' kuljum mogħtija taht il-ġilda sa perjodu ta' 24 ġimgħa. Stimuli medji (SD) tat-tneħħija (CL/F) u l-volum tad-distribuzzjoni (Vd/F) skont analiżi ta' popolazzjoni ta' *data* minn żewġ studji farmakokinetiċi f'35 pazjent b'RA kienu ta' 105(27) mL/min u ta' 18.5(11) L, rispettivament. *Data* mill-bnedmin u mill-animali wriet li l-kliewi huma l-organi prinċipali responsabbli għall-eliminazzjoni ta' anakinra. It-tneħħija ta' anakinra f'pazjenti b'RA żdiedet hekk kif it-tneħħija tal-krejinina żdiedet.

L-influenza ta' kovarjanti demografiċi fuq il-farmakokinetika ta' anakinra giet studjata permezz ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' 341 pazjent li kienu qed jirċievu injezzjoni taht il-ġilda kuljum ta' anakinra f'doži ta' 30, 75, u 150 mg sa 24 ġimgħa. It-tneħħija stmata ta' anakinra żdiedet hekk kif żdiedu t-tneħħija tal-krejinina u l-piż tal-ġisem. Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni wriet li l-valur medju ta' tneħħija mill-plażma wara injezzjoni taht il-ġilda kien bejn wieħed u ieħor 14% oġġla fl-irġiel milli fin-nisa u bejn wieħed u ieħor 10% oġġla f'pazjenti ta' < 65 sena milli f'pazjenti ta' ≥ 65 sena. Madankollu, wara aġġustament għat-tneħħija tal-krejinina u għall-piż tal-ġisem, is-sess u l-età ma kinux fatturi sinifikanti għat-tneħħija medja mill-plażma. L-ebda aġġustament tad-doża ma huwa meħtieġ abbażi tal-età jew is-sess.

B'mod ġenerali l-farmakokinetika f'pazjenti b'CAPS hija simili għal dik f'pazjenti b'RA. F'pazjenti b'CAPS giet innotata linearità approssimattiva tad-doża b'tendenza żgħira oġġla miż-żieda proporzjonali. Ma hemmx *data* farmakokinetika fit-tfal <4 snin, iżda l-esperjenza klinika hija disponibbli minn età ta' 8 xhur, u meta nbeda fid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 1-2 mg/kg, ma kien identifikat l-ebda tħassib dwar is-sigurtà. Ma hemm l-ebda *data* farmakokinetika f'pazjenti akbar fl-età b'CAPS. Distribuzzjoni fil-fluwidu ċerebrospinali intweriet.

Il-konċentrazzjoni medjana fi stat fiss (*steady state*) ta' doża normalizzata ta' anakinra f'pazjenti b'SJIA (b'età minn 3 snin sa 17-il sena) fuq 28 ġimgħa kienet komparabbli ma' dik osservata f'pazjenti b'RA.

Indeboliment tal-fwied

Sar studju li fih hađu sehem 12-il pazjent b'disfunzjoni epatika (Child-Pugh Klassi B) li ngħataw doża unika ġol-vina ta' 1mg/kg. Il-parametri farmakokinetiċi ma kinux sostanzjalment differenti minn voluntiera b'saħħithom, minbarra tnaqqis fit-tneħħija ta' madwar 30% meta mqabbla ma' *data* minn studju b'voluntiera b'saħħithom. Tnaqqis korrispondenti fit-tneħħija tal-krejinina deher fil-popolazzjoni b'insuffiċjenza epatika. Għaldaqstant, it-tnaqqis fit-tneħħija huwa probabbilment spjegat b'indeboliment fil-funzjoni renali f'din il-popolazzjoni. Din id-*data* tappoġġa li l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'disfunzjoni epatika ta' Child-Pugh Klassi B. Ara sezzjoni 4.2.

Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija medja ta' Kineret mill-plażma f'individwi b'insuffiċjenza renali hafifa (tneħħija tal-krejinina ta' 50-80 mL/min) u moderata (tneħħija tal-krejinina ta' 30-49 mL/min) tnaqqset b'16% u 50%, rispettivament. F'insuffiċjenza renali severa u l-mard tal-kliewi fi stadju finali (tneħħija tal-krejinina < 30 mL/min), il-medja tat-tneħħija mill-plażma naqset b'70% u 75%, rispettivament.

Anqas minn 2.5% tad-doża mogħtija ta' Kineret tneħħiet b' emodijalisi jew dijalisi peritoneali ambulatorja kontinwa. Din id-*data* tappoġġa l-fatt li l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b' indeboliment renali ħafif (CL_{cr} 50 sa 80 mL/minuta). Ara sezzjoni 4.2.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma kien osservat l-ebda effett ta' anakinra fuq il-fertilità, l-iżvilupp bikri, l-iżvilupp embrijofetali, jew l-iżvilupp qabel jew wara t-twelid fil-firien b' doži sa 100 darba tad-doża umana (2 mg/kg/jum). Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-iżvilupp embrijofetali fil-fniek b' doži sa 100 darba tad-doża umana.

F' sensiela standard ta' testijiet magħmula biex jiġu identifikati riskji assoċjati fir-rigward tad-DNA, anakinra ma wassalx għal mutazzjonijiet fil-ġeni taċ-ċelluli tal-batterji jew tal-mammiferi. Anakinra ma ziedx l-inċidenza ta' abnormalitajiet fil-kromosomi jew fil-mikronukleji fiċ-ċelluli tal-mudullun tal-ġrieden. Ma sarux studji fit-tul sabiex jiġi evalwat il-potenzjal karċinoġeniku ta' anakinra. *Data* minn studji fuq il-ġrieden li jipproduċu aktar IL-1ra u fuq ġrieden IL-1ra mutanti knock-out, ma wriet l-ebda żieda fir-riskju ta' żvilupp ta' tumuri.

Studju formali dwar interazzjonijiet tossikoloġiċi u tossikokinetiċi fil-firien ma wera l-ebda evidenza li Kineret jbidel il-profil tossikoloġiku jew farmakokinetiku ta' methotrexate.

Firien frieħ ittrattati b' doži sa 100 darba d-doża tal-bniedem minn jum 7 wara l-ħlas sal-adolessenza ma wrew l-ebda sinjal ta' effetti avversi tat-trattament.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acidu citriku, anidru
Sodium chloride
Disodium edetate dihydrate
Polysorbate 80
Sodium hydroxide
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-użu ambulatorju, Kineret jista' jinżamm f' temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa. Wara li jitneħħa mill-friġġ, Kineret irid jintuża fi żmien 72 siegħa jew inkella jintrema. Ladarba jkun inħażen fit-temperatura tal-kamra, Kineret m'għandux jerġa' jitqiegħed fil-friġġ.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

0.67 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa (Hġieg ta' Tip I) mimlija għal-lest b'tapp planger (lastku bromobutyl) u labra ta' geġ 29. Is-siringa mimlija għal-lest għandha protezzjoni rigida tal-plastik fuq barra għal-labra mwahħla ma' għatu għal-labra fuq ġewwa.

Id-daqsijiet tal-pakketti huma 1, 7 jew 28 (pakkett multiplu li fih 4 pakketti ta' 7 siringi mimlijin għal-lest) siringa mimlija għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kineret hu soluzzjoni sterilizzati. Biex jintuża darba biss.

Thawwadx. Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel ma tinjetta.

Qabel l-ġhoti, eżamina viżwalment s-soluzzjoni għal materja f'sura ta' partikuli separati u għal tidnis tal-kulur. Għandhom jsiru injezzjonijiet biss ta' soluzzjoni ċara, mingħajr kulur sa bajda li jista' jkun fiha xi frak amorfu trasluċidu sa abjad li hu relatat mal-prodott.

Il-preżenza ta' dan il-frak ma jaffettwax il-kwalità tal-prodott.

Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss. Kull prodott mediċinali li ma jintużax għandu jintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/203/005 – Pakkett ta' 1
EU/1/02/203/006 – Pakkett ta' 7
EU/1/02/203/007 – Pakkett ta' 28

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Marzu, 2002
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Marzu, 2007

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vjenna
L-Awstrija

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
L-Iżvezja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija tal-indikazzjoni l-ġdida tal-marda ta' Still għal Kineret f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH - *Marketing Authorisation Holder*) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi mezz ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-għanijiet ewlenin tal-programm huma li jipprovdi informazzjoni dwar il-metodu ta' għoti u li jqajjem kuxjenza dwar ir-riskju potenzjali ta' infezzjonijiet serji.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Kineret jitpoġġa fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jagħtu t-trattament kollha li huma mistennija jippreskrivu jew jużaw Kineret ikollhom aċċess għal/ikunu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent u għal dak li jagħti t-trattament

Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandha tinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:

- L-importanza ta' li jiġi spjegat l-użu tas-siringa u t-teknika ta' injezzjoni korretta lill-pazjenti u/jew lil dawk li jagħtu t-trattament
- Li mhux rakkomandat li tibda trattament b'Kineret f'pazjenti li għandhom infezzjoni
- L-importanza ta' li l-pazjenti u/jew dawk li jagħtu t-trattament jiġu pprovduti bil-materjal edukattiv

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent u għal dak li jagħti t-trattament għandu jkun fih:

- Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- Gwida għall-pazjent u għal dak li jagħti t-trattament
- Kartuna li tfakkar lill-pazjent

Il-gwida għall-pazjent u għal dak li jagħti t-trattament għandu jkun fiha l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-siringa
- Struzzjonijiet dwar il-proċeduri ta' injezzjoni korretta u dwar ir-rimi ta' siringi użati
- Kif għandhom jiġu ġestiti reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Il-kartuna li tfakkar lill-pazjent għandu jkun fiha il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Identifikazzjoni tal-pazjent
- Dettalji tal-kuntatt tat-tabib tagħhom
- Id-doża preskritta ta' Kineret
- Deskrizzjoni tas-sinjali ta' infezzjonijiet serji

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST (FIHA KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kineret 100 mg/0.67 mL soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
Anakinra

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa gradwata mimlija għal-lest ta' 0.67 mL fiha 100 mg ta' anakinra.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: acidu citriku anidru, sodium chloride, disodium edetate dihydrate,
polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa wahda mimlija għal-lest
Siringa wahda GRADWATA mimlija għal-lest
7 siringi GRADWATI mimlija għal-lest
Pakkett multiplu: 28 (4 x 7) siringa GRADWATA mimlija għal-lest.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba
Għal użu għal taht il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/203/005 – Pakkett ta' waħda
EU/1/02/203/006 – Pakkett ta' 7
EU/1/02/203/007 – Pakkett ta' 28

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kineret 100 mg 0.67 mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' 7 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST BHALA PAKKETT INTERMEDJU (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kineret 100 mg/0.67 mL soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
Anakinra

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa gradwata mimlija għal-lest ta' 0.67 mL fiha 100 mg ta' anakinra.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: acidu citriku anidru, sodium chloride, disodium edetate dihydrate, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa wahda mimlija għal-lest
7 siringi GRADWATI mimlija għal-lest
Din il-kaxxa li fiha 7 siringi mimlija għal-lest, hi parti mill-pakkett ta' 28.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba
Għal użu għal taht il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/203/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kineret 100 mg 0.67 mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kineret 100 mg/0.67 mL injezzjoni
Anakinra

SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.67 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Kineret 100 mg/0.67 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest Anakinra

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Kineret u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kineret
3. Kif għandek tuża Kineret
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Kineret
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Kineret u għalxiex jintuża

Kineret fih is-sustanza attiva anakinra. Din hija tip ta' ċitokina (aġent immunosoppressiv) li jintuża għat-trattament ta':

- Artrite Rewmatojde (RA)
- COVID-19 f'pazjenti li għandhom pnemonja, jeħtieġu ossiġnu supplimentari u li huma f'riskju ta' insuffiċjenza tal-pulmun
- Sindromi perjodiċi bid-deni:
 - Sindromi Perjodiċi Assoċjati ma' Cryopyrin (CAPS)
 - o Il-Marda ta' Infjammazzjoni Multisistemika li tibda mit-Twelid (NOMID), magħruf ukoll bħala s-Sindromu Kroniku, Infantili, Newroloġiku, tal-Ġilda u Artikulari (CINCA),
 - o Is-Sindromu ta' Muckle-Wells (MWS),
 - o Is-Sindromu Awtoinfjammatorju tal-Kesħa Familjali (FCAS)
 - Deni Familjali tal-Mediterran (FMF - *Familial Mediterranean Fever*)
- Il-marda ta' Still inklużi Artrite Idjopatika Sistemika fil-minorenni (SJIA - *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis*) u l-Marda ta' Still li Toħroġ fl-Adulti (AOSD - *Adult-Onset Still's Disease*)

Iċ-ċitokini huma proteini li jagħmilhom ġismek u li jikkoordinaw il-komunikazzjoni bejn iċ-ċelluli u jgħinu fil-kontroll tal-attività taċ-ċelluli. F'RA, CAPS, FMF, il-marda ta' Still, u f'pnemonja kkawżata minn COVID-19, ġismek jipproduċi ammont żejjed ta' ċitokina partikolari li jisimha interleukin-1. Dan jirriżulta f'effetti ħżiena li jwasslu għal infjammazzjoni, li tikkawża s-sintomi tal-marda. Normalment, ġismek jipproduċi proteina li timblokka l-effetti ħżiena ta' interleukin-1. Is-sustanza attiva ta' Kineret hija anakinra, din taħdem bl-istess mod bħall-proteina naturali tiegħek li timblokka interleukin-1. Anakinra tiġi magħmula minn teknoloġija tad-DNA bl-użu tal-mikro-organizmu *E. coli*.

Għal RA, Kineret jintuża sabiex jittratta s-sinjali u s-sintomi tal-marda fl-adulti (ta' aktar minn 18-il sena) flimkien ma' medicina oħra li jisimha methotrexate. Kineret għandu jintuża f'pazjenti li r-rispons tagħhom għal methotrexate mhuwiex tajjeb biżżejjed biex jikkontrolla l-artrite rewmatojde.

Għal COVID-19, Kineret jintuża biex jittratta l-iperinfjammazzjoni (aktar f' saħħitha mill-infjammazzjoni tas-soltu) assoċjata mal-marda fl-adulti (ta' aktar minn 18-il sena) li għandhom pnemonja, jehtiegu ossiġnu supplimentari biex jgħinjom jieħdu n-nifs (ossiġnu bi fluss baxx jew għoli) u huma f' riskju ta' insuffiċjenza tal-pulmun.

Għal CAPS, Kineret jintuża sabiex jittratta s-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni assoċjata mal-marda bħal raxx, uġiġħ fil-ġogi, deni, uġiġħ ta' ras u għeja fl-adulti u t-tfal (ta' aktar minn 8 xhur).

Għal FMF, Kineret jintuża biex jittratta s-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni assoċjata mal-marda bħal deni rikorrenti, għeja, uġiġħ addominali, uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi u raxx. Kineret jista' jintuża flimkien ma' kolchicine, jekk xieraq.

Għall-marda ta' Still, Kineret jintuża biex jittratta s-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni assoċjata mal-marda bħal raxx, uġiġħ fil-ġogi u deni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kineret

Tużax Kineret

- jekk inti allergiku għal anakinra jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- jekk inti allergiku/a għal prodotti oħra li huma magħmula b'teknoloġija tad-DNA bl-użu tal-mikroorganizmu *E. coli*;
- jekk għandek newtopenja (għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem) li tiġi stabbilita wara test tad-demem.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih

- jekk jitlagħlek raxx ma' ġismek kollu, ikollok qtugħ ta' nifs, tħarhir, polz mgħaġġel jew ixoqq l-għaraq għalik wara l-injezzjoni ta' Kineret. Dawn jistgħu jkunu sinjali li int allergiku għal Kineret;
- jekk qatt żviluppajt raxx atipiku u mifrux jew tqaxxir tal-ġilda wara li tiegħu Kineret.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Kineret:

- jekk għandek passat ta' infezzjonijiet rikorrenti, jew jekk tbat i mill-ażma. Kineret jista' jaggrava dawn il-kundizzjonijiet;
- jekk għandek kanċer. It-tabib tiegħek ikollu jiddeċiedi jekk tistax tingħata Kineret xorta waħda;
- jekk għandek storja ta' zieda fil-livelli ta' enzimi fil-fwied;
- jekk tehtieġ tilqim. M'għandekx tingħata tilqim ħaj waqt li qed tiġi ttrattat b'Kineret.

Il-marda ta' Still

- F'każijiet rari, pazjenti bil-marda ta' Still, l-aktar tfal, jistgħu jiżviluppaw mard tal-pulmun, anki waqt it-trattament b'Kineret. Ir-riskju jista' jżied f' pazjenti bis-sindrome ta' Down (trisomija 21). Sintomi ta' mard tal-pulmun jistgħu jkunu eż., qtugħ ta' nifs waqt eżerċizzju ħafif, sogħla filgħodu, u diffikultajiet biex tiegħu n-nifs. Jekk tiżviluppa sinjali ta' mard tal-pulmun għandek tikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek malajr kemm jista' jkun.
- Ir-reazzjoni serja tal-ġilda, DRESS (reazzjoni għall-medicina b' esinofilja u sintomi sistemici), rarament ġiet irrapportata b'rabta ma' trattament b'Kineret, b'mod predominanti f' pazjenti b'artrite idjopatika ġuvenili sistemika (SJA). Fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota raxx atipiku u mifrux, li jista' jseħħ flimkien ma' temperatura għolja tal-ġisem u nodi limfatiċi minfuħin.

Tfal u adolexxenti

- RA: L-użu ta' Kineret fit-tfal u fl-adolexxenti bl-Artrite Rewmatojde ma kienx investigat b'mod sħiħ, u għalhekk mhuwiex rakkomandat.
- COVID-19: L-użu ta' Kineret fit-tfal u fl-adolexxenti bil-COVID-19 ma kienx investigat, u għalhekk ma jistax jiġi rakkomandat.

- CAPS, FMF, u l-marda ta' Still: Kineret mhuwiex rakkomandat għal tfal iżgħar minn 8 xhur minhabba li ma hemm ebda *data* f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Kineret

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Mediċini msejhin inibituri tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur (TNF- α), bħal etanercept, ma għandhomx jintużaw ma' Kineret minhabba li dan jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet.

Meta tibda tieħu Kineret l-infjammazzjoni kronika f'gismek tonqos. Dan jista' jfisser li d-doži ta' xi mediċini oħra, eż warfarin jew phenytoin, jista' jkollhom bżonn jiġu aġġustati.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Kineret ma giex ittestjat f'nisa tqal. L-użu ta' Kineret mhuwiex rakkomandat matul it-tqala u f'nisa li huma f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li tieħu Kineret waqt it-tqala.

Mhuwiex magħruf jekk anakinra jiġix eliminat fil-halib tal-bniedem. M'għandek tredda' jekk qed tuża Kineret.

Kineret fiħ sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 100 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Kineret

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Kineret irid jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda darba kuljum. Għandek tipprowa tieħu l-injezzjoni fl-istess hin kuljum.

Id-doża rakkomandata hija jew ta' 20 sa 90 mg jew ta' 100 mg. It-tabib tiegħek ser jgħidlek id-doża li għandek bżonn jew jekk għandekx bżonn ta' doża oġġla minn 100 mg.

COVID-19: Id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg injettati taħt il-ġilda tiegħek kuljum għal 10 ijiem.

Kif tinjetta lilek innifsek b'Kineret

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkun aktar konvenjenti għalik jekk tinjetta lilek innifsek b'Kineret. It-tabib jew l-infermiera tiegħek ser juruk kif tagħmel dan. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ġejt imharreġ tagħmel hekk.

Għal aktar istruzzjonijiet dwar kif tinjetta lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek b'Kineret, jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni "Struzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti ta' injezzjoni ta' Kineret" fi tmiem dan il-fuljett ta' tagħrif.

Jekk tuża Kineret aktar milli suppost

M'għandux ikollok problemi serji jekk bi żball tieħu aktar Kineret milli għandek bżonn. Madankollu, jekk jiġri dan, għandek tikkuntattja lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek. Jekk tħossok b'xi mod ma tiflaħx, għandek tikkuntattja lill-infermiera jew lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tuża Kineret

Jekk tkun insejt tieħu doża ta' Kineret, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskutu meta għandek tieħu d-doża li jmiss.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekundarji possibbli huma simili irrispettivament jekk tkunx qed tirċievi trattament b'Kineret għal RA, CAPS, FMF, il-marda ta' Still jew il-COVID-19.

Jekk xi wieħed minn dawn iseħħ, għid lit-tabib tiegħek immedjatement:

- **Infezzjonijiet serji** bħal pneumonja (infezzjoni fis-sider) jew infezzjonijiet fil-gilda jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'Kineret. Sintomi jistgħu jkunu deni qawwi li jippersisti, tertir, sogħla, uġiġħ ta' ras, u ħmura u sensitività tal-gilda. Deni qawwi ta' grad baxx li jippersisti, telf ta' piż, u sogħla persistenti jistgħu jkunu wkoll sinjali ta' infezzjoni
- **Reazzjonijiet allergiċi serji** mhumiex komuni. Madankollu, kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin jistgħu jindikaw reazzjoni allergika għal Kineret, u għalhekk għandek tfittex attenzjoni medika immedjata. Tinjettax aktar Kineret jekk iseħħu dawn li ġejjin:
 - Nefha tal-wiċċ, ilsien jew gerżuma
 - Problemi biex tibra' jew biex tieħu n-nifs
 - F'daqqa waħda thoss polz mgħaġġel jew tixxarrab bl-għaraq
 - Ħakk fil-gilda jew raxx

Effetti sekundarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Ħmura, nefha, tbenġil jew ħakk fis-sit tal-injezzjoni. Dawn l-effetti generalment ikunu minn ħfief sa moderati u huma iktar komuni fil-bidu tat-trattament tiegħek.
- Uġiġħ ta' ras.
- Żieda fil-livelli totali ta' kolesterol fid-demem.

Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Newtopenija (għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem) li tiġi stabbilita wara test tad-demem. Din tista' żżid ir-riskju li tieħu xi infezzjoni. Sintomi ta' infezzjoni jistgħu jinkludu deni jew uġiġħ fil-griżmejn.
- Infezzjonijiet serji bħal pneumonja (infezzjoni fis-sider) jew infezzjonijiet tal-gilda.
- Tromboċitopenja (livell baxx ta' plejtlits fid-demem).

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Reazzjonijiet allergiċi serji li jinkludu nefha tal-wiċċ, tal-ilsien jew tal-gerżuma, problemi biex tibra' jew biex tieħu n-nifs, thoss polz mgħaġġel jew għaraq u ħakk jew raxx tal-gilda għal għarrieda.
- Żidiet fil-livelli ta' enzimi fil-fwied li jiġu stabbiliti wara test tad-demem

Effetti sekundarji li l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli):

- Sinjali ta' disturbi fil-fwied bħal sfurija tal-gilda u l-għajnejn, dardir, telf ta' aptit, awrina skura u ippurgar ta' kulur ċar.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Kineret

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara EXP.

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax Kineret jekk taħseb li jkun ġie ffrizat. Ladarba siringa tkun tneħhiet mill-friġġ u tkun laħqet it-temperatura tal-kamra (mhux aktar minn 25 °C) għandha tintuża fi żmien 72 siegħa jew tintrema. Terġax tpoġġiha fil-friġġ jekk tkun inhażnet f' temperatura tal-kamra.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kineret

- Is-sustanza attiva hi anakinra. Kull siringa gradwata mimlija għal-lest fiha 100 mg ta' anakinra.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma aċidu ċitriku anidru, sodium chloride, disodium edetate dihydrate, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Kineret u l-kontenut tal-pakkett

Kineret hu soluzzjoni għall-injezzjoni ċara, mingħajr kulur sa bajda, u pprovduta ġo siringa mimlija għal-lest lesta għall-użu. Jista' jkun fiha xi frak ta' proteini trasluċidi sa bojod. Il-preżenza ta' dan il-frak ma jaffettwax il-kwalità tal-prodott.

Pakketti ta' siringa wahda, 7 jew 28 siringa (pakkett multiplu li fih 4 pakketti ta' 7 siringi mimlijin għal-lest) mimlijin għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

L-Isvezja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

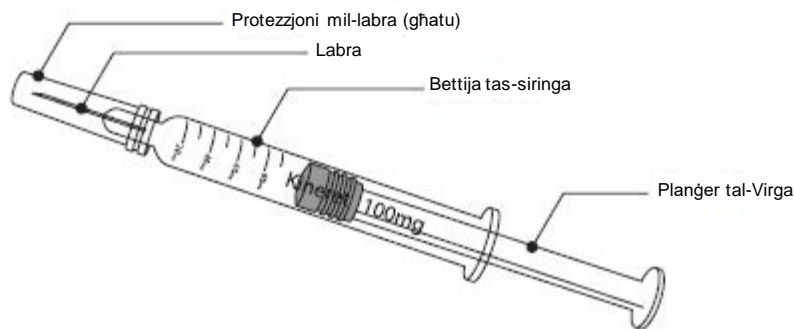
Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

STRUZZJONIJIET GHALL-PREPARAZZJONI U L-GHOTI TA' INJEZZJONI TA' KINERET

Din il-parti tal-fuljett tinkludi tagħrif dwar kif tagħti injezzjoni b'Kineret lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek. Importanti li ma tippruvax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek jekk ma tkunx irċevejt taħriġ speċjali minn tabib, infermiera jew ispiżjar. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tinjetta, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispiżjar għall-għajnuna.

Kif inti jew il-persuna li ser tinjettak, għandkom tużaw is-siringa mimlija għal-lest b'Kineret?

Ser ikollok bżonn tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek fl-istess ħin kuljum. Kineret jinghata bhala injezzjoni eżatt taħt il-ġilda. Din tissejjah injezzjoni subkutaneja.



Apparat li tehtieg:

Biex tagħti injezzjoni taħt il-ġilda lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek tehtieg:

- siringa mimlija għal-lest b'Kineret
- tajjar bl-alkoħol jew oġġett simili u
- garża jew karta assorbenti sterili

X'għandek tagħmel qabel ma tinjetta lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek taħt il-ġilda b'Kineret?

1. Ohroġ s-siringa mimlija għal-lest b'Kineret mill-frigġ.
2. Iċċaqlaqx bil-qawwi s-siringa mimlija għal-lest.
3. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest (EXP:). Tużax jekk id-data tkun qabżet l-aħħar ġurnata tax-xahar muri.
4. Iċċekkja d-dehra ta' Kineret. Din għandha tkun likwidu ċar u mingħajr kulur sa abjad. Jista' jkun hemm xi frak ta' proteini trasluċidi sa bojod fis-soluzzjoni. Il-preżenza ta' dan il-frak ma taffettwax il-kwalità tal-prodott. Is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża jekk jkollha tibdil fil-kulur jew jekk tkun imċajpra, jew jekk jkun hemm frak li ma jkunx frak trasluċidu sa abjad.
5. Għal injezzjoni aktar komda, halliha toqgħod fit-temperatura tal-kamra għal bejn wiehed u ieħor 30 minuta jew żomm is-siringa mimlija għal-lest delikatament f'idejk għal ftit minuti. **Issaħhanx** Kineret bl-ebda mod ieħor (pereżempju: issaħhanx fil-microwave jew f'ilma jahraq).
6. **Tnehhix** l-ghatu tas-siringa qabel ma tkun lest biex tinjetta.
7. **Ahsel idejk sew.**

8. Sib post komdu, imdawwal sew, b'wiċċ nadif, u poġġi dak kollu li għandek bżonn fejn tista' tilhqu.
9. Kun ċert li taf liema doża ta' Kineret it-tabib tiegħek ordnalek; 20 sa 90 mg, 100 mg jew oġhla.
 - Jekk it-tabib tiegħek ordnalek doża ta' 100 mg għandek tmur għas-sezzjoni "**Kif tipprepara doża ta' 100 mg**".
 - Jekk it-tabib tiegħek ordnalek doża aktar baxxa għandek tmur għas-sezzjoni "**Kif tipprepara doża ta' 20 sa 90 mg**".

Kif tipprepara doża ta' 100 mg?

Qabel ma tinjetta Kineret trid tagħmel dan li ġej:

1. Żomm il-bettija tas-siringa u ċaqlaq bil-mod l-għatu minn mal-labra mingħajr ma ddawwar. Iġbed dritt kif muri f'**Figura A**. Tmissx il-labra u timbuttax il-plaġer. Armi l-għatu tal-labra minnufih.
2. Jista' jkun li tinnota bużżieqa żgħira tal-arja ġos-siringa mimlija għal-lest. M'hemmx bżonn tneħhi l-bużżieqa tal-arja qabel ma tinjetta. Li tinjetta l-likwidu bil-bużżieqa tal-arja, mhuwiex ta' ħsara.

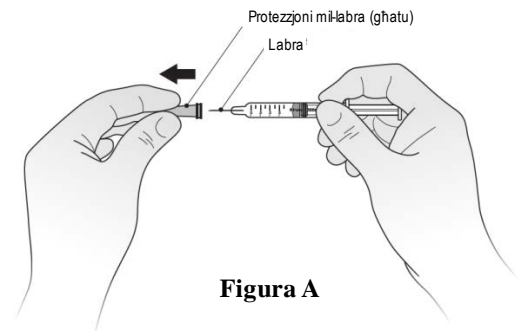


Figura A

3. Issa tista' tuża s-siringa mimlija għal-lest kif deskritt fis-sezzjoni "**Fejn għandek tagħti l-injezzjoni lilek nnifsek?**" u fis-sezzjoni "**Kif tagħti l-injezzjoni?**".

Kif tipprepara doża ta' 20 sa 90 mg

Qabel ma tinjetta Kineret trid tagħmel dan li ġej:

1. Żomm il-bettija tas-siringa u neħhi l-għatu bil-mod minn mal-labra mingħajr ma ddawwar. Iġbed dritt kif muri f'**Figura A**. Tmissx il-labra u timbuttax il-plaġer. Armi l-għatu tal-labra minnufih.
2. Għandek tippożizzjona s-siringa f'id waħda bil-labra tipponta dritt 'il fuq kif muri fil-**Figura B**. Poġġi sebgħek il-kbir fuq il-plaġer u mbotta bil-mod sakemm tara qatra żgħira ta' likwidu fil-ponta tal-labra.
3. Dawwar is-siringa sabiex issa l-labra tkun qed tipponta 'l isfel. Poġġi garża jew karta assorbenti sterili fuq wiċċ ċatt u żomm is-siringa fuqha bil-labra tipponta lejn il-garża jew il-karta assorbenti, kif muri fil-**Figura C**. Kun ċert li l-labra ma tmissx il-garża jew il-karta assorbenti.
4. Poġġi sebgħek il-kbir fuq il-plaġer u mbotta bil-mod sakemm il-parti ta' quddiem tal-plaġer tkun laħqet il-marka tal-iskala tad-doża tiegħek ta' Kineret. (It-tabib tiegħek se jkun qallek liema doża għandek bżonn tuża.) Il-likwidu li johroġ se jiġi assorbit mill-garża jew mill-karta assorbenti kif muri fil-**Figura C**.



Figura B

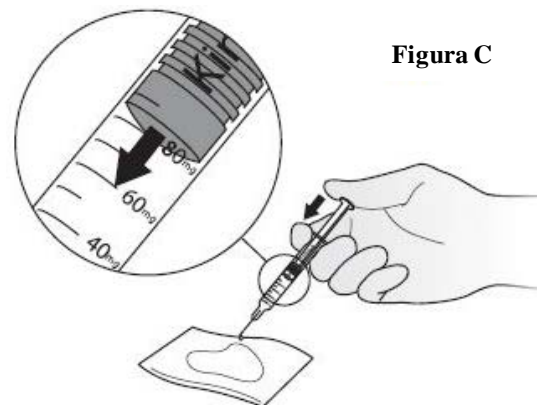


Figura C

5. Jekk ma tkunx tista' tissettja d-doża korretta, armi s-siringa u uża waħda ġdida.

6. Issa tista' tuża s-siringa mimlija għal-lest kif deskritt fis-sezzjoni “**Fejn għandek taghti l-injezzjoni lilek nnifsek?**” u fis-sezzjoni “**Kif taghti l-injezzjoni**”.

Fejn għandek taghti l-injezzjoni lilek innifsek?

L-aħjar postijiet fejn tinjetta lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek huma (Ara **Figura D**):

- l-addome (minbarra l-parti ta' madwar iż-żokkra)
- in-naħa ta' fuq tal-koxox
- il-partijiet tan-naħa ta' fuq ta' barra tal-warrani; u
- il-parti ta' barra ta' dirgħajk

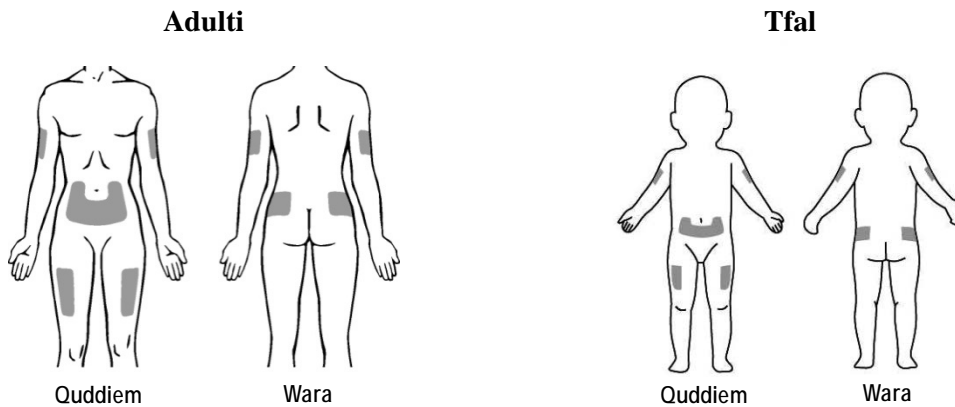


Figura D

Biddel il-post tal-injezzjoni kull darba sabiex ma jkollokx uġiġh fil-post tal-injezzjoni. Jekk xi hadd ieħor ikun qed jinjettak, jista' wkoll juża n-naħa ta' wara tad-driegħ.

Kif taghti l-injezzjoni?

1. Iddisinfetta l-ġilda billi tuża l-biċċa bl-alkoħol u oqros il-ġilda bejn sebgħek il-kbir u sebgħek il-werrej, mingħajr ma tagħfas.
2. Dahhal il-labra għal kollox fil-ġilda kif urewk l-infermiera jew it-tabib tiegħek.
3. Injetta l-likwidu bil-mod u bl-istess ritmu, filwaqt li dejjem iżzomm il-ġilda maqrusa bħal fil-**Figura E**.

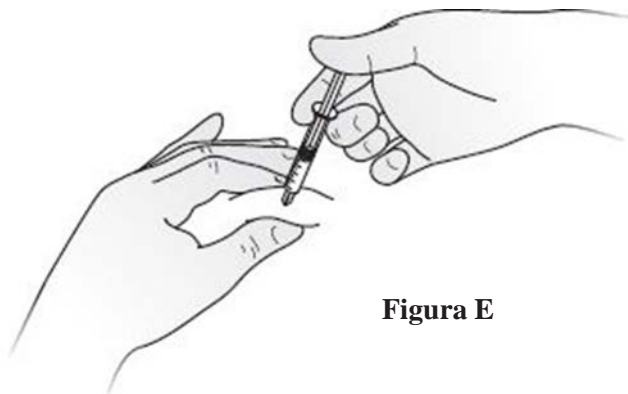


Figura E

4. Wara li tinjetta l-likwidu, neħhi l-labra u itlaq il-ġilda.
5. Kwalunkwe mediċina li ma tintużax għandha tintrema. Uża kull siringa għal injezzjoni wahda biss. Tergax tuża siringa peress li dan jista' tikkawża injezzjoni.

Ftakar

Jekk għandek xi problemi, jekk jogħġbok tibżax issaqsi lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek għal għajjnuna jew parir.

Rimi ta' siringi użati u provvisti

- Terġax tqiegħed l-għatu fuq labar użati.
- Żomm siringi użati 'l bogħod fejn ma jistgħux jintlaħqu jew jidhru mit-tfal.
- Qatt tqiegħed is-siringi mimlija għal-lest li tkun użajt flimkien mal-iskart domestiku tiegħek.
- Jekk kellek doża aktar baxxa minn 100 mg se tkun inġhatajt parir biex toħroġ il-likwidu minn ġos-siringa għal fuq garża jew karta assorbenti. Wara l-injezzjoni tiegħek armi l-garża jew il-karta assorbenti mxarrba flimkien mas-siringa tiegħek u naddaf is-superfiċje b'karta assorbenti ġdida.
- Is-siringa mimlija għal-lest użata u xi garżi jew karti assorbenti bis-soluzzjoni ta' Kineret għandhom jintremew kif jitolbu l-liġijiet lokali. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI
GHAT-TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal anakinra, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Abbażi tad-*data* disponibbli dwar ir-riskju ta' MAS f'pazjenti bil-marda ta' Still minn provi kliniċi, mil-letteratura, minn studji mhux intervenzjonali, il-PRAC iqis li l-evidenza disponibbli ma tappoġġjax assoċjazzjoni kawżali bejn ir-riskju ta' MAS u anakinra. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom anakinra għandha tiġi emendata skont dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal anakinra is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom anakinra mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.