

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kineret 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka z podziałką zawiera 100 mg substancji anakinra* w 0,67 ml (150 mg/ml).

* Antagonista ludzkich receptorów interleukiny-1 (r-metHuIL-1ra), wytwarzany w komórkach *Escherichia coli* za pomocą techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Klarowny roztwór do wstrzykiwań o kolorze od bezbarwnego do białego, który może zawierać właściwe dla produktu, półprzezroczyste lub białe bezkształtne cząstki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem.

COVID-19

Kineret jest wskazany do stosowania w leczeniu choroby spowodowanej koronawirusem 2019 (COVID-19) u dorosłych pacjentów z zapaleniem płuc, u których konieczne jest leczenie tlenem (z niskim lub wysokim przepływem), u których występuje ryzyko progresji do ciężkiej niewydolności oddechowej ustalone na podstawie stężenia rozpuszczalnego receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) w osoczu ≥ 6 ng/ml (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Zespoły gorączek okresowych

Kineret jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek okresowych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg:

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)

Kineret jest wskazany do stosowania w leczeniu CAPS, w tym:

- Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome)
- Zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome)
- Zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, ang. Familial Mediterranean Fever)

Kineret jest wskazany do stosowania w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). W razie potrzeby produkt leczniczy Kineret należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną.

Choroba Stilla

Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Stilla, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i choroby Stilla u dorosłych (AOSD, ang. Adult-Onset Still's Disease), z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glikokortykosteroidami.

Kineret można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD, ang. disease-modifying antirheumatic drugs).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Kineret powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarza specjalistę, doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, COVID-19, CAPS, FMF oraz choroby Stilla.

Badanie stężenia suPAR

Jeśli określono we wskazaniu, wybór pacjentów do leczenia produktem leczniczym Kineret w oparciu o stężenie suPAR ≥ 6 ng/ml powinien opierać się na pomiarze z użyciem zatwierzonego testu (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

RZS: dorośli

Zalecana dawka produktu Kineret to 100 mg podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę należy podawać codziennie, w przybliżeniu o tej samej porze dnia.

COVID-19: dorośli

Zalecana dawka produktu Kineret to 100 mg podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym przez 10 dni.

CAPS: dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa w przypadku wszystkich podtypów CAPS to 1-2 mg/kg mc./dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Odpowiedź na leczenie przejawia się głównie zmniejszeniem takich objawów klinicznych, jak gorączka, wysypka, ból stawów i ból głowy, a także markerów zapalenia w surowicy (stężenia CRP/SAA) lub częstości występowania nawrotów.

Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o łagodnym nasileniu (FCAS, łagodna postać MWS)

Pacjenci są zwykle dobrze kontrolowani dzięki utrzymaniu zalecanej dawki początkowej (1 do 2 mg/kg mc./dobę).

Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim nasileniu (MWS i NOMID/CINCA)

Zwiększenie dawki może być konieczne w ciągu 1-2 miesięcy, w zależności od reakcji terapeutycznej. Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim przebiegu wynosi zazwyczaj 3 do 4 mg/kg mc./dobę, można ją zwiększyć do maksymalnie 8 mg/kg mc./dobę.

Dodatkowo do oceny objawów klinicznych i markerów zapalnych w ciężkim przebiegu CAPS, zaleca się ocenę zapalenia OUN, w tym ucha wewnętrznego (MRI lub TK, nakłucie łądźwiowe i badanie audiologiczne) i oczu (badania okulistyczne) po pierwszych 3 miesiącach terapii, a następnie co 6 miesięcy do momentu ustalenia skutecznej dawki terapeutycznej. Po uzyskaniu dobrej kontroli klinicznej okresowe badania OUN i okulistyczne można wykonywać raz do roku.

FMF

Zalecana dawka u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej to 100 mg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała w zalecanej dawce wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę.

Choroba Stilla

Zalecana dawka u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej to 100 mg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę.

Odpowiedź na leczenie należy ocenić po upływie 1 miesiąca. W przypadku utrzymywania się objawów układowych u dzieci można dostosować dawkę lub lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć dalsze leczenie produktem leczniczym Kineret.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

RZS i COVID-19: dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dawkowanie i sposób podawania są takie same, jak w przypadku osób dorosłych w wieku od 18 do 64 lat.

CAPS: dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Nie oczekuje się konieczności dostosowania dawki.

Choroba Stilla: dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Nie oczekuje się konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 8 miesięcy.

RZS: nie określono skuteczności produktu leczniczego Kineret u dzieci w wieku od 0 do 18 lat z RZS (MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów).

COVID-19: nie określono skuteczności produktu leczniczego Kineret u dzieci w wieku od 0 do 18 lat z COVID-19.

CAPS: dawkowanie i sposób podawania u dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała powyżej 10 kg są takie same jak u dorosłych pacjentów z CAPS. Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała (mc.).

FMF: u dzieci o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała w zalecanej dawce wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę, u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej należy podawać 100 mg na dobę. U dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4 mg/kg mc./dobę.

Dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Kineret u dzieci z FMF w wieku poniżej 2 lat są ograniczone.

Choroba Stilla: u dzieci o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę, u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej należy podawać 100 mg na dobę. U dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4 mg/kg mc./dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha). Kineret należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z nieznaczną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 60–89 ml/min.) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Należy zachować należyłą ostrożność stosując Kineret u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–59 ml/min.). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych, należy rozważyć podawanie zleconej dawki produktu leczniczego Kineret co drugi dzień.

Sposób podawania

Kineret jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.

Kineret jest dostarczany w postaci gotowej do użycia w ampułkostrzykawkach z podziałką. Ampułkostrzykawka z podziałką umożliwia podawanie dawek od 20 do 100 mg. Ponieważ dawka minimalna wynosi 20 mg, ampułkostrzykawka nie nadaje się do stosowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 10 kg. Ampułkostrzykawki nie należy wstrząsać. Instrukcje dotyczące przygotowania i stosowania produktu przedstawiono w punkcie 6.6.

W celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia zaleca się zmianę miejsca kolejnych zastrzyków. Schłodzenie miejsca iniekcji, ogrzanie płynu do wstrzykiwań do temperatury pokojowej, zastosowanie zimnych kompresów (przed i po wstrzyknięciu) i zastosowanie miejscowych glikokortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych po wstrzyknięciu może złagodzić przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji w miejscu podania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub białka otrzymanywane z *E. coli*.

Leczenia produktem Kineret nie należy rozpoczynać u pacjentów z neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów ANC <1,5 x 10⁹/l) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne, w tym reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy, zgłaszano niezbyt często. W większości przypadków były to wysypki plamisto-grudkowe lub pokrzywkowe. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych należy przerwać podawanie produktu Kineret i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Stanu tego nie wiązano z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami uszkodzenia komórek wątroby, z wyjątkiem jednego pacjenta z uMIZS, u którego wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w wyniku zakażenia wirusem cytomegalii.

Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki występowania zdarzeń dotyczących wątroby, które nie wpływały na czynność wątroby. Większość pacjentów leczono z powodu choroby Stilla lub występowały u nich czynniki predysponujące, np. zwiększona aktywność aminotransferaz w wywiadzie. Ponadto, podczas leczenia produktem Kineret u pacjentów z chorobą Stilla zgłaszano przypadki niezakaźnego zapalenia wątroby, z pojedynczymi przypadkami ostrej niewydolności wątroby.

U pacjentów z chorobą Stilla zdarzenia dotyczące wątroby występują najczęściej w ciągu pierwszego miesiąca leczenia produktem leczniczym Kineret. Należy rozważyć przeprowadzanie rutynowych badań stężenia enzymów wątrobowych podczas pierwszego miesiąca leczenia, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami predysponującymi lub u których występują objawy zaburzenia czynności wątroby.

Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Kineret u pacjentów z $\text{AspAT/AlAT} \geq 1,5$ x górnej granicy normy.

Ciężkie zakażenia

Stosowanie produktu Kineret wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania ciężkich zakażeń (1,8%) w porównaniu z placebo (0,7%) u pacjentów z RZS. U niewielkiej liczby pacjentów z astmą oskrzelową częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów przyjmujących Kineret (4,5%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0%). Infekcje te występowały głównie w obrębie układu oddechowego.

Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Kineret u pacjentów z przewlekłymi i ciężkimi zakażeniami.

Leczenia produktem Kineret nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami. U pacjentów z RZS leczenie produktem Kineret należy przerwać w razie wystąpienia ciężkiej infekcji. U pacjentów z CAPS lub FMF leczonych produktem Kineret istnieje ryzyko nawrotu choroby po przerwaniu terapii produktem Kineret. Terapię produktem Kineret można również kontynuować w trakcie ciężkiego zakażenia, prowadząc ściśle monitorowanie pacjenta. Terapię COVID-19 produktem Kineret można kontynuować mimo (wtórnych) infekcji.

Lekarze powinni zachować ostrożność, podając Kineret pacjentom, u których występowały nawracające zakażenia lub schorzenia towarzyszące, w których zwiększa się ryzyko zakażeń.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Kineret u pacjentów z utajoną gruźlicą jest nieznane. Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących kilka biologicznych terapii przeciwzapalnych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w kierunku gruźlicy utajonej. Należy także uwzględnić dostępne wytyczne medyczne.

Inne terapie przeciwreumatyczne wiązano z nawrotem zapalenia wątroby typu B. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z opublikowanymi wytycznymi.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy jest eliminowany na drodze przesączania kłębuszkowego, a następnie metabolizmu kanalikowego. W związku z tym klirens osoczowy produktu leczniczego Kineret zmniejsza się wraz ze zmniejszającą się czynnością nerek.

W przypadku pacjentów z nieznaczną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 60 do 89 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Należy zachować należyłą ostrożność, stosując produkt leczniczy Kineret u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 59 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych, należy rozważyć podawanie zleconej dawki produktu leczniczego Kineret co drugi dzień.

Neutropenia

W badaniach dotyczących RZS prowadzonych z kontrolą placebo produkt Kineret był często związany z neutropenią ($\text{ANC} < 1,5 \times 10^9/\text{l}$). U pacjentów z COVID-19, CAPS i chorobą Stilla obserwowano przypadki neutropenii. Aby uzyskać dalsze informacje o neutropenii, patrz punkt 4.3 i 4.8.

U pacjentów z neutropenią ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą produktu Kineret. Zaleca się, by przed rozpoczęciem stosowania produktu Kineret oznaczyć liczbę neutrofilów, a po rozpoczęciu terapii monitorować liczbę neutrofilów raz na miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie raz na kwartał. U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$), należy przerwać podawanie produktu Kineret i ściśle monitorować bezwzględną liczbę neutrofilów. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Kineret u pacjentów z neutropenią.

Zdarzenia dotyczące płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, proteinozy pęcherzyków płucnych i nadciśnienia płucnego głównie u dzieci i młodzieży z chorobą Stilla leczonych inhibitorami IL-6 i IL-1, w tym produktem Kineret. Wydaje się, że pacjenci z trisomią 21 stanowią znaczny odsetek tych przypadków. W badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę dotyczących choroby Stilla nie zgłaszano takich zdarzeń. W trakcie nieinterwencyjnego, długoterminowego badania bezpieczeństwa z udziałem 306 pacjentów pediatrycznych z chorobą Stilla u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zdarzenie dotyczące płuc w postaci nieokreślonej śródmiąższowej choroby płuc. W trakcie trwania badania u żadnego pacjenta nie wystąpiła proteinoza pęcherzyków płucnych ani nadciśnienie płucne. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między produktem leczniczym Kineret a zdarzeniami dotyczącymi płuc.

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)

U pacjentów leczonych produktem Kineret, zwłaszcza u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (uMIZS), rzadko notowano reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Jeśli u pacjenta wystąpi zespół DRESS, może być konieczna hospitalizacja, ponieważ zespół ten może prowadzić do zgonu. Jeśli występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu DRESS o nieustalonej etiologii, należy przerwać leczenie produktem Kineret i rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Immunosupresja

Wpływ leczenia produktem Kineret na istniejące nowotwory złośliwe nie był badany. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Kineret u pacjentów, u których rozpoznano wcześniej chorobę nowotworową.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z RZS ryzyko wystąpienia chłoniaków może wzrosnąć średnio 2–3-krotnie. W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących Kineret częstość występowania chłoniaków była większa niż w populacji ogólnej. Częstość ta była zgodna z częstością zanotowaną u pacjentów z RZS.

W badaniach klinicznych bezwzględna częstość występowania nowotworów złośliwych w grupie pacjentów otrzymujących Kineret i w grupie pacjentów otrzymujących placebo była taka sama i nie odbiegała od częstości występowania w populacji ogólnej. Co więcej, całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych nie wzrosła w ciągu 3 lat stosowania produktu Kineret.

Szczepienia

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 126 pacjentów, w którym jednocześnie podano Kineret i szczepionkę zawierającą toksoidy, tężcowy i błoniczy, nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi immunologicznej polegającej na wytworzeniu przeciwciał przeciw tężcowym pomiędzy grupami przyjmującymi Kineret i placebo. Brak danych dotyczących wpływu szczepionek zawierających inne inaktywowane antygeny lub szczepionek przeciwko COVID-19 u pacjentów otrzymujących Kineret.

Brak danych dotyczących zarówno wpływu szczepień szczepionkami zawierającymi żywe organizmy, jak i wpływu wtórnych dróg przenoszenia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe organizmy u pacjentów otrzymujących Kineret. W związku z tym szczepionek zawierających żywe mikroorganizmy nie należy stosować jednocześnie z produktem Kineret.

Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

W badaniach klinicznych uczestniczyło w sumie 752 pacjentów z RZS w wieku ≥ 65 lat, w tym 163 pacjentów w wieku ≥ 75 lat i 173 pacjentów z COVID-19 w wieku ≥ 65 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności między pacjentami należącymi do tych grup, a pacjentami z młodszych grup wiekowych. Doświadczenie dotyczące leczenia starszych pacjentów z CAPS, FMF i chorobą Still'a jest ograniczone. Z uwagi na z reguły większą częstość występowania zakażeń w populacji osób starszych, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Jednoczesne stosowanie produktu Kineret i antagonistów TNF- α

Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie produktu Kineret i etanerceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji i neutropenii, w porównaniu z monoterapią etanerceptem u pacjentów z RZS. Nie stwierdzono, by wspomniane leczenie skojarzone wiązało się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kineret z etanerceptem, ani innymi lekami z grupy antagonistów TNF- α (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z COVID-19

Nie ustalono skuteczności leczenia produktem leczniczym Kineret u pacjentów z COVID-19 ze stężeniem suPAR < 6 ng/ml.

Leczenia produktem leczniczym Kineret nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których konieczna jest nieinwazyjna lub inwazyjna wentylacja mechaniczna, lub pozaustrojowe utlenianie krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), ponieważ nie określono skuteczności w takich populacjach pacjentów.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji produktu Kineret z innymi produktami leczniczymi. Podczas badań klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy produktem Kineret i innymi produktami leczniczymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, glikokortykosteroidami, ani lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease modifying antirheumatic medicinal products – DMARD).

Jednoczesne stosowanie produktu Kineret i antagonistów TNF- α

W badaniu klinicznym prowadzonym w grupie pacjentów z RZS otrzymujących Kineret i etanercept w trakcie leczenia metotreksatem zaobserwowano większą częstość występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii, niż u pacjentów otrzymujących etanercept w monoterapii i wyższą niż we wcześniejszych badaniach, w których stosowano jedynie Kineret. Nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych związanych z jednoczesnym stosowaniem produktów Kineret i etanercept.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kineret z etanerceptem oraz z innymi antagonistami TNF- α (patrz punkt 4.4).

Substraty cytochromu P450

Tworzenie enzymów CYP450 jest hamowane przez podwyższone stężenia cytokin (np. IL-1) w trakcie przewlekłego zapalenia. Dlatego też można oczekiwać, że w przypadku takich antagonistów receptora IL-1 jak anakinra, tworzenie enzymów CYP450 może zostać znormalizowane w trakcie terapii. Jest to istotne klinicznie w przypadku substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna i fenytoina). Przed rozpoczęciem lub zakończeniem terapii produktem Kineret u pacjentów, przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze należy rozważyć terapeutyczne

monitorowanie działania lub stężenia tych produktów. Może wystąpić konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego.

Informacje dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania anakinry u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania anakinry w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anakinra/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Kineret należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej opisywaną reakcją niepożądaną we wszystkich badaniach produktu Kineret kontrolowanych z placebo prowadzonych u pacjentów z RZS były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, u większości pacjentów o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia stanowiła najczęstszą przyczynę wykluczenia pacjentów z RZS z udziału w badaniu produktu Kineret. W badaniach prowadzonych u pacjentów z RZS częstość występowania ciężkich reakcji niepożądanych po zalecanej dawce produktu Kineret (100 mg/dobę) była porównywalna z placebo (7,1% w porównaniu z 6,5% w grupie placebo). Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów otrzymujących Kineret, niż u pacjentów otrzymujących placebo (1,8% w porównaniu z 0,7%). Zmniejszenie liczby neutrofilów występowało częściej u pacjentów otrzymujących Kineret, niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z COVID-19 pochodzą z randomizowanego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 405 pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 leczonych produktem Kineret (badanie SAVE-MORE). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie leczonej anakinrą była porównywalna z grupą otrzymującą placebo. W porównaniu z grupą placebo u pacjentów otrzymujących produkt Kineret częściej zgłaszano neutropenię, podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby (prób wątrobowych), wysypkę i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów z COVID-19 leczonych produktem Kineret jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów z RZS leczonych produktem Kineret.

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z CAPS pochodzą z otwartego badania prowadzonego u 43 pacjentów z NOMID/CINCA leczonych produktem Kineret przez okres do 5 lat, przy czym całkowita ekspozycja na produkt Kineret wynosiła 159,8 pacjento-lat. W trakcie 5-letniego badania 14 pacjentów (32,6%) zgłosiło 24 ciężkie zdarzenia. Jedenaście ciężkich zdarzeń u 4 (9,3%) pacjentów uznano za związane z produktem Kineret. Żaden pacjent nie przerwał leczenia produktem Kineret w związku z działaniami niepożądanymi.

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z chorobą Stilla pochodzą z częściowo otwartego i częściowo zaślepionego badania klinicznego z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 15 pacjentów z uMIZS leczonych przez okres do 1,5 roku i z randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 12 dorosłych i pediatrycznych pacjentów z chorobą Stilla (6 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Kineret i 6 w grupie otrzymującej placebo) otrzymujących leczenie przez 12 tygodni i objętych kontrolą przez kolejne 4 tygodnie. Dodatkowe dane wspomagające stanowią dane z nieinterwencyjnego, długoterminowego badania bezpieczeństwa z udziałem 306 pacjentów pediatrycznych z chorobą Stilla, zgłoszenia działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i opublikowane wyniki z badań klinicznych.

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z FMF pochodzą ze zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i opublikowanych wyników z badań klinicznych.

Nie istnieją żadne przesłanki, wynikające z tych badań lub ze zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, wskazujące na to, że ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z CAPS, FMF lub chorobą Stilla jest inny niż u pacjentów z RZS, z wyjątkiem większej częstości zgłaszania zdarzeń dotyczących wątroby zaobserwowanej po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z chorobą Stilla. Poniższa tabela działań niepożądanych odnosi się zatem do leczenia RZS, CAPS, FMF i choroby Stilla produktem leczniczym Kineret. W trakcie długotrwałego leczenia RZS, CAPS i choroby Stilla profil bezpieczeństwa pozostaje taki sam z upływem czasu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i ich kategorii częstości występowania. Kategorie częstości określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, reakcje niepożądane są przedstawione w kolejności malejącego nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ciężkie zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i świąd
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból głowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Niezakaźne zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Wysypka
Badania diagnostyczne	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Zwiększenie stężenia cholesterolu

Ciężkie zakażenia

Częstość występowania ciężkich zakażeń w badaniach dotyczących RZS z zastosowaniem zalecanej dawki (100 mg/dobę) wynosiła 1,8% u pacjentów otrzymujących Kineret i 0,7% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwacje prowadzone w okresie do 3 lat wykazały, że częstość występowania ciężkich zakażeń pozostawała stabilna. Najczęściej występowały zakażenia bakteryjne, takie jak zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie płuc oraz zakażenia kości i stawów. Po ustąpieniu zakażenia większość pacjentów kontynuowała udział w badaniu.

W badaniu klinicznym dotyczącym COVID-19 ciężkie zakażenia wtórne występowały często, ale obserwowano je rzadziej u pacjentów leczonych produktem Kineret w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

W badaniu z udziałem 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat, częstotliwość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,1/rok. Najczęstszymi zakażeniami było zapalenie płuc oraz zapalenie żołądka i jelit. Stosowanie produktu Kineret wstrzymano tymczasowo u jednego pacjenta. Wszyscy inni pacjenci kontynuowali leczenie produktem Kineret w trakcie infekcji.

W badaniu z udziałem 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku, u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w związku z zakażeniem wirusem cytomegalii. W badaniu z udziałem 11 pacjentów z chorobą Stilla (uMIZS i AOSD) zrandomizowanych do otrzymywania produktu leczniczego Kineret (6 pacjentów) lub placebo (5 pacjentów) i objętych kontrolą przez 16 tygodni nie zgłoszono żadnych ciężkich zakażeń. W nieinterwencyjnym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa produktu leczniczego Kineret z udziałem 306 pacjentów pediatrycznych z chorobą Stilla objętych kontrolą przez ponad 9 lat (średni okres leczenia produktem leczniczym Kineret wynosił 17,0 (odchylenie standardowe 21,1) miesięcy a mediana czasu leczenia wynosiła 8,9 miesięcy) ciężkie zakażenia zgłoszono u 13 pacjentów. Nie istnieją żadne przesłanki wynikające ze zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i opublikowanych wyników badań wskazujące na to, że rodzaj i nasilenie zakażeń u pacjentów z FMF są inne niż u pacjentów z RZS, CAPS lub chorobą Stilla.

W badaniach klinicznych i podczas stosowania produktu po wprowadzeniu go do obrotu zaobserwowano występowanie rzadkich przypadków zakażeń oportunistycznych, w których występowały patogeny grzybicze, prątkowe, bakteryjne i wirusowe. Zakażenia były obserwowane we wszystkich układach organizmu i notowane u pacjentów stosujących tylko Kineret lub Kineret w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi.

Neutropenia

W kontrolowanych placebo badaniach produktu Kineret dotyczących RZS zastosowanie leczenia było związane z niewielkim zmniejszeniem średnich wartości całkowitej liczby leukocytów i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC). Neutropenia ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) wystąpiła u 2,4% pacjentów otrzymujących Kineret i u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiły ciężkie zakażenia związane z neutropenią.

W badaniu klinicznym dotyczącym COVID-19 zdarzenia neutropenii zgłaszano u 3,0% pacjentów leczonych produktem Kineret i u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo. Wszystkie zdarzenia niepożądane neutropenii miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniu z udziałem 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat neutropenię odnotowano u 2 osób. Oba epizody neutropenii ustąpiły w trakcie leczenia produktem Kineret.

W badaniu z udziałem 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku odnotowano jeden przypadek przemijającej neutropenii. W badaniu z udziałem 11 pacjentów z chorobą Stilla (uMIZS i AOSD) zrandomizowanych do otrzymywania produktu leczniczego Kineret (6 pacjentów) lub placebo (5 pacjentów) i objętych kontrolą przez 16 tygodni nie zgłoszono żadnego przypadku neutropenii. W nieinterwencyjnym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa z udziałem 306 pacjentów pediatrycznych z chorobą Stilla objętych kontrolą przez ponad 9 lat (średni okres leczenia produktem leczniczym Kineret wynosił 17,0 (odchylenie standardowe 21,1) miesięcy

a mediana czasu leczenia wynosiła 8,9 miesięcy) zgłoszono 5 zdarzeń neutropenii, w tym 1 zdarzenie gorączki neutropenicznej.

Trombocytopenia

W badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z RZS, trombocytopenia wystąpiła u 1,9% leczonych pacjentów w porównaniu do 0,3% w grupie kontrolnej przyjmującej placebo.

Trombocytopenia miała łagodny przebieg, tj. liczba płytek wynosiła $>75 \times 10^9/l$. Przypadki łagodnej trombocytopenii zaobserwowano również u pacjentów z CAPS.

Po dopuszczeniu produktu Kineret do obrotu donoszono o wystąpieniu przypadków trombocytopenii, w tym pojedynczych przypadków ciężkiej trombocytopenii (tj. liczba płytek wynosiła $<10 \times 10^9/l$).

Reakcje alergiczne

W trakcie terapii produktem Kineret niezbyt często zgłaszano reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, wysypkę i świąd. Większość tych reakcji stanowiły wysypka plamisto-grudkowa lub pokrzywka.

W badaniu z udziałem 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat żadna z reakcji alergicznych nie była poważna i żadne z działań niepożądanych nie wymagało przerwania leczenia produktem Kineret.

W badaniu z udziałem 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku, żadna z reakcji alergicznych nie była poważna i żadne z działań niepożądanych nie wymagało przerwania leczenia produktem Kineret. W badaniu z udziałem 11 pacjentów z chorobą Stilla (uMIZS i AOSD) zrandomizowanych do otrzymywania produktu leczniczego Kineret (6 pacjentów) lub placebo (5 pacjentów) i objętych kontrolą przez 16 tygodni nie zgłoszono żadnego przypadku reakcji alergicznej.

W badaniu z udziałem 12 pacjentów z FMF leczonych przez 4 miesiące produktem Kineret w ramach opublikowanego, randomizowanego, kontrolowanego badania żadna z reakcji alergicznych nie została zgłoszona jako poważna i żadne z działań niepożądanych nie wymagało przerwania leczenia produktem Kineret.

W badaniu klinicznym dotyczącym COVID-19 żadnej z reakcji alergicznych nie uznano za związaną z produktem Kineret.

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących RZS u do 3% dorosłych pacjentów, przynajmniej raz w trakcie trwania obserwacji stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących przeciw substancji anakinra. Obecność przeciwciał była zwykle przemijająca i nie była związana z występowaniem działań niepożądanych czy zmniejszeniem skuteczności leku. Dodatkowo w badaniach klinicznych z udziałem dzieci u 6% z 86 pacjentów z MIZS, lecz u żadnego z 15 pacjentów z podtypem układowym MIZS, przynajmniej raz w trakcie trwania obserwacji wykryto obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko substancji anakinra. W badaniu klinicznym z udziałem 6 pacjentów zrandomizowanych do otrzymywania substancji anakinra przez 12 tygodni jako leczenie choroby Stilla (uMIZS i AOSD) u wszystkich pacjentów wytworzyły się przeciwciała przeciwlkowe (ang. ADA), ale u żadnego pacjenta nie stwierdzono obecności przeciwciał neutralizujących przeciw substancji anakinra.

U większości pacjentów z CAPS uczestniczących w badaniu 03-AR-0298 pojawiły się przeciwciała przeciw substancji produktu: anakinra. Nie było to związane z klinicznie istotnym wpływem na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Stanu tego nie wiązano z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami uszkodzenia komórek wątroby, z wyjątkiem jednego pacjenta z uMIZS, u którego wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w wyniku zakażenia wirusem cytomegalii.

Po dopuszczeniu produktu do obrotu donoszono o pojedynczych przypadkach niezakaźnego zapalenia wątroby. Zdarzenia dotyczące wątroby w okresie stosowania produktu po dopuszczeniu do obrotu zgłaszano głównie u pacjentów leczonych z powodu choroby Stilla i u pacjentów z czynnikami predysponującymi, np. zwiększoną aktywnością transaminaz w przeszłości przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Jeżeli u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzono odczynu w miejscu wstrzyknięcia, odczyn nie wystąpił w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, częstość jego występowania podczas dalszego leczenia była niewielka.

U pacjentów z RZS odczyn w miejscu wstrzyknięcia był najczęstszym, stale opisywanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Kineret. Nasilenie większości reakcji w miejscu wstrzyknięcia (95%) określono jako łagodne do umiarkowanego. Odczyny w miejscu wstrzyknięcia najczęściej dotyczyły obecności co najmniej jednego z następujących objawów: rumienia, podskórnego wynaczynienia krwi, zapalenia i bólu. Podczas leczenia dawką 100 mg/dobę, odczyn w miejscu wstrzyknięcia wystąpił u 71% pacjentów z RZS, w porównaniu z 28% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu z udziałem 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat nie odnotowano tymczasowego lub stałego przerwania terapii produktem Kineret przez pacjenta z powodu reakcji w miejscu iniekcji.

W badaniu z udziałem 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku, odczyn w miejscu wstrzyknięcia był najczęstszym, stale opisywanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Kineret. U jednego z 15 pacjentów przerwano leczenie w związku z odczynem w miejscu wstrzyknięcia. W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 11 pacjentów z chorobą Stilla (uMIZS i AOSD) zrandomizowanych do otrzymywania przez 12 tygodni produktu leczniczego Kineret (6 pacjentów) lub placebo (5 pacjentów) odczyny w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w obu grupach leczenia i wszystkie miały nasilenie łagodne. U żadnego z pacjentów nie przerwano leczenia z powodu odczynu w miejscu wstrzyknięcia. W nieinterwencyjnym, długoterminowym badaniu bezpieczeństwa z udziałem 306 pacjentów pediatrycznych z chorobą Stilla objętych kontrolą przez ponad 9 lat (średni okres leczenia produktem leczniczym Kineret wynosił 17,0 (odchylenie standardowe 21,1) miesięcy, a mediana czasu leczenia wynosiła 8,9 miesięcy) częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim wynosiła 1,6 na 100 pacjento-lat.

U pacjentów z FMF rodzaje i częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia są podobne do tych obserwowanych u pacjentów z RZS i uMIZS. Przypadki przerwania leczenia w związku z odczynem w miejscu wstrzyknięcia występowały również u pacjentów z FMF.

U pacjentów z COVID-19 leczonych produktem Kineret reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano z niewielką częstością.

Zwiększone stężenie cholesterolu

W badaniach klinicznych dotyczących RZS, 775 pacjentów przyjmujących codziennie Kineret w dawkach 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg lub 2 mg/kg, odnotowano zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego od 2,4% do 5,3% w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem Kineret, bez zależności między odpowiedzią na lek i wielkością dawki. Podobny schemat zaobserwowano po 24 tygodniach leczenia produktem Kineret. W grupie otrzymującej placebo (n=213) w tygodniu 2 nastąpiło zmniejszenie stężenia cholesterolu o około 2,2%, a w tygodniu 24 o 2,3%. Brak danych dotyczących cholesterolu LDL lub HDL.

Dzieci i młodzież

Produkt Kineret badano u 36 pacjentów z CAPS, 21 pacjentów z uMIZS i 71 pacjentów z innymi postaciami MIZS, w wieku od 8 miesięcy do < 18 lat, przez okres do 5 lat. Z wyjątkiem zakażeń i powiązanych objawów, o których donoszono częściej u pacjentów w wieku <2 lat, profil bezpieczeństwa był podobny w całej populacji pediatrycznej. Ponadto 306 pacjentów pediatrycznych z chorobą Still'a objęto kontrolą przez ponad 9 lat w ramach nieinterwencyjnego, długoterminowego badania bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego w populacji dorosłych i nie odnotowano klinicznie istotnych nowych reakcji niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie zaobserwowano występowania toksyczności powodującej konieczność zmniejszenia dawki.

W badaniach dotyczących posocznicy 1015 pacjentom dożylnie podawano Kineret w dawkach do 2 mg/kg/godz. przez 72 godziny (~35-krotność dawki zalecanej w przypadku RZS). Profil zdarzeń niepożądanych występujących podczas wymienionych badań nie wykazywał ogólnych różnic w stosunku do profilu obserwowanego w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC03

Mechanizm działania

Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Interleukina-1 (IL-1) jest cytokiną odgrywającą zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, pośredniczącą w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, w tym istotnych etapach procesu zapalnego w obrębie błony maziowej.

Działanie farmakodynamiczne

IL-1 występuje w osoczu i płynie stawowym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Opisywano korelację pomiędzy aktywnością choroby, a stężeniami IL-1 w osoczu.

Anakinra hamuje etapy odpowiedzi wywołanej przez IL-1 w warunkach *in vitro*, w tym indukcję wytwarzania tlenu azotu, prostaglandyny E₂ i (lub) kolagenazy w komórkach błony maziowej, fibroblastach i chondrocytach.

U pacjentów z COVID-19 progresja z infekcji dolnych dróg oddechowych do ciężkiej niewydolności oddechowej zależy od wczesnego uwalniania IL-1 α z zakażonych wirusem komórek nabłonka płuc, co z kolei stymuluje dalszą produkcję cytokin, w tym IL-1 β z makrofagów pęcherzykowych.

Spontaniczne mutacje genu CIAS1/NLRP3 zidentyfikowano u większości pacjentów z CAPS. Gen CIAS1/NLRP3 koduje kriopirynę, składnik inflamasomu. Aktywacja inflamasomu prowadzi do proteolitycznego dojrzewania i wydzielania interleukiny IL-1 β , charakteryzującej się szerokim spektrum działania i powodującej między innymi ogólnoustrojowy stan zapalny. Nieleczeni pacjenci z CAPS charakteryzują się podwyższonymi wartościami CRP, SAA oraz IL-6 w porównaniu do prawidłowych stężeń w surowicy. Podanie produktu Kineret prowadzi do spadku stężeń reaktantów

fazy ostrej. Obserwowano także spadek poziomu ekspresji IL-6. W ciągu pierwszych tygodni leczenia obserwuje się zmniejszone stężenie białek fazy ostrej.

U pacjentów z FMF mutacja genu MEFV kodującego pirynę prowadzi do nieprawidłowego działania i nadprodukcji interleukiny-1 β (IL-1 β) w inflamasomie FMF. Nieleczeni pacjenci z FMF charakteryzują się podwyższonymi wartościami CRP i SAA. Podanie produktu Kineret prowadzi do spadku stężeń reaktantów fazy ostrej (np. CRP i SAA).

Choroba Stilla, dodatkowo do różnego stopnia zapalenia stawów, charakteryzuje się występowaniem ogólnoustrojowych objawów zapalenia, takich jak wysoka gorączka, wysypka, powiększenie wątroby i śledziona, zapalenie błon surowiczych oraz wzrost stężenia substancji fazy ostrej spowodowany aktywnością IL-1. Znane, ogólnoustrojowe działanie IL-1 obejmuje odpowiedź podwzgórza w postaci gorączki i nadwrażliwość na ból. Znaczenie IL-1 w patogenezie choroby Stilla wykazano w badaniach *ex vivo* i ekspresji genów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w RZS

Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego stosowania anakinry i metotreksatu w leczeniu RZS wykazano u 1790 pacjentów z RZS w wieku powyżej 18 lat i ze zmianami chorobowymi o zróżnicowanym nasileniu.

Odpowiedź na leczenie anakinrą najczęściej występowała w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymywała się przez okres podawania produktu leczniczego. Maksymalna odpowiedź kliniczna występowała zwykle przed upływem 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Terapia skojarzona z użyciem anakinry i metotreksatu charakteryzuje się istotnym statystycznie i klinicznie zmniejszeniem nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS u pacjentów, u których odpowiedź na monoterapię metotreksatem była niewystarczająca (38% w porównaniu z 22% ankietowanych; pomiar prowadzony zgodnie z kryteriami ACR₂₀). Obserwowano znaczną poprawę dotyczącą nasilenia dolegliwości bólowych, liczby stawów, w których stwierdzono tkliwość, oceny sprawności fizycznej w skali stanu zdrowia HAQ, czynników ostrej fazy i ogólnej oceny w opinii pacjenta i lekarza.

W jednym z badań klinicznych anakinry wykonano badania RTG. Nie stwierdzono szkodliwego wpływu na chrząstkę stawową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w COVID-19

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Kineret oceniano u pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 w wieku ≥ 18 lat z ryzykiem wystąpienia ciężkiej niewydolności oddechowej w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Populacja pacjentów włączonych do badania SAVE-MORE obejmowała pacjentów hospitalizowanych z potwierdzonym zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 (infekcja dolnych dróg oddechowych potwierdzona radiologicznie na podstawie badania RTG lub TK) i z ryzykiem progresji do ciężkiej niewydolności oddechowej (ang. severe respiratory failure, SRF) ustalonym na podstawie zwiększenia stężenia suPAR (≥ 6 ng/ml). Stężenie suPAR u pacjentów wynosiło ≥ 6 ng/ml, a oznaczenie wykonywano z użyciem testu suPARnostic Quick Triage. U tych pacjentów nie doszło jeszcze do progresji do SRF (tj. kryteria wykluczenia obejmowały: stosunek pO₂/FiO₂ o wartości mniejszej niż 150 mmHg lub wymóg stosowania wentylacji mechanicznej, wentylacji nieinwazyjnej [ang. NIV] lub ECMO). Większość pacjentów otrzymała tlenoterapię z niskim lub wysokim przepływem w momencie przesiewu (81,6%). Do badania włączono 606 pacjentów, a analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat, ITT) obejmującej 594 pacjentów, z których 189 zrandomizowano do otrzymywania placebo i standardowego leczenia a 405 do anakinry i standardowego leczenia. Na początku leczenia większość pacjentów (91,4%) miała ciężkie zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, a 8,6% pacjentów miała umiarkowane zapalenie płuc w przebiegu COVID-19. 85,9% pacjentów otrzymało deksametazon. Średni (standardowe odchylenie, SD) czas leczenia produktem leczniczym Kineret wynosił 8,4 (2,1) dni. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było porównanie wyniku w oparciu o 11-punktową porządkową skalę progresji

klinicznej (ang. Clinical Progression ordinal Scale, CPS) Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO) między dwoma grupami leczenia do 28. dnia. 11-punktowa skala CPS WHO umożliwia pomiar nasilenia choroby w następującym przedziale: 0 (brak zarażenia), 1-3 (łagodna choroba), 4-5 (hospitalizacja – umiarkowana choroba), 6-9 (hospitalizacja – ciężka choroba ze zwiększającą się potrzebą stosowania NIV, wentylacji mechanicznej i ECMO) i 10 (zgon). Wśród pacjentów zrandomizowanych do badania SAVE-MORE 8,6% pacjentów miało wynik 4 w skali WHO-CPS w punkcie początkowym; 84,7% miało wynik 5 w skali WHO-CPS w punkcie początkowym i 6,7% miało wynik 6 w skali WHO-CPS w punkcie początkowym.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Kineret przez do 10 dni wykazano istotną poprawę stanu klinicznego w oparciu o skalę WHO-CPS do dnia 28. w porównaniu z placebo (OR: 0,36 [95% CI 0,26 do 0,50] P<0,001). Poprawę stanu klinicznego pacjentów obserwowano od dnia 14. Korzystny wpływ leczenia produktem leczniczym Kineret potwierdzono na podstawie liczby pacjentów, którzy w pełni wyzdrowieli i zmniejszenia liczby pacjentów, u których wystąpiła progresja do ciężkiej niewydolności oddechowej lub zgon w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów lub obaw dotyczących bezpieczeństwa wynikających ze stosowania produktu leczniczego Kineret w leczeniu COVID-19.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w CAPS

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Kineret wykazano u pacjentów z CAPS o różnym stopniu nasilenia objawów. W badaniu klinicznym obejmującym 43 pacjentów dorosłych i pediatrycznych (36 pacjentów w wieku od 8 miesięcy do < 18 lat) z ciężką postacią CAPS (NOMID/CINCA i MWS), kliniczną reakcją na anakinrę zaobserwowano w ciągu 10 dni po rozpoczęciu terapii u wszystkich pacjentów. Reakcja ta utrzymała się przez okres do 5 lat w trakcie ciągłego podawania produktu Kineret.

Leczenie produktem Kineret znacząco łagodzi objawy CAPS, w tym powoduje redukcję często występujących objawów, takich jak gorączka, wysypka, ból stawów, ból głowy, zmęczenie i zaczerwienienie oczu. Obserwuje się szybki i trwały spadek stężeń biomarkerów zapalnych; surowiczego amyloidu A (SAA), białka C-reaktywnego (CRP) oraz obniżenie odczynu OB i normalizację zmian zapalnych we krwi. W przypadku ciężkiej postaci CAPS długotrwałe leczenie łagodzi ogólnoustrojowe objawy stanu zapalnego ze strony oczu, ucha wewnętrznego i OUN. W trakcie terapii anakinrą nie występuje dalsze pogorszenie słuchu i ostrości widzenia.

Analiza działań niepożądanych, jakie wystąpiły w trakcie terapii i które zostały sklasyfikowane na podstawie obecności mutacji CIAS1 wykazała brak istotnych różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą, w której występuje mutacja CIAS1 i grupą, w której ta mutacja nie występuje. Częstość ta wynosi odpowiednio 7,4 i 9,2. Podobne wyniki uzyskano dla grup w przypadku poziomu SOC, za wyjątkiem zaburzeń oka, gdzie odnotowano 55 zdarzeń niepożądanych (częstość 0,5), spośród których 35 przypadków przekrwienia gałki ocznej (co może być także objawem CAPS) zaobserwowano w grupie CIAS1, a 4 zdarzenia zaobserwowano w grupie bez mutacji CIAS1 (częstość 0,1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w FMF

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Kineret w leczeniu pacjentów z FMF oporną na kolchicynę wykazano na podstawie opublikowanego randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo z okresem leczenia wynoszącym 4 miesiące. Pierwszorzędowymi wynikami skuteczności były liczba napadów na miesiąc oraz liczba pacjentów ze średnio <1 napadem na miesiąc. Do badania zakwalifikowano 25 pacjentów z FMF oporną na kolchicynę; 12 przydzielono losowo do grupy otrzymującej Kineret, a 13 do grupy otrzymującej placebo. Średnia liczba napadów na pacjenta na miesiąc była znacznie niższa w grupie otrzymującej Kineret (1,7) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (3,5). Liczba pacjentów z <1 napadem na miesiąc była znacznie wyższa w grupie otrzymującej Kineret; 6 pacjentów w porównaniu do żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo.

Dodatkowe opublikowane dane dotyczące pacjentów z FMF nietolerujących kolchicyny lub z FMF oporną na kolchicynę wykazują, że produkt Kineret wywiera widoczne działanie kliniczne na objawy kliniczne napadów i zmniejszanie stężenia markerów zapalnych, takich jak CRP i SAA. W opublikowanych badaniach profil bezpieczeństwa stosowania anakinry u pacjentów z FMF był ogólnie podobny do tego w innych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w chorobie Stilla

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Kineret w leczeniu choroby Stilla (uMIZS i AOSD) oceniano w ramach randomizowanego, wielośrodkowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 11 pacjentów (w wieku od 1 roku do 51 lat) leczonych przez 12 tygodni, z których 6 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Kineret. Produkt leczniczy Kineret był skuteczny w leczeniu choroby Stilla, co potwierdzono jego przewagą nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego odpowiedź na poziomie ACR30 z brakiem gorączki w tygodniu 2. (wartość $p = 0,0022$). Skuteczność produktu leczniczego Kineret potwierdzona na podstawie odpowiedzi na poziomie ACR30, ACR50, ACR70 i ACR90 w tygodniu 2. utrzymywała się przez 12-tygodniowy okres leczenia. W trakcie badania nie zaobserwowano żadnych istotnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa, a wyniki były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kineret.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano na podstawie opublikowanego, kontrolowanego badania z udziałem 24 pacjentów z uMIZS leczonych produktem leczniczym Kineret przez okres do 1 roku. Po trwającej 1 miesiąc fazie zaślepionej, 8 z 12 pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Kineret wykazało poziom odpowiedzi wynoszący ACRpedi30 w oparciu o zmodyfikowane pediatryczne kryteria skali ACR w porównaniu do 1 z 12 pacjentów w grupie placebo. W tym samym punkcie czasowym, 7 z 12 pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Kineret sklasyfikowano na poziomie odpowiedzi ACRpedi50 i 5 z 12 pacjentów na poziomie ACRpedi70 w porównaniu do żadnego pacjenta w grupie placebo. Szesnastu (16) pacjentów ukończyło przeprowadzaną następnie fazę otwartą badania i wśród 7 pacjentów wykazujących odpowiedź w miesiącu 12, 6 przerwało leczenie glikokortykosteroidami i u 5 z nich choroba nie była aktywna.

W opublikowanym, prospektywnym, obserwacyjnym badaniu kohortowym z udziałem 20 pacjentów z nowo rozpoznany uMIZS, produkt leczniczy Kineret stosowano jako początkowe leczenie po braku odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, ale przed zastosowaniem leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby, ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów lub innych leków biologicznych. Leczenie produktem leczniczym Kineret prowadziło do unormowania temperatury ciała u 18 z 20 pacjentów. Podczas kontroli po upływie 1 roku, u 18 z 20 pacjentów obserwowano co najmniej odpowiedź ACRpedi 70 w oparciu o zmodyfikowane kryteria pediatryczne skali ACR, natomiast u 17 z 20 pacjentów odnotowano odpowiedź ACRpedi 90 oraz brak aktywności choroby.

W nieinterwencyjnym badaniu bezpieczeństwa z udziałem 306 pacjentów pediatrycznych z chorobą Stilla potwierdzono długoterminowy profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kineret bez żadnych nowych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Około połowa (46,1%) pacjentów otrzymywała leczenie produktem leczniczym Kineret nieprzerwanie przez co najmniej 1 rok, a 28,1% pacjentów przez co najmniej 2 lata. Schemat i częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kineret. Ogółem odsetek zdarzeń niepożądanych był największy w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i znacznie mniejszy po upływie tego okresu. Nie odnotowano żadnych zgonów w trakcie leczenia produktem leczniczym Kineret. Niewielu pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Główną przyczyną przerwania leczenia produktem leczniczym Kineret był brak skuteczności, ale drugą najczęstszą przyczyną przerwania stosowania był nawrót choroby. Długoterminowe leczenie produktem leczniczym Kineret u pacjentów z uMIZS było dobrze tolerowane i nie obserwowano ogólnego zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zespołu aktywacji makrofagów (MAS, ang. macrophage activation syndrome), z upływem czasu.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Kineret w porównaniu do leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby oceniono w 24-tygodniowym, wielośrodkiem, randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem 22 pacjentów z zależną od glikokortykosteroidów oporną chorobą Stilla u dorosłych. W tygodniu 24., u 6 z 12 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kineret obserwowano remisję w porównaniu do 2 z 10 pacjentów otrzymujących leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby. Podczas otwartego przedłużenia badania w przypadku braku poprawy w ciągu 24 tygodni możliwa była zmiana lub dodatkowe leczenie porównywanym lekiem. Siedemnastu (17) pacjentów ukończyło otwarte przedłużenie badania (tydzień 52) i w tym punkcie czasowym remisję obserwowano u 7 z 14 pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Kineret oraz u 2 z 3 pacjentów otrzymujących leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby.

Dodatkowe opublikowane dane dotyczące choroby Stilla wskazują na to, że produkt leczniczy Kineret powoduje szybkie ustąpienie objawów ogólnoustrojowych takich jak gorączka, wysypka i zwiększenie stężenia substancji ostrej fazy. Po rozpoczęciu terapii produktem leczniczym Kineret w wielu przypadkach można zmniejszyć dawkę glikokortykosteroidu.

Dzieci i młodzież

Profil skuteczności i bezpieczeństwa produktu Kineret jest zasadniczo porównywalny u dorosłych i pediatrycznych pacjentów z CAPS lub chorobą Stilla.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kineret w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w CAPS i RZS (MIZS) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży z RZS (MIZS)

Produkt Kineret badano w jednym randomizowanym, wielośrodkiem badaniu prowadzonym metodą ślepej próby u 86 pacjentów z wielostawową postacią MIZS (wiek 2-17 lat), przyjmujących podskórną dawkę 1 mg/kg/dobę, do dawki maksymalnej wynoszącej 100 mg. 50 pacjentów, u których po 12-tygodniowej, otwartej fazie wstępnej zaobserwowano odpowiedź kliniczną zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Kineret (25 pacjentów) lub placebo (25 pacjentów), podawane codziennie przez kolejnych 16 tygodni. Podgrupa tych pacjentów kontynuowała terapię produktem Kineret w fazie otwartej do 1 roku w badaniu przedłużonym. W badaniach tych profil zdarzeń niepożądanych był podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów z RZS. Dane z badania są niewystarczające do wykazania skuteczności i dlatego nie zaleca się stosowania produktu Kineret u dzieci z MIZS.

Immunogenność

Patrz punkt 4.8.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bezwzględna biodostępność anakinry po podskórnym podaniu bolusa 70 mg u zdrowych osób wynosi 95% (n = 11). Czynnikiem ograniczającym szybkość usuwania anakinry z osocza po wstrzyknięciu podskórnym jest proces absorpcji. U pacjentów z RZS maksymalne stężenie anakinry w osoczu występowało po 3–7 godzinach od podskórnego podania dawek istotnych klinicznie (od 1 do 2 mg/kg mc.; n = 18). Stężenie w osoczu malało przy niezauważalnej fazie dystrybucji, a końcowy okres półtrwania wynosił od 4 do 6 godzin. U pacjentów z RZS, którzy codziennie otrzymywali anakinrę we wstrzyknięciu podskórnym nie obserwowano nieoczekiwanej kumulacji leku przez okres do 24 tygodni. Średnie (SD) szacowane wartości klirensu (CL/F) i objętości dystrybucji (Vd/F) według populacyjnej analizy danych z dwóch badań farmakokinetycznych, przeprowadzonych u 35 pacjentów z RZS wynosiły odpowiednio 105(27) ml/min i 18,5(11) l. Z danych uzyskanych na podstawie badań u ludzi i zwierząt wynika, że głównym organem odpowiedzialnym za eliminację anakinry są nerki. Klirens anakinry u pacjentów z RZS wzrastał ze wzrostem klirensu kreatyniny.

Wpływ towarzyszących zmiennych demograficznych na właściwości farmakokinetyczne anakinry badano analizując dane farmakokinetyczne pochodzące z populacji 341 pacjentów otrzymujących codzienne podskórne zastrzyki anakinry w dawce 30, 75 i 150 mg przez okres do 24 tygodni. Szacowany klirens anakinry zwiększał się wraz ze wzrostem klirensu kreatyniny i masy ciała. Analiza parametrów farmakokinetycznych populacji wykazała, że wartość średniego klirensu osocza po podaniu podskórnym w bolusie była o około 14% większa u mężczyzn niż u kobiet oraz o około 10% większa u osób, które nie ukończyły 65. roku życia, niż u osób w wieku 65 lat lub starszych. Niemniej jednak, po uwzględnieniu klirensu kreatyniny i masy ciała wykazano, że płeć, ani wiek nie stanowiły czynników istotnie modyfikujących średni klirens osoczowy leku. Nie ma konieczności modyfikacji dawki w zależności od wieku lub płci.

Farmakokinetyka u pacjentów z CAPS jest zasadniczo podobna do obserwowanej u pacjentów z RZS. U pacjentów z CAPS zaobserwowano w przybliżeniu liniowość dawki z nieznaczną tendencją do wzrostu większego niż proporcjonalny. Brak danych z badań farmakokinetycznych u dzieci w wieku < 4 lat. Dostępne są jednakże dane z doświadczenia klinicznego u dzieci w wieku powyżej 8 miesięcy, a w przypadku rozpoczęcia od zalecanej dawki dobowej wynoszącej 1-2 mg/kg nie zaobserwowano problemów dotyczących bezpieczeństwa. Brak danych z badań farmakokinetycznych u starszych pacjentów z CAPS. Wykazano dystrybucję do płynu mózgowo-rdzeniowego.

W stanie stacjonarnym mediana stężenia dostosowanej dawki anakinry u pacjentów z uMIZS (w wieku 3 do 17 lat) w okresie 28 tygodni była porównywalna ze stężeniem obserwowanym u pacjentów z RZS.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie obejmujące 12 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha), otrzymujących dożylnie dawkę 1 mg/kg. Parametry farmakokinetyczne nie były istotnie różne od obserwowanych u zdrowych ochotników, oprócz zmniejszenia klirensu o około 30% w porównaniu do danych z badania, w którym uczestniczyli zdrowi ochotnicy. Odpowiadające zmniejszenie klirensu kreatyniny zaobserwowano w populacji osób z zaburzeniami czynności wątroby. Zmniejszenie klirensu można najprawdopodobniej wyjaśnić ograniczeniem czynności nerek w tej populacji. Dane te potwierdzają brak konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w klasie B według Childa-Pugha. Patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

Średni klirens osoczowy produktu Kineret u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) zaburzeniami czynności nerek został zredukowany o, odpowiednio, 16% i 50%. W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek i schyłkowej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), średni klirens osoczowy zmalał o, odpowiednio, 70% i 75%. Mniej niż 2,5% podanej dawki produktu Kineret usunięto metodą hemodializy lub ciągłej dializy otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych. Dane te potwierdzają brak konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CLCr 50 do 80 ml/minuta). Patrz punkt 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie obserwowano wpływu anakinry na płodność, rozwój we wczesnych okresach życia, okresie embrionalnym, płodowym, ani w okresie około- i poporodowym szczurów, którym podawano dawki nawet 100-krotnie większe od stosowanych u ludzi (2 mg/kg mc./dobę). Nie obserwowano wpływu na rozwój embrionalny, ani płodowy królików, którym podawano dawki 100 razy większe od stosowanych u ludzi.

Na podstawie standardowego zestawu testów identyfikacji zagrożeń związanych z DNA nie stwierdzono, by anakinra indukowała mutacje komórek bakterii lub ssaków. Anakinra nie powodowała zwiększenia częstości występowania zaburzeń chromosomalnych, ani dotyczących jąder komórek szpiku kostnego myszy. Nie prowadzono długoterminowych badań oceniających rakotwórczość anakinry. Dane uzyskane w badaniach myszy z nadmierną ekspresją IL-1ra oraz myszy

z mutacją polegającą na braku receptorów IL-1ra nie wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów.

Badanie toksykologiczne i badanie interakcji toksykokinetycznych u szczurów nie wykazało zmiany właściwości toksykologicznych, ani farmakokinetycznych metotreksatu na skutek podawania produktu Kineret.

Młode szczury otrzymujące dawki do 100 razy większe od stosowanych u ludzi od 7 dnia po porodzie do okresu młodzieńczego nie wykazały żadnych oznak niepożądanego działania produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy, bezwodny
Sodu chlorek
Wersenian disodowy dwuwodny
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Jeżeli produkt Kineret jest stosowany ambulatoryjnie, można go przechowywać w temperaturze pokojowej do 25°C przez maksymalnie 72 godziny. Po wyjęciu z lodówki produkt Kineret należy zużyć w ciągu 72 godzin lub wyrzucić. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nie należy ponownie umieszczać produktu Kineret w lodówce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do wstrzykiwań 0,67 ml w ampułkostrzykawce z podziałką (szkło typu I) z gumowym korkiem (guma bromobutylenowa) i z igłą o rozmiarze 29. Ampułkostrzykawka posiada zewnętrzną sztywną osłonkę na igłę z tworzywa sztucznego, zamocowaną do wewnętrznej osłony igły.

Opakowania po 1, 7 i 28 ampułkostrzykawek (opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania po 7 ampułkostrzykawek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kineret ma postać jałowego roztworu. Wyłącznie do użytku jednorazowego.

Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka osiągnie temperaturę pokojową.

Przed podaniem sprawdzić czy roztwór nie zawiera widocznych drobin i nie jest przebarwiony. Do wstrzyknięcia nadają się wyłącznie klarowne roztwory o zabarwieniu od bezbarwnego do białego, które mogą zawierać właściwe dla produktu, półprzezroczyste lub białe bezkształtne cząstki.

Obecność tych cząstek nie wpływa na jakość produktu.

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do użytku jednorazowego. Niewykorzystany produkt leczniczy należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/203/005 – opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę
EU/1/02/203/006 – opakowanie zawierające 7 ampułkostrzykawkę
EU/1/02/203/007 – opakowanie zawierające 28 ampułkostrzykawkę

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 marca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 marca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wiedeń
Austria

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Szwecja

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Sztokholm
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem nowego wskazania do stosowania produktu leczniczego Kineret u pacjentów z chorobą Stilla w każdym Państwie Członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami krajowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym media komunikacyjne, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu.

Główne cele programu to zapewnienie informacji na temat sposobu podawania i zwrócenie uwagi na potencjalne ryzyko ciężkich zakażeń.

Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym Kineret został wprowadzony do obrotu wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego i pacjenci i (lub) opiekunowie, którzy zamierzają przepisywać lub stosować produkt leczniczy Kineret otrzymają poniższy pakiet edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy.
- Pakiet informacyjny dla pacjentów i opiekunów.

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę produktu leczniczego.
- Wytyczne dla fachowego personelu medycznego.

Wytyczne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące istotne elementy:

- Znaczenie wyjaśnienia pacjentom i (lub) opiekunom sposobu używania strzykawki oraz właściwej techniki wstrzykiwania.
- Informację, że rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Kineret u pacjentów, u których występuje zakażenie nie jest zalecane.
- Znaczenie zapewnienia pacjentom i (lub) opiekunom materiałów edukacyjnych.

Pakiet informacyjny dla pacjentów i opiekunów powinien zawierać:

- Ulotkę dla pacjenta.
- Wytyczne dla pacjenta i opiekuna.
- Kartę informacyjną pacjenta.

Wytyczne dla pacjenta i opiekuna powinny zawierać następujące istotne elementy:

- Instrukcje dotyczące używania strzykawki.
- Instrukcje dotyczące właściwego sposobu wstrzykiwania oraz usuwania zużytych strzykawek.
- Postępowanie w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Karta informacyjna pacjenta powinna zawierać następujące istotne elementy:

- Dane identyfikacyjne pacjenta.
- Dane kontaktowe lekarza.
- Przepisana dawka produktu leczniczego Kineret.
- Opis objawów ciężkiego zakażenia.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
KARTONIK ZAWIERAJĄCY AMPUŁKOSTRZYKAWKĘ (Z NIEBIESKIM PUDEŁKIEM)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kineret 100 mg /0,67 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Anakinra

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka z podziałką o pojemności 0,67 ml zawiera 100 mg anakinry.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy bezwodny, sodu chlorek, wersenian disodowy dwuwodny, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
1 ampułkostrzykawka Z PODZIAŁKĄ
7 ampułkostrzykawk Z PODZIAŁKĄ
Opakowanie zbiorcze: 28 (4 x 7) ampułkostrzykawk Z PODZIAŁKĄ

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do użytku jednorazowego.
Do podawania podskórnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/203/005 – opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę
EU/1/02/203/006 – opakowanie zawierające 7 ampułkostrzykawkę
EU/1/02/203/007 – opakowanie zawierające 28 ampułkostrzykawkę

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZAWIERAJĄCY 7 AMPUŁKOSTRZYKAWEK, JAKO OPAKOWANIE POŚREDNIE (BEZ NIEBIESKIEGO PUDEŁKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kineret 100 mg/0,67 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Anakinra

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka z podziałką o pojemności 0,67 ml zawiera 100 mg anakinry.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy bezwodny, sodu chlorek, wersenian disodowy dwuwodny, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
7 ampułkostrzykawk Z PODZIAŁKĄ
To pudełko zawierające 7 ampułkostrzykawk jest częścią opakowania zbiorczego zawierającego 28 sztuk.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do użytku jednorazowego.
Do podawania podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/203/007

13. NUMER SERII

Lot

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKOSTRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kineret 100 mg/0,67 ml płyn do wstrzykiwań
Anakinra

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,67 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Kineret 100 mg/0,67 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce Anakinra

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kineret i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kineret
3. Jak stosować lek Kineret
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kineret
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kineret i w jakim celu się go stosuje

Lek Kineret zawiera substancję czynną anakinrę. Jest to rodzaj cytokiny (lek immunosupresyjny), stosowany w leczeniu:

- Reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)
- COVID-19 u pacjentów z zapaleniem płuc potrzebujących dodatkowego tlenu i narażonych na ryzyko niewydolności płuc
- Zespołów gorączek okresowych:
 - Okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)
 - o Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), znanej także jako przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),
 - o Zespołu Muckle'a-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome),
 - o Zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)
 - Rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF, ang. Familial Mediterranean Fever)
- Choroby Stilla, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i choroby Stilla u dorosłych (AOSD, ang. Adult-Onset Still's Disease).

Cytokiny są białkami wytwarzanymi przez organizm, które koordynują komunikację między komórkami i pomagają kontrolować ich aktywność. W RZS, CAPS, FMF, chorobie Stilla i zapaleniu płuc w przebiegu COVID-19 organizm wytwarza nadmiar cytokiny nazywanej interleukiną-1, co powoduje wystąpienie niekorzystnych objawów, prowadzących do stanu zapalnego, który z kolei wywołuje objawy choroby. Normalnie organizm wytwarza białko, które skutecznie blokuje niekorzystne działanie interleukiny-1. Substancją aktywną leku Kineret jest anakinra, która działa w taki sam sposób jak naturalne białko blokujące interleukinę-1. Anakinra produkowana jest z wykorzystaniem technologii DNA za pomocą bakterii *E. coli*.

W przypadku RZS lek Kineret jest stosowany w leczeniu objawów obserwowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta u osób dorosłych (w wieku co najmniej 18 lat), w połączeniu z innym lekiem – metotreksatem. Lek Kineret jest przeznaczony dla pacjentów, u których działanie samego metotreksatu jest niewystarczające, by opanować objawy reumatoidalnego zapalenia stawów.

W przypadku COVID-19 lek Kineret jest stosowany w leczeniu hiperzapalenia (bardziej nasilonego niż zwyczajny stan zapalny) związanego z chorobą u osób dorosłych (w wieku co najmniej 18 lat) z zapaleniem płuc, które potrzebują dodatkowego tlenu (z niskim lub wysokim przepływem), aby pomóc im w oddychaniu i które są narażone na wystąpienie niewydolności płuc.

W przypadku CAPS lek Kineret stosowany jest w leczeniu obserwowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta objawów zapalenia związanych z chorobą, takich jak wysypka, ból stawów, gorączka, ból głowy i zmęczenie u dorosłych i dzieci (w wieku powyżej 8 miesięcy).

W przypadku FMF lek Kineret jest stosowany w leczeniu objawów zapalenia związanych z chorobą, takich jak nawracająca gorączka, zmęczenie, ból brzucha, ból mięśni lub stawów i wysypka. W razie potrzeby lek Kineret można stosować razem z kolchicyną.

W przypadku choroby Stilli, lek Kineret jest stosowany w leczeniu objawów zapalenia związanych z chorobą, takich jak wysypka, ból stawów i gorączka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kineret

Kiedy nie stosować leku Kineret

- jeśli pacjent ma uczulenie na anakinrę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na inne produkty wytwarzane za pomocą technik DNA przy użyciu mikroorganizmu *E. coli*;
- jeśli u pacjenta występuje neutropenia (mała liczba białych krwinek), potwierdzona badaniem krwi

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeżeli

- po wstrzyknięciu leku Kineret wystąpi wysypka na skórze całego ciała, spłycenie oddechu, świszczący oddech, szybkie tętno lub pocenie się. Wymienione objawy mogą stanowić objawy uczulenia na Kineret;
- jeśli kiedykolwiek po przyjęciu leku Kineret u pacjenta wystąpiła nietypowa, rozległa wysypka lub łuszczenie się skóry.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Kineret należy omówić to z lekarzem:

- jeśli w przeszłości u pacjenta stwierdzono nawracające zakażenia lub astmę oskrzelową. Lek Kineret może nasilać przebieg tych schorzeń;
- jeśli u pacjenta stwierdzono nowotwór. Lekarz zdecyduje, czy możliwe jest stosowanie leku Kineret;
- jeśli u pacjenta występował zwiększony poziom enzymów wątrobowych w przeszłości;
- jeśli u pacjenta stwierdzono konieczność wykonania szczepień. W czasie podawania leku Kineret nie można stosować szczepionek zawierających żywe mikroorganizmy.

Choroba Stilli

- W rzadkich przypadkach u pacjentów z chorobą Stilli, głównie u dzieci, może wystąpić choroba płuc, również w trakcie leczenia lekiem Kineret. Ryzyko to może być większe u pacjentów z zespołem Downa (trisomia 21). Do objawów choroby płuc należą np. duszność podczas lekkiego wysiłku, poranny kaszel i trudności z oddychaniem. W przypadku wystąpienia objawów choroby płuc należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

- W związku z leczeniem lekiem Kineret, zwłaszcza u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (uMIZS), rzadko występowały przypadki ciężkiej reakcji skórnej, nazywanej zespołem DRESS (reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi). Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli zauważy nietypową, rozległą wysypkę, wraz z którą może występować gorączka i powiększenie węzłów chłonnych.

Dzieci i młodzież

- RZS: stosowanie leku Kineret u dzieci i młodzieży z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie zostało w pełni zbadane i dlatego nie może być zalecane.
- COVID-19: stosowanie leku Kineret u dzieci i młodzieży z COVID-19 nie zostało zbadane i dlatego nie może być zalecane.
- CAPS, FMF, choroba Still: Kineret nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 8 miesięcy ponieważ nie istnieją odpowiednie dane dla tej grupy wiekowej.

Lek Kineret a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki zwane inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , ang. Tumour Necrosis Factor), np. etanercept, nie powinny być przyjmowane razem z lekiem Kineret, ponieważ może to zwiększyć ryzyko infekcji.

Po rozpoczęciu terapii lekiem Kineret przewlekły stan zapalny w organizmie ulegnie ograniczeniu. Może to oznaczać konieczność modyfikacji dawek pewnych innych leków, np. warfaryny lub fenytoiny.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Brak badań leku Kineret z udziałem kobiet w ciąży. Stosowanie leku Kineret u kobiet w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują środków antykoncepcyjnych, nie jest zalecane. Bardzo ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenia wynikające ze stosowania leku Kineret w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy anakinra przenika do ludzkiego mleka. Podczas stosowania leku Kineret nie wolno karmić piersią.

Kineret zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Kineret

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Kineret wstrzykuje się raz na dobę, pod powierzchnię skóry (podskórnice). Należy starać się, aby lek podawany był codziennie o tej samej porze.

Zalecana dawka to 20 do 90 mg lub 100 mg. Lekarz udzieli informacji o potrzebnej dawce lub też poinformuje, czy potrzebna jest dawka większa niż 100 mg.

COVID-19: zalecana dawka to 100 mg wstrzykiwane pod skórę (podskórnice) raz na dobę przez 10 dni.

Informacja dotycząca samodzielnego wstrzykiwania leku Kineret

Lekarz prowadzący może zdecydować, że dogodniejsze będzie samodzielne wstrzykiwanie leku Kineret. Lekarz prowadzący lub personel pielęgniarski przedstawi sposób samodzielnego wstrzykiwania. Nie należy podejmować prób wstrzykiwania bez wcześniejszego przeszkolenia.

Instrukcje dotyczące sposobu samodzielnego wstrzykiwania leku Kineret (lub wstrzykiwania leku dziecku) przedstawiono w końcowej części tej ulotki „Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania iniekcji leku Kineret”.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Kineret

Przypadkowe wstrzyknięcie dawki leku Kineret większej niż zalecana nie powinno grozić poważnymi konsekwencjami. Niemniej jednak w takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, personelem pielęgniarskim lub farmaceutą. W razie złego samopoczucia należy bezzwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego lub personel pielęgniarski.

Pominięcie zastosowania leku Kineret

W razie pominięcia przyjęcia dawki leku Kineret, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia czasu podania kolejnej dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane są podobne niezależnie od tego, czy lek Kineret podawany jest w leczeniu RZS, CAPS, FMF, choroby Still'a lub COVID-19.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wystąpieniu jakiegokolwiek z poniższych objawów:

- Podczas stosowania leku Kineret mogą wystąpić **ciężkie zakażenia**, takie jak zapalenie płuc (zakażenie wewnątrz klatki piersiowej) lub zakażenia skóry. Objawy mogą obejmować uporczywą wysoką gorączkę, dreszcze, kaszel, ból głowy i zaczerwienienie i bolesność skóry. Objawami zakażenia może być również utrzymująca się nieznacznie podwyższona temperatura ciała, utrata masy ciała oraz przewlekły kaszel.
- **Ciężkie reakcje alergiczne** występują niezbyt często. Jednak dowolny spośród poniższych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Kineret, należy więc niezwłocznie uzyskać pomoc lekarza i nie wstrzykiwać kolejnych dawek leku Kineret.
 - obrzęk twarzy, języka lub gardła
 - trudności z połykaniem lub oddychaniem
 - nagłe uczucie szybkiego tętna lub pocenia się
 - swędząca skóra lub wysypka

Bardzo częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zaczerwienienie, obrzęk, zasinienie lub swędzenie w miejscu wstrzyknięcia. Te objawy mają najczęściej nasilenie łagodne do umiarkowanego i występują częściej w okresie rozpoczęcia leczenia.
- bóle głowy.
- podwyższony poziom cholesterolu całkowitego we krwi

Częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- neutropenia (mała liczba białych krwinek) wykazana w badaniu krwi. Neutropenia może zwiększać ryzyko zakażenia. Objawy zakażenia mogą obejmować gorączkę lub ból gardła.
- ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc (zakażenie wewnątrz klatki piersiowej) lub zakażenia skóry.
- trombocytopenia (zmniejszenie liczby płytek krwi)

Niezbyt częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności z połykaniem lub oddychaniem, nagłe uczucie szybkiego tętna lub pocenia się i swędząca skóra lub wysypka.
- podwyższony poziom enzymów wątrobowych, potwierdzony w badaniu krwi.

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- objawy zaburzenia czynności wątroby takie jak zażółcenie skóry i oczu, nudności, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu i jasno zabarwione stolce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kineret

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Kineret, jeśli przypuszcza się, że został uprzednio zamrożony. Strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy zużyć w ciągu 72 godzin lub wyrzucić. Nie należy ponownie umieszczać jej w lodówce, jeśli była przechowywana w temperaturze pokojowej.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kineret

- Substancją czynną leku jest anakinra. Każda ampułkostrzykawka z podziałką zawiera 100 mg anakinry.
- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy bezwodny, sodu chlorek, wersenian disodowy dwuwodny, polisorbat 80, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Kineret i co zawiera opakowanie

Kineret jest klarownym roztworem do wstrzykiwań o kolorze od bezbarwnego do białego i jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułkostrzykawki. Roztwór może zawierać półprzezroczyste lub białe cząstki protein. Obecność tych cząstek nie wpływa na jakość produktu.

Opakowania zawierające 1, 7 lub 28 (opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania po 7 ampułko-strzykawek) ampułkostrzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

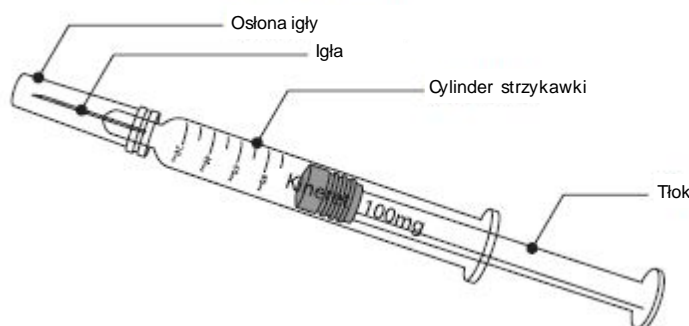
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA ZASTRZYKÓW LEKU KINERET

W tej części podano informacje dotyczące samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia leku Kineret (lub wstrzykiwania leku dziecku). Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania (lub wstrzykiwania leku dziecku), bez specjalnego przeszkolenia przeprowadzonego przez lekarza lub personel pielęgniarski. W przypadku zapytań jak wstrzykiwać należy zwrócić się z prośbą o pomoc do lekarza prowadzącego, personelu pielęgniarskiego lub farmaceuty.

W jaki sposób samodzielnie lub z pomocą innej osoby wykonać wstrzyknięcie leku Kineret w ampułkostrzykawce?

Samodzielne wstrzyknięcia (lub wstrzykiwanie leku dziecku) należy wykonywać codziennie, o tej samej porze. Lek Kineret podaje się tuż pod powierzchnię skóry. Taki sposób podawania nazywa się wstrzyknięciem podskórnym.



Wymagane wyposażenie

Aby wykonać samodzielne podskórne wstrzyknięcie (lub wstrzykiwanie leku dziecku), konieczne będą następujące przedmioty:

- ampulkostrzykawka zawierająca Kineret
- gaziki nasączone alkoholem i
- sterylna gaza lub chusteczka

Co należy zrobić przed samodzielnym podskórnym wstrzyknięciem leku Kineret (lub wstrzykiwaniem leku dziecku)?

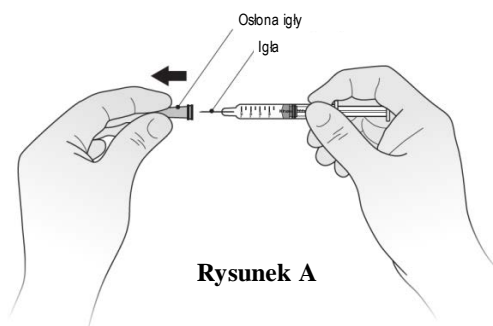
1. Wyjąć ampulkostrzykawkę leku Kineret z lodówki.
2. Nie wstrząsać ampulkostrzykawki.
3. Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampulkostrzykawki (EXP). Nie stosować leku, jeśli upłynął ostatni dzień miesiąca terminu ważności.
4. Sprawdzić wygląd leku Kineret. Powinien być klarownym roztworem o kolorze od bezbarwnego do białego, w którym mogą być obecne półprzezroczyste lub białe cząstki protein. Obecność tych cząstek nie wpływa na jakość produktu. Nie należy używać roztworu przebarwionego lub mętnego oraz gdy obecne są cząstki inne niż półprzezroczyste lub białe.
5. Aby wstrzyknięcie było jak najmniej bolesne, należy pozostawić ampulkostrzykawkę w temperaturze pokojowej przez 30 minut lub ostrożnie potrzymać ampulkostrzykawkę w ręce przez kilka minut. **Nie należy** stosować innych metod ogrzewania leku Kineret (na przykład nie należy ogrzewać w kuchence mikrofalowej ani w gorącej wodzie).

6. **Nie zdejmować** osłonki z ampułkostrzykawką aż do momentu kiedy wszystko przygotowane jest do wykonania wstrzyknięcia.
7. **Starannie umyć ręce.**
8. Zgromadzić niezbędne przedmioty w jednym, łatwo dostępnym i dobrze oświetlonym miejscu.
9. Upewnić się, jaką dawkę przepisał lekarz; 20 do 90 mg, 100 mg lub większa.
 - Jeśli lekarz przepisał dawkę 100 mg, należy przejść do punktu „**Przygotowanie dawki 100 mg**”.
 - Jeśli lekarz przepisał mniejszą dawkę, należy przejść do punktu „**Przygotowanie dawki od 20 do 90 mg**”.

Przygotowanie dawki 100 mg

Przed wstrzyknięciem leku Kineret należy:

1. Przytrzymać cylinder strzykawką i ostrożnie zdjąć osłonę igły bez jej obracania. Pociągnąć prosto tak, jak pokazano na **Rysunku A**. Nie dotykać igły. Nie naciskać na tłok. Natychmiast wyrzucić osłonę igły.
2. Drobne pęcherzyki powietrza mogą być widoczne w ampułkostrzykawce. Usunięcie tych pęcherzyków przed wstrzyknięciem nie jest konieczne. Wstrzyknięcie roztworu zawierającego pęcherzyki powietrza jest nieszkodliwe.
3. Teraz ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia, jak opisano w punktach „**Miejsca podania wstrzyknięcia**” i „**Sposób podania wstrzyknięcia**”.



Rysunek A

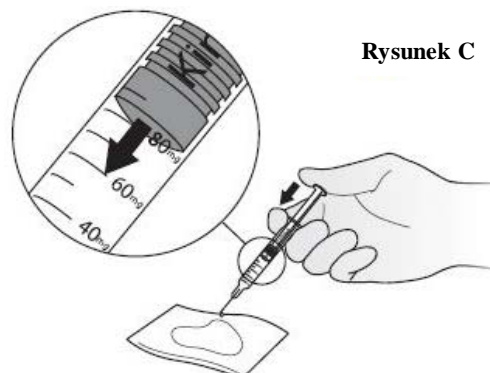
Przygotowanie dawki od 20 do 90 mg

Przed wstrzyknięciem leku Kineret należy:

1. Przytrzymać cylinder strzykawką i ostrożnie zdjąć osłonę z igły bez jej obracania. Pociągnąć prosto, jak pokazano na **Rysunku A**. Nie dotykać igły i nie wciskać tłoka. Niezwłocznie wyrzucić osłonę igły.
2. Strzykawkę należy trzymać w jednej ręce, kierując igłę prosto ku górze, jak pokazano na **Rysunku B**. Umieścić kciuk na tłoku i delikatnie naciskać go do momentu pojawienia się niewielkiej kropli cieczy na końcu igły.
3. Obrócić strzykawkę tak, aby igła była skierowana w dół. Sterylną gazę lub chusteczkę umieścić na płaskiej powierzchni i przytrzymać nad nią strzykawkę, kierując igłę w stronę gazy lub chusteczki, jak pokazano na **Rysunku C**. Należy zachować ostrożność, aby nie dotknąć igłą gazy lub chusteczki.
4. Umieścić kciuk na tłoku i wciskać go wolno do momentu, kiedy przednia część tłoka dotrze do znacznika na podziałce, odpowiadającego zalecanej dawce leku Kineret. (Lekarz poinformuje, jaką dawkę należy zastosować.) Wypchnięty płyn zostanie wchłonięty przez gazę lub chusteczkę, jak pokazano na **Rysunku C**.



Rysunek B



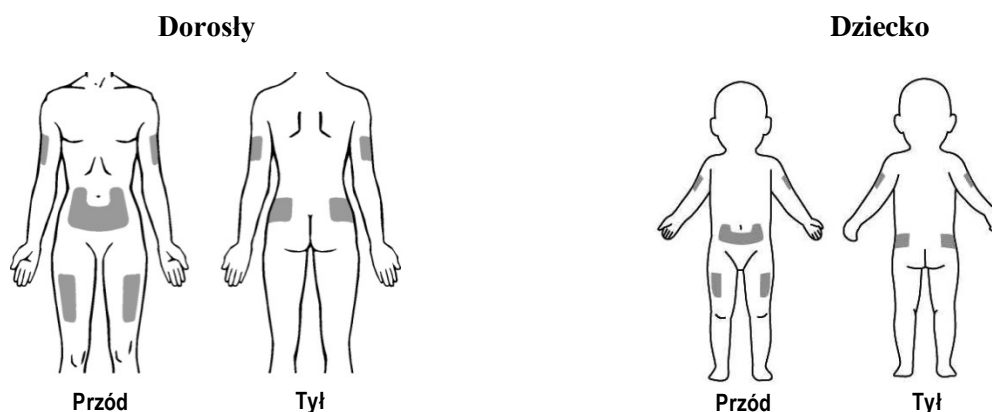
Rysunek C

5. W razie problemów z ustawieniem prawidłowej dawki, strzykawkę należy wyrzucić i użyć nowej.
6. Można teraz użyć ampułkostrzykawkki, jak opisano w punktach „**Miejsca podania wstrzyknięcia**” i „**Sposób podania wstrzyknięcia**”.

Miejsca podania wstrzyknięcia

Najbardziej odpowiednie miejsca do samodzielnego wstrzyknięcia lub wstrzyknięcia dziecku to (patrz **Rysunek D**):

- brzuch (z wyjątkiem okolicy wokół pępka);
- górne części ud;
- górne, zewnętrzne obszary pośladków; oraz
- zewnętrzny rejon górnych części ramion.

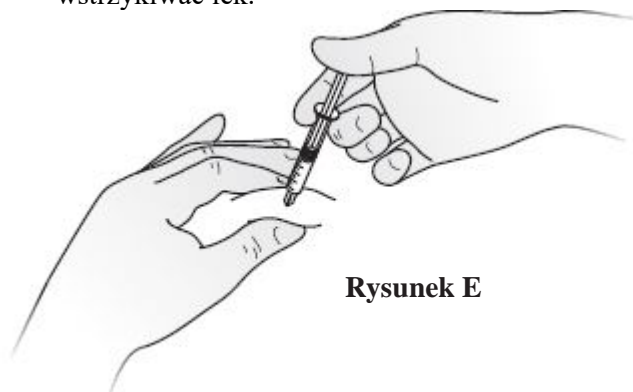


Rysunek D

Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia tak, by unikać bolesności w jednej okolicy ciała. Jeśli wstrzyknięcie wykonuje ktoś inny, lek można także podawać w tylne części ramion.

Sposób podania wstrzyknięcia

1. Zdezynfekować skórę za pomocą jednorazowego gazika nasączonego alkoholem. Uchwycić skórę w fałd pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym, unikając nadmiernego ściskania skóry.
2. Wkłuć igłę na całą długość w skórę, tak jak to pokazywali lekarz lub pielęgniarka.
3. Utrzymując fałd skóry pomiędzy palcami, jak na **Rysunku E**, powoli i równomiernie wstrzykiwać lek.



Rysunek E

4. Po wstrzyknięciu płynu usunąć igłę i puścić fałd skóry.

5. Niewykorzystany lek należy wyrzucić. Jedna ampułkostrzykawka służy do wykonania wyłącznie jednego zastrzyku. Strzykawki nie należy używać ponownie, ponieważ może to spowodować zakażenie.

Ważne

W razie problemów należy bez wahania zwrócić się o pomoc do lekarza prowadzącego lub personelu pielęgniarskiego.

Usuwanie zużytych ampułkostrzykawek i materiałów

- Nie nakładać osłonki na zużyte igły.
- Przechowywać zużyte ampułkostrzykawki w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nigdy nie umieszczać zużytych ampułkostrzykawek w domowym koszu lub pojemniku na śmieci.
- Jeśli lekarz zaleci dawkę mniejszą niż 100 mg, pacjent zostanie poinformowany o konieczności wypchnięcia cieczy ze strzykawki na gazę lub chusteczkę. Po wykonaniu zastrzyku mokrą gazę lub chusteczkę należy wyrzucić razem ze strzykawką i oczyścić powierzchnię za pomocą nowej chusteczki.
- Zużytą ampułkostrzykawkę, gazę lub chusteczkę zanieczyszczoną roztworem leku Kineret należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA
(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji anakinra, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia MAS u pacjentów z chorobą Still'a, pochodzących z badań klinicznych, piśmiennictwa, badań nieinterwencyjnych, komitet PRAC uważa, że dostępne dowody nie potwierdzają związku przyczynowego pomiędzy ryzykiem wystąpienia MAS a anakinrą. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów zawierających anakinrę.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji anakinra komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną anakinra pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.