

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută gradată conține anakinra* 100 mg în 0,67 ml (150 mg/ml).

*Antagonist al receptorilor de interleukină-1 uman (r-metHuIL-1ra) produs în celule de *Escherichia coli* prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție injectabilă limpede, incoloră până la alb, care poate conține particule amorfe înrudite cu produsul, translucide până la alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PAR)

Kineret este indicat în asociere cu metotrexat pentru tratamentul semnelor și simptomelor PAR, la adulți cu răspuns inadecvat la administrarea de metotrexat în monoterapie.

COVID-19

Kineret este indicat pentru tratamentul bolii provocate de coronavirusul 2019 (COVID-19) la pacienți adulți cu pneumonie care necesită aport suplimentar de oxigen (oxigen cu flux scăzut sau crescut) și la care există riscul de evoluție a bolii până la insuficiență respiratorie severă determinat de o concentrație plasmatică de receptor solubil pentru activatorul de plasminogen de tip urokinază (suPAR) ≥ 6 ng/ml (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Sindroame febrile periodice

Kineret este indicat pentru tratamentul următoarelor sindroame febrile periodice autoinflamatorii la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de minimum 8 luni, cu o greutate de minimum 10 kg:

Sindroame periodice asociate cu criopirina (CAPS)

Kineret este indicat pentru tratamentul CAPS, inclusiv:

- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)
- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Sindromul autoinflamator familial la rece (FCAS)

Febra mediteraneană familială (FMF)

Kineret este indicat pentru tratamentul febrei mediteraneene familiale (FMF). Kineret trebuie administrat în asociere cu colchicină, dacă este cazul.

Boala Still

Kineret este indicat la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste cu o greutate corporală de 10 kg sau peste pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi.

Kineret poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antiinflamatoare și medicamente antireumatice de modificatoare ale bolii (DMARD).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Kineret trebuie început și supervizat de un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PAR, COVID-19, CAPS, FMF, respectiv bolii Still.

Testare suPAR

Dacă se specifică în indicație, eligibilitatea pacientului pentru tratamentul cu Kineret pe baza valorii suPAR ≥ 6 ng/ml trebuie evaluată printr-un test validat (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

PAR: Adulți

Doza recomandată de Kineret este de 100 mg administrată o dată pe zi prin injectare subcutanată. Doza trebuie administrată aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

COVID-19: Adulți

Doza recomandată de Kineret este de 100 mg administrată o dată pe zi prin injectare subcutanată timp de 10 zile.

CAPS: Adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de minimum 8 luni, cu o greutate de minimum 10 kg

Doza inițială

Doza inițială recomandată pentru toate subtipurile de CAPS este de 1-2 mg/kg/zi prin injectare subcutanată. Răspunsul terapeutic se reflectă în primul rând prin reducerea simptomelor clinice, cum sunt febră, erupții cutanate, dureri ale articulațiilor și cefalee, dar și a markerilor serici de inflamație (concentrațiile PCR/SAA) sau a apariției acutizărilor semnelor.

Doza de întreținere pentru CAPS în formă moderată (FCAS, MWS în formă moderată)

De obicei, pacienții sunt foarte bine controlați prin menținerea dozei inițiale recomandate (1-2 mg/kg/zi).

Doza de întreținere pentru CAPS în formă severă (MWS și NOMID/CINCA)

Creșterea dozei poate deveni necesară în decurs de 1-2 luni în funcție de răspunsul terapeutic. Doza uzuală de întreținere pentru CAPS în formă severă este de 3-4 mg/kg/zi, doză care poate fi ajustată la maximum 8 mg/kg/zi.

Pe lângă evaluarea simptomelor clinice și a markerilor de inflamație în CAPS în formă severă, evaluările inflamației SNC inclusiv a urechii interne (RMN sau TC, puncție lombară și audiologie) și a ochilor (evaluări oftalmologice) sunt recomandate după primele 3 luni de tratament și ulterior, la fiecare 6 luni, până se identifică dozele de tratament eficiente. Atunci când pacienții sunt bine controlați din punct de vedere clinic, monitorizarea SNC și oftalmologică poate fi efectuată anual.

FMF

Doza recomandată pentru pacienți cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. La pacienții cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză recomandată de 1-2 mg/kg/zi.

Boala Still

Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. La pacienții cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză inițială de 1-2 mg/kg/zi.

Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 1 lună. În caz de manifestări sistemice persistente, doza poate fi ajustată la copii sau medicul curant trebuie să reevalueze continuarea tratamentului cu Kineret.

Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)

PAR și COVID-19: Nu este necesară ajustarea dozei. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca în cazul adulților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

CAPS: Datele privind pacienții vârstnici sunt limitate. Nu se așteaptă să fie necesare ajustări ale dozei.

Boala Still: Datele privind pacienții vârstnici sunt limitate. Nu se așteaptă să fie necesare ajustări ale dozei.

Copii și adolescenți (< 18 ani)

Nu sunt disponibile date la copii cu vârsta sub 8 luni.

PAR: Eficacitatea Kineret la copii cu PAR (AJI) cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu a fost încă stabilită.

COVID-19: Eficacitatea Kineret la copii și adolescenți cu COVID-19 cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu a fost încă stabilită.

CAPS: Dozele și modul de administrare la copii și la sugarii în vârstă de minimum 8 luni, cu o greutate de minimum 10 kg sunt aceleași ca și la pacienții adulți cu CAPS, în funcție de greutatea corpului.

FMF: La copiii cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză recomandată de 1-2 mg/kg/zi, la pacienții cu greutatea de 50 kg sau peste se administrează 100 mg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi.

Datele privind eficacitatea Kineret la copii cu FMF cu vârsta sub 2 ani sunt limitate.

Boala Still: La copiii cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză inițială de 1-2 mg/kg/zi, la pacienții cu greutatea de 50 kg sau peste se administrează 100 mg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh).

Kineret trebuie administrat cu precauție la bolnavii cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (CL_{cr} 60 - 89 ml/min).

Kineret trebuie administrat cu precauție la bolnavii cu insuficiență renală moderată (CL_{cr} 30 - 59 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă ($CL_{cr} < 30$ ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv dializă, trebuie avută în vedere administrarea dozei prescrise de Kineret o dată la două zile.

Mod de administrare

Kineret se administrează prin injecție subcutanată.

Kineret este livrat gata de utilizare într-o seringă preumplută gradată. Seringa preumplută gradată permite doze cuprinse între 20 și 100 mg. Din moment ce doza minimă este de 20 mg, seringă nu este potrivită pentru pacienți copii cu o greutate sub 10 kg. Seringă preumplută nu trebuie agitată. Instrucțiunile de utilizare și de manipulare sunt prezentate la pct. 6.6.

Se recomandă alternarea locurilor de injectare pentru a se evita disconfortul la locul de injectare. Răcirea locului de injectare, încălzirea lichidului injectabil la temperatura camerei, utilizarea tampoanelor reci (înainte și după injectare) și utilizarea de glucocorticoizi și antihistaminice locale după injectare pot atenua semnele și simptomele reacțiilor la locul injectării.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele derivate din *E. coli*.

Tratamentul cu Kineret nu trebuie început la bolnavii cu neutropenie (NAN <1,5 x 10⁹/l) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții alergice

Reacțiile alergice, inclusiv reacții anafilactice și angioedem, au fost raportate cu o frecvență redusă. Majoritatea acestor reacții au fost erupții cutanate maculo-papulare sau urticariene.

Dacă apare o reacție alergică severă, trebuie oprită administrarea de Kineret și trebuie început tratamentul adecvat.

Evenimente hepatice

În studiile clinice s-au observat creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice. Aceste creșteri nu au fost asociate cu semne sau simptome de afectare hepatocelulară, cu excepția unui pacient cu AJIS care a prezentat hepatită gravă asociată cu o infecție cu citomegalovirus.

În timpul utilizării după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente hepatice care nu au afectat funcția hepatică. Majoritatea pacienților au fost tratați pentru boala Still sau au prezentat factori predispozanți, de exemplu antecedente de creșteri ale transaminazelor. În plus, în timpul tratamentului cu Kineret au fost raportate cazuri de hepatită non-infecțioasă, inclusiv evenimente ocazionale de insuficiență hepatică acută, la pacienții cu boala Still.

Evenimentele hepatice la pacienții cu boala Still survin predominant în prima lună de tratament cu Kineret. Trebuie avută în vedere testarea de rutină a enzimelor hepatice în prima lună, în special dacă pacientul prezintă factori predispozanți sau manifestă simptome care indică o disfuncție hepatică.

Eficacitatea și siguranța administrării de Kineret la bolnavii cu AST/ALT $\geq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale nu au fost evaluate.

Infecții grave

Utilizarea de Kineret s-a asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave (1,8%) față de placebo (0,7%) la pacienții cu PAR. La un număr redus de pacienți cu astm bronșic, incidența infecțiilor grave a fost mai mare la pacienții tratați cu Kineret (4,5%) față de cei cărora li s-a administrat placebo (0%), aceste infecții fiind legate în principal de tractul respirator.

Nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea administrării de Kineret la pacienții cu infecții cronice și grave.

Tratamentul cu Kineret nu trebuie început la bolnavii cu infecții active. Tratamentul cu Kineret trebuie întrerupt la bolnavii cu PAR dacă se dezvoltă o infecție gravă. La bolnavii cu CAPS sau FMF cărora li s-a administrat Kineret, există riscul de acutizări ale bolii la întreruperea tratamentului cu Kineret. Cu monitorizare atentă, tratamentul cu Kineret poate fi continuat și în timpul unei infecții grave. Tratamentul cu Kineret pentru COVID-19 poate fi continuat în pofida infecțiilor (secundare).

Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării de Kineret la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cu afecțiuni preexistente care le pot crește predispoziția de a face aceste infecții.

Nu se cunoaște siguranța administrării de Kineret la persoanele cu tuberculoză latentă. Au existat rapoarte de tuberculoză la pacienții cărora li s-au administrat câteva regimuri cu tratament biologic anti-inflamator. Pacienții trebuie să fie examinați pentru tuberculoză latentă înainte de începerea tratamentului cu Kineret. De asemenea, trebuie luate în considerare ghidurile medicale disponibile.

Alte tratamente anti-reumatice au fost asociate cu reactivarea hepatitei B. Prin urmare, și examinarea pentru hepatită virală trebuie să fie efectuată conform recomandărilor publicate înaintea începerii tratamentului cu Kineret.

Insuficiență renală

Kineret se elimină prin filtrare glomerulară și metabolizare tubulară ulterioară. În consecință, clearance-ul plasmatic al Kineret scade odată cu reducerea funcției renale.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (CL_{cr} 60 - 89 ml/min). Kineret trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (CL_{cr} 30 - 59 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (CL_{cr} < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv dializă, trebuie avută în vedere administrarea dozei prescrise de Kineret o dată la două zile.

Neutropenie

Kineret s-a asociat în mod frecvent cu neutropenie ($NAN < 1,5 \times 10^9/l$) în studiile controlate cu placebo în PAR, iar cazuri de neutropenie au fost observate la bolnavii cu COVID-19, CAPS și boala Still. Pentru mai multe informații legate de neutropenie, vezi pct. 4.3 și 4.8.

Nu trebuie început tratamentul cu Kineret la pacienții cu neutropenie ($NAN < 1,5 \times 10^9/l$). Se recomandă determinarea numărului de neutrofile înainte de începerea tratamentului cu Kineret, iar în timpul tratamentului cu Kineret lunar în primele 6 luni de tratament și trimestrial după aceea. La pacienții care devin neutropenici ($NAN < 1,5 \times 10^9/l$), NAN trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul cu Kineret trebuie întrerupt. Nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu Kineret la bolnavii cu neutropenie.

Evenimente pulmonare

În timpul utilizării ulterioare punerii medicamentului pe piață au fost raportate evenimente de boală pulmonară interstițială, proteinoză alveolară pulmonară și hipertensiune arterială pulmonară, în principal la pacienții copii și adolescenți cu boala Still tratați cu inhibitori ai IL-6 și IL-1, inclusiv Kineret. Pacienții cu trisomie 21 par a fi suprareprezențați. În cadrul studiilor clinice pentru indicația de boală Still, sponsorizate de companie, nu au fost raportate astfel de evenimente. În cadrul unui studiu non-intervențional, de lungă durată, de evaluare a siguranței, efectuat la 306 pacienți copii și adolescenți cu boala Still, un pacient a prezentat un eveniment pulmonar grav, o boală pulmonară interstițială nespecificată. În studiu nu a existat niciun pacient cu proteinoză alveolară pulmonară sau cu hipertensiune arterială pulmonară. Nu a putut fi stabilită o relație de cauzalitate între Kineret și evenimentele pulmonare.

Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)

Reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) a fost rareori raportată la pacienții tratați cu Kineret, apărând în special la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS). Pacienții cu sindrom DRESS pot necesita spitalizare, întrucât această afecțiune poate fi letală. Dacă sunt prezente semne și simptome de sindrom DRESS și nu poate fi stabilită o altă etiologie, administrarea Kineret trebuie întreruptă și trebuie luat în considerare un alt tratament.

Imunosupresie

Nu s-a studiat impactul tratamentului cu Kineret asupra unor boli maligne preexistente. Prin urmare, nu se recomandă administrarea de Kineret la pacienți cu boli maligne preexistente.

Boli maligne

Pacienții cu PAR pot prezenta un risc mai mare (în medie, de 2-3 ori) de apariție a unui limfom. În studiile clinice, cu toate că pacienții tratați cu Kineret au avut o incidență mai mare a limfomului față de rata așteptată în populația generală, aceasta este corespunzătoare ratei raportate în general la pacienții cu PAR.

În studiile clinice, incidența necorectată a ratei bolilor maligne a fost aceeași la pacienții tratați cu Kineret și la cei tratați cu placebo și nu a diferit de cea observată în cadrul populației generale. Mai mult, incidența globală a bolilor maligne nu a crescut în decursul a 3 ani de expunere a pacientului la Kineret.

Vaccinări

Într-un studiu clinic controlat cu placebo (n = 126), nu s-a observat vreo diferență între răspunsurile umoral evidențiate prin anticorpi anti-tetanos între grupurile tratate cu Kineret și, respectiv, cu placebo atunci când s-a administrat un vaccin cu anatoxină tetanică/difterică în același timp cu Kineret. Nu sunt disponibile date despre efectul vaccinării cu alte antigene inactivate sau vaccinuri împotriva COVID-19 la pacienții care utilizează Kineret.

Nu sunt disponibile date nici asupra efectelor vaccinurilor cu virusuri vii sau asupra transmiterii infecției secundară administrării vaccinurilor cu virusuri vii la pacienții care utilizează Kineret. De aceea, vaccinurile cu virusuri vii nu trebuie administrate în același timp cu Kineret.

Vârstnici (≥ 65 de ani)

S-a înrolat în studiile clinice un număr total de 752 de pacienți cu PAR, cu vârste de peste 65 de ani, inclusiv 163 de bolnavi cu vârste de peste 75 de ani și 173 de pacienți cu COVID-19 cu vârsta de peste 65 de ani. Nu s-au evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea administrării între aceștia și pacienții mai tineri. Există o experiență limitată în tratarea pacienților vârstnici cu CAPS, FMF și boala Still. Deoarece, în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la pacienții vârstnici, aceștia trebuie tratați cu precauție deosebită.

Tratamentul concomitent cu Kineret și antagoniști ai TNF- α

Administrarea simultană de Kineret și de etanercept s-a asociat cu un risc crescut al infecțiilor grave și al neutropeniei comparativ cu utilizarea etanerceptului în monoterapie la bolnavii cu PAR. Această asociere terapeutică nu a prezentat beneficii clinice crescute.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kineret și etanercept sau alți antagoniști ai TNF- α (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu COVID-19

Efectul tratamentului cu Kineret nu a fost stabilit la pacienții cu COVID-19 cu valoarea suPAR < 6 ng/ml.

Tratamentul cu Kineret nu trebuie inițiat la pacienți care necesită ventilație mecanică non-invazivă sau invazivă sau oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO), întrucât eficacitatea nu a fost stabilită la aceste grupe de pacienți.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile dintre Kineret și alte medicamente. Nu s-au observat în cadrul studiilor clinice interacțiuni între Kineret și alte medicamente (inclusiv medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene, glucocorticoizi și DMARD).

Tratamentul concomitent cu Kineret și antagoniști ai TNF- α

Într-un studiu clinic în care pacienților cu PAR li s-a administrat tratament de fond cu metotrexat, pacienții tratați cu Kineret și etanercept au prezentat un procent mai mare de infecții grave (7%) și neutropenie decât pacienții tratați doar cu etanercept și mai mare decât cel observat în studiile precedente în care Kineret a fost utilizat singur. Tratamentul concomitent cu Kineret și cu etanercept nu a prezentat beneficii clinice crescute.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de Kineret și etanercept sau alți antagoniști ai TNF- α (vezi pct. 4.4).

Substraturile citocromului P450

Formarea enzimelor CYP450 este suprimată de concentrațiile crescute de citokine (de exemplu, IL-1) în timpul inflamației cronice. Astfel, este de așteptat ca pentru un antagonist al receptorilor IL-1, cum este anakinra, formarea enzimelor CYP450 să poată fi reglată în timpul tratamentului. Acest lucru este relevant din punct de vedere clinic pentru substraturile CYP450 cu un indice terapeutic restrâns (de exemplu warfarină și fenitoină). La începerea și la terminarea tratamentului cu Kineret la pacienții cărora li se administrează aceste tipuri de medicamente, poate fi relevant să se ia în considerare monitorizarea terapeutică a efectului sau a concentrației acestor medicamente și este posibil să fie necesară ajustarea dozei individuale a medicamentului.

Pentru informații despre vaccinări, vezi pct. 4.4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea anakinrei la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea anakinra în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă anakinra/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Kineret.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În toate studiile controlate cu placebo la bolnavii cu PAR, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul administrării de Kineret au fost reacții la locul de injectare (RLI), care au fost de intensitate medie până la moderată la majoritatea pacienților. Motivul cel mai frecvent de retragere a pacienților cu PAR cărora li s-a administrat Kineret din cadrul studiilor a fost reacția la locul de injectare. Incidența reacțiilor adverse grave în cadrul studiilor de PAR în cazul utilizării dozei recomandate de Kineret (100 mg/zi) a fost comparabilă cu cea observată în cazul administrării de placebo (7,1% față

de 6,5% în grupul placebo). Incidența infecțiilor severe a fost mai mare la pacienții tratați cu Kineret față de cei cărora li s-a administrat placebo (1,8% față de 0,7%). Scăderea numărului neutrofilelor a apărut mai frecvent la pacienții tratați cu Kineret față de placebo.

Datele despre reacțiile adverse în cazul COVID-19 se bazează pe un studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 405 pacienți cu pneumonie cauzată de COVID-19 tratați cu Kineret (studiul SAVE-MORE). Incidența reacțiilor adverse grave în grupul de tratament cu anakinra a fost comparabilă cu cea din grupul cu administrare de placebo. S-au raportat neutropenie, creștere a valorilor la testele funcționale hepatice, erupție cutanată și reacții la nivelul locului de injectare mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Kineret, comparativ cu placebo. Profilul global de siguranță la pacienții cu COVID-19 tratați cu Kineret este similar celui aferent pacienților cu PAR tratați cu Kineret.

Datele despre reacțiile adverse la pacienții cu CAPS se bazează pe un studiu deschis efectuat la 43 de pacienți cu NOMID/CINCA tratați cu Kineret pe o perioadă de până la 5 ani, cu o expunere totală la Kineret de 159,8 pacienți-ani. În timpul unui studiu de 5 ani, 14 pacienți (32,6%) au raportat 24 de evenimente grave. Unsprezece evenimente grave la 4 (9,3%) pacienți au fost asociate cu Kineret. Niciunui pacient nu i s-a întrerupt tratamentul cu Kineret din cauza reacțiilor adverse.

Datele privind evenimentele adverse la pacienții cu boala Still se bazează pe un studiu în regim parțial deschis și parțial orb, controlat cu placebo, efectuat la 15 pacienți cu AJIS tratați timp de până la 1,5 ani și pe un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 12 pacienți adulți, copii și adolescenți cu boala Still tratați (6 cu Kineret și 6 cu placebo) timp de 12 săptămâni și monitorizați timp de încă 4 săptămâni. În plus, un studiu non-intervențional, de lungă durată, de evaluare a siguranței, efectuat la 306 pacienți copii și adolescenți cu boala Still, rapoartele privind evenimentele adverse după punerea medicamentului pe piață și studiile publicate constituie date de susținere.

Datele privind evenimentele adverse la pacienții cu FMF se bazează pe rapoartele privind evenimentele adverse după punerea medicamentului pe piață și studiile publicate.

Nu există niciun indiciu nici din aceste studii, nici din rapoartele privind reacțiile adverse după punerea pe piață că profilul general de siguranță la pacienții cu CAPS; FMF sau boala Still ar diferi de cel al pacienților cu PAR, cu excepția observării după punerea medicamentului pe piață a unei frecvențe mai crescute a evenimentelor hepatice raportate la pacienții cu boala Still. Prin urmare, tabelul cu reacții adverse de mai jos se aplică tratamentului cu Kineret pentru PAR, CAPS; FMF și boala Still. În timpul tratamentului de lungă durată al PAR, CAPS și bolii Still, profilul de siguranță rămâne neschimbat în timp.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

| Clasificare MeDRA pe aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacție adversă |
|--|---|---|
| Infecții și infestări | Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) | Infecții grave |
| Tulburări hematologice și limfatic | Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) | Neutropenie Trombocitopenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) | Reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice, angioedem, urticarie și prurit |
| Tulburări ale sistemului nervos | Foarte frecvente ($\geq 1/10$) | Cefalee |
| Tulburări hepatobiliare | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) | Valori crescute ale enzimelor hepatice |
| | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) | Hepatită non-infecțioasă |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente ($\geq 1/10$) | Reacție la nivelul locului de injectare |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) | Erupții cutanate |
| Investigații diagnostice | Foarte frecvente ($\geq 1/10$) | Valori crescute ale colesterolului în sânge |

Infecții grave

Incidența infecțiilor grave în studiile de PAR efectuate cu doza recomandată (100 mg/zi) a fost de 1,8% la pacienții tratați cu Kineret și de 0,7% la cei tratați cu placebo. În cazul unor perioade de observare de până la 3 ani, rata infecțiilor grave a rămas stabilă în timp. Infecțiile observate au constat mai ales din infecții bacteriene, cum sunt celulită, pneumonie, infecții osoase și articulare. Cei mai mulți pacienți au continuat tratamentul cu medicamentul studiat după vindecarea infecției.

În cadrul studiului clinic efectuat la pacienți cu COVID-19, au fost frecvente infecțiile secundare grave; cu toate acestea, au fost observate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu Kineret, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo.

În cadrul unui studiu efectuat la 43 de pacienți cu CAPS urmăriți pe o perioadă de până la 5 ani, frecvența infecțiilor grave a fost de 0,1/an, cele mai frecvente fiind pneumonia și gastroenterita. Tratamentul cu Kineret a fost întrerupt temporar la un pacient, iar toți ceilalți pacienți au continuat tratamentul cu Kineret în timpul infecțiilor.

În cadrul unui studiu efectuat la 15 pacienți cu AJIS monitorizați timp de până la 1,5 ani, un pacient a prezentat hepatită gravă în asociere cu o infecție cu citomegalovirus. În cadrul unui studiu efectuat la 11 pacienți cu boala Still (AJIS și BSVA) randomizați pentru administrare de Kineret (6 pacienți) sau placebo (5 pacienți) și monitorizați timp de 16 săptămâni, nu au fost raportate infecții grave. În cadrul unui studiu non-intervențional, de lungă durată, de evaluare a siguranței, efectuat cu Kineret la 306 pacienți copii și adolescenți cu boala Still, monitorizați timp de până la peste 9 ani (durata medie a unui ciclu de tratament cu Kineret a fost de 17,0 (abatere standard 21,1) luni, iar durata mediană a fost de 8,9 luni), au fost raportate infecții grave la 13 pacienți. Din perioada ulterioară punerii pe piață și din studiile publicate, în ceea ce privește raportările de evenimente adverse, nu există indicii că tipul și severitatea infecțiilor la pacienții cu FMF ar diferi de cele observate la pacienții cu PAR, CAPS sau boala Still.

În studiile clinice și în timpul utilizării după punerea pe piață a medicamentului, s-au observat cazuri rare de infecții cu germeni oportuniști, care au inclus infecții fungice, micobacteriene, bacteriene și virale. S-au observat infecții la nivelul tuturor organelor, aparatelor și sistemelor și s-a raportat apariția acestora la pacienți cărora li s-a administrat Kineret în monoterapie sau în asociere cu medicamente imunosupresoare.

Neutropenie

În studiile de PAR controlate cu placebo efectuate cu Kineret, tratamentul s-a asociat cu reduceri mici ale valorilor medii ale numărului total de leucocite și ale valorii absolute a numărului de neutrofile (NAN). S-a raportat neutropenie (NAN < 1,5 x 10⁹/l) la 2,4% dintre pacienții tratați cu Kineret comparativ cu 0,4% dintre cei tratați cu placebo. Niciunul dintre acești pacienți nu a avut infecții grave asociate cu neutropenia.

În cadrul studiului clinic efectuat la pacienți cu COVID-19 au fost raportate evenimente de neutropenie la 3,0% dintre pacienții tratați cu Kineret și la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Toate evenimentele adverse de neutropenie au avut un grad scăzut sau moderat de severitate.

În cadrul unui studiu efectuat la 43 de pacienți cu CAPS urmăriți pe o perioadă de până la 5 ani, neutropenia a fost raportată la 2 pacienți. Ambele cazuri de neutropenie au fost rezolvate în timp cu tratamentul continuu cu Kineret.

În cadrul unui studiu efectuat la 15 pacienți cu AJIS monitorizați timp de până la 1,5 ani s-a raportat un eveniment de neutropenie tranzitorie. În cadrul unui studiu efectuat la 11 pacienți cu boala Still (AJIS și BSVA) randomizați la administrarea de Kineret (6 pacienți) sau placebo (5 pacienți) și monitorizați timp de 16 săptămâni, nu a fost raportată neutropenie. În cadrul unui studiu non-intervențional, de lungă durată, de evaluare a siguranței, efectuat la 306 pacienți copii și adolescenți cu boala Still, monitorizați timp de până la peste 9 ani (durata medie a unui ciclu de tratament cu Kineret a fost de 17,0 (abatere standard 21,1) luni, iar durata mediană a fost de 8,9 luni), au fost raportate 5 evenimente de neutropenie, incluzând 1 eveniment de neutropenie febrilă.

Trombocitopenie

În studiile clinice efectuate la pacienții cu PAR, trombocitopenia a fost raportată la 1,9% dintre pacienții tratați, comparativ cu 0,3% în grupul tratat cu placebo. Trombocitopenia a fost de intensitate ușoară, respectiv, numărul de trombocite a fost >75 x 10⁹/l. Trombocitopenia de intensitate ușoară a fost observată și la pacienții cu CAPS.

În timpul utilizării după punerea pe piață a medicamentului Kineret, a fost raportată trombocitopenia, inclusiv rapoarte ocazionale de cazuri indicând trombocitopenie severă (respectiv, un număr de trombocite <10 x 10⁹/l).

Reacții alergice

Reacțiile alergice, inclusiv reacții anafilactice, angioedem, urticarie, erupții cutanate și prurit, au fost raportate cu o frecvență redusă cu Kineret. Cea mai mare parte din aceste reacții au fost erupții cutanate maculo-papulare sau urticariene.

În cadrul unui studiu efectuat la 43 de pacienți cu CAPS urmăriți pe o perioadă de până la 5 ani, nicio reacție alergică nu a fost gravă și niciun eveniment nu a necesitat întreruperea tratamentului cu Kineret.

În cadrul unui studiu efectuat la 15 pacienți cu AJIS monitorizați pe o perioadă de până la 1,5 ani, nicio reacție alergică nu a fost gravă și niciun eveniment nu a necesitat întreruperea tratamentului cu Kineret. În cadrul unui studiu efectuat la 11 pacienți cu boala Still (AJIS și BSVA) randomizați la administrarea de Kineret (6 pacienți) sau placebo (5 pacienți) și monitorizați timp de 16 săptămâni, nu au fost raportate reacții alergice.

În cadrul unui studiu efectuat la 12 pacienți cu FMF tratați timp de 4 luni cu Kineret în cadrul unui studiu randomizat controlat publicat, nicio reacție alergică nu a fost raportată ca fiind gravă și niciun eveniment nu a necesitat întreruperea tratamentului cu Kineret.

În cadrul studiului clinic efectuat la pacienți cu COVID-19, nicio reacție alergică nu a fost considerată ca fiind asociată cu Kineret.

Imunogenitate

În studii clinice de PAR, până la 3% dintre pacienții adulți au fost depistați seropozitiv cel puțin o dată în timpul studiului pentru anticorpi neutralizanți anti-anakinra. Apariția anticorpilor a fost de obicei tranzitorie și nu s-a asociat cu reacții adverse clinice sau cu scăderea eficacității. În plus, într-un studiu clinic, 6% din 86 pacienți copii și adolescenți cu AJI, niciunul dintre aceștia nefiind unul dintre cei 15 pacienți cu subtipul AJIS, au fost depistați seropozitiv cel puțin o dată în timpul studiului pentru anticorpi neutralizanți anti-anakinra. În cadrul unui studiu clinic efectuat cu 6 pacienți randomizați la administrarea de anakinra timp de 12 săptămâni pentru boala Still (AJIS și BSVA), toți pacienții au dezvoltat AAM, însă niciunul dintre pacienți nu a fost depistat seropozitiv la testul pentru anticorpi neutralizanți anti-anakinra.

Majoritatea pacienților cu CAPS care au participat la Studiul 03-AR-0298 au dezvoltat anticorpi împotriva medicamentului anakinra. Acest lucru nu a fost asociat cu niciun efect important din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

Evenimente hepatice

În studiile clinice au fost observate creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice. Aceste creșteri nu au fost asociate cu semnele sau simptomele de afectare hepatocelulară, cu excepția unui pacient cu AJIS care a prezentat hepatită gravă asociată cu o infecție cu citomegalovirus.

În timpul utilizării după punerea pe piață a medicamentului, s-au primit rapoarte de caz izolate, care indicau hepatită non-infecțioasă. Evenimentele hepatice în timpul utilizării de după punerea pe piață au fost raportate în principal la pacienții tratați pentru boala Still și la pacienții cu factori predispozanți, de exemplu antecedente de creșteri ale transaminazelor înainte de începerea tratamentului cu Kineret.

Reacții la nivelul locului de injectare

RLI apar de obicei în decurs de 2 săptămâni de tratament și dispar în decurs de 4-6 săptămâni. Apariția RLI la pacienții care nu au prezentat anterior RLI a fost mai puțin frecventă după prima lună de tratament.

La pacienții cu PAR, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent și în mod consecvent în asociere cu administrarea de Kineret au fost reacțiile la nivelul locului de injectare (RLI). Majoritatea (95%) din RLI au fost de intensitate ușoară până la moderată. Acestea s-au caracterizat, de obicei, printr-una sau mai multe dintre următoarele: eritem, echimoză, inflamație și durere. În cazul administrării unei doze de 100 mg/zi, 71% dintre pacienții cu PAR au prezentat o RLI comparativ cu doar 28% dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

În cadrul unui studiu efectuat la 43 de pacienți cu CAPS urmăriți pe o perioadă de până la 5 ani, niciun pacient nu a întrerupt definitiv sau temporar tratamentul cu Kineret din cauza reacțiilor la nivelul locului de injectare.

În cadrul unui studiu efectuat la 15 pacienți cu AJIS urmăriți timp de până la 1,5 ani, reacțiile adverse asociate tratamentului cu Kineret raportate cel mai frecvent și consecvent au fost RLI. Unul din cei 15 pacienți a întrerupt tratamentul din cauza RLI. În cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat la 11 pacienți cu boala Still (AJIS și BSVA) randomizați la administrarea de Kineret (6 pacienți) sau placebo (5 pacienți), timp de 12 săptămâni, RLI au survenit în ambele grupuri de tratament, toate fiind ușoare ca grad de severitate. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza RLI. În cadrul unui studiu non-intervențional, de lungă durată, de evaluare a siguranței, efectuat la 306 pacienți copii și adolescenți cu boala Still, monitorizați timp de până la peste 9 ani (durata medie a unui ciclu de tratament cu Kineret a fost de 17,0 (abatere standard 21,1) luni, iar durata mediană a fost de 8,9 luni), RLI de intensitate moderată sau severă au avut o rată a incidenței de 1,6 la 100 pacient-ani.

La pacienții cu FMF, tipurile și frecvențele RLI sunt similare cu cele observate în cazul PAR și al AJIS. La pacienții cu FMF au apărut și întreruperi ale tratamentului din cauza RLI.

La pacienții cu COVID-19 tratați cu Kineret, reacțiile la nivelul locului de injectare au fost raportate cu frecvență scăzută.

Cresterea valorii colesterolului în sânge

În studiile clinice la pacienții cu PAR, 775 de pacienți au fost tratați cu doze zilnice de Kineret de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg sau 2 mg/kg și s-a observat o creștere între 2,4% și 5,3% a concentrațiilor totale ale colesterolului la 2 săptămâni după începerea tratamentului cu Kineret, fără a exista o relație doză-răspuns. Un model similar a fost observat după 24 de săptămâni de tratament cu Kineret. Tratamentul cu placebo (n=213) a avut drept rezultat o descreștere de aproximativ 2,2% a concentrațiilor totale ale colesterolului în săptămâna 2 și de 2,3% în săptămâna 24. Nu sunt disponibile date pentru colesterolul LDL sau HDL.

Copii și adolescenți

Kineret a fost studiat la 36 de pacienți cu CAPS, 21 pacienți cu AJIS și 71 pacienți cu alte forme de AJI, cu vârste cuprinse între 8 luni până la 18 ani, pe o perioadă de până la 5 ani. Cu excepția infecțiilor și a simptomelor corelate care au fost raportate mai frecvent la pacienții sub 2 ani, profilul de siguranță a fost similar în toate grupurile de vârstă la copii și adolescenți. În plus, 306 pacienți copii și adolescenți cu boala Still au fost monitorizați timp de până la peste 9 ani în cadrul unui studiu non-intervențional, de lungă durată, de evaluare a siguranței. Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți și nu s-a relatat nicio reacție adversă nouă relevantă din punct de vedere clinic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au observat efecte toxice limitante ale dozei în timpul studiilor clinice.

În studiile referitoare la sepsis, la 1015 pacienți s-a administrat Kineret intravenos în doze de până la 2 mg/kg/oră (~35 de ori doza recomandată pentru PAR) timp de 72 ore. Profilul evenimentelor adverse apărute în aceste studii nu prezintă nicio diferență semnificativă față de cea observată în studiile referitoare la poliartrita reumatoidă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC03

Mecanism de acțiune

Anakinra neutralizează activitatea biologică a interleukinei-1 α (IL-1 α) și a interleukinei-1 β (IL-1 β) prin inhibarea competitivă a legării acestora de receptorul de tip I al interleukinei-1 (IL-1RI). Interleukina-1 (IL-1) este o citokină importantă pro-inflamatoare care mediază multe răspunsuri celulare, inclusiv cele importante în inflamația sinovială.

Efecte farmacodinamice

IL-1 este decelată în plasma și lichidul sinovial al pacienților cu poliartrită reumatoidă și s-raportat existența unei corelații între concentrația plasmatică de IL-1 și activitatea bolii.

Anakinra inhibă răspunsurile generate *in vitro* de IL-1, inclusiv inducerea oxidului nitric și a prostaglandinei E₂ și/sau sinteza colagenazei de către celulele sinoviale, fibroblaste și condrocite.

La pacienții cu COVID-19, evoluția de la infecție la nivelul tractului respirator inferior (ITRI) până la insuficiență respiratorie severă (IRS) depinde de eliberarea precoce a IL-1 α din celulele epiteliale pulmonare infectate viral, care, la rândul său, stimulează producerea ulterioară de citokine, inclusiv IL-1 β , la nivelul macrofagelor alveolare.

Au fost identificate mutații spontane în gena CIAS1/NLRP3 la majoritatea bolnavilor cu CAPS. CIAS1/NLRP3 codează criopirina, o componentă a proteinei numită inflammasome. Componenta inflammasome activată duce la o maturare proteolitică și o secreție de IL-1 β , care are o gamă largă de efecte, inclusiv inflamația sistemică. Bolnavii cu CAPS netratați se caracterizează prin concentrații de PCR, SAA și IL-6 crescute în comparație cu concentrațiile plasmatice normale. Administrarea de Kineret are ca rezultat o reducere a numărului de reactanți de fază acută și s-a observat o reducere a gradului de expresie IL-6. Concentrațiile reduse de proteine de fază acută sunt observate în primele săptămâni de tratament.

La pacienții cu FMF, mutația codificării genei MEFV pentru pirină duce la funcționarea defectuoasă și supraproducerea de interleukină-1 β (IL-1 β) la nivelul inflamazomului FMF. FMF netratată este caracterizată prin creșterea PCR și SAA. Administrarea Kineret are ca rezultat o reducere a numărului de reactanți de fază acută (de exemplu PCR și SAA).

Boala Still, în plus față de diferite grade de artrită, se caracterizează prin aspecte inflamatorii sistemice, de exemplu febră bruscă, erupție cutanată tranzitorie, hepatosplenomegalie, serozită și creșterea reactivilor în faza acută, determinată de activitatea IL-1. La nivel sistemic, se cunoaște că IL-1 determină un răspuns de febră hipotalamică și promovează hiperalgezia. Rolul IL-1 în patogeneza bolii Still a fost demonstrat în studii *ex vivo* și de expresie genică.

Eficacitate și siguranță clinică în PAR

S-a demonstrat siguranța și eficacitatea administrării anakinrei în asociere cu metotrexat la 1790 de pacienți cu PAR, cu vârsta de peste 18 ani, cu diferite grade de severitate a bolii.

Răspunsul clinic la anakinra a apărut în general în primele 2 săptămâni după începerea tratamentului și a fost susținut în cazul continuării administrării anakinrei. Răspunsul clinic maxim a fost în general observat în primele 12 săptămâni după începerea tratamentului.

Tratamentul asociat cu anakinra și metotrexat a demonstrat o reducere semnificativă statistic și clinic a severității semnelor și simptomelor PAR la pacienți care au prezentat un răspuns inadecvat la administrarea de metotrexat în monoterapie (38% față de 22% dintre pacienți au prezentat răspuns terapeutic conform criteriului ACR₂₀). Ameliorări semnificative se observă în cazul durerii, numărul articulațiilor dureroase, funcția fizică (scor HAQ), reactanții de fază acută și la evaluarea globală efectuată de către medic și pacient.

Într-unul din studiile clinice cu anakinra, s-au efectuat radiografiile. Acestea nu au evidențiat vreun efect de deteriorare a cartilajului articular.

Eficacitate și siguranță clinică în COVID-19

Siguranța și eficacitatea Kineret au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu pneumonie cauzată de COVID-19 cu vârsta \geq 18 ani care prezentau un risc de apariție a insuficienței respiratorii acute. Pacienții din grupurile înrolate în studiul SAVE-MORE au fost spitalizați cu pneumonie asociată COVID-19 confirmată (ITRI confirmată radiologic prin radiografie toracică sau TC) și s-a considerat că prezintă risc de apariție a IRS determinat printr-o creștere a valorii suPAR (\geq 6 ng/ml). Pacienților li s-a determinat valoarea suPAR \geq 6 ng/ml prin kitul de triaj rapid suPARnostic. Acești pacienți nu prezentaseră încă evoluție până la IRS (respectiv criteriile de excludere au fost: raportul pO₂/FiO₂ sub 150 mmHg sau necesitatea ventilației mecanice, VNI sau ECMO). La majoritatea pacienților s-a administrat aport suplimentar de oxigen cu flux scăzut sau crescut la selectare (81,6%). În studiu au fost înrolați 606 pacienți, iar analiza de eficacitate a fost efectuată la populația cu intenție de tratament (IT) care a constat din 594 pacienți, dintre care 189 pacienți au fost randomizați la grupul cu placebo+tratament standard și 405 pacienți la grupul cu anakinra+tratament standard. Majoritatea pacienților (91,4%) aveau

pneumonie severă asociată COVID-19, iar 8,6% dintre pacienți aveau pneumonie moderată asociată COVID-19 la începutul tratamentului. La 85,9% dintre pacienți s-a administrat dexametazonă. Durata medie (DM) a tratamentului cu Kineret a fost 8,4 (2,1) zile. Criteriul final principal al studiului l-a constituit scala ordinală de evoluție clinică (SEC) comparativă cu 11 puncte a OMS între cele două grupuri de tratament până în ziua 28. SEC cu 11 puncte a OMS oferă o valoare a severității bolii într-un interval cuprins între 0 (neinfectat); 1-3 (formă ușoară a bolii), 4-5 (spitalizat – formă moderată a bolii), 6-9 (spitalizat – formă severă a bolii cu grade crescătoare de VNI, VM și ECMO) și 10 (decedat). Dintre pacienții randomizați în studiul SAVE-MORE, 8,6% aveau un scor SEC-OMS inițial de 4; 84,7% aveau un scor SEC-OMS inițial de 5 și 6,7% aveau un scor SEC-OMS inițial de 6.

La pacienții tratați cu Kineret timp de până la 10 zile s-a demonstrat o ameliorare semnificativă a stării clinice, conform SEC-OMS, până în ziua 28, comparativ cu placebo (RG: 0,36 [Î 95% 0,26-0,50] P<0,001). Ameliorarea stării clinice a pacienților a fost observată până în ziua 14. Beneficiul tratamentului cu Kineret a fost susținut de o creștere a numărului de pacienți complet recuperați și o reducere a numărului de pacienți care au prezentat evoluție a bolii până la insuficiență respiratorie severă sau deces, comparativ cu placebo. Nu au fost observate semnale noi legate de siguranță sau aspecte îngrijorătoare legate de siguranță în urma utilizării Kineret pentru tratamentul COVID-19.

Eficacitate și siguranță clinică în CAPS

Siguranța și eficacitatea medicamentului Kineret au fost demonstrate la bolnavii cu CAPS cu diverse grade de severitate a bolii. Într-un studiu clinic ce includea 43 de pacienți adulți, copii și adolescenți (36 de pacienți cu vârste cuprinse între 8 luni și sub 18 ani) cu CAPS în formă severă (NOMID/CINCA și MWS), s-a observat un răspuns clinic la anakinra după 10 zile de la începerea tratamentului la toți pacienții, fiind susținut pe o perioadă de până la 5 ani cu administrarea neîntreruptă de Kineret.

Tratamentul cu Kineret reduce semnificativ manifestările CAPS, inclusiv o reducere a simptomelor de febră, erupții cutanate, dureri articulare, cefalee, fatigabilitate și congestie oculară, care apar frecvent. Se poate vedea o reducere rapidă și susținută a tuturor concentrațiilor de biomarkeri de inflamație; amiloidul seric A (SAA), proteina C reactivă (PCR) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și se poate observa o normalizare a modificărilor hematologice inflamatorii. În forma gravă de CAPS, tratamentul pe termen lung îmbunătățește manifestările organelor sistemice inflamatorii ale ochiului, urechii interne și SNC. Acuitatea auditivă și vizuală nu s-au deteriorat și mai mult în timpul tratamentului cu anakinra.

Analiza evenimentelor adverse rezultate în urma tratamentului clasificată de prezența mutației CIAS1 a demonstrat că nu s-au înregistrat diferențe majore între grupurile CIAS1 și non-CIAS1 în ratele de raportare ale evenimentelor adverse generale, 7,4, respectiv 9,2. Rate similare au fost obținute pentru grupurile de la nivelul ASC, cu excepția tulburărilor de vedere cu 55 evenimente adverse (rata 0,5), dintre care 35 de hiperemii oculare (care pot fi un simptom și al CAPS) în grupul CIAS1 și 4 evenimente adverse în grupul non-CIAS1 (rata 0,1).

Eficacitate și siguranță clinică în FMF

Siguranța și eficacitatea Kineret în tratamentul pacienților cu FMF rezistentă la colchicină a fost demonstrată în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, publicat, cu o perioadă de tratament de 4 luni. Rezultatele de eficacitate primară au fost reprezentate de numărul de episoade pe lună și numărul de pacienți cu o medie < 1 episod pe lună. Au fost înrolați 25 pacienți cu FMF rezistentă la colchicină; 12 pacienți randomizați pentru a li se administra Kineret și 13 pacienți randomizați pentru a li se administra placebo. Numărul mediu de episoade per pacient, pe lună, a fost semnificativ mai redus în rândul celor cărora li se administra Kineret (1,7) în comparație cu placebo (3,5). Numărul de pacienți cu < 1 episod pe lună a fost semnificativ mai crescut în grupul cu Kineret; 6 pacienți în comparație cu niciunul în grupul cu placebo.

Datele suplimentare publicate în cazul pacienților cu FMF cu intoleranță la colchicină sau FMF rezistentă la colchicină au demonstrat că efectul clinic al Kineret este evident atât la nivelul simptomelor clinice ale episoadelor, cât și cu privire la valorile reduse ale markerilor inflamatori, cum sunt PCR și SAA. În studiile publicate, profilul de siguranță al anakinra la pacienții cu FMF a fost în general similar cu cel de la alte indicații.

Eficacitate și siguranță clinică în boala Still

Eficacitatea și siguranța Kineret în tratamentul bolii Still (AJIS și BSVA) au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 11 pacienți (cu vârste cuprinse între 1 și 51 ani) tratați timp de 12 săptămâni, dintre care la 6 pacienți s-a administrat Kineret. Kineret a fost eficace în tratamentul bolii Still, după cum s-a demonstrat prin superioritatea față de placebo în ceea ce privește răspunsul ACR30 al criteriului final principal de evaluare, cu absența febrei în Săptămâna 2 (valoarea $p = 0,0022$). Eficacitatea demonstrată a Kineret în ceea ce privește răspunsurile ACR30, ACR50, ACR70 și ACR90 în Săptămâna 2 a fost susținută pe tot parcursul perioadei de tratament de 12 săptămâni. În cadrul studiului nu au existat constatări relevante neașteptate privind siguranța, iar rezultatele au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al Kineret.

Siguranța și eficacitatea au fost demonstrate în cadrul unui studiu randomizat, controlat, publicat, efectuat la 24 pacienți cu AJIS tratați cu Kineret timp de până la 1 an. După o fază în regim orb cu durata de 1 lună, 8 pacienți din 12 din grupul tratat cu Kineret au fost identificați ca respondenți cu ACRpedi30 modificat, comparativ cu 1 pacient din 12 din grupul cu placebo. În același moment temporal, 7 pacienți din 12 din grupul tratat cu Kineret au fost clasificați ca respondenți cu ACRpedi50 și 5 pacienți din 12 ca ACRpedi70, comparativ cu niciun pacient din grupul cu placebo. 16 pacienți au finalizat faza ulterioară în regim deschis și din 7 respondenți în luna 12, 6 au oprit tratamentul cu glucocorticoizi și 5 au avut boală inactivă.

În cadrul unui studiu de cohortă prospectiv, necontrolat, observațional, publicat, efectuat la 20 pacienți cu AJIS cu debut recent. Kineret a fost utilizat ca tratament inițial după lipsa răspunsului la AINS, însă înainte de utilizarea DMARD, glucocorticoizilor sistemici sau a altor medicamente biologice. Tratamentul cu Kineret a determinat normalizarea temperaturii corporale la 18 pacienți din 20. La controlul de monitorizare de 1 an, 18 pacienți din 20 au prezentat cel puțin un răspuns ACRpedi70 adaptat, iar 17 pacienți din 20 au atins un răspuns ACRpedi90 adaptat, precum și boală inactivă.

Un studiu non-intervențional de evaluare a siguranței, efectuat la 306 pacienți copii și adolescenți cu boala Still, a confirmat profilul de siguranță pe termen lung al Kineret, fără constatări noi privind siguranța. Aproximativ jumătate (46,1%) dintre pacienți au fost tratați continuu cu Kineret timp de cel puțin 1 an, iar 28,1% timp de cel puțin 2 ani. Modelul și frecvența evenimentelor adverse, inclusiv ale evenimentelor adverse grave, au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al Kineret. În general, incidența evenimentelor adverse a fost cea mai mare în primele 6 luni de tratament și considerabil mai scăzută în perioadele ulterioare. Nu au existat decese în timpul tratamentului cu Kineret. Câțiva pacienți au încetat tratamentul din cauza evenimentelor adverse. Principalul motiv de încetare a administrării Kineret l-a constituit lipsa eficacității; cu toate acestea, al doilea cel mai frecvent motiv de încetare a administrării l-a constituit remisia bolii. Tratamentul pe termen lung cu Kineret la pacienții cu AJIS a fost bine tolerat, fără nicio creștere globală a ratei incidenței evenimentelor adverse, inclusiv a sindromului de activare macrofagică (SAM), în timp.

Siguranța și eficacitatea Kineret comparativ cu DMARD au fost raportate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, în regim deschis, publicat, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 22 pacienți cu BSVA refractară, dependentă de glucocorticoid. În Săptămâna 24, 6 pacienți din 12 cărora li se administra Kineret au prezentat remisie, comparativ cu 2 pacienți din 10 cărora li se administrau DMARD. Pe parcursul unei faze de extensie în regim deschis, conversia sau suplimentarea tratamentului cu comparator a fost posibilă dacă ameliorarea nu a survenit în interval de 24 săptămâni. 17 pacienți au finalizat faza de extensie în regim deschis (Săptămâna 52), iar dintre aceștia 7 din 14 pacienți tratați cu Kineret și 2 din 3 pacienți tratați cu DMARD au prezentat remisie la momentul temporal respectiv.

Datele suplimentare publicate în cazul bolii Still arată că Kineret induce o remisie rapidă a caracteristicilor sistemice, de exemplu febră, erupție cutanată tranzitorie și creșterea reactivilor în faza acută. În multe cazuri, dozele de glucocorticoid pot fi reduse după inițierea tratamentului cu Kineret.

Copii și adolescenți

Per total, profilul de eficacitate și siguranță al Kineret este comparabil la pacienții adulți, copiii și adolescenți cu CAPS sau boala Still.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kineret la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în CAPS și PAR (AJI) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța la pacienții copii și adolescenți cu PAR (AJI)

Kineret a fost studiat într-un studiu multicentric, orb, randomizat, la 86 pacienți cu AJI poliarticulară (vârsta cuprinde între 2 și 17 ani) cărora li s-a administrat o doză zilnică subcutanată de 1 mg/kg, până la o doză maximă de 100 mg. Cei 50 de pacienți care au realizat un răspuns clinic după o efectuare a studiului deschis de 12 săptămâni au fost selectați aleatoriu pentru Kineret (25 de pacienți) sau pentru placebo (25 de pacienți), care s-a administrat zilnic timp de încă 16 săptămâni. O subcategorie a acestor pacienți a continuat tratamentul deschis cu Kineret pe o perioadă de până la 1 an într-un studiu extins asociat. În aceste studii s-a observat un profil de reacții adverse similar cu cel observat la pacienții adulți cu PAR. Aceste date ale studiului nu sunt suficiente pentru a demonstra eficacitatea și, în consecință, nu se recomandă administrarea de Kineret la copii și adolescenți cu AJI.

Imunogenitate

Vezi pct. 4.8.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Biodisponibilitatea absolută a anakinrei după o administrare injectabilă subcutanată *in bolus* a 70 mg la voluntarii sănătoși (n = 11) este de 95%. Procesul de absorbție este un factor limitant al dispariției anakinrei din plasmă după injectarea subcutanată. La pacienții cu poliartrită reumatoidă, concentrațiile plasmatice maxime ale anakinrei au fost observate la 3 – 7 ore după administrarea subcutanată a dozelor relevante clinic (1 - 2 mg/kg; n = 18). Concentrația plasmatică s-a redus fără nicio etapă de distribuție vizibilă, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 4 și 6 ore. La pacienții cu PAR, nu s-a observat vreo acumulare neobișnuită a anakinrei după administrarea subcutanată a dozelor zilnice, timp de până la 24 de săptămâni. Estimările medii (DS) ale clearance-ului (CL/F) și volumul distribuției (Vd/F) după analiza datelor pe populaționale din două studii PK la 35 de pacienți cu PAR au fost de 105(27) ml/min, respectiv de 18,5(11) l. Datele referitoare la oameni și animale au demonstrat că rinichiul este principalul organ responsabil pentru eliminarea anakinrei. Clearance-ul anakinrei la pacienții cu PAR a crescut odată cu creșterea clearance-ului creatininei.

S-a studiat influența covariabilelor demografice asupra farmacocineticii anakinrei utilizându-se o analiză farmacocinetică populațională efectuată la 341 de pacienți cărora li s-au administrat injectabil subcutanat zilnic doze de anakinra de 30, 75 și 150 mg timp de 24 de săptămâni. Clearance-ul estimat al anakinrei a crescut o dată cu creșterea clearance-ului creatininei și cu masa corporală. Analiza farmacocinetică populațională a demonstrat că valoarea medie a clearance-ului plasmatic după administrarea subcutanată *in bolus* a fost cu aproximativ 14% mai mare la bărbați față de femei și cu aproximativ 10% mai mare la subiecții < 65 de ani decât la cei ≥ 65 de ani. Totuși, după ajustarea în funcție de clearance-ul creatininei și de greutatea corporală, sexul și vârsta nu au reprezentat factori semnificativi pentru clearance-ul plasmatic mediu. Nu este necesară nicio ajustare a dozei în funcție de vârstă sau sex.

În general, farmacocinetica la pacienții cu CAPS este similară cu cea la pacienții cu PAR. La pacienții cu CAPS, s-a observat o liniaritate aproximativă a dozei cu o ușoară tendință către un nivel mai ridicat decât creșterea proporțională. Datele farmacocinetice la copiii sub 4 ani lipsesc, dar experiența clinică este disponibilă de la vârsta de 8 luni. Nu s-a identificat nicio problemă privind siguranța atunci când s-a început cu o doză zilnică recomandată de 1-2 mg/kg. Datele farmacocinetice lipsesc la bolnavii vârstnici cu CAPS. A fost demonstrată distribuția în lichidul cefalorahidian.

Concentrația medie de anakinra la starea de echilibru, cu doze normalizate, la pacienții cu AJIS (cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani), în decurs de 28 săptămâni, a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu PAR.

Insuficiență hepatică

S-a efectuat un studiu care include 12 pacienți cu disfuncție hepatică (clasa B Child-Pugh) cărora li s-a administrat intravenos o singură doză de 1 mg/kg. Parametrii farmacocinetici nu au diferit foarte mult de voluntarii sănătoși, în afară de o reducere a clearance-ului de aproximativ 30% în comparație cu datele provenite de la un studiu cu voluntari sănătoși. S-a observat o reducere corespunzătoare în clearance-ul creatininei la populația cu boli hepatice. Astfel, reducerea clearance-ului este probabil explicată de o reducere a funcției renale la această populație. Aceste date susțin ideea că nu este necesară o ajustare a dozei pentru pacienții cu disfuncții hepatice din clasa B Child-Pugh. Vezi pct. 4.2.

Insuficiență renală

Clearance-ul mediu plasmatic de Kineret la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) și moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) s-a redus cu 16%, respectiv 50%. La insuficiența renală severă și la bolile renale în fază terminală (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance-ul mediu plasmatic a scăzut cu 70%, respectiv 75%. Mai puțin de 2,5% din doza de Kineret administrată a fost eliminată prin hemodializă sau dializă peritoneală ambulatorie continuă. Aceste date susțin ideea că nu este necesară o ajustare a dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (CL_{cr} 50 – 80 ml/minut). Vezi pct. 4.2.

5.3 Date preclinice de siguranță

Anakinra nu a determinat efecte decelabile asupra fertilității, dezvoltării timpurii, dezvoltării embrio-fetale sau a celei peri sau postnatale la șobolani, în cazul utilizării dozelor de până la 100 ori mai mari față de doza recomandată la om (2 mg/kg și zi). Nu s-au observat efecte embrio-fetale la iepuri în cazul utilizării dozelor de 100 ori mai mari față de doza recomandată la om.

Într-o baterie standard de teste proiectate pentru a identifica riscurile de afectare a ADN, anakinra nu a determinat mutații genice bacteriene sau la mamifere. Anakinra nu a determinat creșterea incidenței anomaliilor cromozomiale sau a micronucleilor la nivelul măduvei osoase la șoareci. Nu s-au efectuat studii pe termen lung pentru a evalua potențialul carcinogen al anakinrei. Datele obținute la șoarecii cu exprimare în exces a IL-1ra și de la șoarecii mutanți IL-1ra nu au evidențiat un risc crescut de apariție a tumorilor.

Un studiu specific de interacțiune toxicologică și toxocinetică efectuat la șobolani nu a evidențiat influențarea profilului toxicologic sau farmacocinetic al metotrexatului de către Kineret.

Șobolani tineri tratați cu doze de până la 100 ori mai mari decât doza la om începând cu ziua 7 după fătare până în adolescență nu au prezentat semne de reacții adverse la tratament.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric, anhidru
Clorură de sodiu
Edetat disodic dihidrat
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru utilizare în ambulator, Kineret poate fi păstrat la temperatura camerei până la 25°C timp de maxim 72 ore. După ce a fost scos din frigider, Kineret trebuie utilizat în decurs de 72 ore sau aruncat. Odată păstrat la temperatura camerei, Kineret nu trebuie pus înapoi la frigider.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută gradată (din sticlă tip I) cu un dop al pistonului (cauciuc brombutilic) și ac de calibrul 29. Seringa preumplută are o protecție exterioară pentru ac, din plastic rigid, atașată pe un capac interior al acului.

Dimensiunile ambalajelor sunt de 1, 7 sau 28 (ambalaj multiplu care conține 4 ambalaje a câte 7 seringi preumplute) de seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Kineret este o soluție sterilă. Este recomandată unei singure administrări.

A nu se agita. Lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare.

Înainte de administrare, inspectați vizual soluția în legătură cu existența particulelor de substanță și a decolorării. Trebuie injectate numai soluțiile limpezi, incolore până la alb care pot conține particule amorfe înrudite cu medicamentul, translucide până la alb.

Prezența acestor particule nu afectează calitatea medicamentului.

Seringa preumplută este de unică folosință. Aruncați toate medicamentele neutilizate. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/203/005 – ambalaj cu 1
EU/1/02/203/006 – ambalaj cu 7
EU/1/02/203/007 – ambalaj cu 28

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 martie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Suedia

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea (RPAS) pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea în fiecare stat membru a noii indicații pentru Kineret, boala Still, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să aprobe conținutul și formatul programului educativ, inclusiv ale mijloacelor de comunicare, ale modalităților de distribuire și ale oricăror alte aspecte ale programului, de comun acord cu autoritatea națională competentă.

Principalele obiective ale programului le constituie furnizarea de informații privind modul de administrare și conștientizarea riscului potențial de apariție a infecțiilor grave.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care Kineret este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/personalul de îngrijire care se așteaptă să prescrie Kineret, respectiv să utilizeze Kineret au acces la/au la dispoziție următorul pachet educativ:

- Materiale educative pentru medic
- Pachet de informare a pacientului și a personalului de îngrijire

Materialele educative pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Importanța acordării de explicații pacienților și personalului de îngrijire referitoare la modul de utilizare a seringii și a tehnicii corecte de injectare.
- Faptul că nu este recomandată inițierea tratamentului cu Kineret la pacienții cu o infecție în curs
- Importanța furnizării materialelor educative către pacienți și/sau personalul de îngrijire

Pachetul de informare a pacientului și a personalului de îngrijire trebuie să conțină:

- Prospectul
- Ghidul pacientului și al personalului de îngrijire
- Cardul de reamintire pentru pacient

Ghidul pacientului și al personalului de îngrijire trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Instrucțiuni de utilizare a seringii
- Instrucțiuni referitoare la procedurile corecte de injectare și de eliminare a seringilor folosite
- Modul de gestionare a reacțiilor la locul de injectare

Cardul de reamintire pentru pacient trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Identificarea pacientului
- Datele de contact ale medicului acestuia
- Doza de Kineret prescrisă
- O descriere a semnelor infecțiilor grave

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU SERINGI PREUMPLUTE (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Anakinra

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută gradată de 0,67 ml conține anakinra 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric anhidru, clorură de sodiu, edetat disodic dihidrat, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
1 seringă preumplută GRADATĂ
7 seringi preumplute GRADATE
Ambalaj multiplu: 28 (4x7) de seringi preumplute GRADATE

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Unică folosință.
Pentru administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/203/005 – ambalaj cu 1
EU/1/02/203/006 – ambalaj cu 7
EU/1/02/203/007 – ambalaj cu 28

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU 7 SERINGI PREUMPLUTE CA AMBALAJ INTERMEDIAR (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Anakinra

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută gradată de 0,67 ml conține anakinra 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric anhidru, clorură de sodiu, edetat disodic dihidrat, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
7 seringi preumplute GRADATE
Această cutie conținând 7 seringi preumplute este parte a unui ambalaj multiplu de 28.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Unică folosință.
Pentru administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/203/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGI PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kineret 100 mg/0,67 ml injecție
Anakinra

s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,67 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută Anakinra

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kineret și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kineret
3. Cum să utilizați Kineret
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kineret
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kineret și pentru ce se utilizează

Kineret conține substanța activă anakinra. Aceasta este un tip de citokină (un agent imunosupresor) care se utilizează pentru tratarea:

- Poliartrite reumatoide (PAR)
- Boli COVID-19 la pacienți care au pneumonie, necesită aport suplimentar de oxigen și prezintă risc de insuficiență pulmonară
- Sindroamelor febrile periodice
 - Sindroamelor periodice asociate cu criopirina (CAPS):
 - o Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)
 - o Sindromul Muckle-Wells (MWS)
 - o Sindromul autoinflamator familial la rece (FCAS)
 - Febrei mediteraneene familiale (FMF)
- Boli Still, inclusiv a artritei juvenile idiopatice sistemice (AJIS) și a bolii Still cu debut la vârsta adultă (BSVA)

Citokinele sunt proteine produse de corpul dumneavoastră care coordonează comunicarea dintre celule și ajută controlarea activității celulare. În PAR, CAPS, FMF, boala Still și în pneumonia asociată bolii COVID-19, corpul dumneavoastră produce o cantitate prea mare dintr-o citokină numită interleukină-1. Aceasta are efecte dăunătoare, ducând la inflamații, provocând simptomele bolii. În mod normal, corpul dumneavoastră produce o proteină care blochează efectele dăunătoare ale interleukinei-1. Substanța activă din Kineret este anakinra, care acționează în același mod ca și proteina naturală blocantă a interleukinei-1. Anakinra este produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând microorganismul *E. coli*.

În PAR, Kineret este utilizat pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii la pacienți adulți (cu vârsta minimă de 18 ani) în asociere cu un alt medicament care se numește metotrexat. Kineret este indicat pentru pacienții al căror răspuns la metotrexat administrat singur nu este suficient pentru a controla poliartrita reumatoidă.

În COVID-19, Kineret este utilizat pentru tratarea hiperinflamației (inflamație mai puternică decât în mod obișnuit) asociate cu boala la adulți (cu vârsta minimă de 18 ani) care au pneumonie, necesită aport suplimentar de oxigen care îi ajută să respire (oxigen cu flux scăzut sau crescut) și prezintă risc de insuficiență pulmonară.

Pentru CAPS, Kineret este administrat pentru a trata semnele și simptomele inflamației asociate cu boala, cum sunt erupția trecătoare pe piele, durerile articulațiilor, febra, cefaleea și oboseala la adulți și copii (cu vârsta de minimum 8 luni).

Pentru FMF, Kineret se utilizează pentru tratarea semnelor și simptomelor inflamației asociate cu boala, de exemplu febră recurentă, oboseală, durere abdominală, dureri musculare sau articulare și erupție trecătoare pe piele. Kineret poate fi utilizat împreună cu colchicina, dacă este cazul.

Pentru boala Still, Kineret se utilizează pentru tratarea semnelor și simptomelor inflamației asociate cu boala, de exemplu erupție trecătoare pe piele, dureri articulare și febră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kineret

Nu utilizați Kineret

- dacă sunteți alergic la anakinra sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- dacă sunteți alergic la alte medicamente care sunt produse prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând microorganismul *E. coli*;
- dacă aveți neutropenie (număr redus de leucocite) determinată după o analiză de sânge.

Contactați imediat medicul

- dacă apare o erupție pe tot corpul, greutate în respirație, respirație șuierătoare, bătăi rapide ale inimii sau transpirații după injecția cu Kineret. Acestea pot fi semne ale unei alergii la Kineret;
- dacă vă apare vreodată o erupție extinsă pe piele, atipică sau o descumare a pielii, după ce ați luat Kineret.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Kineret, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți istoric de infecții repetate sau dacă aveți astm bronșic. Kineret poate înrăutăți aceste afecțiuni;
- dacă aveți cancer. Medicul va decide dacă este cazul să utilizați Kineret;
- dacă aveți antecedente de valori crescute ale enzimelor ficatului;
- dacă necesitați vaccinări. Nu trebuie să vi se administreze vaccinuri cu virusuri vii în timpul tratamentului cu Kineret.

Boala Still

- În cazuri rare, pacienții cu boala Still, în principal copiii, pot manifesta o boală de plămâni, inclusiv în timpul tratamentului cu Kineret. Riscul poate fi crescut la pacienții cu sindrom Down (trisomie 21). Simptomele bolii de plămâni pot fi de exemplu greutate în respirație în timpul unui efort fizic ușor, tuse matinală și dificultăți de respirație. Dacă vă apar semne ale unei boli de plămâni, trebuie să îl contactați pe medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.
- Această reacție gravă la nivelul pielii, sindromul DRESS (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice), a fost rareori raportată în asociere cu tratamentul cu Kineret, apărând în special la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS). Solicitați imediat asistență medicală dacă observați o erupție extinsă pe piele, atipică, care poate fi însoțită de temperatură mare a corpului și de ganglioni limfatici măriți.

Copii și adolescenți

- PAR: Utilizarea Kineret în cazul copiilor și adolescenților cu poliartrită reumatoidă nu a fost investigată complet și, de aceea, nu poate fi recomandată.
- COVID-19: Utilizarea Kineret în cazul copiilor și adolescenților cu COVID-19 nu a fost investigată și, de aceea, nu poate fi recomandată.
- CAPS, FMF, boala Still: Kineret nu este recomandat la copii cu vârsta sub 8 luni deoarece nu există date despre acest grup de vârstă.

Kineret împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Medicamentele cu denumirea de inhibitoare ale factorului de necroză tumorală (TNF- α), cum este etanercept, nu trebuie utilizate împreună cu Kineret deoarece acest lucru poate crește riscul de infecții.

Atunci când începeți să luați Kineret, inflamația cronică din corpul dumneavoastră se va reduce. Aceasta poate însemna că dozele din alte medicamente, de exemplu warfarină sau fenitoină, trebuie să fie ajustate.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Kineret nu a fost testat la gravide. Nu se recomandă utilizarea Kineret în timpul sarcinii, și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contraceptive. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre posibilele riscuri ale administrării Kineret în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă anakinra se excretă în laptele uman. Nu trebuie să alăptați dacă utilizați Kineret.

Kineret conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Kineret

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Kineret trebuie injectat zilnic sub piele (subcutanat). Trebuie să încercați să vă administrați injecția la aceeași oră în fiecare zi.

Doza recomandată este de la 20 la 90 mg sau 100 mg. Medicul dumneavoastră vă va recomanda doza de care aveți nevoie sau dacă aveți nevoie de o doză mai mare de 100 mg.

COVID-19: doza recomandată este de 100 mg, administrată prin injecție sub piele (subcutanată) zilnic, timp de 10 zile.

Autoinjectarea cu Kineret

Medicul curant poate decide că este mai convenabil pentru dumneavoastră să vă injectați singur Kineret. Medicul sau asistenta vă vor arăta cum să vă injectați singur. Nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost în prealabil instruit.

Pentru instrucțiuni despre modul de autoinjectare sau de injectare la copii cu Kineret, citiți secțiunea „Instrucțiuni de pregătire și de injectare cu Kineret” de la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Kineret decât trebuie

Ar trebui să nu aveți probleme grave dacă în mod accidental utilizați mai mult Kineret decât este necesar. Cu toate acestea, trebuie să contactați medicul, asistenta medicală sau farmacistul dacă acest lucru se întâmplă. Dacă vă simțiți rău în orice fel, contactați imediat medicul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să utilizați Kineret

Dacă ați uitat să vă administrați o doză de Kineret, trebuie să contactați medicul pentru a discuta când să vă administrați următoarea doză.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Posibilele reacții adverse sunt asemănătoare indiferent dacă sunteți tratat cu Kineret pentru PAR, CAPS, FMF, boala Still sau COVID-19.

Dacă apare oricare din cele de mai jos, spuneți medicului dumneavoastră:

- **Infecții grave**, cum este pneumonia (o infecție respiratorie) sau infecții ale pielii pot să apară în timpul tratamentului cu Kineret. Simptomele pot să fie febră mare persistentă, frisoane, tuse, durere de cap și roșeață și sensibilitate a pielii. De asemenea, febra mai scăzută persistentă, scăderea în greutate și tusea persistentă pot fi semne ale unei infecții.
- **Reacțiile alergice grave** sunt mai puțin frecvente. Totuși, oricare dintre următoarele simptome poate indica o reacție alergică la Kineret, deci trebuie să contactați imediat medicul. Opriți injectarea de Kineret.
 - Umflarea feței, a limbii sau a gâtului
 - Dificultăți la înghițire sau respirație
 - Accelerarea bruscă a bătăilor inimii sau transpirații
 - Erupție trecătoare pe piele sau senzație de mâncărime a pielii

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- roșeața, umflarea, vânătăile sau durerea la locul injectării. Aceste simptome sunt de obicei ușoare până la moderate și sunt mai frecvente la începerea tratamentului.
- dureri de cap.
- creștere a valorilor totale ale colesterolului în sânge.

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- neutropenie (reducerea numărului globulelor albe) determinată după un test de sânge. Aceasta poate crește riscul de a face o infecție. Simptomele unei infecții pot include febră sau dureri de gât.
- infecții grave cum este pneumonia (o infecție respiratorie) sau infecții ale pielii.
- trombocitopenie (valori scăzute ale trombocitelor în sânge).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- reacțiile alergice grave, inclusiv umflarea feței, a limbii sau a gâtului, dificultăți la înghițire sau respirație, accelerare bruscă a bătăilor inimii sau transpirații și erupție trecătoare pe piele sau senzație de mâncărime a pielii.
- valori ridicate ale enzimelor ficatului determinate după o analiză de sânge.

Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- semne de tulburări ale ficatului, cum sunt îngălbenirea pielii și a ochilor, greață, lipsă a poftei de mâncare, urină închisă la culoare și scaune de culoare deschisă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kineret

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați Kineret dacă credeți că a fost congelat. Odată scoasă din frigider și după ce a atins temperatura camerei (până la 25°C), seringă fie trebuie utilizată în decurs de 72 ore, fie trebuie aruncată. Nu puneți medicamentul înapoi în frigider dacă a fost păstrat la temperatura camerei.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kineret

- Substanța activă este anakinra. Fiecare seringă preumplută gradată conține anakinra 100 mg.
- Celelalte componente sunt: acid citric anhidru, clorură de sodiu, edetat disodic dihidrat, polisorbit 80 și hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Kineret și conținutul ambalajului

Kineret este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la alb și este livrat gata de utilizare într-o seringă preumplută. Poate conține particule de natură proteică translucide până la alb. Prezența acestor particule nu afectează calitatea produsului.

Mărimi de ambalaj: 1, 7 sau 28 (ambalaj multiplu care conține 4 pachete a câte 7 seringi preumplute) de seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suedia

Acest prospect a fost revizuit în

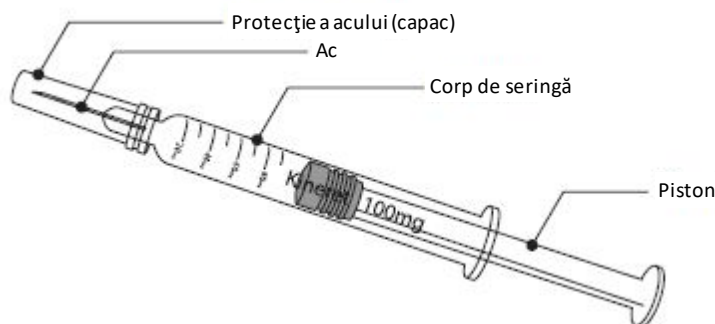
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCȚIUNI DE PREGĂTIRE ȘI DE INJECTARE CU KINERET

Această secțiune conține informații despre modul în care trebuie să vă administrați dumneavoastră sau copilului dumneavoastră o injecție cu Kineret. Este important să nu încercați să vă administrați injecția dumneavoastră sau copilului dumneavoastră dacă nu ați fost instruit de un medic, de o asistență medicală sau de un farmacist. Dacă aveți întrebări despre modul de injectare, întrebați medicul, asistenta medicală sau farmacistul.

Cum utilizați seringă preumplută, dumneavoastră sau persoana care vă administrează injecția?

Trebuie să vă administrați o injecție dumneavoastră sau copilului dumneavoastră la aceeași oră în fiecare zi. Kineret se injectează sub piele. Aceasta se numește injecție subcutanată.



Echipament:

Pentru a vă injecta subcutanat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră, aveți nevoie de:

- o seringă preumplută cu Kineret;
- tampoane cu alcool medicinal sau similar; și
- tifon sau pansament steril

Ce trebuie să faceți înainte de a vă administra subcutanat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră injecția cu Kineret?

1. Scoateți seringă preumplută cu Kineret din frigider.
2. Nu agitați seringă.
3. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu utilizați seringă dacă data a trecut de ultima zi a lunii notate.
4. Verificați aspectul Kineret. Trebuie să fie o soluție limpede, incoloră până la alb. Este posibil să existe în soluție particule de natură proteică translucide până la alb. Prezența acestor particule nu afectează calitatea medicamentului. Soluția nu trebuie utilizată dacă este decolorată sau tulbure sau dacă sunt prezente particule, altele decât cele translucide până la alb.
5. Pentru o injectare mai confortabilă, lăsați-o la temperatura camerei aproximativ 30 de minute sau țineți seringă preumplută în mână ușor câteva minute. **Nu încălziți Kineret în vreun alt fel (de exemplu nu încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă caldă).**
6. **Nu scoateți capacul seringii până nu sunteți gata de injectare.**
7. **Spălați-vă bine pe mâini.**

8. Găsiți o suprafață confortabilă, bine luminată, curată și puneți tot echipamentul de care aveți nevoie la îndemână.
9. Asigurați-vă că știți ce doză de Kineret v-a prescris medicul; între 20 – 90 mg, 100 mg sau mai mare.
 - Dacă medicul v-a prescris o doză de 100 mg, trebuie să citiți secțiunea următoare „Cum preparați o doză de 100 mg”.
 - Dacă medicul v-a prescris o doză mai mică, trebuie să citiți secțiunea „Cum preparați o doză între 20 și 90 mg”.

Cum preparați o doză de 100 mg

Înainte de a injecta Kineret, trebuie să faceți următoarele:

1. Apucați corpul seringii și scoateți ușor capacul acului fără a răsuci. Trageți drept ca în **Figura A**. Nu atingeți acul și nu împingeți pistonul. Aruncați imediat capacul acului.
2. S-ar putea să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Nu trebuie să scoateți bula înainte de injectare. Injectarea soluției cu tot cu bulă este fără urmări.
3. Acum puteți utiliza seringă preumplută după cum se descrie în secțiunea „Unde trebuie să vă injectați?” și în secțiunea „Cum trebuie să vă injectați?”.

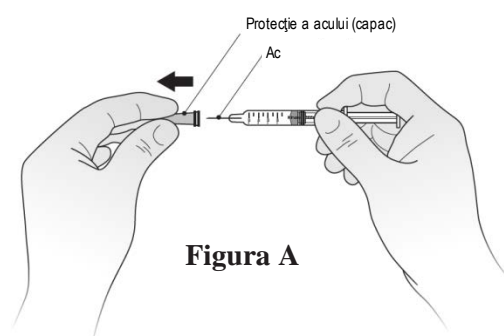


Figura A

Cum preparați o doză între 20 și 90 mg

Înainte de a injecta Kineret, trebuie să procedați astfel:

1. Țineți corpul seringii și scoateți ușor capacul de pe ac fără să îl răsuciți. Trageți drept așa cum se arată în **Figura A**. Nu atingeți acul și nu împingeți pistonul. Aruncați imediat capacul acului.
2. Trebuie să poziționați seringă într-o mână cu acul îndreptat direct în sus așa cum se arată în **Figura B**. Puneți degetul mare pe piston și împingeți ușor până când vedeți o mică picătură de lichid în vârful acului.
3. Întoarceți seringă, astfel încât acul să fie îndreptat acum în jos. Puneți tifon sau pansament steril pe o suprafață plană și țineți seringă deasupra acesteia cu acul îndreptat către tifon sau pansament, așa cum se arată în **Figura C**. Asigurați-vă că acul nu atinge tifonul sau pansamentul.
4. Puneți degetul mare pe piston și împingeți ușor până când partea din față a acestuia ajunge la marcajul scalar al dozei de Kineret. (Medicul dumneavoastră v-a spus în prealabil ce doză trebuie să utilizați.) Lichidul scos va fi absorbit de tifon sau de pansament așa cum se arată în **Figura C**.
5. Dacă nu puteți potrivi doza corectă, aruncați seringă și utilizați una nouă.
6. Acum puteți utiliza seringă preumplută așa cum se descrie în secțiunea „Unde trebuie să vă injectați?” și în secțiunea „Cum trebuie să vă injectați?”.

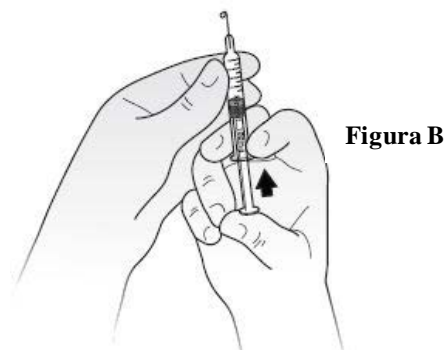


Figura B

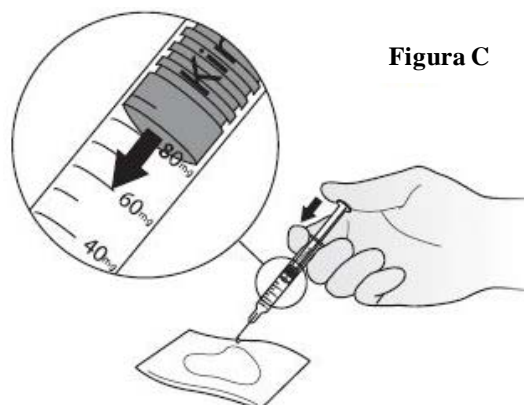


Figura C

Unde trebuie să vă injectați?

Cele mai bune locuri de injectare pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră sunt (Vezi **Figura D**):

- abdomenul (cu excepția ariei din jurul buricului)
- partea de sus a coapselor
- zonele exterioare de sus ale feselor; și
- zona exterioară a părții de sus a brațelor.

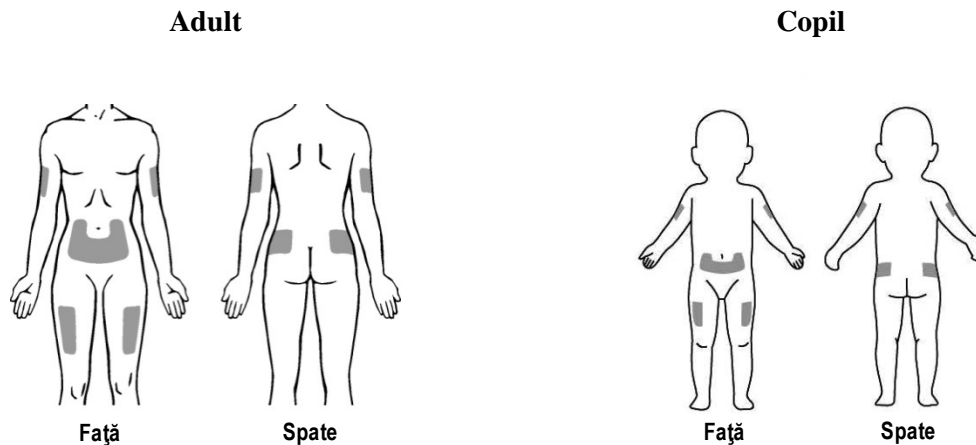


Figura D

Schimbați locul injecției de fiecare dată, pentru a evita apariția durerilor. Dacă vă injectează altcineva, ei pot folosi și partea posterioară a brațelor.

Cum trebuie să vă injectați?

1. Dezinfectați pielea cu tamponul cu alcool și prindeți pielea între degetul mare și arătător, fără a o strânge.
2. Introduceți acul în piele în întregime, conform celor arătate de medic sau asistentă.
3. Injectați lichidul încet și uniform, menținând pielea prinsă între degete ca în **Figura E**.

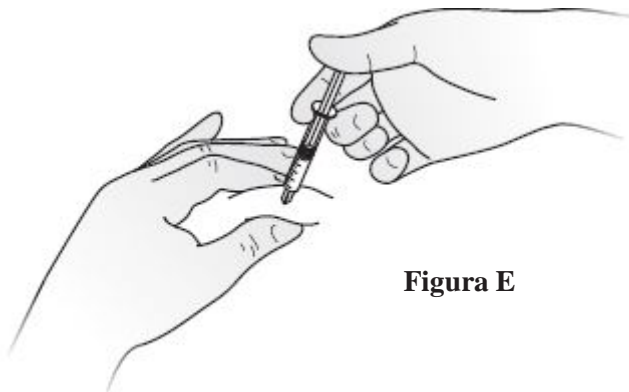


Figura E

4. După injectarea soluției, scoateți acul și eliberați pielea.
5. Orice medicament neutilizat trebuie eliminat. Utilizați fiecare seringă numai pentru o injecție. Nu reutilizați o seringă, deoarece acest lucru poate cauza infecții.

Țineți minte

Dacă aveți orice probleme, nu ezitați să întrebați medicul sau farmacistul pentru a vă ajuta și sfătui.

Aruncarea seringilor utilizate și a materialelor medicale

- Nu puneți capacul la loc pe acele utilizate.
- Păstrați seringile utilizate la distanță de vederea și accesibilitatea copiilor.
- Niciodată nu aruncați seringile preumplute utilizate la coșul de gunoi normal al gospodăriei.
- Dacă ați avut o doză mai mică de 100 mg, vi s-a spus că trebuie să scoateți lichidul din seringă pe un tifon sau pe un pansament. După injectare, aruncați tifonul sau pansamentul ud împreună cu seringă și curățați suprafața cu un tifon curat.
- Seringa preumplută utilizată și toate tifoanele și pansamentele cu soluție de Kineret trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale în vigoare. Întrebați farmacistul despre modul în care se aruncă medicamentele care nu se mai utilizează. Aceste măsuri vor ajuta la protecția mediului.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru anakinra, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Ținând cont de datele disponibile privind riscul de SAM la pacienții cu boala Still, provenite din studii clinice, literatura de specialitate și studii non-intervenționale, PRAC consideră că dovezile disponibile nu susțin o relație de cauzalitate între riscul de SAM și anakinra. PRAC consideră că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin anakinra trebuie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru anakinra, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin anakinra este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.