

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kineret 100 mg/0,67 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kalibrovaná naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg anakinry* na 0,67 ml (150 mg/ml).

* Receptorový antagonist a ľudského interleukínu-1 (r-metHuIL-1ra) produkovaný v bunkách *Escherichia coli* technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až biely injekčný roztok, ktorý môže obsahovať priesvitné až biele amorfné liekové častice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)

Kineret je indikovaný dospelým na liečbu prejavov a príznakov RA v kombinácii s metotrexátom v prípade neprimeranej odpovede na monoterapiu metotrexátom.

COVID-19

Kineret je indikovaný na liečbu koronavírusového ochorenia 2019 (COVID-19) u dospelých pacientov s pneumóniou vyžadujúcich suplementáciu kyslíkom (kyslík s nízkym alebo vysokým prietokom), u ktorých existuje riziko progresie do závažného respiračného zlyhania stanoveného plazmatickou koncentráciou receptora rozpustného aktivátora plazminogénu urokinázového typu (soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor, suPAR) ≥ 6 ng/ml (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Syndrómy periodických horúčok

Kineret je indikovaný na liečbu nasledujúcich syndrómov periodických autozápalových horúčok u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku 8 mesiacov a starších s telesnou hmotnosťou 10 kg alebo vyššou:

Periodické syndrómy asociované s kryopyrínom (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS)

Kineret je indikovaný na liečbu CAPS vrátane týchto syndrómov:

- multisystémová zápalová choroba novorodencov (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID) / chronický detský neurologický, kožný, kĺbový syndróm (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome, CINCA),
- Muckleov-Wellsov Syndróm (MWS),
- familiárny chladový autozápalový syndróm (FCAS).

Familiárna stredomorská horúčka (Familial Mediterranean Fever, FMF)

Kineret je indikovaný na liečbu familiárnej stredomorskej horúčky (FMF). Ak je to vhodné, Kineret sa má podávať v kombinácii s kolchicínom.

Stillova choroba

Kineret je indikovaný dospelým, dospelievajúcim, deťom a dojčatám vo veku 8 mesiacov a starším s telesnou hmotnosťou 10 kg alebo vyššou na liečbu Stillovej choroby, vrátane systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA) a Stillovej choroby dospelých (Adult-Onset Still's Disease, AOSD), s aktívnymi systémovými znakmi strednej až vysokej aktivity ochorenia, alebo pacientom s pokračujúcou aktivitou ochorenia po liečbe nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) alebo glukokortikoidmi.

Kineret sa môže podávať vo forme monoterapie alebo v kombinácii s inými protizápalovými liekmi a antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Kineretom má byť iniciovaná a vedená pod dohľadom odborných lekárov skúsených v oblasti diagnostiky a liečby RA, COVID-19, CAPS, FMF a Stillovej choroby.

Testovanie suPAR

Ak je to špecifikované v indikácii, má sa výber pacientov na liečbu Kineretom na základe hladiny suPAR ≥ 6 ng/ml merať validovaným testom (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

RA: Dospelí

Odporúčaná dávka Kineretu je 100 mg podávaná raz denne cestou subkutánnej injekcie. Dávka má byť podaná každý deň v približne rovnakom čase.

COVID-19: Dospelí

Odporúčaná dávka Kineretu je 100 mg podávaná raz denne cestou subkutánnej injekcie po dobu 10 dní.

CAPS: Dospelí, dospelievajúci, deti a dojčatá vo veku 8 mesiacov a staršie s telesnou hmotnosťou 10 kg alebo vyššou

Počiatočná dávka

Odporúčaná počiatočná dávka pri všetkých podtypoch CAPS je 1 - 2 mg/kg/deň cestou subkutánnej injekcie. Reakcia na liečbu sa v prvom rade prejaví redukciou klinických symptómov, ako sú horúčka, vyrážka, bolesť kĺbov a bolesť hlavy, ale aj na sérových hladinách zápalových markerov (hladiny CRP/SAA) alebo výskytu začervenania.

Udržiavacia dávka pri miernych CAPS (FCAS, mierny MWS)

Stav pacientov je obvykle dostatočne regulovaný pri zachovaní odporúčanej počiatočnej dávky (1 - 2 mg/kg/deň).

Udržiavacia dávka pri závažných CAPS (MWS a NOMID/CINCA)

V priebehu 1 až 2 mesiacov môže byť potrebné zvýšenie dávky na základe reakcie na liečbu. Obvyklá udržiavacia dávka pri závažných CAPS je 3 - 4 mg/kg/deň, pričom ju možno upraviť maximálne na 8 mg/kg/deň.

Okrem toho sa po úvodných 3 mesiacoch liečby a následne každých 6 mesiacov, kým sa nestanoví účinná liečebná dávka, odporúčajú vyšetrenia klinických príznakov a zápalových markerov pri závažných CAPS a vyšetrenia zápalu CNS vrátane vnútorného ucha (MRI alebo CT, lumbálna punkcia a audiológia) a očí (oftalmologické vyšetrenia). Pri dostatočnej regulácii pacientov možno vyšetrenie CNS a oftalmologické monitorovanie vykonávať raz za rok.

FMF

Odporúčaná dávka pre pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je 100 mg/deň, podávaná subkutánnou injekciou. Pacientom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa majú podávať dávky podľa telesnej hmotnosti, pričom odporúčaná dávka je 1 - 2 mg/kg/deň.

Stillova choroba

Odporúčaná dávka u pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je 100 mg/deň podávaná subkutánnou injekciou. Pacientom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa majú podávať dávky podľa telesnej hmotnosti, pričom počiatočná dávka má byť 1 - 2 mg/kg/deň.

Odpoveď na liečbu sa má vyhodnotiť po 1 mesiaci: V prípade pretrvávajúcich systémových prejavov sa môže u detí dávka upraviť alebo má ošetrojúci lekár znovu posúdiť pokračovanie v liečbe Kineretom.

Staršia populácia (≥ 65 rokov)

RA a COVID-19: Nevyžaduje sa úprava dávkovania. Dávkovanie a podávanie sú rovnaké ako u dospelých vo veku 18 až 64 rokov.

CAPS: Údaje o starších pacientoch sú obmedzené. Neočakáva sa žiadna potreba úpravy dávky.

Stillova choroba: Údaje o starších pacientoch sú obmedzené. Neočakáva sa žiadna potreba úpravy dávky.

Pediatrická populácia (< 18 rokov)

K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí vo veku menej ako 8 mesiacov.

RA: Účinnosť Kineretu u detí s RA (JIA) vo veku 0 až 18 rokov nebola stanovená.

COVID-19: Účinnosť Kineretu u detí s ochorením COVID-19 vo veku 0 až 18 rokov nebola stanovená.

CAPS: Dávkovanie a podávanie u detí a dojčiat vo veku 8 mesiacov a starších s telesnou hmotnosťou 10 kg alebo vyššou sú rovnaké ako u dospelých pacientov s CAPS, pričom základom je telesná hmotnosť.

FMF: Deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa podáva dávka podľa telesnej hmotnosti, pričom odporúčaná dávka je 1 - 2 mg/kg/deň. Pacientom s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa podáva dávka 100 mg/deň. U detí s nedostatočnou odpoveďou sa môže dávka zvýšiť až na 4 mg/kg/deň.

Údaje o účinnosti Kineretu u detí mladších ako 2 roky s FMF sú obmedzené.

Stillova choroba: Deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa podávajú dávky podľa telesnej hmotnosti, pričom počiatočná dávka je 1 - 2 mg/kg/deň. Pacientom s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa podáva dávka 100 mg/deň. U detí s nedostatočnou odpoveďou sa môže dávka zvýšiť až na 4 mg/kg/deň.

Porucha funkcie pečene

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (štádium B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie). Kineret sa má používať opatrne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{Kr} 60 až 89 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Kr} 30 až 59 ml/min) sa má Kineret používať s opatrnosťou. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Kr} < 30$ ml/min) alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek vrátane dialýzy sa má zvážiť podávanie predpísanej dávky Kineretu každý druhý deň.

Spôsob podávania

Kineret sa podáva subkutánnou injekciou.

Kineret sa dodáva pripravený na použitie v kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačke. Kalibrovaná naplnená injekčná striekačka umožňuje podanie 20 až 100 mg. Minimálna dávka je 20 mg, a preto nie je injekčná striekačka vhodná pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg. Naplnená injekčná striekačka sa nemá pretrepávať. Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom sú uvedené v časti 6.6.

Odporúča sa striedať miesto vpichu, aby sa predišlo nepríjemnému pocitu v mieste vpichu. Chladenie miesta vpichu, zahriatie tekutiny v injekčnej striekačke na izbovú teplotu, použitie chladiacich vreciek (pred podaním injekcie a po ňom) a použitie lokálnych glukokortikoidov a antihistaminík po podaní injekcie môže zmierniť prejavy a príznaky reakcií v mieste vpichu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny pochádzajúce z *E. coli*.

Liečba Kineretom sa nesmie začať u pacientov s neutropéniou ($APN < 1,5 \times 10^9/l$) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Alergické reakcie

Menej často boli hlásené alergické reakcie vrátane anafylaktických reakcií a angioedému. Väčšinu týchto reakcií predstavovali makulopapulárne alebo urtikárne vyrážky.

Ak sa objavia závažné alergické reakcie, je nutné podávanie Kineretu prerušiť a začať vhodnú liečbu.

Hepatálne udalosti

V klinických štúdiách boli pozorované prechodné zvýšenia hladín pečeňových enzýmov. Nebola stanovená súvislosť týchto zvýšení s prejavmi alebo príznakmi hepatocelulárneho poškodenia, s výnimkou jedného pacienta so SJIA, u ktorého sa v súvislosti s infekciou cytomegalovírusom vyvinula závažná hepatitída.

Počas postmarketingového používania boli hlásené hepatálne udalosti neovplyvňujúce funkciu pečene. Väčšina pacientov bola liečená na Stillovu chorobu alebo mala predispozičné faktory, napr. zvýšené hladiny transaminázy v anamnéze. Okrem toho boli u pacientov so Stillovou chorobou počas liečby Kineretom hlásené prípady neinfekčnej hepatitídy, vrátane občasných prípadov akútneho zlyhania pečene.

Hepatálne udalosti u pacientov so Stillovou chorobou sa vyskytujú prevažne počas prvého mesiaca liečby Kineretom. Počas prvého mesiaca sa má zvážiť rutinné vyšetrenie pečeňových enzýmov, najmä ak má pacient predispozičné faktory alebo dôjde k vzniku príznakov naznačujúcich dysfunkciu pečene.

Účinnosť a bezpečnosť Kineretu u pacientov s $AST/ALT \geq 1,5$ -násobok hornej hranice normálu neboli hodnotené.

Závažné infekcie

Podávanie Kineretu bolo u pacientov s RA spojené so zvýšeným výskytom závažných infekcií (1,8 %) v porovnaní s placebom (0,7 %). U malého počtu pacientov s astmou bol výskyt závažnej infekcie vyšší u pacientov liečených Kineretom (4,5 %) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (0 %), pričom tieto infekcie súviseli najmä s respiračným traktom.

Bezpečnosť a účinnosť liečby Kineretom u pacientov s chronickými a závažnými infekciami neboli hodnotené.

Liečba Kineretom sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Liečba Kineretom sa má prerušiť u pacientov s RA pri rozvinutí závažnej infekcie. U pacientov s CAPS alebo FMF liečených Kineretom je riziko vypuknutia choroby pri prerušení liečby Kineretom. Pri pozornom sledovaní možno v liečbe Kineretom pokračovať aj počas závažnej infekcie. V liečbe COVID-19 Kineretom možno pokračovať aj napriek (sekundárnym) infekciám.

Lekári majú postupovať opatrne pri podávaní Kineretu pacientom s opakujúcimi sa infekciami v anamnéze alebo pacientom, ktorých zdravotný stav môže zvyšovať ich náchylnosť k infekciám.

Bezpečnosť Kineretu u pacientov s latentnou tuberkulózou nie je známa. Bola hlásená tuberkulóza u pacientov s viacerými režimami biologickej protizápalovej liečby. Pred začatím podávania Kineretu majú byť pacienti vyšetrení na latentnú tuberkulózu. Majú sa vziať do úvahy aj dostupné lekárske usmernenia.

Liečba inými antireumatikami sa spájala s reaktiváciou hepatitídy B. Pred začatím liečby Kineretom sa má preto vykonať vyšetrenie na vírusovú hepatitídu v súlade so zverejnenými usmerneniami.

Porucha funkcie obličiek

Kineret sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a následným tubulárnym metabolizmom. V dôsledku toho sa so znižujúcou funkciou obličiek znižuje aj plazmatický klírens Kineretu.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{Kr} 60 až 89 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Kr} 30 až 59 ml/min) sa má Kineret používať s opatnosťou. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Kr} < 30$ ml/min) alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek vrátane dialýzy sa má zvážiť podávanie predpísanej dávky Kineretu každý druhý deň.

Neutropénia

V placebom kontrolovaných štúdiách bol Kineret u pacientov s RA obvykle spojený s neutropéniou ($APN < 1,5 \times 10^9/l$) a u pacientov s COVID-19, CAPS a so Stillovou chorobou boli pozorované prípady neutropénie. Ďalšie informácie o neutropénii, pozri časť 4.3 a 4.8.

Liečba Kineretom sa nemá začať u pacientov s neutropéniou ($APN < 1,5 \times 10^9/l$). Počet neutrofilov sa odporúča stanoviť pred začiatkom a počas liečby Kineretom, mesačne v priebehu prvých 6 mesiacov liečby a následne každý štvrtý rok. U pacientov, ktorí začnú byť neutropenickí ($APN < 1,5 \times 10^9/l$), je nutné dôkladne monitorovať APN a prerušiť liečbu Kineretom. Bezpečnosť a účinnosť Kineretu u pacientov s neutropéniou neboli hodnotené.

Plúcne príhody

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, pľúcnej alveolárnej proteinózy a pľúcnej hypertenzie, a to najmä u pediatrických pacientov so Stillovou chorobou liečených inhibítormi IL-6 a IL-1 vrátane Kineretu. Javí sa, že pacienti s trizómiou 21 boli nadmerne zastúpení. V klinických štúdiách Stillovej choroby zadaných komerčnými subjektami sa takéto príhody nehlásili. V neintervenčnej, dlhodobej štúdiu bezpečnosti s 306 pediatrickými pacientmi so Stillovou chorobou sa u jedného pacienta vyskytla závažná pľúcna príhoda, a to nešpecifikované

intersticiálne ochorenie pľúc. V štúdií sa nevyskytol žiadny pacient s pľúcnou alveolárnou proteinózou ani pľúcnou hypertenziou. Príčinná súvislosť medzi Kineretom a pľúcnymi príhodami nebola stanovená.

Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

U pacientov liečených liekom Kineret, hlavne u pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou (SJIA), bola zriedkavo hlásená lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS). U pacientov s DRESS môže byť potrebná hospitalizácia, pretože tento stav môže byť smrteľný. Ak sú prítomné prejavy a príznaky DRESS a nie je možné stanoviť alternatívnu etiológiu, liek Kineret sa má vysadiť a má sa zvážiť iná liečba.

Imunosupresia

Vplyv liečby Kineretom na existujúce malignity sa neskúmal. Preto sa použitie Kineretu u pacientov s existujúcimi malignitami neodporúča.

Malígne ochorenia

U pacientov s RA môže byť vyššie riziko (v priemere 2- až 3-násobné) rozvoja lymfómu. V klinických štúdiách bol u pacientov liečených Kineretom zaznamenaný vyšší výskyt lymfómu, ako sa očakával v bežnej populácii, tento zvýšený počet sa však zhodoval s počtami uvádzanými vo všeobecnosti u pacientov s RA.

V klinických štúdiách bol približný stupeň výskytu malígnych ochorení rovnaký u pacientov liečených Kineretom a u tých, ktorým bolo podané placebo a neodlišoval sa od výskytu pozorovaného v bežnej populácii. Okrem toho, celkový výskyt malignít sa u pacientov nezvýšil ani počas trojročnej liečby Kineretom.

Vakcinácia

V placebom kontrolovanej klinickej štúdií (n = 126) sa nezistili žiadne rozdiely pri odpovedi na protitetanovú protilátku medzi skupinami liečenými Kineretom a placebom, ak sa vakcína s tetanovým alebo difterickým toxoidom podala súbežne s Kineretom. Nie sú k dispozícii dostupné údaje o účinkoch na vakcináciu s ostatnými inaktívnymi antigénmi alebo vakcínami proti COVID 19 u pacientov dostávajúcich Kineret.

Nie sú k dispozícii dostupné údaje o účinkoch živých vakcín alebo sekundárnej transmisii infekcie živými vakcínami u pacientov dostávajúcich Kineret. Živé vakcíny sa preto nemajú podávať súbežne s Kineretom.

Staršia populácia (≥ 65 rokov)

V klinických štúdiách bolo pozorovaných celkom 752 pacientov s RA vo veku ≥ 65 rokov vrátane 163 pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 173 pacientov s COVID-19 vo veku ≥ 65 rokov. Neboli pozorované žiadne rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi týmito a mladšími pacientmi. Skúsenosti s liečbou starších pacientov s CAPS, FMF a so Stillovou chorobou sú obmedzené. U staršej populácie je vo všeobecnosti vyšší výskyt infekcií, a preto sa má pri liečbe starších pacientov postupovať opatrne.

Súčasná liečba Kineretom a antagonistami TNF- α

U pacientov s RA bola pri porovnaní s monoterapiou etanerceptom stanovená súvislosť súbežného podávania Kineretu a etanerceptu so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie. Táto liečebná kombinácia nepreukázala zvýšený klinický prínos.

Súbežné podávanie Kineretu a etanerceptu alebo iných antagonistov TNF- α sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pacienti s ochorením COVID-19

Účinok liečby Kineretom nebol u pacientov s ochorením COVID-19 s hladinou suPAR < 6 ng/ml stanovený.

Liečba Kineretom sa nemá začínať u pacientov vyžadujúcich neinvazívnu alebo invazívnu mechanickú ventiláciu alebo mimotelovú membránovú oxygenáciu (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO), pretože v týchto populáciách pacientov nebola jej účinnosť stanovená.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie medzi Kineretom a inými liekmi neboli vo formálnych štúdiách skúmané. V klinických štúdiách neboli pozorované interakcie medzi Kineretom a inými liekmi (vrátane nesteroidných protizápalových liekov, glukokortikoidov a antireumatík modifikujúcich ochorenie (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD)).

Súbežná liečba Kineretom a antagonistom TNF- α

V klinickej štúdií s pacientmi s RA, ktorým bol pôvodne podávaný metotrexát, bola u pacientov liečených Kineretom a etanerceptom pozorovaná miera závažných infekcií (7 %) a neutropénie, ktorá bola vyššia ako u pacientov liečených iba samotným etanerceptom a vyššia, ako bola pozorovaná v predchádzajúcich štúdiách, keď bol Kineret podávaný samostatne. Súbežná liečba Kineretom a etanerceptom nepreukázala zvýšenie klinického prínosu.

Súbežné podávanie Kineretu a etanerceptu alebo iných antagonistov TNF- α sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Substráty cytochrómu P450

Počas chronického zápalu je vytváranie enzýmov CYP450 potlačené zvýšenou hladinou cytokínov (napr. IL-1). Preto možno očakávať, že v prípade antagonistov receptora IL-1, ako je anakinra, sa tvorba enzýmov CYP450 počas liečby môže znormlizovať. Tento výsledok by bol klinicky relevantný pre substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarín a fenytoín). Pri začatí alebo ukončení liečby Kineretom u pacientov s týmito typmi liekov môže byť relevantné zvážiť terapeutické monitorovanie účinku alebo koncentrácie týchto liekov a môže byť potrebné upraviť jednotlivé dávky liekov.

Informácie o vakcinácii, pozri časť 4.4.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití anakinry u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu anakinry počas gravidity a u žien vo fertílno m veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa anakinra/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia sa má počas liečby Kineretom ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s RA boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami Kineretu reakcie v mieste vpichu (RMV), u väčšiny pacientov miernej až strednej povahy. Najčastejšou príčinou odstúpenia zo štúdií u pacientov s RA liečených Kineretom bola reakcia v mieste vpichu. Výskyt závažných nežiaducich reakcií v štúdiách u pacientov s RA užívajúcich odporúčanú dávku Kineretu (100 mg/deň) bol porovnateľný s pacientmi užívajúcimi placebo (7,1 % v porovnaní so 6,5 % v skupine s placebom). Výskyt závažných infekcií bol vyšší v skupine pacientov liečených Kineretom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (1,8 % v porovnaní s 0,7 %). Pokles počtu neutrofilov sa vyskytoval častejšie u pacientov užívajúcich Kineret v porovnaní s placebom.

Údaje o nežiaducich reakciách pri COVID-19 vychádzajú z randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie u 405 pacientov s pneumóniou spôsobenou ochorením COVID-19 liečených Kineretom (štúdia SAVE-MORE). Výskyt závažných nežiaducich reakcií v skupine s anakinrou bol porovnateľný so skupinou s placebom. Neutropénia, zvýšenie hodnôt pečeňových testov, vyrážka a reakcie v mieste vpichu sa hlásili častejšie u pacientov dostávajúcich Kineret v porovnaní s placebom. Celkový bezpečnostný profil u pacientov s COVID-19 liečených Kineretom je podobný ako u pacientov s RA liečených Kineretom.

Údaje o nežiaducich reakciách u pacientov s CAPS vychádzajú z otvorenej štúdie 43 pacientov s NOMID/CINCA liečených Kineretom počas 5 rokov s celkovou expozíciou Kineretu 159,8 pacientorok. Počas 5-ročnej štúdie 14 pacientov (32,6 %) sa hlásilo 24 závažných udalostí. Jedenásť závažných udalostí u 4 (9,3 %) pacientov sa považovalo za súvisiace s Kineretom. Žiaden z pacientov neukončil liečbu Kineretom z dôvodu nežiaducich reakcií.

Údaje o nežiaducich udalostiach u pacientov so Stillovou chorobou sú založené na čiastočne otvorenej a čiastočne zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 15 pacientov so SJIA liečených až 1,5 roka a na randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 12 dospelých a pediatrických pacientov so Stillovou chorobou (6 bolo liečených Kineretom a 6 dostávalo placebo) liečených po dobu 12 týždňov a sledovaných ďalšie 4 týždne. Navyše boli využité podporné údaje z neintervenčnej, dlhodobej štúdie bezpečnosti u 306 pediatrických pacientov so Stillovou chorobou, hlásení o nežiaducich udalostiach po uvedení lieku na trh a publikovaných štúdií.

Údaje o nežiaducich udalostiach u pacientov s FMF sú založené na hláseniach o nežiaducich udalostiach po uvedení lieku na trh a publikovaných štúdiách.

Tieto štúdie ani hlásenia o nežiaducich reakciách po uvedení lieku na trh nenaznačujú, že by celkový bezpečnostný profil u pacientov s CAPS, FMF alebo so Stillovou chorobou bol iný ako u pacientov s RA, s výnimkou vyššej frekvencie výskytu hepatálnych udalostí pozorovanej po uvedení lieku na trh u pacientov so Stillovou chorobou. Tabuľka nežiaducich reakcií uvedená nižšie sa preto vzťahuje na liečbu ochorení RA, CAPS, FMF a Stillovej choroby Kineretom. Počas dlhodobej liečby RA, CAPS a Stillovej choroby ostáva bezpečnostný profil počas celého obdobia nezmenený.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Orgánové systémy podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Závažné infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Neutropénia Trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Alergické reakcie vrátane anafylaktických reakcií, angioedému, žihľavky a pruritu
Poruchy nervového systému	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Bolesť hlavy
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov
	Neznáme (z dostupných údajov)	Neinfekčná hepatitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Reakcia v mieste vpichu
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Vyrážka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi

Závažné infekcie

V štúdiách pacientov s RA uskutočnených s odporúčanou dávkou (100 mg/deň) bol výskyt závažných infekcií 1,8 % u pacientov liečených Kineretom a 0,7 % u pacientov užívajúcich placebo. Pri pozorovaniach do 3 rokov bola intenzita závažnej infekcie stabilná po celý čas. Pozorované infekcie pozostávali primárne z bakteriálnych udalostí, ako je zápal bunkových tkanív, pneumónia a kostné a kĺbové infekcie. Väčšina pacientov po odznení infekcie pokračovala v liekovej štúdii.

V klinickej štúdii COVID-19 boli časté sekundárne závažné infekcie, avšak menej často sa pozorovali u pacientov liečených Kineretom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.

V štúdii so 43 pacientmi s CAPS sledovanými do 5 rokov bola frekvencia závažných infekcií 0,1/rok, pričom najčastejšia bola pneumónia a gastroenteritída. Podávanie Kineretu bolo dočasne zastavené u jedného pacienta, všetci ostatní pacienti pokračovali počas infekcie v liečbe Kineretom.

V štúdii s 15 pacientmi so SJIA sledovanými až 1,5 roka sa u jedného pacienta vyskytla závažná hepatitída v súvislosti s cytomegalovírusovou infekciou. V štúdii s 11 pacientmi so Stillovou chorobou (SJIA a AOSD) randomizovanými na podávanie Kineretu (6 pacientov) alebo placebo (5 pacientov) a sledovanými po dobu 16 týždňov sa nehlásili žiadne závažné infekcie. V neintervenčnej, dlhodobej štúdii bezpečnosti Kineretu u 306 pediatrických pacientov so Stillovou chorobou sledovaných až 9 rokov a viac (priemerné trvanie liečebného cyklu s Kineretom bolo 17,0 (štandardná odchýlka 21,1) mesiacov a medián trvania bol 8,9 mesiacov) sa u 13 pacientov hlásili závažné infekcie. Správy o nežiaducich príhodách a publikovaných štúdií po uvedení lieku na trh nenaznačujú, že sa typy a závažnosť infekcií u pacientov s FMF odlišujú od pacientov s RA, CAPS alebo Stillovou chorobou.

V klinických štúdiách a počas postmarketingového používania boli pozorované zriedkavé prípady oportúnnych infekcií a zahŕňali hubové, mykobakteriálne, bakteriálne a vírusové patogény. Infekcie sa zaznamenali vo všetkých orgánových systémoch a vyskytli sa u pacientov užívajúcich samotný Kineret alebo v kombinácii s imunosupresívnymi liekmi.

V klinickej štúdii COVID-19 boli hlásené prípady neutropénie u 3,0 % pacientov liečených Kineretom a 0,5 % pacientov dostávajúcich placebo. Všetky nežiaduce udalosti neutropénie boli miernej alebo strednej závažnosti.

Neutropénia

V placebom kontrolovaných štúdiách RA s Kineretom bola liečba spojená s nízkou redukciou stredných hodnôt celkového počtu bielych krviniek a absolútneho počtu neutrofilov (APN).

Neutropénia (APN < 1,5 x 10⁹/l) bola hlásená u 2,4 % pacientov, ktorí dostávali Kineret v porovnaní s 0,4 % pacientov s placebom. Ani u jedného z týchto pacientov sa nevyskytli závažné infekcie spojené s neutropéniou.

V štúdií so 43 pacientmi s CAPS sledovanými do 5 rokov bola u 2 pacientov hlásená neutropénia. Obe epizódy neutropénie v priebehu času odzneli pri pokračujúcej liečbe Kineretom.

V štúdií s 15 pacientmi so SJIA sledovanými až 1,5 roka, bol pozorovaný jeden prípad prechodnej neutropénie. V štúdií s 11 pacientmi so Stillovou chorobou (SJIA a AOSD) randomizovanými na podávanie Kineretu (6 pacientov) alebo placebo (5 pacientov) a sledovanými po dobu 16 týždňov nebol hlásený žiadny prípad neutropénie. V neintervenčnej, dlhodobej štúdií bezpečnosti Kineretu s 306 pediatrickými pacientmi so Stillovou chorobou sledovanými až 9 rokov a viac (priemerné trvanie liečebného cyklu s Kineretom bolo 17,0 (štandardná odchýlka 21,1) mesiacov a medián trvania bol 8,9 mesiacov) bolo hlásených 5 prípadov neutropénie vrátane 1 prípadu febrilnej neutropénie.

Trombocytopénia

V klinických štúdiách u pacientov s RA bola hlásená trombocytopénia u 1,9 % liečených pacientov v porovnaní s 0,3 % v skupine, ktorá dostávala placebo. Trombocytopénie boli mierne, t. j. počet krvných doštičiek bol > 75 x 10⁹/l. Mierne trombocytopénia bola tiež pozorovaná u pacientov s CAPS.

Počas používania Kineretu po uvedení na trh bola hlásená trombocytopénia, vrátane hlásení ojedinelých prípadov indikujúcich závažnú trombocytopéniu (t. j. počet krvných doštičiek < 10 x 10⁹/l).

Alergické reakcie

Menej často boli pri liečbe Kineretom hlásené alergické reakcie zahŕňajúce anafylaktické reakcie, angioedém, žihľavku, vyrážku a pruritus. Väčšinu týchto reakcií predstavovali makulopapulárne alebo urtikárne vyrážky.

V štúdií so 43 pacientmi s CAPS sledovanými do 5 rokov nebola žiadna alergická udalosť závažná a žiadna udalosť si nevyžiadala prerušenie liečby Kineretom.

V štúdií s 15 pacientmi so SJIA sledovanými až 1,5 roka nebola žiadna alergická udalosť závažná a žiadna udalosť nevyžadovala vysadenie Kineretu. V štúdií s 11 pacientmi so Stillovou chorobou (SJIA a AOSD) randomizovanými na podávanie Kineretu (6 pacientov) alebo placebo (5 pacientov) a sledovanými po dobu 16 týždňov neboli hlásené žiadne alergické reakcie.

V štúdií s 12 pacientmi s FMF liečenými 4 mesiace Kineretom v publikovanej, randomizovanej, kontrolovanej štúdií nebola hlásená žiadna alergická udalosť ako závažná a žiadna udalosť si nevyžadovala vysadenie liečby Kineretom.

V klinickej štúdií COVID-19 sa žiadna alergická reakcia nepovažovala za súvisiacu s Kineretom.

Imunogenicitá

V klinických štúdiách u pacientov s RA až 3 % dospelých pacientov boli aspoň raz v priebehu štúdie testované séropozitívne na neutralizujúce protilátky proti anakinre. Výskyt protilátok bol zvyčajne prechodný a nebol spájaný s výskytom klinických nežiaducich reakcií ani znížením účinnosti.

V klinickej štúdií bolo okrem toho 6 % z 86 pediatrických pacientov s JIA, pričom ani jeden z 15 pacientov s podtypom SJIA, aspoň raz v priebehu štúdie testovaných séropozitívne na neutralizujúce protilátky proti anakinre. V klinickej štúdií so 6 pacientmi randomizovanými na podávanie anakinry po dobu 12 týždňov na liečbu Stillovej choroby (SJIA a AOSD) sa u všetkých pacientov vyvinuli protilátky proti liečivu, ale žiadny pacient nebol testovaný séropozitívne na neutralizujúce protilátky proti anakinre.

U väčšiny pacientov s CAPS v štúdiu 03-AR-0298 sa vyvinuli protilátky proti liečivu anakinra. Toto nesúviselo so žiadnym klinicky významným účinkom na farmakokinetiku, účinnosť ani bezpečnosť.

Hepatálne udalosti

V klinických štúdiách boli pozorované prechodné zvýšenia hladín pečeňových enzýmov. Nebola stanovená súvislosť týchto zvýšení s prejavmi alebo príznakmi hepatocelulárneho poškodenia s výnimkou jedného pacienta so SJIA, u ktorého sa v súvislosti s infekciou cytomegalovírusom vyvinula závažná hepatitída.

Počas postmarketingového používania boli hlásené izolované prípady indikujúce neinfekčnú hepatitídu. Hepatálne udalosti počas postmarketingového používania boli hlásené najmä u pacientov liečených na Stillovu chorobu a u pacientov s predispozičnými faktormi, napr. so zvýšením hladín transaminázy v anamnéze pred liečbou Kineretom.

Reakcie v mieste vpichu

RMV sa obvykle vyskytujú počas 2 týždňov liečby a vymiznú počas 4 - 6 týždňov. Vývoj RMV u pacientov, u ktorých sa predtým nevyskytli RMV, bol menej častý po prvom mesiaci liečby.

Najčastejšie a jednotne uvádzané nežiaduce reakcie spojené s liečbou Kineretom u pacientov s RA boli RMV. Väčšina (95 %) hlásených RMV bola mierneho až stredne závažného charakteru. Tieto boli typicky charakterizované 1 alebo viacerými z nasledujúcich príznakov: erytém, ekchymóza, zápal a bolesť. Pri dávke 100 mg/deň sa RMV vyvinula u 71 % pacientov s RA v porovnaní s 28 % pacientov dostávajúcich placebo.

V štúdiu so 43 pacientmi s CAPS sledovanými do 5 rokov žiadny pacient neprerušil trvalo ani dočasne liečbu Kineretom v dôsledku reakcií v mieste vpichu.

V štúdiu s 15 pacientmi so SJIA sledovanými až 1,5 roka boli najčastejšími a jednotne hlásenými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s liečbou Kineretom RMV. Jeden z 15 pacientov ukončil liečbu z dôvodu RMV. V placebom kontrolovanej štúdiu s 11 pacientmi so Stillovou chorobou (SJIA a AOSD) randomizovanými na podávanie Kineretu (6 pacientov) alebo placebo (5 pacientov) po dobu 12 týždňov sa v oboch liečených skupinách vyskytli RMV, pričom všetky z nich boli miernej závažnosti. Žiadny pacient neprerušil liečbu z dôvodu RMV. V neintervenčnej, dlhodobej štúdiu bezpečnosti s 306 pediatrickými pacientmi so Stillovou chorobou sledovanými až 9 rokov a viac (priemerné trvanie liečebného cyklu s Kineretom bolo 17,0 (štandardná odchýlka 21,1) mesiacov a medián trvania bol 8,9 mesiacov) bola miera výskytu RMV strednej alebo závažnej intenzity 1,6 na 100 pacientorokov.

U pacientov s FMF sú typy a frekvencie RMV podobné ako pri RA a SJIA. Aj u pacientov s FMF došlo k ukončeniam liečby v dôsledku RMV.

U pacientov s COVID-19 liečených Kineretom boli reakcie v mieste vpichu hlásené s nízkou frekvenciou.

Zvýšenie hladiny cholesterolu v krvi

V klinických štúdiách s RA, kde bol 775 pacientom denne podávaný Kineret v dávkach 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg alebo 2 mg/kg, došlo k celkovému zvýšeniu hladiny cholesterolu o 2,4 % až 5,3 % 2 týždne po začatí liečby Kineretom bez vzťahu medzi reakciou a dávkou. Podobný obraz sa pozoroval po 24 týždňoch liečby Kineretom. Podávanie placebo (n = 213) viedlo k zníženiu celkových hladín cholesterolu približne o 2,2 % v 2. týždni a o 2,3 % v 24. týždni. K dispozícii nie sú žiadne údaje o cholesterole LDL alebo HDL.

Pediatrická populácia

Kineret sa skúšal u 36 pacientov s CAPS, 21 pacientov so SJIA a 71 pacientov s inými formami JIA, vo veku 8 mesiacov až < 18 rokov počas 5 rokov. S výnimkou infekcií a súvisiacich príznakov, ktoré boli častejšie hlásené u pacientov vo veku < 2 roky, bol bezpečnostný profil podobný vo všetkých skupinách pediatrických pacientov. Okrem toho bolo v neintervenčnej, dlhodobej štúdiu bezpečnosti

sledovaných 306 pediatrických pacientov so Stillovou chorobou po dobu až 9 rokov a viac. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol podobný ako profil zaznamenaný u dospelých populácií a neboli pozorované žiadne klinicky významné nové nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií neboli pozorované žiadne dávku obmedzujúce toxicity.

V štúdiách u pacientov so sepsou dostalo 1 015 pacientov Kineret intravenózne v dávkach až do 2 mg/kg/h (~35-násobok odporúčanej dávky pri RA) počas 72 hodín liečby. Profil nežiaducich udalostí pozorovaný v týchto štúdiách nevykazuje žiadne celkové rozdiely v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované v štúdiách s reumatoidnou artritídou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívum, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC03

Mechanizmus účinku

Anakinra neutralizuje biologickú aktivitu interleukínu-1 α (IL-1 α) a interleukínu-1 β (IL-1 β) tak, že kompetitívne inhibuje ich väzbu na interleukín-1 typ I receptor (IL-1RI). Interleukín1 (IL1) predstavuje kľúčový prozápalový cytokín sprostredkujúci množstvo bunkových odpovedí vrátane tých, ktoré sú dôležité pre synoviálny zápal.

Farmakodynamické účinky

IL-1 sa nachádza v plazme a v synoviálnej tekutine pacientov s reumatoidnou artritídou a korelácia medzi koncentráciou IL-1 v plazme a aktivitou ochorenia bola potvrdená.

Anakinra inhibuje odpovede dosiahnuté IL-1 *in vitro*, vrátane indukcie oxidu dusného a prostaglandínu E₂ a/alebo produkcie kolagenázy synoviálnymi bunkami, fibroblastmi a chondrocytmi.

U pacientov s COVID-19 závisí progresia z infekcie dolných dýchacích ciest do závažného respiračného zlyhania od skorého uvoľňovania IL-1 α z vírusom infikovaných buniek pľúcneho epitelu, ktorý následne stimuluje ďalšiu produkciu cytokínov vrátane produkcie IL-1 β v alveolárnych makrofágoch.

U väčšiny pacientov s CAPS boli identifikované spontánne mutácie v géne CIAS1/NLRP3. CIAS1/NLRP3 je kódovanie pre kryopyrín, komponent inflamazómu. Aktivovaný inflamazóm viedol k proteolytickému dozrievaniu a sekrécii IL-1 β , ktorý má širokú škálu účinkov vrátane systémového zápalu. U neliečených pacientov s CAPS bolo charakteristické zvýšenie CRP, SAA a IL-6 v porovnaní s bežnými hladinami v sére. Podávanie Kineretu viedlo k zníženiu reaktantov akútnej fázy a bolo zaznamenané zníženie hladiny expresie IL-6. Počas prvých týždňov liečby bolo zaznamenané zníženie hladiny proteínov v akútnej fáze.

U pacientov s FMF vedie mutácia génu MEFV kódujúceho pyrín k nesprávnemu fungovaniu a nadmernej produkcii interleukínu-1 β (IL-1 β) v inflamazóme FMF. Neliečená FMF je charakterizovaná zvýšením CRP a SAA. Podávanie Kineretu viedlo k zníženiu reaktantov akútnej fázy (napr. CRP a SAA).

Stillova choroba sa okrem rôznych stupňov artritídy vyznačuje systémovými zápalovými znakmi ako je prudký vzostup horúčky, kožná vyrážka, hepatosplenomegália, sérositída a zvýšené reaktanty akútnej fázy riadené aktivitou IL-1. O IL-1 je známe, že systémovo vyvoláva ako odpoveď

hypotalamickú horúčku a podporuje hyperalgiu. Úloha IL-1 v patogenéze Stillovej choroby sa preukázala štúdiami *ex vivo* a štúdiami génovej expície.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri RA

Bezpečnosť a účinnosť anakinry v kombinácii s metotrexátom boli preukázané u 1 790 pacientov s RA vo veku ≥ 18 rokov s rôznymi stupňami závažnosti ochorenia.

Vo všeobecnosti sa klinická odpoveď na anakinru dostavila do 2 týždňov od začatia liečby a pretrvávala s pokračujúcim podávaním anakinry. Maximálna klinická odpoveď sa spravidla objavila do 12 týždňov po začatí liečby.

Kombinovaná liečba anakinrou a metotrexátom demonštruje štatisticky a klinicky signifikantné zníženie závažnosti príznakov a symptómov RA u pacientov, ktorí vykazovali neadekvátnu odpoveď na samotný metotrexát (38 % oproti 22 % respondentov; merané podľa kritérií ACR₂₀). Signifikantné zlepšenie sa týka bolestivosti, početnosti krehkých kĺbov, telesných funkcií (skóre HAQ), reaktantov akútnej fázy a pacientovho a lekárovho celkového hodnotenia.

Vyšetrenia RTG. žiarením sa uskutočnili v jednej klinickej štúdii s anakinrou. Tieto neukázali žiadne škodlivé vplyvy na kĺbové chrupavky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri COVID-19

Bezpečnosť a účinnosť Kineretu sa hodnotila u pacientov s pneumóniou súvisiacou s COVID-19 vo veku ≥ 18 rokov s rizikom rozvoja závažného respiračného zlyhania v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. Populácia pacientov zaradených do štúdie SAVE-MORE bola hospitalizovaná s potvrdenou pneumóniou súvisiacou s COVID-19 (infekcia dolných dýchacích ciest rádiologicky potvrdená RTG alebo CT hrudníka) a považovala sa za rizikovú pre rozvoj závažného respiračného zlyhania stanoveného zvýšením hladiny suPAR (≥ 6 ng/ml). Pacienti mali hladinu suPAR ≥ 6 ng/ml meranú súpravou suPARnostic Quick Triage. U týchto pacientov ešte nedošlo k progresii do závažného respiračného zlyhania (t.j. kritériá vylúčenia boli: pomer pO₂/FiO₂ menej ako 150 mmHg alebo potreba mechanickej ventilácie, NIV alebo ECMO). Väčšina pacientov dostala pri skríningu doplnkový kyslík s nízkym alebo vysokým prietokom (81,6 %). Do štúdie bolo zaradených 606 pacientov a analýza účinnosti sa vykonala v populácii všetkých randomizovaných pacientov (Intention-To-Treat, ITT) pozostávajúcej z 594 pacientov, z ktorých 189 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s placebom a štandardnou starostlivosťou a 405 pacientov do skupiny s anakinrou a štandardnou starostlivosťou. Na začiatku liečby mala väčšina pacientov (91,4 %) závažnú pneumóniu súvisiacu s COVID-19 a 8,6 % pacientov malo stredne závažnú pneumóniu súvisiacu s COVID-19. 85,9 % pacientov dostávalo dexametazón. Priemerné (SD) trvanie liečby Kineretom bolo 8,4 (2,1) dní. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bola komparatívna 11-bodová stupnica klinickej progresie (Clinical Progression Scale, CPS) SZO medzi dvoma liečebnými skupinami v 28. deň liečby. 11-bodová CPS SZO udáva mieru závažnosti ochorenia v rozsahu od 0 (bez infekcie); 1-3 (mierne ochorenie), 4-5 (hospitalizácia – stredne závažné ochorenie), 6-9 (hospitalizácia – závažné ochorenie so zvyšujúcimi sa stupňami NIV, MV a ECMO) až 10 (smrť). Z randomizovaných pacientov v štúdii SAVE-MORE malo 8,6 % počiatočnú hodnotu SZO-CPS 4; 84,7 % malo počiatočnú hodnotu SZO-CPS 5 a 6,7 % malo počiatočnú hodnotu SZO-CPS 6.

U pacientov liečených Kineretom po dobu až 10 dní sa do 28. dňa preukázalo významné zlepšenie klinického stavu podľa SZO-CPS v porovnaní s placebom (celková odpoveď: 0,36 [95 % IS 0,26 až 0,50] P < 0,001). Zlepšenie klinického stavu pacienta bolo viditeľné do 14. dňa. Prínos liečby Kineretom bol podporovaný zvýšením počtu pacientov s úplnou rekonvalescenciou a znížením počtu pacientov s progresiou do závažného respiračného zlyhania alebo smrti v porovnaní s placebom. Pri používaní Kineretu na liečbu COVID-19 sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné signály ani bezpečnostné riziká.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri CAPS

Bezpečnosť a účinnosť Kineretu bola preukázaná u pacientov s CAPS s rôznymi stupňami závažnosti ochorenia. V klinickej štúdiu zahŕňajúcej 43 dospelých a pediatrických pacientov (36 pacientov vo veku 8 mesiacov až < 18 rokov) so závažnými CAPS (NOMID/CINCA a MWS) bola u všetkých pacientov pozorovaná klinická odpoveď na anakinru do 10 dní po začatí liečby a pretrvávala počas 5 rokov pri pokračujúcom podávaní Kineretu.

Liečba Kineretom výrazne znížila prejavy CAPS vrátane zníženia výskytu často sa prejavujúcich príznakov, ako je horúčka, vyrážka, bolesť kĺbov, bolesť hlavy, únava a začervenanie očí. Bolo zaznamenané rýchle a udržateľné zníženie hladín zápalových biomarkerov, amyloidu A v sére (serum amyloid A, SAA), C-reaktívneho proteínu (CRP) a miery sedimentácie erytrocytov (erythrocyte sedimentation rate, ESR) a normalizácia zápalových hematologických zmien. Pri závažných formách CAPS dlhodobá liečba zlepšuje orgánové prejavy systémového zápalu v prípade očí, vnútorného ucha a CNS. Ostrosť sluchu a zraku sa počas liečby anakinrou ďalej neznižuje.

Analýza nežiaducich udalostí klasifikovaných prítomnosťou mutácie CIAS1, ktoré sa vyskytli počas liečby, ukázala, že neexistujú žiadne podstatné rozdiely medzi skupinami s CIAS1 a bez CIAS1 v celkovej miere hlásenia nežiaducich udalostí, resp. mierou 7,4 a 9,2. Podobná miera výskytu sa dosiahla v skupinách na úrovni triedy orgánových systémov (system organ class, SOC), okrem porúch oka s 55 nežiaducimi udalosťami (miera 0,5), z ktorých bolo 35 prípadov okulárnej hyperémie (ktorá mohla byť aj príznakom CAPS) v skupine s CIAS1 a 4 nežiaducimi udalosťami v skupine bez CIAS1 (miera 0,1).

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri FMF

Bezpečnosť a účinnosť Kineretu pri liečbe pacientov s FMF rezistentnou na kolchicín bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej publikovanej štúdiu s liečebným obdobím trvajúcim 4 mesiace. Primárnymi výsledkami účinnosti boli počet záchvatov za mesiac a počet pacientov s priemerom < 1 záchvat za mesiac. Zaradených bolo 25 pacientov s FMF rezistentnou na kolchicín, z ktorých bolo 12 randomizovaných na liečbu Kineretom a 13 na podávanie placebo. Priemerný počet záchvatov na pacienta za mesiac bol významne nižší u pacientov, ktorí dostávali Kineret (1,7), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (3,5). Počet pacientov s < 1 záchvatom za mesiac bol významne vyšší v skupine s Kineretom, 6 pacientov, v porovnaní so žiadnym pacientom v skupine s placebom.

Ďalšie publikované údaje o pacientoch s FMF, ktorí neznášajú kolchicín alebo s FMF rezistentnou na kolchicín ukazujú, že klinický účinok Kineretu je evidentný na klinických príznakoch záchvatov ako aj na znížených hladinách zápalových markerov ako sú CRP a SAA. V publikovaných štúdiách bol bezpečnostný profil anakinry u pacientov s FMF vo všeobecnosti podobný ako pri iných indikáciách.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri Stillovej chorobe

Účinnosť a bezpečnosť Kineretu pri liečbe Stillovej choroby (SJIA a AOSD) sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdiu s 11 pacientmi (vo veku 1 až 51 rokov) liečenými po dobu 12 týždňov, z čoho 6 pacientov dostávalo Kineret. Kineret bol účinný pri liečbe Stillovej choroby, čo bolo preukázané superioritou v porovnaní s placebom v primárnom koncovom ukazovateli odpovede ACR30 bez prítomnosti horúčky v 2. týždni (hodnota $p = 0,0022$). Preukázaná účinnosť Kineretu pri odpovediach ACR30, ACR50, ACR70 a ACR90 v 2. týždni sa udržala počas 12 týždňov liečebného cyklu. V štúdiu sa nepozorovali žiadne významné neočakávané bezpečnostné nálezy a výsledky boli v súlade so známym bezpečnostným profilom Kineretu.

Bezpečnosť a účinnosť bola preukázaná v publikovanej, randomizovanej, kontrolovanej štúdiu vykonávanej u 24 pacientov so SJIA liečených Kineretom až 1 rok. Po 1-mesačnej zaslepenej fáze sa zistilo, že v skupine liečenej Kineretom 8 z 12 pacientov odpovedalo na liečbu podľa upravených kritérií ACRpedi30, v porovnaní s 1 z 12 pacientov v skupine s placebom. V rovnakom čase bolo v skupine liečenej Kineretom 7 z 12 pacientov klasifikovaných ako odpovedajúcich na liečbu podľa kritérií ACRpedi50 a 5 z 12 podľa kritérií ACRpedi70 v porovnaní so žiadnym z pacientov v skupine s placebom. 16 pacientov ukončilo následnú otvorenú fázu a spomedzi 7 pacientov odpovedajúcich na

liečbu v 12. mesiaci, 6 pacientov ukončilo liečbu glukokortikoidmi a 5 z nich malo neaktívne ochorenie.

V publikovanej, prospektívnej, nekontrolovanej, pozorovacej kohortnej štúdií pozostávajúcej z 20 pacientov s novým nástupom SJIA sa Kineret používal ako úvodná liečba po neodpovedaní na NSAID, ale pred použitím DMARD, systémových glukokortikoidov alebo iných biologických látok. Liečba Kineretom viedla k normalizácii telesnej teploty u 18 z 20 pacientov. Po 1 roku následného sledovania preukázalo 18 z 20 pacientov odpoveď na liečbu aspoň podľa upravených kritérií ACRpedi 70 a 17 z 20 pacientov dosiahlo odpoveď podľa upravených kritérií ACRpedi 90 a neaktívne ochorenie.

Neintervenčná štúdia s 306 pediatrickými pacientmi so Stillovou chorobou potvrdila profil dlhodobej bezpečnosti Kineretu bez akýchkoľvek nových nálezov týkajúcich sa bezpečnosti. Približne polovica (46,1 %) pacientov bolo nepretržite liečených Kineretom počas aspoň 1 roka a 28,1 % počas aspoň 2 rokov. Charakter a frekvencia nežiaducich udalostí vrátane závažných nežiaducich udalostí boli v súlade so známym bezpečnostným profilom Kineretu. Vo všeobecnosti bola miera nežiaducich udalostí najvyššia počas prvých 6 mesiacov liečby a výrazne nižšia počas neskorších časových období. Počas liečby Kineretom sa nevyskytol žiadny prípad úmrtia. Niekoľko pacientov prerušilo liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí. Hlavným dôvodom prerušenia liečby Kineretom bola neúčinnosť, avšak druhým najčastejším dôvodom prerušenia bola remisia ochorenia. Dlhodobá liečba Kineretom bola u pacientov so SJIA dobre znášaná, bez celkového zvýšenia miery výskytu nežiaducich udalostí vrátane syndrómu aktivovaných makrofágov (MAS) v priebehu času.

Bezpečnosť a účinnosť Kineretu oproti DMARD boli hlásené v publikovanej 24-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií u 22 pacientov s refraktérnou AOSD závislou od glukokortikoidov. V 24. týždni bolo v remisii 6 z 12 pacientov, ktorým bol podávaný Kineret, oproti 2 z 10 pacientov, ktorým boli podávané DMARD. Ak do 24 týždňov nedošlo k zlepšeniu, počas otvorenej rozširujúcej fázy bol možný prechod na porovnávacie liek alebo bolo možné pridanie porovnávacieho lieku. 17 pacientov ukončilo otvorenú rozširujúcu fázu (52. týždeň), pričom v tomto časovom bode bolo v remisii 7 zo 14 pacientov liečených Kineretom a 2 z 3 pacientov liečených DMARD.

Ďalšie publikované údaje o Stillovej chorobe naznačujú, že Kineret spôsobuje rýchle ustúpenie systémových príznakov ako je horúčka, vyrážka a zvýšenie reaktantov akútnej fázy. Dávky glukokortikoidov sa po začatí liečby Kineretom môžu v mnohých prípadoch znížiť.

Pediatrická populácia

Profil účinnosti a bezpečnosti Kineretu u dospelých a pediatrických pacientov s CAPS alebo so Stillovou chorobou je porovnateľný.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Kineretom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pre CAPS a RA (JIA) (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Bezpečnosť u pediatrických pacientov s RA (JIA)

Kineret bol skúšaný v rámci samostatnej randomizovanej, zaslepenej, multicentrickej štúdie u 86 pacientov s polyartikulárnym priebehom JIA; vo veku 2 - 17 rokov), ktorým bola podávaná subkutánne denná dávka 1 mg/kg, maximálna dávka 100 mg. 50 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď po 12 týždňoch otvorenej liečby, bolo randomizovaných na Kineret (25 pacientov) alebo placebo (25 pacientov) podávaný denne ďalších 16 týždňov. Podskupina týchto pacientov pokračovala v otvorenej liečbe Kineretom počas 1 roka v súběžnej predĺženej štúdií. V týchto štúdiách bol zaznamenaný profil nežiaducich udalostí podobný profilu u dospelých pacientov s RA. Údaje z týchto štúdií nie sú dostatočné na preukázanie účinnosti, a preto sa neodporúča používanie Kineretu u pediatrických pacientov s JIA.

Imunogenicita

Pozri časť 4.8.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absolútna biologická dostupnosť anakinry po subkutánnom podaní 70 mg bolusovou injekciou zdravým osobám ($n = 11$) je 95 %. Absorpčný proces je rýchlosť limitujúcim faktorom pre vymiznutie anakinry z plazmy po subkutánnom injekčnom podaní. U jedincov s RA bola maximálna koncentrácia anakinry v plazme dosiahnutá 3 až 7 hodín po subkutánnom podaní anakinry v klinicky relevantných dávkach (1 až 2 mg/kg; $n = 18$). Koncentrácia v plazme sa znížila bez rozpoznateľnej fázy distribúcie a terminálny eliminačný polčas sa pohyboval v rozpätí 4 až 6 hodín. U pacientov s RA sa nepozorovala žiadna neočakávaná akumulácia anakinry po dennom subkutánnom podaní dávok počas 24 týždňov. Priemerné (SD) odhady klírensu (CL/F) a objemu distribúcie (Vd/F) na základe analýzy údajov populácií z dvoch štúdií PK u 35 pacientov s RA boli 105(27) ml/min a 18,5(11) l. Údaje o ľuďoch a zvieratách preukázali, že oblička je hlavný orgán zodpovedný za elimináciu anakinry. Klírens anakinry u pacientov s RA sa zvýšil so zvyšujúcim sa klírensom kreatinínu.

Vplyv demografických rozdielov na farmakokinetiku anakinry sa študoval pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej 341 pacientov, ktorí denne dostávali subkutánne injekciu anakinry v dávkach 30, 75 a 150 mg počas 24 týždňov. Odhadovaný klírens anakinry sa zvyšoval s narastajúcim klírensom kreatinínu a telesnou hmotnosťou. Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že hodnota priemerného plazmatického klírensu po bolusovom subkutánnom podaní bola približne o 14 % vyššia u mužov ako u žien a približne o 10 % vyššia u osôb vo veku < 65 rokov ako u osôb vo veku ≥ 65 rokov. Po úprave kreatinínového klírensu vzhľadom na telesnú hmotnosť však nepredstavovali už pohlavie a vek faktory signifikantné pre priemerný plazmatický klírens. Nie je potrebná úprava dávky na základe veku ani pohlavia.

Farmakokinetika u pacientov s CAPS je vo všeobecnosti podobná ako u pacientov s RA. U pacientov s CAPS bola zaznamenaná približná linearita dávok s miernou tendenciou k vyššiemu ako proporčnému nárastu. Farmakokinetické údaje u detí vo veku < 4 roky chýbajú, ale sú k dispozícii klinické skúsenosti vo veku od 8 mesiacov a pri začatí s odporúčanou dennou dávkou 1 - 2 mg/kg, neboli identifikované žiadne problémy s bezpečnosťou. Farmakokinetické údaje o starších pacientoch s CAPS chýbajú. Bola preukázaná distribúcia do cerebrospinálnej tekutiny.

U pacientov so SJIA (vo veku 3 až 17 rokov) bol medián koncentrácie anakinry normalizovanej na dávku v ustálenom stave počas 28 týždňov porovnateľný s hodnotou pozorovanou u pacientov s RA.

Porucha funkcie pečene

V štúdiu zahŕňajúcej 12 pacientov s dysfunkciou pečene (štádium B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa podávala intravenózne jedna dávka 1 mg/kg. Farmakokinetické parametre neboli podstatne iné ako u zdravých dobrovoľníkov, okrem poklesu klírensu približne o 30 % v porovnaní s údajmi zo štúdie so zdravými dobrovoľníkmi. V populácii so zlyhaním pečene bol zaznamenaný zodpovedajúci pokles klírensu kreatinínu. Pokles klírensu na základe toho možno s najväčšou pravdepodobnosťou vysvetliť poklesom funkčnosti obličiek v tejto populácii. Tieto údaje podporujú, že nie je potrebná úprava dávky u pacientov s dysfunkciou pečene v štádiu B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie. Pozri časť 4.2.

Porucha funkcie obličiek

Priemerný plazmatický klírens pri podávaní Kineretu jedincom s miernou (klírens kreatinínu 50 - 80 ml/min) a strednou (klírens kreatinínu 30 až 49 ml/min) renálnou insuficienciou sa znížil o 16 %, resp. 50 %. Pri závažnej renálnej insuficiencii a ochorení obličiek v konečnom štádiu (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa stredný plazmatický klírens znížil o 70 %, resp. 75 %. Menej ako 2,5 % podanej dávky Kineretu bolo odstránené hemodialýzou alebo priebežnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou. Tieto údaje podporujú, že nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{Kr} 50 až 80 ml/min). Pozri časť 4.2.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U anakinry sa nepozorovali účinky na plodnosť, skorý vývoj, embryonálno-fetálny vývoj alebo pôrod a postnatálny vývoj potkanov v dávkach 100-násobne vyšších ako u ľudí (2 mg/kg/deň). Nepozorovali sa žiadne účinky na embryonálno-fetálny vývoj králikov v dávkach 100-násobne vyšších ako u ľudí.

V štandardnom súbore testov zostavených pre identifikáciu rizika pre DNA, anakinra neindukovala génové mutácie v bunkách baktérií alebo cicavcov. Anakinra taktiež nezvyšovala výskyt chromozomálnych abnormalít alebo mikrojadier v bunkách kostnej drene myši. Dlhodobé štúdie za účelom hodnotenia karcinogénneho potenciálu anakinry neboli uskutočnené. Údaje získané od myši s nadmernou expresiou IL-1ra a IL-1ra mutantných „knock out“ myši neindikovali zvýšené riziko vývoja tumorov.

Formálna toxikologická a toxikokinetická interakčná štúdia na potkanoch nepotvrdila žiadne Kineretom zapríčinené zmeny v toxikologickom alebo farmakokinetickom profile metotrexátu.

U mladých potkanov, ktorým boli od 7. dňa po pôrode až do adolescencie podávané dávky až 100-násobne vyššie ako sú dávky u ľudí, sa neprejavili žiadne nežiaduce účinky liečby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bezvodá kyselina citrónová
Chlorid sodný
Dihydrát edetátu disodného
Polysorbát 80
Hydroxid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Na ambulantné použitie môže byť Kineret uchovávaný pri izbovej teplote do 25 °C po dobu maximálne 72 hodín. Po vybratí z chladničky sa musí Kineret použiť do 72 hodín alebo zlikvidovať. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa Kineret nemá vracat' do chladničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,67 ml injekčného roztoku v kalibrovanej naplnenej injekčnej striekačke (zo skla typu I) s piestovou zátkou (brombutylová guma) a ihlou 29 Gauge (G). Naplnená injekčná striekačka má k vonkajšiemu pevnému plastovému krytu ihly pripevnený vnútorný kryt ihly.

Balenia po 1, 7 alebo 28 naplnených striekačiek (veľké balenie obsahuje 4 balenia po 7 naplnených striekačkách).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kineret je sterilný roztok. Len na jednorazové použitie.

Nepretrepávajújte. Pred podaním zabezpečte, aby naplnená injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu.

Pred podaním roztok vizuálne skontrolujte, či v ňom nie sú častice a nezmenilo sa sfarbenie. Podat' sa majú iba číre, bezfarebné až biele roztoky, ktoré môžu obsahovať niekoľko priesvitných až bielych amorfných liekových častíc.

Prítomnosť týchto častíc neovplyvňuje kvalitu lieku.

Naplnená injekčná striekačka je určená len na jedno použitie. Nepoužitý liek zlikvidujte. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/203/005 – balenie: 1 striekačka
EU/1/02/203/006 – balenie: 7 striekačiek
EU/1/02/203/007 – balenie: 28 striekačiek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. marec 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. marec 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Viedeň
Rakúsko

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Švédsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. Ďalšie PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením novej indikácie Kineretu pri liečbe Stillovej choroby na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektoch programu, s kompetentným štátnym úradom.

Hlavnými cieľmi programu je poskytnúť informácie o spôsobe podávania a zvýšiť povedomie o potenciálnom riziku závažných infekcií.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde sa Kineret predáva, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom a pacientom, prípadne opatrovateľom, u ktorých sa predpokladá, že budú prepisovať alebo používať Kineret, k dispozícii, prípadne poskytnutý, tento edukačný balíček:

- vzdelávací materiál pre lekárov,
- informačný balíček pre pacientov a opatrovateľov.

Vzdelávací materiál pre lekárov má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- príručku pre zdravotníckych pracovníkov.

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov zdravotnej starostlivosti má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- dôležitosť vysvetlenia použitia injekčných striekačiek a správnej techniky injekčného podania pacientom a/alebo opatrovateľom,
- upozornenie, že u pacientov s pretrvávajúcou infekciou sa neodporúča začať liečbu Kineretom,
- dôležitosť poskytnutia vzdelávacieho materiálu pacientom a/alebo opatrovateľom.

Informačný balíček pre pacientov a opatrovateľov má obsahovať:

- písomnú informáciu pre používateľa,
- príručku pre pacientov a opatrovateľov,
- pripomienkovú kartičku pacienta.

Príručka pre pacientov a opatrovateľov má obsahovať tieto kľúčové prvky:

- návod na použitie injekčnej striekačky,
- pokyny na správne injekčné podanie a likvidáciu použitých striekačiek,
- postup pri liečbe reakcií v mieste vpichu.

Pripomienková kartička pacienta má obsahovať tieto kľúčové prvky:

- identifikáciu pacienta,
- kontaktné údaje jeho lekára,
- predpísanú dávku Kineretu,
- opis prejavov závažnej infekcie.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S NAPLNENOU INJEKČNOU STRIEKAČKOU (OBSAHUJE MODRÝ OBAL)

1. NÁZOV LIEKU

Kineret 100 mg/0,67 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Anakinra

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kalibrovaná naplnená injekčná striekačka s objemom 0,67 ml obsahuje 100 mg anakinry.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodá kyselina citrónová, chlorid sodný, dihydrát edetátu disodného, polysorbát 80, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
1 KALIBROVANÁ naplnená injekčná striekačka
7 KALIBROVANÝCH naplnených injekčných striekačiek
Veľké balenie: 28 (4 x 7) KALIBROVANÝCH naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Na subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/203/005 – balenie: 1 striekačka
EU/1/02/203/006 – balenie: 7 striekačiek
EU/1/02/203/007 – balenie: 28 striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA SO 7 NAPLNENÝMI INJEKČNÝMI STRIEKAČKAMI AKO VNÚTORNÝ OBAL (BEZ MODRÉHO OBALU)

1. NÁZOV LIEKU

Kineret 100 mg/0,67 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Anakinra

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kalibrovaná naplnená injekčná striekačka s objemom 0,67 ml obsahuje 100 mg anakinry.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodá kyselina citrónová, chlorid sodný, dihydrát edetátu disodného, polysorbát 80, hydroxid sodný, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
7 KALIBROVANÝCH naplnených injekčných striekačiek
Toto balenie obsahujúce 7 naplnených injekčných striekačiek je súčasťou 28 kusového veľkého balenia.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové použitie.
Na subkutánne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke. Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/203/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kineret 100 mg 0,67 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcia
Anakinra

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,67 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kineret 100 mg/0,67 ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke Anakinra

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kineret a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kineret
3. Ako používať Kineret
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kineret
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kineret a na čo sa používa

Kineret obsahuje liečivo anakinra. Je to typ cytokínu (imunosupresívum), ktorý sa používa pri liečbe:

- reumatoidnej artritídy (RA),
- COVID-19 u pacientov so zápalom pľúc, ktorí potrebujú dodatočný kyslík a hrozí im riziko zlyhania pľúc,
- syndrómov periodických horúčok:
 - periodických syndrómov asociovaných s kryopyrínom (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS),
 - o multisystémová zápalová choroba novorodencov (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID) nazývaná aj chronický detský neurologický, kožný, kĺbový syndróm (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome, CINCA),
 - o Muckleov-Wellsov syndróm (MWS),
 - o familiárny chladový autozápalový syndróm (FCAS),
 - familiárnej stredomorskej horúčky (Familial Mediterranean Fever, FMF),
- Stillovej choroby vrátane systémovej juvenilnej idiopatickej artritídy (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA) a Stillovej choroby dospelých (Adult-Onset Still's Disease, AOSD).

Cytokíny sú proteíny (bielkoviny) produkované vašim telom, ktoré koordinujú komunikáciu medzi bunkami a pomáhajú kontrolovať bunkovú aktivitu. Pri RA, CAPS, FMF, Stillovej chorobe a pri zápale pľúc spôsobenom ochorením COVID-19 vytvára vaše telo nadmerné množstvo cytokínu nazývaného interleukín-1. Následkom je vznik škodlivých účinkov vedúcich k zápalu, ktorý spôsobuje príznaky choroby. Za normálnych okolností produkuje vaše telo proteín, ktorý blokuje škodlivé účinky interleukínu-1. Liečivom v Kinerete je anakinra, ktorá pôsobí rovnako, ako prirodzený proteín blokujúci interleukín-1. Anakinra sa vyrába pomocou technológie DNA s využitím mikroorganizmu *E. coli*.

V prípade RA sa Kineret používa na liečbu prejavov a príznakov choroby u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) v kombinácii s iným liekom nazývaným metotrexát. Kineret je určený pacientom, ktorých odozva na liečbu samotným metotrexátom nie je dostatočná na kontrolu reumatoidnej artritídy.

V prípade COVID-19 sa Kineret používa na liečbu nadmerného zápalu (silnejší zápal ako zvyčajne) spojeného s ochorením u dospelých (vo veku 18 rokov a viac), ktorí majú zápal pľúc, potrebujú dodatočný kyslík na podporu dýchania (kyslík s nízkym alebo vysokým prietokom) a hrozí im riziko zlyhania pľúc.

V prípade CAPS sa Kineret používa na liečbu prejavov a príznakov zápalu súvisiaceho s chorobou, ako sú vyrážka, bolesť kĺbov, horúčka, bolesť hlavy a únava u dospelých a detí (vo veku 8 mesiacov a starších).

Pri FMF sa Kineret používa na liečbu prejavov a príznakov zápalu súvisiaceho s ochorením, ako je opakujúca sa horúčka, únava, bolesť brucha, bolesť svalov alebo kĺbov a vyrážka. Ak je to vhodné, Kineret sa môže používať spolu s kolchicínom.

Pri Stillovej chorobe sa Kineret používa na liečbu prejavov a príznakov zápalu súvisiaceho s ochorením ako je vyrážka, bolesť v kĺboch a horúčka.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kineret

Nepoužívajte Kineret

- ak ste alergický na anakinru alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6;
- ak ste alergický na iné lieky, ktoré sú vyrábané technológiou DNA s použitím mikroorganizmu *E. coli*;
- ak máte neutropéniu (nízky počet bielych krviniek) stanovenú po vyšetrení krvi.

Ihneď navštívte lekára

- ak sa u vás po injekcii Kineretu objavia vyrážky na celom tele, dychová nedostatočnosť, chrčanie, zrýchlený pulz alebo potenie. Môžu to byť znaky toho že ste alergický na Kineret;
- ak sa u vás po použití lieku Kineret niekedy vyskytla netypická rozšírená vyrážka alebo odlupovanie kože.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Kineret, obráťte sa na svojho lekára:

- ak sa u vás v minulosti vyskytli opakujúce sa infekcie alebo ak máte astmu. Kineret môže tieto stavy zhoršovať;
- ak máte onkologické ochorenie. Lekár bude musieť rozhodnúť, či budete môcť používať Kineret;
- ak máte v anamnéze zvýšené hladiny pečeňových enzýmov;
- ak potrebujete očkovanie. Počas liečby Kineretom nesiete byť očkovaný živou vakcínou.

Stillova choroba

- V zriedkavých prípadoch sa u pacientov so Stillovou chorobou, najmä u detí, môže rozvinúť ochorenie pľúc, a to aj počas liečby Kineretom. Toto riziko môže byť zvýšené u pacientov s Downovým syndrómom (trizómia 21). Medzi príznaky ochorenia pľúc môžu patriť napr. dýchavičnosť aj počas ľahkého cvičenia, raňajší kašeľ a dýchacie ťažkosti. Ak sa u vás rozvinú príznaky ochorenia pľúc, čo najskôr sa obráťte na svojho lekára.
- Závažná kožná reakcia, DRESS (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) bola zriedkavo hlásená v súvislosti s liečbou liekom Kineret, hlavne u pacientov so systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou (SJIA). Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete netypickú rozšírenú vyrážku, ktorá sa môže objaviť spolu s vysokou telesnou teplotou a zväčšenými lymfatickými uzlinami.

Deti a dospievajúci

- RA: Použitie Kineretu u detí a dospievajúcich s reumatoidnou artritídou nebolo úplne preskúmané, a preto ho nemožno neodporúčať.
- COVID-19: Použitie Kineretu u detí a dospievajúcich s ochorením COVID-19 nebolo úplne preskúmané, a preto ho nemožno odporúčať.
- CAPS, FMF, Stillova choroba: Kineret sa neodporúča pre deti vo veku menej ako 8 mesiacov, pretože pre túto skupinu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Iné lieky a Kineret

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Lieky, ktoré sa označujú ako inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora (TNF- α), ako je etanercept, sa nemajú používať s Kineretom, pretože to môže zvýšiť riziko infekcie.

Keď začnete používať Kineret, chronický zápal vo vašom tele sa zníži. To by mohlo znamenať, že sa musia upraviť dávky niektorých iných liekov, napr. warfarínu alebo fenytoínu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Kineret nebol skúšaný u tehotných žien. Použitie Kineretu sa neodporúča počas tehotenstva a u žien v plodnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Je dôležité oznámiť lekárovi, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Lekár s vami prediskutuje možné riziká spojené s používaním Kineretu počas tehotenstva.

Nie je známe, či sa anakinra vylučuje do ľudského mlieka. Ak používate Kineret, nesmiete dojčiť.

Kineret obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Kineret

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Kineret musí byť podaný pod kožu (subkutánne) každý deň. Snažte sa podať si injekciu každý deň v rovnakom čase.

Odporúčaná dávka je 20 až 90 mg alebo 100 mg. Váš lekár vám povie, akú dávku potrebujete alebo či potrebujete dávku vyššiu ako 100 mg.

COVID-19: Odporúčaná dávka je 100 mg podávaných pod kožu (subkutánne) každý deň po dobu 10 dní.

Podanie Kineretu používateľom

Lekár môže rozhodnúť, že bude pre vás vhodnejšie, ak si injekciu Kineretu budete podávať sami. Postup, ako si podať injekciu, vám ukáže lekár alebo zdravotná sestra. Nepokúšajte sa podať si injekciu sami, ak ste neboli poučení.

Pokyny, ako si správne podať Kineret alebo ako ho podať vášmu dieťaťu, nájdete v časti „Pokyny na prípravu a podanie injekcie Kineretu“ na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Ak použijete viac Kineretu, ako máte

Ak ste náhodne použili viac Kineretu, ako potrebujete, nemali by sa vyskytnúť žiadne závažné problémy. Napriek tomu sa obráťte na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik, ak sa to stane. V každom prípade, ak sa necítite dobre, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Kineret

Ak ste dávku Kineretu vynechali, obráťte sa na svojho lekára a zistite, kedy je vhodné použiť ďalšiu dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Možné vedľajšie účinky sú podobné bez ohľadu na to, či sa Kineretom lieči RA, CAPS, FMF, Stillova choroba alebo COVID-19.

Ak sa objaví niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi:

- **Závažné infekcie** ako pneumónia (infekcia hrudníka) alebo kožné infekcie sa môžu vyskytnúť počas liečby Kineretom. Príznakmi môžu byť pretrvávajúca vysoká horúčka, triaška, kašeľ, bolesť hlavy a sčervenanie a bolestivosť kože. Príznakmi infekcie môže byť aj pretrvávajúca nízka horúčka, strata telesnej hmotnosti a pretrvávajúci kašeľ.
- **Závažné alergické reakcie** sú menej časté. Avšak akýkoľvek z nasledujúcich príznakov môže poukazovať na alergickú reakciu na Kineret, takže okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Kineret si už nepodávajte.
 - Opuch tváre, jazyka alebo hrdla.
 - Ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním.
 - Náhly pocit rýchleho pulzu alebo potenie.
 - Svrbivá pokožka alebo vyrážka.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie, opuch, tvorba modrín alebo svrbenie v mieste vpichu. Tieto príznaky sú väčšinou miernej až strednej povahy a sú častejšie na začiatku liečby.
- bolesť hlavy,
- zvýšené hladiny celkového cholesterolu v krvi.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- neutropénia (nízky počet bielych krviniek) stanovená po vyšetrení krvi. Pokles bielych krviniek môže zapríčiniť zvýšené riziko vzniku infekcie. Príznaky infekcie môžu zahŕňať horúčku alebo bolesť hrdla.
- závažné infekcie ako pneumónia (infekcia hrudníka) alebo kožné infekcie,
- trombocytopenia (nízka hladina krvných doštičiek v krvi).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- závažné alergické reakcie vrátane opuchu tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, náhly pocit rýchleho pulzu alebo potenia a svrbivá pokožka alebo vyrážka.
- zvýšené hladiny pečenej enzýmov stanovené po vyšetrení krvi.

Vedľajšie účinky s neznámou častotou výskytu (častotou sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- znaky porúch pečene ako žltá koža a oči, nevoľnosť, strata chuti do jedla, tmavo sfarbený moč a stolica svetlej farby.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kineret

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte Kineret, ak sa myslíte, že by mohol byť zmrazený. Ak bola injekčná striekačka vybratá z chladničky a dosiahla izbovú teplotu (do 25 °C), je nutné ju buď spotrebovať do 72 hodín alebo zlikvidovať. Ak bola uchovávaná pri izbovej teplote, nedávajte ju späť do chladničky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kineret obsahuje

- Liečivo je anakinra. Každá kalibrovaná naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg anakinry.
- Ďalšie zložky sú bezvodá kyselina citrónová, chlorid sodný, dihydrát edetátu disodného, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá Kineret a obsah balenia

Kineret je číry, bezfarebný až biely injekčný roztok a je dodávaný pripravený na použitie v naplnenej injekčnej striekačke. Môže obsahovať niekoľko priesvitných až bielych bielkovinových častíc.

Prítomnosť týchto častíc neovplyvňuje kvalitu lieku.

Balenie naplnených injekčných striekačiek v počte 1, 7 alebo 28 (veľké balenie obsahuje 4 balenia po 7 naplnených injekčných striekačiek).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švédsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

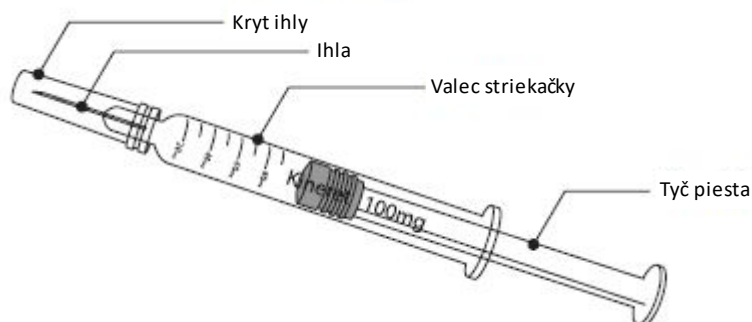
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

POKYNY NA PRÍPRAVU A PODANIE INJEKCIE KINERETU

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si samostatne alebo svojmu dieťaťu podať injekciu Kineretu. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať injekciu Kineretu sami sebe alebo vášmu dieťaťu, ak ste neboli poučený vaším lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom. Ak máte akékoľvek otázky o podaní injekcie, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Ako máte postupovať vy alebo osoba, ktorá vám podáva Kineret v naplnenej injekčnej striekačke?

Injekciu budete musieť podať sebe alebo vášmu dieťaťu v ten istý čas každý deň. Kineret sa podáva injekčne pod kožu. Toto sa nazýva subkutánna injekcia.



Príslušenstvo:

Na samostatné podanie subkutánnej injekcie sebe alebo svojmu dieťaťu budete potrebovať:

- naplnenú injekčnú striekačku Kineretu,
- alkoholové tampóny alebo niečo podobné a
- sterilnú gázu alebo štvorec z buničiny.

Čo máte urobiť pred tým, ako si sami alebo svojmu dieťaťu subkutánne podáte Kineret?

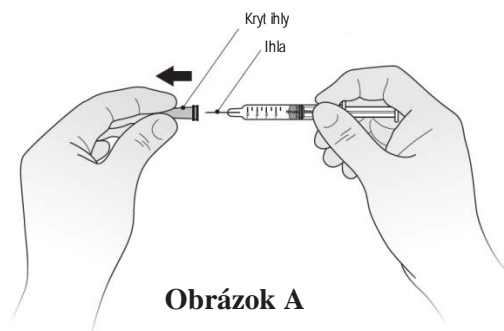
1. Vyberte Kineret v naplnenej injekčnej striekačke z chladničky.
2. Nepretrepávajte naplnenú injekčnú striekačku.
3. Skontrolujte na označení naplnenej injekčnej striekačky dátum expirácie (EXP). Nepoužívajte, ak uplynul dátum posledného dňa vyznačeného mesiaca.
4. Skontrolujte vzhľad Kineretu. Musí sa javiť ako číry, bezfarebný až biely roztok. Roztok môže obsahovať niekoľko priesvitných až bielych bielkovinových častíc. Prítomnosť týchto častíc neovplyvňuje kvalitu lieku. Roztok sa nemá používať, ak je sfarbený alebo zakalený alebo obsahuje častice, ktoré nie sú priesvitné až biele.
5. Pre pohodlnejšie podanie nechajte naplnenú injekčnú striekačku stáť 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu, alebo ju držte jemne v ruke po dobu niekoľkých minút. Kineret **nezohrievajte** nijakým iným spôsobom (napríklad nepoužívajte mikrovlnnú rúru alebo horúcu vodu).
6. **Neodstraňujte** kryt z injekčnej striekačky, kým nie ste pripravený na aplikáciu injekcie.
7. **Dôkladne si umyte ruky.**

8. Nájdite si pokojné, dobre osvetlené a čisté miesto a umiestnite všetko, čo potrebujete tak, aby to bolo vo vašom dosahu.
9. Uistite sa, že viete, akú dávku Kineretu vám predpísal lekár: 20 až 90 mg, 100 mg alebo vyššiu.
 - Ak vám lekár predpísal dávku 100 mg, prejdite na časť „**Ako pripraviť 100 mg dávku**“.
 - Ak vám lekár predpísal nižšiu dávku, prejdite na časť „**Ako pripraviť 20 až 90 mg dávku**“.

Ako pripraviť 100 mg dávku

Predtým, ako si podáte injekciu Kineretu, musíte vykonať nasledujúce kroky:

1. Držte injekčnú striekačku za valec a opatrne, bez otáčania, odstráňte kryt ihly. Ťahajte ho vodorovne, ako je to znázornené na **obrázku A**. Nedotýkajte sa ihly ani netlačte na piest. Kryt ihly okamžite zlikvidujte.



Obrázok A

2. V naplnenej injekčnej striekačke môžete pozorovať malé bubliny. Nemusíte ich odstraňovať pred podaním injekcie. Podanie injekčného roztoku s bublinkami je neškodné.
3. Teraz môžete použiť naplnenú injekčnú striekačku, ako je to popísané v častiach „**Kam si máte podať injekciu?**“ a „**Ako si podáte injekciu?**“.

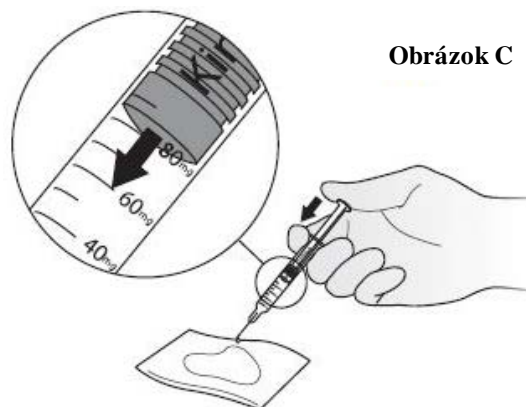
Ako pripraviť 20 až 90 mg dávku

Predtým, ako si podáte injekciu Kineretu, musíte vykonať nasledujúce kroky:

1. Držte injekčnú striekačku za valec a opatrne, bez otáčania, odstráňte kryt ihly. Ťahajte ho vodorovne, ako je to znázornené na **obrázku A**. Nedotýkajte sa ihly ani netlačte na piest. Kryt ihly okamžite zlikvidujte.
2. Držte injekčnú striekačku v jednej ruke tak, aby ihla smerovala priamo nahor, ako je to znázornené na **obrázku B**. Položte palec na tyč piesta a pomaly ho zatláčajte, kým nevidíte malú kvapku tekutiny na hrote ihly.
3. Teraz otočte striekačku tak, aby ihla smerovala nadol. Položte sterilnú gázu alebo štvorec z buničiny na rovný povrch a držte injekčnú striekačku nad nimi tak, aby ihla smerovala ku gáze alebo štvorcu z buničiny, ako je to znázornené na **obrázku C**. Dajte pozor, aby sa ihla nedotkla gázy alebo štvorca z buničiny.
4. Položte palec na tyč piesta a pomaly ho zatláčajte, kým predná časť piesta nedosiahne značku mierky vašej dávky Kineretu. (Váš lekár vám povedal, akú dávku potrebujete použiť.) Vytlačená tekutina sa absorbuje do gázy alebo štvorca z buničiny, ako je to znázornené na **obrázku C**.
5. Ak sa vám nepodarí nastaviť správnu dávku, zlikvidujte injekčnú striekačku a použite novú.



Obrázok B



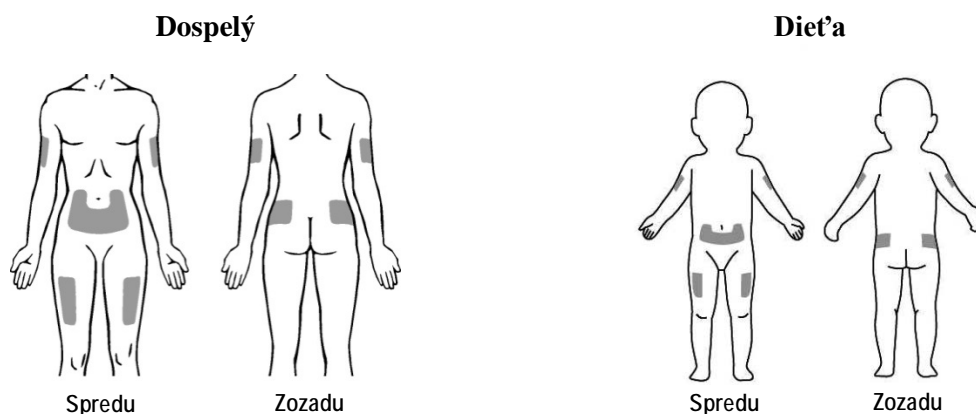
Obrázok C

6. Teraz môžete použiť naplnenú injekčnú striekačku, ako je to popísané v častiach „**Kam si máte podať injekciu?**“ a „**Ako si podáte injekciu?**“.

Kam si máte podať injekciu?

Najvhodnejšie miesta na podanie injekcie vám alebo vášmu dieťaťu sú (pozri **obrázok D**):

- brucho (s výnimkou oblasti okolo pupku),
- horná časť stehien,
- horné vonkajšie oblasti sedacieho svalu a
- horná vonkajšia oblasť nadlaktia.



Obrázok D

Zmeňte miesto vpichu po každom podaní, aby ste nespôsobili bolesť v tom istom mieste. Ak vám injekciu podáva niekto iný, môže tiež podávať na zadnej strane ramien.

Ako si podáte injekciu?

1. Vydezinfikujte kožu pomocou alkoholových tampónov a uchopte kožu palcom a ukazovákom bez toho, aby ste ju stlačili.
2. Umiestnite ihlu celkom pod kožu tak, ako vám to ukázala zdravotná sestra alebo lekár.
3. Podávajte tekutinu pomaly a rovnomerne, pričom kožu držte stále medzi prstami, ako je to znázornené na **obrázku E**.



Obrázok E

4. Po podaní tekutiny vytiahnite ihlu a kožu uvoľnite.
5. Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať. Každú injekčnú striekačku použite len na jedno injekčné podanie. Nepoužívajte injekčnú striekačku opakovane, pretože by mohlo dôjsť k infekcii.

Pamätajte

Ak sa vyskytnú akékoľvek problémy, nebojte sa požiadať o radu a pomoc svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Likvidácia použitých striekačiek a spotrebného materiálu

- Nezakrývajte použité ihly obalom.
- Uchovávajte použité injekčné striekačky mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nikdy neodhadzujte použité naplnené injekčné striekačky do vašich bežných domácich odpadkových košov.
- Ak máte dávku nižšiu ako 100 mg, budete mať v pokynoch uvedené, že máte vytlačiť tekutinu z injekčnej striekačky na gázu alebo štvorec z buničiny. Po podaní injekcie zlikvidujte gázu alebo štvorec z buničiny spolu s injekčnou striekačkou a vyčistite povrch čistým štvorcem z buničiny.
- Použité naplnené injekčné striekačky a všetky gázy alebo štvorce z buničiny s Kineretom sa musia zlikvidovať podľa národných požiadaviek. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre anakinru dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa rizika MAS u pacientov so Stillovou chorobou z klinických skúšaní, literatúry a neintervenčných štúdií považuje výbor PRAC dostupné dôkazy za nepodporujúce kauzálny vzťah medzi rizikom MAS a anakinrou. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich anakinru sa majú príslušne upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre anakinru je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) anakinru je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).