

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Kineret 100 mg/0,67 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena odmerna napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg anakinre\* na 0,67 ml (150 mg/ml).

\* Antagonist humanega receptorja za interleukin-1 (r-metHuIL-1ra), ki ga izdelujejo v celicah *Escherichie coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do bela raztopina za injiciranje, ki lahko vsebuje nekaj prosojnih do belih amorfnih delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis (RA)

Zdravilo Kineret je indicirano pri odraslih za zdravljenje znakov in simptomov RA v kombinaciji z metotreksatom pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat sam.

#### COVID-19

Zdravilo Kineret je indicirano za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih bolnikih s pljučnico, ki potrebujejo dodatek kisika (kisik z nizkim ali visokim pretokom) in pri katerih obstaja tveganje za napredovanje bolezni do hude respiratorne odpovedi, opredeljeno kot plazemska koncentracija topnega receptorja urokinaznega aktivatorja plazminogena (suPAR, soluble urokinase plasminogen activator receptor)  $\geq 6$  ng/ml (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

#### Periodični vročinski sindromi

Zdravilo Kineret je indicirano za zdravljenje naslednjih avtoinflamatornih periodičnih vročinskih sindromov pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starih 8 mesecev in več, s telesno maso 10 kg ali več.

#### S kriopirinom povezani periodični sindromi (CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)

Zdravilo Kineret je indicirano za zdravljenje CAPS, ki vključujejo:

- multisistemsko vnetno bolezen z začetkom pri novorojenčku (NOMID - Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease)/kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom (CINCA - Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome)
- Muckle-Wellsov sindrom (MWS)
- družinski avtoinflamatorni sindrom zaradi mraza (FCAS - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)

#### Družinska mediteranska vročica (FMF – Familial Mediterranean Fever)

Zdravilo Kineret je indicirano za zdravljenje družinske mediteranske vročice (FMF). Zdravilo Kineret se daje v kombinaciji s kolhicinom, če je ustrezno.

### Stillova bolezen

Zdravilo Kineret je indicirano pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starih 8 mesecev in več, s telesno maso 10 kg ali več, za zdravljenje Stillove bolezni, vključno s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA - Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis) in Stillovo boleznijo z začetkom v odrasli dobi (AOSD - Adult-Onset Still's Disease), z aktivnimi sistemskimi značilnostmi zmerne do visoke aktivnosti bolezni, ali pri bolnikih z neprekinjeno aktivnostjo bolezni po zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) ali glukokortikoidi.

Zdravilo Kineret se lahko daje v obliki monoterapije ali v kombinaciji z drugimi protivnetnimi zdravili in protirevmatskimi zdravili, ki modificirajo potek bolezni (DMARD - disease-modifying antirheumatic drugs).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Kineret morajo uvesti in nadzorovati zdravniki specialisti, ki so izkušeni v diagnostiki in zdravljenju RA, COVID-19, CAPS, FMF oziroma Stillove bolezni.

### Testiranje suPAR

Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom Kineret na podlagi vrednosti suPAR  $\geq 6$  ng/ml izmeriti z validiranim testom (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

### Odmerjanje

#### RA: Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Kineret je 100 mg, enkrat na dan v obliki subkutane injekcije. Odmerek je treba dati vsak dan približno ob istem času.

#### COVID-19: Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Kineret je 100 mg, enkrat na dan v obliki subkutane injekcije, 10 dni.

#### CAPS: Odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, stari 8 mesecev in več, s telesno maso 10 kg ali več

##### *Začetni odmerek*

Priporočeni začetni odmerek pri vseh podtipih CAPS je 1–2 mg/kg/dan v obliki subkutane injekcije. Terapevtski odziv se kaže predvsem v zmanjšanju kliničnih simptomov, kot so vročina, izpuščaji, bolečina v sklepih in glavobol, vendar tudi v serumskih označevalcih vnetja (ravni CRP/SAA) ali pojavi izbruhov.

##### *Vzdrževalni odmerek pri blagih CAPS (FCAS, blagi MWS)*

Pri bolnikih je z vzdrževanjem priporočenega začetnega odmerka (1–2 mg/kg/dan) bolezen navadno dobro urejena.

##### *Vzdrževalni odmerek pri težkih oblikah CAPS (MWS in NOMID/CINCA)*

Na podlagi terapevtskega odziva bo morda v 1–2 mesecih treba povečati odmerek. Običajni vzdrževalni odmerek pri težkih oblikah CAPS je 3–4 mg/kg/dan in se lahko prilagodi do največ 8 mg/kg/dan.

Poleg ovrednotenja kliničnih simptomov in označevalcev vnetja pri težkih oblikah CAPS, se priporoča tudi ocenjevanje vnetja centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno z notranjim ušesom (MRI ali CT, lumbalna punkcija in preiskava sluha) in očmi (oftalmološki pregled) po 3 mesecih začetnega zdravljenja in pozneje vsakih 6 mesecev, dokler niso ugotovljeni učinkoviti zdravilni odmerki. Ko je bolezen pri bolnikih klinično dobro urejena, se lahko spremljanje CŽS in oftalmološki pregledi izvajajo enkrat letno.

## FMF

Priporočeni odmerek za bolnike s telesno maso 50 kg ali več je 100 mg/dan v obliki subkutane injekcije. Bolnikom s telesno maso manj kot 50 kg je treba odmerek prilagoditi glede na telesno maso, priporočeni odmerek pa je 1–2 mg/kg/dan.

## Stillova bolezen

Priporočeni odmerek za bolnike s telesno maso 50 kg ali več je 100 mg/dan v obliki subkutane injekcije. Bolnikom s telesno maso manj kot 50 kg je treba odmerek prilagoditi glede na telesno maso, začetni odmerek pa je 1–2 mg/kg/dan.

Odziv na zdravljenje je treba oceniti po 1 mesecu: V primeru vztrajnih sistemskih manifestacij je odmerek pri otrocih mogoče prilagoditi oziroma lahko lečeči zdravnik ponovno razmisli o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Kineret.

## Starejša populacija ( $\geq 65$ let)

RA in COVID-19: Prilagoditev odmerka ni potrebna. Odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

CAPS: Podatki o starejših bolnikih so omejeni. Po pričakovanjih prilagajanje odmerka ne bo potrebno.

Stillova bolezen: Podatki pri starejših bolnikih so omejeni. Po pričakovanjih prilagajanje odmerka ne bo potrebno.

## Pediatrična populacija ( $< 18$ let)

Podatkov za otroke, mlajše od 8 mesecev, ni na voljo.

RA: Učinkovitost zdravila Kineret pri otrocih z RA (JIA), starih od 0 do 18 let, ni bila dokazana.

COVID-19: Učinkovitost zdravila Kineret pri otrocih s COVID-19, starih od 0 do 18 let, ni bila dokazana.

CAPS: Odmerjanje in dajanje otrokom in dojenčkom, starim 8 mesecev in več s telesno maso 10 kg ali več je enako kot pri odraslih bolnikih s CAPS in temelji na telesni masi.

FMF: Otrokom s telesno maso manj kot 50 kg je treba odmerek prilagoditi glede na telesno maso, priporočeni odmerek je 1–2 mg/kg/dan, odmerek za bolnike s telesno maso 50 kg ali več pa je 100 mg/dan. Pri otrocih z nezadostnim odzivom se odmerek lahko poviša na 4 mg/kg/dan.

Podatkov o učinkovitosti zdravila Kineret pri otrocih, starih manj kot 2 leti, s FMF je malo.

Stillova bolezen: Otrokom s telesno maso manj kot 50 kg je treba prilagoditi odmerek glede na telesno maso, začetni odmerek pa je 1–2 mg/kg/dan. Odmerek za bolnike s telesno maso 50 kg ali več je 100 mg/dan. Pri otrocih z nezadostnim odzivom se odmerek lahko poviša na 4 mg/kg/dan.

## Jetrna okvara

Za bolnike z zmerno jetrno okvaro (razred Child-Pugh B) ni potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je treba zdravilo Kineret uporabljati previdno.

## Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLcr 60 do 89 ml/min) ni potrebno prilagajanje odmerka. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CLcr 30 do 59 ml/min) je treba zdravilo Kineret uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (CLcr  $< 30$  ml/min) ali končno ledvično odpovedjo, ki vključuje dializo, je treba razmisliti o dajanju predpisane odmerka zdravila Kineret vsak drugi dan.

## Način uporabe

Zdravilo Kineret se daje v obliki subkutane injekcije.

Zdravilo Kineret je na voljo v odmernih napolnjenih injekcijskih brizgah, pripravljenih za uporabo. Napolnjena odmerna injekcijska brizga omogoča odmerke od 20 do 100 mg. Ker je najmanjši odmerek 20 mg, injekcijska brizga ni primerna za pediatrične bolnike s telesno maso pod 10 kg. Napolnjene injekcijske brizge se ne sme stresati. Navodila za uporabo in ravnanje so podana v poglavju 6.6.

Priporočljivo je menjavati mesto injiciranja, da se izognemo težavam na mestu injiciranja. Hlajenje mesta injiciranja, segrevanje tekočine za injiciranje na sobno temperaturo, uporaba hladnih obkladkov (pred in po injiciranju) in uporaba topikalnih glukokortikoidov in antihistaminikov po injiciranju lahko ublažijo znake in simptome reakcije na mestu injiciranja.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali za beljakovine, ki izvirajo iz *E. coli*.

Zdravila Kineret se ne sme uvesti pri bolnikih z nevtropenijo ( $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ ) (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Alergijske reakcije

Občasno so poročali o alergijskih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom. Večina teh reakcij je bila makulopapuloznih ali urtikarijalnih izpuščajev.

Če se pojavi huda alergijska reakcija, je treba prekiniti uporabo zdravila Kineret in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Jetni zapleti

V kliničnih študijah so opazili prehodna zvišanja vrednosti jetrnih encimov. Ta zvišanja niso bila povezana z znaki ali simptomi hepatoceličnega okvar, razen pri enem bolniku s SJIA, pri katerem se je razvila resna oblika hepatitisa v povezavi s citomegalovirusno okužbo.

V času uporabe po začetku trženja so poročali o jetrnih zapletih, ki niso vplivali na delovanje jeter. Večina bolnikov je bila zdravljena za Stillovo bolezen ali je imela predispozicijske dejavnike, npr. anamnezo zvišanih vrednosti transaminaze. Poleg tega so pri bolnikih s Stillovo boleznijo med zdravljenjem z zdravilom Kineret poročali o primerih neinfekcijskega hepatitisa, vključno z občasnimi dogodki akutne odpovedi jeter.

Jetni zapleti pri bolnikih s Stillovo boleznijo se pretežno pojavijo v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom Kineret. Treba je razmisliti o rutinskem testiranju jetrnih encimov v prvem mesecu, zlasti če ima bolnik predispozicijske dejavnike ali se pri njem razvijejo simptomi, ki kažejo na motnje v delovanju jeter.

Učinkovitost in varnost zdravila Kineret pri bolnikih z vrednostjo  $AST/ALT \geq 1,5$  krat višjo od najvišje normalne vrednosti nista bili ocenjeni.

#### Resne okužbe

Zdravilo Kineret povezujejo z zvečano incidenco resnih okužb (1,8 %) v primerjavi s placebom (0,7 %) pri bolnikih z RA. Pri majhnem številu bolnikov z astmo je bila incidenca resnih okužb večja pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kineret (4,5%), kot pri tistih, ki so dobivali placebo (0 %), te okužbe pa so se nanašale v glavnem na dihalne poti.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Kineret pri bolnikih s kroničnimi in resnimi okužbami niso ovrednotili.

Zdravljenja z zdravilom Kineret se ne sme uvajati pri bolnikih z aktivnimi okužbami. Če se razvije resna okužba, je treba pri bolnikih z RA zdravljenje z zdravilom Kineret prekiniti. Pri bolnikih s CAPS ali FMF, zdravljenih z zdravilom Kineret, obstaja tveganje za izbruh bolezni po prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom. Pod skrbnim spremljanjem se lahko zdravljenje z zdravilom Kineret nadaljuje tudi med resno okužbo. Zdravljenje COVID-19 z zdravilom Kineret se lahko nadaljuje kljub (sekundarnim) okužbam.

Pri predpisovanju zdravila Kineret bolnikom z anamnezo ponavljajočih se okužb ali z osnovnimi boleznimi, zaradi katerih bi lahko postali dovzetnejši za okužbe, morajo biti zdravniki previdni.

Varnost zdravila Kineret pri posameznikih z latentno tuberkulozo ni znana. Poročali so o tuberkulozi pri bolnikih, ki so bili deležni različnih bioloških protivnetnih programov zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kineret bi bilo treba pri bolnikih opraviti preventivni pregled glede latentne tuberkuloze. Upoštevati je treba tudi razpoložljive medicinske smernice.

Drugi načini zdravljenja revmatičnih obolenj so bili povezani z reaktivacijo hepatitisa B. Zato je treba opraviti presejalne teste za virusni hepatitis v skladu z objavljenimi smernicami tudi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kineret.

#### Ledvična okvara

Zdravilo Kineret se izloča z glomerularno filtracijo in nadaljnjo tubularno presnovo. Posledično se z zmanjšanim delovanjem ledvic zmanjša tudi plazemski očistek zdravila Kineret.

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLcr 60 do 89 ml/min) ni potrebno prilagajanje odmerka. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CLcr 30 do 59 ml/min) je treba zdravilo Kineret uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (CLcr < 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo, ki vključuje dializo, je treba razmisliti o dajanju predpisanega odmerka zdravila Kineret vsak drugi dan.

#### Nevtropenija

Pri s placebom nadzorovanih študijah RA je bilo zdravilo Kineret pogosto povezano z nevtropenijo (ANC < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l) in pri bolnikih s COVID-19, CAPS in Stillovo boleznijo so bili zabeleženi primeri nevtropenije. Za več informacij o nevtropeniji glejte poglavji 4.3 in 4.8.

Pri bolnikih z nevtropenijo (ANC < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l) ne smemo uvesti zdravljenja z zdravilom Kineret. Priporočajo določanje nevtrofilcev pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Kineret, med zdravljenjem z zdravilom Kineret pa prvih šest mesecev vsak mesec, nato pa na četrto leto. Pri bolnikih, ki postanejo nevtropenični (ANC < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l), je treba skrbno spremljati ANC, zdravljenje z zdravilom Kineret pa je treba prekiniti. Varnosti in učinkovitosti zdravila Kineret pri bolnikih z nevtropenijo niso ovrednotili.

#### Pljučni zapleti

Med uporabo po začetku trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč, pljučni alveolarni proteinozi in pljučni hipertenziji, večinoma pri pediatričnih bolnikih s Stillovo boleznijo, ki so jih zdravili z zaviralci IL-6 in IL-1, vključno z zdravilom Kineret. Prevladovali so bolniki s trisomijo 21. V kliničnih študijah, ki jih je sponzoriralo podjetje, niso poročali o takšnih primerih pri Stillovi bolezni. V neintervencijski dolgoročni študiji varnosti pri 306 pediatričnih bolnikih s Stillovo boleznijo se je pri enem bolniku pojavil resen pljučni zaplet, nespecifična intersticijska bolezen pljuč. V študiji ni bilo bolnikov s pljučno alveolarno proteinozo ali pljučno hipertenzijo. Vzročna povezava med zdravilom Kineret in pljučnimi zapleti ni bila dokazana.

#### Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kineret, so redko poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), zlasti pri bolnikih s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA). Bolniki z DRESS morda potrebujejo

hospitalizacijo, saj je to stanje lahko usodno. Kadar so prisotni znaki in simptomi DRESS ter če ni mogoče ugotoviti druge etiologije, je treba zdravljenje z zdravilom Kineret prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja.

#### Imunosupresija

Učinek zdravljenja z zdravilom Kineret na že obstoječe malignome ni raziskan, zato zdravila Kineret ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z obstoječim malignomom.

#### Maligne bolezni

Bolnike z RA bolj ogroža (v povprečju 2- do 3-krat bolj) pojav limfomov. V kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kineret, je bila incidenca limfomov sicer večja, kot je pričakovana v splošni populaciji, se je pa delež skladal z deležem, ki ga na splošno navajajo pri bolnikih z RA.

V kliničnih študijah je bila sama incidenca malignih bolezni pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kineret in placebo, enaka in se ni razlikovala od tiste v splošni populaciji. Poleg tega se celotna incidenca malignomov v 3 letih izpostavljenosti zdravilu Kineret ni povečala.

#### Cepjenja

V klinični študiji (n = 126), kontrolirani s placebom, so sočasno z zdravilom Kineret uporabili toksoid tetanusa/davice. Pri tem med skupino, ki je dobivala zdravilo Kineret, in tisto, ki je dobivala placebo, niso ugotovili razlik v odzivu protiteles proti tetanusu. Za bolnike, ki so dobivali zdravilo Kineret, ni podatkov o učinkih cepjenja z drugimi inaktiviranimi antigeni ali cepivi proti COVID-19.

O učinkih živih cepiv in o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kineret, ni nobenih podatkov. Živih cepiv zato ne smete uporabljati sočasno z zdravilom Kineret.

#### Starejša populacija ( $\geq 65$ let)

V kliničnih študijah so proučili skupaj 752 bolnikov z RA, starih 65 let ali več, med njimi je bilo 163 bolnikov, starih 75 let ali več, in 173 bolnikov s COVID-19 starih 65 let ali več. V celoti gledano med temi bolniki in mlajšimi bolniki ni razlik glede varnosti ali učinkovitosti zdravila. Izkušnje pri zdravljenju starejših bolnikov s CAPS, FMF in Stillovo boleznijo so omejene. Ker je v starejši populaciji na splošno večja incidenca okužb, morate biti pri zdravljenju starejših bolnikov previdni.

#### Sočasno zdravljenje z zdravilom Kineret in antagonisti TNF- $\alpha$

Sočasno uporabo zdravila Kineret in etanercepta povezujejo z večjim tveganjem resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z uporabo etanercepta samega pri bolnikih z RA. Ta kombinacija zdravil se ni izkazala za klinično koristnejšo.

Sočasna uporaba zdravila Kineret in etanercepta ali drugih antagonistov TNF- $\alpha$  ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Bolniki s COVID-19

Učinek zdravljenja z zdravilom Kineret pri bolnikih s COVID-19 z vrednostjo suPAR < 6 ng/ml ni bil dokazan.

Zdravljenja z zdravilom Kineret se ne sme uvesti pri bolnikih, ki potrebujejo neinvazivno ali invazivno mehansko ventilacijo ali zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), ker učinkovitost pri teh populacijah bolnikov ni bila dokazana.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 mg, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcij med zdravilom Kineret in drugimi zdravili niso raziskovali v uradnih študijah. V kliničnih študijah niso opazili interakcij med zdravilom Kineret in drugimi zdravili (vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, glukokortikoidi in DMARD).

##### Sočasno zdravljenje z zdravilom Kineret in antagonisti TNF- $\alpha$

V klinični študiji bolnikov z RA, ki so kot osnovno zdravilo dobivali metotreksat, so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kineret in etanerceptom, opazili večjo pogostost resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot pri bolnikih, zdravljenih samo z etanerceptom, in tudi večjo kot v prejšnjih študijah, v katerih so uporabljali samo zdravilo Kineret. Sočasno zdravljenje z zdravilom Kineret in etanerceptom ni pokazalo zvečane klinične koristnosti.

Zdravila Kineret ni priporočljivo uporabljati sočasno z etanerceptom ali kakšnim drugim antagonistom TNF- $\alpha$  (glejte poglavje 4.4).

##### Substrati citokroma P450

Med kroničnim vnetjem povečane ravni citokinov (npr. IL-1) zavirajo nastajanje encimov CYP450. Tako je mogoče pričakovati, da se bo pri antagonistih receptorjev IL-1, kot je anakinra, nastajanje encimov CYP450 med zdravljenjem lahko normaliziralo. To bi bilo klinično pomembno za substrate CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. varfarin in fenitoin). Po začetku ali koncu zdravljenja z zdravilom Kineret pri bolnikih, ki se zdravijo s temi vrstami zdravil, je morda ustrezno razmisliti o terapevtskem spremljanju učinka ali koncentracije teh zdravil in morebitni potrebi po prilagoditvi odmerka zdravila.

Za informacije o vakcinacijah glejte poglavje 4.4.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi anakinre pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, uporabi anakinre bolje izogibati.

##### Dojenje

Ni znano, ali se anakinra/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Kineret je treba prenehati z dojenjem.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Podatek ni potreben.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

V s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z RA so bili neželeni učinki pri zdravilu Kineret, o katerih so najpogosteje poročali, reakcije na mestu injiciranja, ki so bile pri večini bolnikov blage do zmerne. Najpogostejši razlog za izstop bolnikov z RA, zdravljenih z zdravilom Kineret, iz študije je bila reakcija na mestu injiciranja. Incidenca resnih neželenih učinkov v študijah RA pri priporočenem odmerku zdravila Kineret (100 mg/dan) je bila primerljiva s placebom (7,1 % v primerjavi s 6,5 % v skupini s placebom). Incidenca resnih okužb je bila večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kineret, kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo (1,8 % proti 0,7 %). Nevtrofilci so se znižali pogosteje pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kineret, kot pri tistih, ki so prejeli placebo.



Podatki o neželenih učinkih pri COVID-19 temeljijo na randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 405 bolnikih s pljučnico COVID-19, zdravljenih z zdravilom Kineretom (študija SAVE-MORE). Incidenca resnih neželenih učinkov v skupini, ki je prejela anakinro, je bila primerljiva s skupino, ki je prejela placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Kineret, so v primerjavi s placebom pogosteje poročali o nevtropeniji, zvišanju vrednosti testa jetrne funkcije, izpuščaju in reakcijah na mestu injiciranja. Splošni varnostni profil pri bolnikih s COVID-19, zdravljenih z zdravilom Kineret, je podoben kot pri bolnikih z RA, zdravljenih z zdravilom Kineret.

Neželeni učinki pri bolnikih s CAPS temeljijo na odprti študiji pri 43 bolnikih z NOMID/CINCA, zdravljenih z zdravilom Kineret do 5 let s skupno izpostavljenostjo zdravilu Kineret 159,8 bolnikov-let. V 5-letni študiji je 14 bolnikov (32,6 %) poročalo o 24 resnih dogodkih. Enajst resnih dogodkov pri 4 (9,3 %) bolnikih je bilo povezanih z zdravilom Kineret. Noben bolnik ni odstopil od zdravljenja z zdravilom Kineret zaradi neželenih učinkov.

Podatki o neželenih učinkih pri bolnikih s Stillovo boleznijo temeljijo na delno odprti in delno slepi, s placebom nadzorovani študiji na podlagi 15 bolnikov s SJIA, ki se zdravijo do 1,5 let, ter na randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji na podlagi 12 odraslih in pediatričnih bolnikov s Stillovo boleznijo (6 bolnikov je prejelo zdravilo Kineret, 6 pa placebo), ki so jih zdravili 12 tednov in spremljali dodatne 4 tedne. Podporne podatke predstavljajo tudi neintervencijska dolgoročna študija varnosti pri 306 pediatričnih bolnikih s Stillovo boleznijo, poročila o neželenih učinkih med uporabo po začetku trženja in objavljene študije.

Podatki o neželenih učinkih pri bolnikih s FMF temeljijo na poročilih o neželenih učinkih med uporabo po začetku trženja in objavljenih študijah.

Glede na te študije ali poročila o neželenih učinkih med uporabo po začetku trženja ni nobenih znakov, da je splošni varnostni profil pri bolnikih s CAPS, FMF ali Stillovo boleznijo drugačen kot pri bolnikih z RA, z izjemo ugotovitve večje pogostnosti jetrnih zapletov, o katerih so poročali po začetku trženja zdravila pri bolnikih s Stillovo boleznijo. Preglednica neželenih učinkov spodaj zato velja za zdravljenje RA, CAPS, FMF in Stillove bolezni z zdravilom Kineret. Med dolgotrajnim zdravljenjem RA, CAPS in Stillove bolezni varnostni profil ves čas ostane nespremenjen.

#### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so navedeni po skupinah organskih sistemov in kategorijah pogostnosti MedDRA. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
infekcijske in parazitske bolezni	pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	resne okužbe
bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	nevtropenija trombocitopenija
bolezni imunskega sistema	občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom, urtikarija in srbenje
bolezni živčevja	zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	glavobol
bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	zvišana vrednost jetrnega encima
	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	neinfektivni hepatitis
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	reakcija na mestu injiciranja
bolezni kože in podkožja	občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	izpuščaj
preiskave	zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	zvišana vrednost holesterola v krvi

### Resne okužbe

Incidenca resnih okužb v študijah RA, opravljenih s priporočenim odmerkom (100 mg/dan) je bila 1,8 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kineret, in 0,7 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo. V opazovanjih, ki so trajala do 3 leta, je bil delež resnih okužb ves čas stalen. Zabeležene okužbe so obsegale predvsem bakterijske, npr. flegmono, pljučnico ter okužbe kosti in sklepov. Potem ko se je okužba pozdravila, je večina bolnikov nadaljevala s proučevanim zdravilom.

V klinični študiji pri bolnikih s COVID-19 so bile sekundarne resne okužbe pogoste, vendar so jih manj pogosto opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kineret, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V študiji s 43 bolniki s CAPS, ki so jih spremljali do 5 let, je bila pogostnost resnih okužb 0,1/leto, najpogostejši pa sta bili pljučnica in gastroenteritis. Zdravilo Kineret je bilo začasno ustavljeno pri enem bolniku, vsi drugi bolniki so med okužbami nadaljevali zdravljenje z zdravilom Kineret.

V študiji s 15 bolniki s SJIA, ki so jih spremljali do 1,5 leta, se je pri enem bolniku razvila resna oblika hepatitisa v povezavi s citomegalovirusno okužbo. V študiji z 11 bolniki s Stillovo boleznijo (SJIA in AOSD), ki so jih randomizirali za zdravljenje z zdravilom Kineret (6 bolnikov) ali prejetje placeba (5 bolnikov) in jih spremljali 16 tednov, niso poročali o resnih okužbah. V neintervencijski dolgoročni študiji varnosti zdravljenja Kineret pri 306 pediatričnih bolnikih s Stillovo boleznijo, ki so jih spremljali več kot 9 let (povprečno trajanje zdravljenja z zdravilom Kineret je bilo 17,0 (standardno odstopanje 21,1) mesecev, mediano trajanje pa je bilo 8,9 meseca), so pri 13 bolnikih poročali o resnih okužbah. Iz poročil o neželenih dogodkih na podlagi objavljenih študij med uporabo po začetku trženja ni indikacij, da bi bile vrste in jakost okužb pri bolnikih s FMF drugačne kot pri bolnikih z RA, CAPS ali Stillovo boleznijo.

V kliničnih študijah in med uporabo po začetku trženja so zabeležili redke primere oportunističnih okužb, ki so vključevale glivične, mikobakterijske, bakterijske in virusne patogene. Okužbe so opažali na vseh organskih sistemih ter so bile opisane pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Kineret samo ali v kombinaciji z imunosupresivnimi zdravili.

### Nevtropenija

V študijah RA z zdravilom Kineret, kontroliranih s placebom, je bilo zdravljenje povezano z majhnim znižanjem srednjih vrednosti vseh belih krvničk in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC – „absolute neutrophil count“). O nevtropeniji (ANC  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) so poročali pri 2,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kineret, v primerjavi z 0,4 % pri bolnikih s placebom. Nobeden od teh bolnikov ni imel hudih okužb, povezanih z nevtropenijo.

V klinični študiji pri bolnikih s COVID-19 so o dogodkih nevtropenije poročali pri 3,0 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Kineret, in 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Vsi neželeni učinki nevtropenije so bili po resnosti blagi ali zmerni.

V študiji s 43 bolniki s CAPS, ki so jih spremljali do 5 let, so o nevtropeniji poročali pri 2 bolnikih. Obe epizodi nevtropenije sta sčasoma prešli ob nadaljnji uporabi zdravila Kineret.

V študiji s 15 bolniki s SJIA, ki so jih spremljali do 1,5 leta, so poročali o enem primeru prehodne nevtropenije. V študiji z 11 bolniki s Stillovo boleznijo (SJIA in AOSD), ki so jih randomizirali za zdravljenje z zdravilom Kineret (6 bolnikov) ali prejemanje placeba (5 bolnikov) in jih spremljali 16 tednov, niso poročali o primerih nevtropenije. V neintervencijski dolgoročni študiji varnosti pri 306 pediatričnih bolnikih s Stillovo boleznijo, ki so jih spremljali več kot 9 let (povprečno trajanje zdravljenja z zdravilom Kineret je bilo 17,0 (standardno odstopanje 21,1) mesecev, mediano trajanje pa je bilo 8,9 meseca), so poročali o 5 dogodkih nevtropenije, vključno z 1 dogodkom febrilne nevtropenije.

#### Trombocitopenija

V kliničnih študijah bolnikov z RA so poročali o trombocitopeniji pri 1,9 % zdravljenih bolnikov v primerjavi z 0,3 % v skupini, ki je prejela placebo. Trombocitopenija je bila blaga, tj. število trombocitov je bilo  $> 75 \times 10^9/l$ . Blago trombocitopenijo so opazili tudi pri bolnikih s CAPS.

V času uporabe po začetku trženja zdravila Kineret so poročali o trombocitopeniji, vključno s posameznimi primeri, ki so kazali na hudo trombocitopenijo (tj. število trombocitov  $< 10 \times 10^9/l$ )

#### Alergijske reakcije

Občasno so opazili alergijske reakcije na zdravilo Kineret, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, angioedemom, urtikarijo, izpuščajem in srbenjem. Večina teh reakcij je bila makulopapuloznih ali urtikarijskih izpuščajev.

V študiji s 43 bolniki s CAPS, ki so jih spremljali do 5 let, ni bilo resnih alergijskih dogodkov in pri nobenem dogodku ni bilo treba prekiniti zdravljenja z zdravilom Kineret.

V študiji s 15 bolniki s SJIA, ki so jih spremljali do 1,5 leta, ni bilo resnih alergijskih dogodkov in pri nobenem dogodku ni bilo treba prekiniti zdravljenja z zdravilom Kineret. V študiji z 11 bolniki s Stillovo boleznijo (SJIA in AOSD), ki so jih randomizirali za zdravljenje z zdravilom Kineret (6 bolnikov) ali prejemanje placeba (5 bolnikov) in jih spremljali 16 tednov, niso poročali o alergijskih reakcijah.

V študiji z 12 bolniki s FMF, ki so jih 4 mesece zdravili z zdravilom Kineret v objavljeni, randomizirani nadzorovani študiji, niso poročali o resnih alergijskih dogodkih in pri nobenem dogodku ni bilo treba prekiniti zdravljenja z zdravilom Kineret.

V klinični študiji pri bolnikih s COVID-19 nobena alergijska reakcija ni bila povezana z zdravilom Kineret.

#### Imunogenost

V kliničnih študijah RA je bilo do 3 % odraslih bolnikov vsaj enkrat med študijo seropozitivnih za nevtralizirajoča protitelesa proti anakinri. Pojav protiteles je bil praviloma prehodni in ni bil povezan s kliničnimi neželenimi učinki ali manjšo učinkovitostjo. Poleg tega je bilo v eni klinični študiji 6 % od 86 pediatričnih bolnikov z JIA, pri čemer nobeden ni bil med 15 bolniki s podtipom SJIA, vsaj enkrat med študijo seropozitivnih pri testiranju za nevtralizirajoča protitelesa proti anakinri. V klinični študiji s 6 bolniki, ki so jih randomizirali za 12-tedensko prejemanje anakinre za zdravljenje Stillove bolezni (SJIA in AOSD), se je pri vseh bolnikih pojavila ADA, čeprav noben bolnik ni bil seropozitiven pri testiranju za nevtralizacijska protitelesa proti anakinri.

Pri večini bolnikov s CAPS v študiji 03-AR-0298 so se razvila protitelesa proti zdravilu anakinra. To ni bilo povezano s klinično pomembnimi učinki na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost.

#### Jetrni zapleti

V kliničnih študijah so opazili prehodna zvišanja vrednosti jetrnih encimov. Ta zvišanja niso bila povezana z znaki ali simptomi hepatoceličnih okvar, z izjemo enega bolnika s SJIA, pri katerem se je razvila resna oblika hepatitisa v povezavi s citomegalovirusno okužbo.

V času uporabe po začetku trženja so se pojavili posamezni primeri, ki so kazali na neinfektivni hepatitis. Primeri jetrnih zapletov v času uporabe po začetku trženja so bili opisani pri bolnikih, ki so se zdravili za Stillovo bolezen, in pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki, npr. z anamnezo zvišanih vrednosti transaminaze pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kineret.

#### Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja se po navadi pojavijo v 2 tednih zdravljenja in izginejo v 4–6 tednih. Pri bolnikih, ki predhodno niso imeli reakcij na mestu injiciranja, se je reakcija na mestu injiciranja po prvem mesecu zdravljenja pojavila le občasno.

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih z RA, ki so povezani z zdravljenjem in o katerih so pri zdravilu Kineret najdosledneje poročali, so bile reakcije na mestu injiciranja. O večini (95 %) reakcij na mestu injiciranja so poročali kot o blagih do zmernih. Običajno je bilo zanje značilno eno ali več od naslednjega: eritem, ekhimoza, vnetje in bolečina. Pri odmerku 100 mg/dan so se reakcije na mestu injiciranja razvile pri 71 % bolnikov z RA v primerjavi z 28 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

V študiji s 43 bolniki s CAPS, ki so jih spremljali do 5 let, ni bilo pri nobenem bolniku trajno ali začasno prekinjeno zdravljenje z zdravilom Kineret zaradi reakcij na mestu injiciranja.

V študiji s 15 bolniki s SJIA, ki so jih spremljali do 1,5 leta, so najpogosteje in najbolj dosledno poročali o neželenem učinku reakcije na mestu injiciranja v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Kineret. Eden od 15 bolnikov je zaradi reakcij na mestu injiciranja prekinil zdravljenje. V študiji, nadzorovani s placebom, ki je vključevala 11 bolnikov s Stillovo boleznijo (SJIA in AOSD), ki so jih randomizirali za 12-tedensko zdravljenje z zdravilom Kineret (6 bolnikov) ali prejemanje placeba (5 bolnikov), so se reakcije na mestu injiciranja pojavile pri obeh skupinah, vendar so bile vse reakcije blage. Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi reakcij na mestu injiciranja. V neintervencijski dolgoročni študiji varnosti pri 306 pediatričnih bolnikih s Stillovo boleznijo, ki so jih spremljali več kot 9 let (povprečno trajanje zdravljenja z zdravilom Kineret je bilo 17,0 (standardno odstopanje 21,1) mesecev, mediano trajanje pa je bilo 8,9 meseca), je bila incidenca zmernih ali hudih reakcij na mestu injiciranja 1,6 na 100 bolnikov-let.

Pri bolnikih s FMF so bile vrste in pogostnosti reakcij na mestu injiciranja podobne tistim, ki so jih opazili pri RA in SJIA. Tudi pri bolnikih s FMF je prišlo do prekinitve zdravljenja zaradi reakcij na mestu injiciranja.

Pri bolnikih s COVID-19, zdravljenih z zdravilom Kineret, so o reakcijah na mestu injiciranja poročali z nizko pogostnostjo.

#### Zvišanje vrednosti holesterola v krvi

V kliničnih študijah RA je bilo 775 bolnikov zdravljenih z dnevnimi odmerki 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ali 2 mg/kg zdravila Kineret in 2 tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Kineret se je raven skupnega holesterola povišala z 2,4 % na 5,3 %, neodvisno od odmerka. Podoben vzorec je bilo opaziti 24 tednov po zdravljenju z zdravilom Kineret. Zdravljenje s placebom (n = 213) je povzročilo zmanjšanje skupne ravni holesterola za približno 2,2 % v drugem tednu in 2,3 % v 24. tednu. Podatki o LDL in HDL holesterolu niso na voljo.

### Pediatrična populacija

Zdravilo Kineret so do 5 let proučevali pri 36 bolnikih s CAPS, 21 bolnikih s SJIA in 71 bolnikih z drugimi oblikami JIA, starih od 8 mesecev do < 18 let. Razen okužb in povezanih simptomov, o katerih so pogosteje poročali pri bolnikih, starih do < 2 leti, je bil varnostni profil podoben v vseh pediatričnih starostnih skupinah. Poleg tega so 306 pediatričnih bolnikov s Stillovo boleznijo spremljali več kot 9 let v neintervencijski dolgoročni študiji varnosti. Varnostni profil pediatričnih bolnikov je bil podoben kot pri odrasli populaciji klinično pomembnih novih neželenih učinkov niso opazili.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Med kliničnimi študijami niso opazili toksičnosti, ki bi omejevale odmerke.

V študijah sepse je 1015 bolnikov dobivalo zdravilo Kineret v odmerkih do 2 mg/kg/uro i.v. (~35-krat priporočeni odmerek pri RA) skozi 72 urno obdobje zdravljenja. Profil neželenih učinkov iz teh študij v celoti gledano ne kaže razlik od tistega, ki so ga ugotovili v študijah revmatoidnega artritisa.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC03

#### Mehanizem delovanja

Anakinra nevtralizira biološko aktivnost interlevkina-1 $\alpha$  IL-1 $\alpha$  in interlevkina-1 $\beta$  IL-1 $\beta$  s kompetitivno inhibicijo njune vezave na receptor za interlevkin-1 tipa I (IL-1RI). Interlevkin-1 (IL-1) je ključni vnetje pospešujoči citokin, ki posreduje številne celične odzive, med drugimi tudi tiste, ki so pomembni pri sinovialnem vnetju.

#### Farmakodinamični učinki

IL-1 najdemo v plazmi in sinovialni tekočini bolnikov z revmatoidnim artritidom. Poročali so o korelaciji med koncentracijami IL-1 v plazmi in aktivnostjo bolezni.

Anakinra zavira odzive, ki jih izzove IL-1 *in vitro*, med drugim indukcijo tvorbe dušikovega oksida in prostaglandina E2 in/ali kolagenaze v sinovialnih celicah, fibroblastih in hondrocitih.

Pri bolnikih s COVID-19 je napredovanje od okužbe spodnjih dihal v hudo respiratorno odpoved odvisno od zgodnjega sproščanja IL-1 $\alpha$  iz virusno okuženih pljučnih epitelijskih celic, kar posledično spodbuja nadaljnjo proizvodnjo citokinov, vključno z IL-1 $\beta$ , iz alveolarnih makrofagov.

Pri večini bolnikov s CAPS so bile ugotovljene spontane mutacije gena CIAS1/NLRP3. CIAS1/NLRP3 tvori sporočilo za kriopirin, sestavino inflammasoma. Aktivirani inflammasom povzroči proteolitično dozorevanje in izločanje IL-1 $\beta$ , ki ima širok spekter učinkov, vključno s sistemskim vnetjem. Za nezdravljene bolnike s CAPS so značilne povečane ravni CRP, SAA in IL-6 glede na normalne ravni seruma. Dajanje zdravila Kineret povzroča zmanjšanje reaktantov akutne faze in zaznано je zmanjšanje izražene ravni IL-6. V prvih tednih zdravljenja so opazili znižane ravni beljakovin akutne faze.

Pri bolnikih s FMF mutacije gena MEFV, ki kodira pirin, povzročijo slabo delovanje in preveliko nastajanje interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) v inflamatornem FMF. Za nezdravljeno FMF so značilne povečane ravni CRP in SAA. Dajanje zdravila Kineret povzroči zmanjšanje reaktantov akutne faze (npr. CRP in SAA).

Za Stillovo bolezen so poleg različnih stopenj artritisa značilni sistemski vnetni znaki, kot so zvišana telesna temperatura, kožni izpuščaji, hepatosplenomegalija, serozitis in povečani reaktanti akutne faze, ki jih povzroča aktivnost IL-1. Znano je, da IL-1 sistemsko povzroči hipotalamični odziv z zvišano telesno temperaturo in spodbudi hiperalgezijo. Vloga IL-1 v patogenezi Stillove bolezni je bila dokazana s študijami *ex vivo* in študijami genske ekspresije.

#### Klinična učinkovitost in varnost pri RA

Varnost in učinkovitost anakinre v kombinaciji z metotreksatom so dokazali pri 1790 bolnikih z RA, starih  $\geq 18$  let z različnimi stopnjami izraženosti bolezni.

Klinični odziv na anakinro se je običajno pojavil v 2 tednih po uvedbi zdravljenja in se je s stalnim dajanjem anakinre vzdrževal. Največji klinični odziv je bil običajno viden v obdobju prvih 12 tednov po začetku zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje z anakinro in metotreksatom je pokazalo statistično in klinično pomembno zmanjšanje resnosti znakov in simptomov RA pri bolnikih, pri katerih je bil odziv na metotreksat sam nezadosten (38 % proti 22 % bolnikov, ki so se odzvali po kriterijih ACR20). Pomembno izboljšanje vidimo pri bolečini, številu občutljivih sklepov, telesnem funkcioniranju (lestvica HAQ), reaktantih akutne faze in globalni oceni tako bolnika kot zdravnika.

V eni klinični študiji z anakinro so opravili rentgenske preiskave. Le-te niso pokazale škodljivih učinkov na sklepni hrustanec.

#### Klinična učinkovitost in varnost pri COVID-19

Varnost in učinkovitost zdravila Kineret so pri bolnikih s pljučnico COVID-19, starih 18 let in več, s tveganjem za razvoj hude respiratorne odpovedi (SRF, severe respiratory failure), ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. Populacija bolnikov, vključena v študijo SAVE-MORE, je bila hospitalizirana s potrjeno pljučnico COVID-19 (okužba spodnjih dihal, radiološko potrjena z rentgenskim ali CT posnetkom prsnega koša) in je zanje veljalo za tveganje za razvoj SRF, opredeljeno z zvišano vrednostjo suPAR ( $\geq 6$  ng/ml). Bolniki so imeli vrednost suPAR  $\geq 6$  ng/ml, izmerjeno s kompletom suPARnostic Quick Triage. Ti bolniki še niso napredovali do SRF (tj. merila za izključitev so bila: razmerje pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> manj kot 150 mmHg ali zahteva po mehanskem predihavanju, NIV ali ECMO). Večina bolnikov je ob presejanju prejela dodatek kisika z nizkim ali visokim pretokom (81,6 %). V študijo je bilo vključenih 606 bolnikov, analiza učinkovitosti pa je bila izvedena v populaciji z namenom zdravljenja (ITT, intention-to-treat), ki jo je sestavljalo 594 bolnikov, od katerih je bilo 189 bolnikov randomiziranih v krak placebo+standardna oskrba in 405 bolnikov v krak anakinra+standardna oskrba. Na začetku zdravljenja je imela večina bolnikov (91,4 %) hudo pljučnico COVID-19 in 8,6 % bolnikov zmerno pljučnico COVID-19. 85,9 % bolnikov je prejelo deksametazon. Povprečno (SD) trajanje zdravljenja z zdravilom Kineret je bilo 8,4 (2,1) dni. Primarni opazovani dogodek študije je bila primerjalna 11-točkovna ordinalna lestvica kliničnega napredovanja po SZO (CPS, Clinical Progression ordinal Scale) med obema krakoma zdravljenja do 28. dneva. 11-točkovna CPS po SZO določa merilo resnosti bolezni v razponu od 0 (neokužen); 1-3 (blaga bolezen), 4-5 (hospitaliziran – zmerna bolezen), 6-9 (hospitaliziran – huda bolezen z naraščajočimi stopnjami NIV, MV in ECMO), do 10 (umrli). Od bolnikov, randomiziranih v študiji SAVE-MORE, je imelo 8,6 % izhodiščni CPS po SZO 4; 84,7 % jih je imelo izhodiščni CPS po SZO 5 in 6,7 % jih je imelo izhodiščni CPS po SZO 6.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kineret do 10 dni, je bilo do 28. dneva dokazano pomembno izboljšanje kliničnega statusa glede na CPS po SZO v primerjavi s placebom (razmerje obetov: 0,36 [95-% IZ 0,26 do 0,50] P < 0,001). Izboljšanje kliničnega stanja bolnikov je bilo opaženo do 14. dneva. Koristi zdravljenja z zdravilom Kineret v primerjavi s placebom so bile podprte s povečanjem števila bolnikov, ki so popolnoma okrevali, in zmanjšanjem števila bolnikov, ki so

napredovali v hudo respiratorno odpoved ali smrt. Pri uporabi zdravila Kineret za zdravljenje COVID-19 niso opazili novih varnostnih signalov ali pomislekov glede varnosti.

#### Klinična učinkovitost in varnost pri CAPS

Varnost in učinkovitost zdravila Kineret so dokazali pri bolnikih s CAPS z različnimi stopnjami izraženosti bolezni. V klinični študiji, ki je vključevala 43 odraslih in pediatričnih bolnikov (36 bolnikov, starih od 8 mesecev do < 18 let) s hudimi CAPS (NOMID/CINCA in MWS), so pri vseh bolnikih v 10 dneh po uvedbi zdravljenja opazili klinični odziv na anakinro, ki se je obdržal do 5 let pri nadaljnjem dajanju zdravila Kineret.

Zdravljenje z zdravilom Kineret znatno zmanjša pojav znakov CAPS, vključno z zmanjšanjem simptomov, ki se pogosto pojavljajo, kot so vročina, izpuščaji, bolečina v sklepih, glavobol, utrujenost in rdeče oči. Opaziti je hitro in trajajoče zmanjšanje ravni bioloških označevalcev vnetja, serumskega amiloida A (SAA), C-reaktivnega proteina (CRP) in sedimentacije eritrocitov (ESR) ter normalizacijo hematoloških sprememb vnetja. Pri resni obliki CAPS dolgotrajno zdravljenje izboljša pojav znakov vnetja organskih sistemov oči, notranjega ušesa in CŽS. Ostrina sluha in vida se ni poslabšala ob nadaljnjem zdravljenju z anakinro.

Analiza neželenih učinkov, ki se pojavljajo ob zdravljenju, razvrščenih glede na prisotnost mutacij CIAS1, je pokazala, da v celotnih poročanih stopnjah neželenih učinkov ni bilo bistvenih razlik med skupinami CIAS1 in ne-CIAS1, in sicer 7,4 oziroma 9,2. Podobne stopnje so bile dobljene za skupine na ravni organskih sistemov, razen za očesne bolezni s 55 neželenimi dogodki (stopnja 0,5), od tega 35 očesnih hiperemij (kar je lahko tudi simptom CAPS) v skupini CIAS1 in 4 neželeni dogodki v skupini ne-CIAS1 (stopnja 0,1).

#### Klinična učinkovitost in varnost pri FMF

Varnost in učinkovitost zdravila Kineret za zdravljenje bolnikov s FMF, odporno na kolhicin, sta bili dokazani v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani objavljeni študiji s trajanjem zdravljenja 4 mesece. Primarna izida učinkovitosti sta bila število napadov na mesec in število bolnikov s povprečjem < 1 napad na mesec. Vključenih je bilo 25 bolnikov s FMF, odporno na kolhicin, 12 jih je bilo randomiziranih za prejetje zdravila Kineret in 13 za prejetje placeba. Povprečno število napadov na bolnika na mesec je bilo znatno manjše pri tistih, ki so prejeli zdravilo Kineret (1,7), v primerjavi s placebom (3,5). Število bolnikov z < 1 napadom na mesec je bilo v skupini z zdravilom Kineret bistveno večje, 6 bolnikov, v primerjavi z nobenim v skupini s placebom.

Dodatni objavljeni podatki pri bolnikih s FMF, ki kolhicin ne prenašajo, ali bolnikih s FMF, odporno na kolhicin, kažejo, da je klinični učinek zdravila Kineret očiten tako pri kliničnih simptomih napadov kot tudi pri zmanjšani ravni označevalcev vnetja, kot sta CRP in SAA. V objavljenih študijah je bil varnostni profil anakinre pri bolnikih s FMF na splošno podoben kot pri drugih indikacijah.

#### Klinična učinkovitost in varnost pri Stillovi bolezni

Varnost in učinkovitost zdravila Kineret za zdravljenje Stillove bolezni (SJIA in AOSD) sta bili dokazani v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani multicentrični študiji z 11 bolniki (stari od 1 do 51 let) s trajanjem zdravljenja 12 tednov, pri čemer je 6 bolnikov prejelo zdravilo Kineret. Zdravilo Kineret je bilo učinkovito pri zdravljenju Stillove bolezni, saj je bila dokazana prednost v primerjavi s placebom v primarnem izidu učinkovitosti odziva ACR30 brez povišane telesne temperature v 2. tednu (vrednost  $p = 0,0022$ ). Dokazana učinkovitost zdravila Kineret pri odzivih ACR30, ACR50, ACR70 in ACR90 v 2. tednu je trajala do 12. tedna zdravljenja. V študiji niso prišli do nobenih pomembnih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti, temveč so bili rezultati skladni z znanim varnostnim profilom zdravila Kineret.

Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v objavljeni randomizirani nadzorovani študiji pri 24 bolnikih s SJIA, ki so se z zdravilom Kineret zdravili do 1 leta. Po 1-mesečni slepi fazi je bilo ugotovljeno, da je imelo spremenjeni odziv ACRpedi30 8 od 12 bolnikov v skupini, ki se je zdravila z zdravilom Kineret, v primerjavi z 1 od 12 bolnikov v skupini, zdravljeni s placebom. Na isti časovni točki je imelo 7 od 12 bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Kineret, odziv ACRpedi50 in 5 od 12 odziv

ACRpedi70, v primerjavi z nobenim bolnikom v skupini, zdravljeni s placebom. 16 bolnikov je zaključilo poznejšo odprto fazo in med 7 bolniki z odzivom v 12. mesecu jih je 6 prenehalo z zdravljenjem z glukokortikoidi, 5 pa jih je imelo neaktivno bolezen.

V objavljeni prospektivni, nenadzorovani, opazovalni kohortni študiji z 20 bolniki z novim pojavom SJIA, je bilo zdravilo Kineret uporabljeno kot začetna terapija po neuspešnem odzivu na NSAID, toda pred uporabo DMARD, sistemskih glukokortikoidov ali drugih bioloških učinkovin. Zdravljenje z zdravilom Kineret je povzročilo normalizacijo telesne temperature pri 18 od 20 bolnikov. Ob kontroli po 1 letu se je pri 18 od 20 bolnikov pokazal vsaj prilagojeni odziv ACRpedi 70, 17 od 20 bolnikov pa je doseglo tako prilagojeni odziv ACRpedi 90, kot tudi neaktivno bolezen.

Neintervencijska študija varnosti pri 306 pediatričnih bolnikih s Stillovo boleznijo je potrdila dolgoročni varnostni profil zdravila Kineret brez novih ugotovitev glede varnosti. Približno polovica (46,1 %) bolnikov se je neprekinjeno zdravila z zdravilom Kineret najmanj 1 leto, 28,1 % pa najmanj 2 leti. Vzorec in pogostnost neželenih dogodkov, vključno z resnimi neželenimi dogodki, sta bila skladna z znanim varnostnim profilom zdravila Kineret. Na splošno je bila stopnja neželenih dogodkov najvišja med prvimi 6 meseci zdravljenja in občutno nižja v poznejšem obdobju. Med zdravljenjem z zdravilom Kineret ni bilo smrtnih primerov. Nekaj bolnikov je zaradi neželenih dogodkov prekinilo zdravljenje. Glavni razlog za prekinitvev zdravljenja z zdravilom Kineret je bila neučinkovitost, drugi najpogostejši razlog za prekinitvev zdravljenja pa je bila remisija bolezni. Bolniki s SJIA so dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Kineret ves čas dobro prenašali, brez splošnega povečanja incidence neželenih dogodkov, vključno s sindromom aktivacije makrofagov (MAS - macrophage activation syndrome).

O varnosti in učinkovitosti zdravila Kineret v primerjavi z DMARD so poročali v objavljeni 24-tedenski multicentrični, randomizirani, odprti študiji z 22 bolniki z refraktarno AOSD, odvisno od glukokortikoidov. V 24. tednu je bilo v remisiji 6 od 12 bolnikov, ki so jemali zdravilo Kineret, v primerjavi z 2 od 10 bolnikov, ki so jemali DMARD. Med odprto podaljšano fazo je bilo mogoče preiti na primerjalno zdravilo ali ga uvesti kot dodatno zdravilo, če v 24 tednih ni prišlo do izboljšanja. 17 bolnikov je zaključilo odprto fazo podaljšanja (52. teden), pri čemer je bilo na tej časovni točki v remisiji 7 od 14 bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Kineret, in 2 od 3 bolnikov, ki so se zdravili z DMARD.

Dodatni objavljeni podatki o Stillovi bolezni kažejo, da zdravilo Kineret povzroči hitro rešitev sistemskih težav, kot so zvišana telesna temperatura, izpuščaji in povišanje reaktantov akutne faze. Odmerke glukokortikoidov je možno po začetku zdravljenja z zdravilom Kineret zmanjšati v veliko primerih.

#### Pediatrična populacija

V celoti sta učinkovitost in varnostni profil zdravila Kineret primerljiva pri odraslih in pediatričnih bolnikih s CAPS ali Stillovo boleznijo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kineret za eno ali več podskupin pediatrične populacije s CAPS in RA (JIA) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

#### Varnost pri pediatričnih bolnikih z RA (JIA)

Zdravilo Kineret so raziskali v eni randomizirani, slepi, multicentrični študiji 86 bolnikov, ki so imeli JIA (v starosti od 2 do 17 let) s poliartrikularnim potekom, in so prejeli dnevni odmerek 1 mg/kg subkutano do najvišjega odmerka 100 mg. 50 bolnikom, ki so dosegli klinični odziv po 12-tedenskem odprtem poteku, je bilo naključno razdeljeno zdravilo Kineret (25 bolnikov) ali placebo (25 bolnikov), ki so ga dnevno dobivali še nadaljnjih 16 tednov. Podskupina teh bolnikov je nadaljevala odprto zdravljenje z zdravilom Kineret še do enega leta v spremljevalni podaljšani študiji. V teh študijah je bil ugotovljen podoben profil neželenih učinkov kot pri odraslih bolnikih z RA. Podatki iz te študije ne zadoščajo za dokaz učinkovitosti in zato se zdravilo Kineret ne priporoča za pediatrično uporabo pri JIA.



## Imunogenost

Glejte poglavje 4.8.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absolutna biološka uporabnost anakinre po subkutani bolusni injekciji 70 mg pri zdravih osebah ( $n = 11$ ) je 95 %. Dejavnik, ki omejuje hitrost izginjanja anakinre iz plazme po subkutani injekciji, je proces absorpcije. Pri osebah z RA so se največje koncentracije anakinre v plazmi pojavile 3 do 7 ur po subkutani aplikaciji anakinre v klinično primernih odmerkih (1 do 2 mg/kg;  $n = 18$ ). Koncentracije v plazmi so se zmanjšale brez opazne porazdelitvene faze in končni razpolovni čas je bil od 4 do 6 ur. Pri bolnikih z RA niso opazili nikakršnega nepričakovanega kopičenja anakinre po dnevni subkutani odmerki do 24 tednov. Srednji oceni (standardni odklon) očistka (CL/F) in volumna porazdelitve (Vd/F) s populacijsko analizo podatkov iz dveh farmakokinetičnih študij pri 35 bolnikih z RA sta bili 105 (27) ml/min in 18,5 (11) l. Podatki pri ljudeh in živalih dokazujejo, da so ledvice glavni organ, odgovoren za izločanje anakinre. Očistek anakinre pri bolnikih z RA se je povečal s povečanjem očistka kreatinina.

Vpliv demografskih sopsremenljivk na farmakokinetiko anakinre so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo, ki je zajela 341 bolnikov, ki so prejeli vsakodnevne subkutane injekcije anakinre v odmerkih po 30, 75 in 150 mg do 24 tednov. Ocenjeni očistek anakinre se je večal z rastočim očistkom kreatinina in s telesno maso. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila povprečna vrednost plazemskega očistka po subkutani aplikaciji bolusa približno 14 % večja pri moških kot pri ženskah in približno 10 % večja pri osebah, mlajših od 65 let, kot pri osebah, starih 65 let ali več. Vendar po prilagoditvi na očistek kreatinina in telesno maso spol in starost nista bila pomembna dejavnika za srednji plazemski očistek. Prilagoditev odmerka na podlagi starosti ali spola ni potrebna.

V splošnem je farmakokinetika pri bolnikih s CAPS podobna kot pri bolnikih z RA. Pri bolnikih s CAPS so opazili približno premosorazmernost z odmerkom z rahlo nagnjenostjo k več kot sorazmernemu povečanju. Podatki o farmakokinetiki pri otrocih do 4 let manjkajo, vendar so na voljo klinične izkušnje od starosti 8 mesecev dalje in ob začetku zdravljenja s priporočenim dnevnim odmerkom 1–2 mg/kg ni bilo pomislekov glede varnosti. Za starejše bolnikov s CAPS ni podatkov o farmakokinetiki. Dokazana je bila porazdelitev v cerebrospinalno tekočino.

Mediana koncentracija anakinre v stanju dinamičnega ravnovesja z normalizacijo odmerka pri bolnikih s SJIA (starih od 3 do 17 let) v 28 tednu je bila primerljiva tisti pri bolnikih z RA.

### Jetna okvara

Izvedena je bila študija, v katero je bilo vključenih 12 bolnikov z jetrno disfunkcijo (razred Child-Pugh B), ki so dobili en intravenozni odmerek 1 mg/kg. Farmakokinetični parametri niso bili bistveno drugačni kot pri zdravih prostovoljcih, razen zmanjšanja očistka za približno 30 % v primerjavi s podatki iz študije z zdravimi prostovoljci. Pri populaciji z odpovedjo jeter so opazili ustrezno zmanjšanje očistka kreatinina. V skladu s tem se lahko zmanjšanje očistka najverjetneje pojasni z zmanjšanjem ledvične funkcije pri tej populaciji. Ti podatki potrjujejo, da ni potrebna prilagoditev odmerka za bolnike z jetrno disfunkcijo razreda Child-Pugh B. Glejte poglavje 4.2.

### Ledvična okvara

Srednji plazemski očistek zdravila Kineret pri osebah z blago (očistek kreatinina 50–80 ml/min) in zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina 30–49 ml/min) je bil zmanjšan za 16 % oziroma 50 %. Pri hudi ledvični insuficienci in končni ledvični odpovedi (očistek kreatinina < 30 ml/min) se je srednji plazemski očistek zmanjšal za 70 % oz. 75 %. Manj kot 2,5 % danega odmerka zdravila Kineret je bilo odstranjenega s hemodializo ali stalno ambulantno peritonealno dializo. Ti podatki potrjujejo, da pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLcr 50 do 80 ml/minuto) ni potrebno prilagajanje odmerka. Glejte poglavje 4.2.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri anakinri niso opazili učinkov na plodnost, zgodnji razvoj, razvoj zarodka in plodu ali perinatalni in postnatalni razvoj pri podgani v odmerkih, do 100-krat večjih od človeškega odmerka (2 mg/kg/dan). Pri odmerkih, do 100-krat večjih od človeškega odmerka, niso opazili učinkov na razvoj zarodka in plodu pri kuncu.

V standardni testni bateriji, namenjeni identifikaciji nevarnosti glede DNA, anakinra ni povzročila genskih mutacij v bakterijskih ali sesalskih celicah. Prav tako anakinra ni zvečala incidence kromosomskih nenormalnosti ali mikrojedov v celicah kostnega mozga pri miših. Dolgoročnih študij za ovrednotenje kancerogenega potenciala anakinre niso opravili. Podatki, pridobljeni na transgenih miših s prekomerno ekspresijo IL-1ra in tistih z mutiranim IL-1ra niso pokazali zvečane nevarnosti za razvoj tumorjev.

Uradna študija o toksikoloških in toksikokinetičnih interakcijah pri podganah ni razkrila dokazov, da zdravilo Kineret spreminja toksikološki ali farmakokinetični profil metotreksata.

Juvenilne podgane, ki so bile od 7. dneva po porodu do adolescence zdravljene v odmerkih, do 100krat večjih od odmerka pri ljudeh, niso kazale nobenih znakov negativnih učinkov zdravljenja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

citronska kislina, brezvodna  
natrijev klorid  
dinatrijev edetat dihidrat  
polisorbat 80  
natrijev hidroksid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila Kineret ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V primerih ambulantne uporabe lahko zdravilo Kineret shranjujete pri sobni temperaturi do 25 °C največ 72 ur. Ko ga vzamete iz hladilnika, morate zdravilo Kineret uporabiti v 72 urah ali zavreči. Ko zdravilo Kineret enkrat shranjujete pri sobni temperaturi, ga ne smete dati nazaj v hladilnik.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,67 ml raztopine za injiciranje v odmerni napolnjeni injekcijski brizgi (iz stekla tipa I) z batnim zamaškom (iz bromobutilne gume) in iglo velikosti 29 G. Napolnjena injekcijska brizga ima na notranji pokrovček igle pritrjen zunanji tog plastičen ščit.

Pakiranja po 1, 7 ali 28 (skupno pakiranje, ki vsebuje 4 ali 7 napolnjenih injekcijskih brizg) napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Kineret je sterilna raztopina. Namenjen je samo za enkratno uporabo.

Ne stresajte. Napolnjena brizga naj pred injiciranjem doseže sobno temperaturo.

Pred uporabo morate raztopino pregledati, če vsebuje morebitne delce in/ali je obarvana. Injicirati smete samo bistro, brezbarvno do belo raztopino, ki lahko vsebuje nekaj prosojnih do belih amorfnih delcev.

Prisotnost teh delcev ne vpliva na kakovost zdravila.

Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Zavržite celotno količino neuporabljenega zdravila.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/02/203/005 – pakiranje po 1  
EU/1/02/203/006 – pakiranje po 7  
EU/1/02/203/007 – pakiranje po 28

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 8. marec 2002  
Datum zadnjega podaljšanja: 20. marec 2007

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr. Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Dunaj  
Avstrija

Pfizer Health AB  
Mariefredsvägen 37  
SE-645 41 Strängnäs  
Švedska

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uvedbo nove indikacije za zdravilo Kineret za Stillovo bolezen v posamezni državi članici mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Glavni cilji programa so zagotovitev informacij o načinu uporabe in povečanje ozaveščenosti o možnem tveganju resnih okužb.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Kineret trži, zagotoviti, da vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali ali uporabljali zdravilo Kineret, prejmejo naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- izobraževalno gradivo za zdravnika,
- izobraževalni paket za bolnika in skrbnika.

**Izobraževalno gradivo za zdravnika** mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- pomembnost obrazložitve uporabe injekcijske brizge in pravilne tehnike injiciranja bolnikom in/ali skrbnikom,
- da pri bolnikih s trenutno okužbo ni priporočljivo začeti zdravljenja z zdravilom Kineret,
- pomembnost zagotavljanja izobraževalnega gradiva bolnikom in/ali skrbnikom.

**Izobraževalni paket za bolnika in skrbnika** mora vključevati:

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnika in skrbnika,
- opozorilno kartico za bolnika.

Vodnik za bolnika in skrbnika mora vključevati naslednje ključne elemente:

- navodila za uporabo injekcijske brizge,
- navodila za pravilne postopke injiciranja in odstranjevanja uporabljenih brizg,
- kako obvladovati reakcije na mestu injiciranja.

Opozorilna kartica za bolnika mora vključevati naslednje ključne elemente:

- identifikacijo bolnika,
- kontaktne podatke njegovega zdravnika,
- predpisani odmerki zdravila Kineret,
- opis znakov resnih okužb.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA Z NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI BRIZGAMI (VSEBUJE PODATKE MODREGA OKENCA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Kineret 100 mg/0,67 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
anakinra

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 0,67 ml napolnjena odmerna injekcijska brizga vsebuje 100 mg anakinre.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: brezvodna citronska kislina, natrijev klorid, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
1 ODMERNA napolnjena injekcijska brizga  
7 ODMERNIH napolnjenih injekcijskih brizg  
Skupno pakiranje: 28 (4 x 7) ODMERNIH napolnjenih injekcijskih brizg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za enkratno uporabo.  
Za subkutano uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/02/203/005 – pakiranje po 1  
EU/1/02/203/006 – pakiranje po 7  
EU/1/02/203/007 – pakiranje po 28

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Kineret 100 mg 0,67 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC {številka}  
SN {številka}  
NN {številka}

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA S 7 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI BRIZGAMI KOT VMESNO PAKIRANJE  
(BREZ PODATKOV ZA MODRO OKENCE)****1. IME ZDRAVILA**

Kineret 100 mg/0,67 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
anakinra

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 0,67 ml napolnjena odmerna injekcijska brizga vsebuje 100 mg anakinre.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: brezvodna citronska kislina, natrijev klorid, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
7 ODMERNIH napolnjenih injekcijskih brizg  
Ta škatla s 7 napolnjenimi injekcijskimi brizgami je del pakiranja po 28.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za enkratno uporabo.  
Za subkutano uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/02/203/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Kineret 100 mg 0,67 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC {številk}  
SN {številk}  
NN {številk}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Kineret 100 mg/0,67 ml injekcija  
anakinra

s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,67 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Kineret 100 mg/0,67 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi anakinra

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Kineret in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kineret
3. Kako uporabljati zdravilo Kineret
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kineret
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Kineret in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Kineret vsebuje učinkovino anakinra. To je vrsta citokina (imunosupresivna učinkovina), ki se uporablja za zdravljenje:

- revmatoidnega artritisa (RA)
- COVID-19 pri bolnikih s pljučnico, ki potrebujejo dodatek kisika in imajo tveganje za odpoved pljuč
- periodičnih vročinskih sindromov:
  - s kriopirinom povezanih periodičnih sindromov (CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes):
    - o multisistemska vnetna bolezen z začetkom pri novorojenčku (NOMID- Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), imenovana tudi kronični vnetni nevrološki, kožni in sklepni sindrom (CINCA - Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome)
    - o Muckle-Wellsov sindrom (MWS)
    - o družinski avtoinflamatorni sindrom zaradi mraza (FCAS- Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)
  - družinske mediteranske vročice (FMF – Familial Mediterranean Fever)
- Stillove bolezni, vključno s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (SJIA) in Stillovo boleznijo z začetkom v odrasli dobi (AOSD - Adult-Onset Still's Disease)

Citokini so beljakovine, ki jih izdeluje vaše telo za uravnavanje komuniciranja med celicami in kot pomoč pri kontroli celične aktivnosti. Pri RA, CAPS, FMF, Stillovi bolezni in pljučnici COVID-19 vaše telo izdeluje preveč citokina, imenovanega interlevkin-1. Zaradi tega pride do škodljivih učinkov, ki vodijo do vnetja in povzročijo simptome bolezni. Normalno vaše telo izdeluje beljakovino, ki blokira škodljive učinke interlevkina-1. Učinkovina v zdravilu Kineret je anakinra, ki deluje na enak način kot vaša naravna beljakovina, ki blokira interlevkin-1. Anakinra je izdelana s tehnologijo DNA z uporabo mikroorganizma *E. coli*.

Pri RA se zdravilo Kineret uporablja za zdravljenje znakov in simptomov revmatoidnega artritisa pri odraslih (starih 18 let in več) v kombinaciji s še enim zdravilom, ki se imenuje metotreksat. Zdravilo Kineret je namenjeno bolnikom, katerih odziv na metotreksat sam ni dovolj dober, da bi obvladal revmatoidni artritis.

Pri COVID-19 se zdravilo Kineret uporablja za zdravljenje hipervnetja (vnetja, ki je močnejše od običajnega vnetja), povezanega z boleznijo pri odraslih (starih 18 let in več) s pljučnico, ki potrebujejo dodatek kisika kot pomoč pri dihanju (kisik z nizkim ali visokim pretokom) in imajo tveganje za odpoved pljuč.

Pri CAPS se zdravilo Kineret uporablja za zdravljenje znakov in simptomov vnetja, povezanega z boleznimi, kot so izpuščaji, bolečina v sklepih, vročina, glavobol in utrujenost pri odraslih in otrocih (starih 8 mesecev in več).

Pri FMF se zdravilo Kineret uporablja za zdravljenje z boleznijo povezanih znakov in simptomov vnetja, na primer ponavljajoče se zvišane telesne temperature, utrujenosti, bolečin v trebuhu, bolečin v mišicah ali sklepih in izpuščaja. Zdravilo Kineret se lahko uporablja skupaj s kolhicinom, če je ustrezno.

Za Stillovo bolezen se zdravilo Kineret uporablja za zdravljenje znakov in simptomov vnetja, povezanega z boleznijo, na primer izpuščaja, bolečin v sklepih in zvišane telesne temperature.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kineret**

### **Ne uporabljajte zdravila Kineret**

- če ste alergični na anakinro ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na druga zdravila, izdelana s tehnologijo DNA z uporabo mikroorganizma *E. coli*;
- če imate nevtropenijo (nizko število belih krvnih celic), ugotovljeno po preiskavi krvi.

### **Nemudoma se obrnite na svojega zdravnika**

- če se po injekciji zdravila Kineret pojavi izpuščaj po vsem telesu, kratka sapa, sopenje, hiter srčni utrip ali znojenje. To utegnejo biti znaki, da ste alergični na zdravilo Kineret;
- če se med zdravljenjem z zdravilom Kineret pojavi atipičen, razširjen izpuščaj ali luščenje kože.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Kineret se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate anamnezo ponavljajočih se okužb ali če imate astmo. Zdravilo Kineret lahko poslabša ti dve stanji;
- če imate raka. Vaš zdravnik bo moral odločiti, ali lahko kljub temu dobite zdravilo Kineret;
- če imate v anamnezi zvišane vrednosti jetrnih encimov;
- če se boste morali cepiti. Med zdravljenjem z zdravilom Kineret se ne smete cepiti z živimi cepivi.

### **Stillova bolezen**

- V redkih primerih se lahko pri bolnikih s Stillovo boleznijo, predvsem pri otrocih, pojavi pljučna bolezen, tudi med zdravljenjem z zdravilom Kineret. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z Downovim sindromom (trisomijo 21). Simptomi pljučne bolezni so lahko npr. oteženo dihanje med lažjo vadbo, jutranji kašelj in težave z dihanjem. Če se pri vas pojavijo simptomi pljučne bolezni, se morate čim prej posvetovati z zdravnikom.
- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kineret, so redko poročali o hudi kožni reakciji, tj. reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), zlasti pri bolnikih s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritidom (SJIA). Če opazite atipičen, razširjen izpuščaj, ki se lahko pojavi skupaj s povišano telesno temperaturo in povečanimi bezgavkami, takoj poiščite zdravniško pomoč.



### **Otroci in mladostniki**

- RA: Uporaba zdravila Kineret pri otrocih in mladostnikih z revmatoidnim artritidom ni bila povsem raziskana, zato je ni mogoče priporočiti.
- COVID-19: Uporaba zdravila Kineret pri otrocih in mladostnikih s COVID-19 ni bila raziskana, zato je ni mogoče priporočiti.
- CAPS, FMF, Stillova bolezen: Zdravilo Kineret ni priporočljivo za otroke, mlajše od 8 mesecev, ker ni podatkov za to starostno skupino.

### **Druga zdravila in zdravilo Kineret**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila, imenovana zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF- $\alpha$ ), kot npr. etanercept, se ne smejo uporabljati z zdravilom Kineret, ker lahko to poveča tveganje za okužbo.

Ko boste začeli jemati zdravilo Kineret, se bo kronično vnetje v vašem telesu zmanjšalo. To lahko pomeni, da bo treba prilagoditi odmerek nekaterih drugih zdravil, npr. varfarina ali fenitoina.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Pri nosečnicah zdravila Kineret niso preizkusili. Uporaba zdravila Kineret v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. Pomembno je, da zdravniku poveste, da ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali če nameravate zanositi. Vaš zdravnik vam bo razložil morebitna tveganja zaradi jemanja zdravila Kineret med nosečnostjo.

Ni znano, ali se anakinra izloča v materino mleko. Če uporabljate zdravilo Kineret, ne smete dojiti.

### **Zdravilo Kineret vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 mg, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Kineret**

Pri uporabi zdravila Kineret natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo Kineret je treba vsak dan injicirati pod kožo (subkutano). Poskusite si dati injekcijo vsak dan ob istem času.

Priporočeni odmerek je bodisi od 20 do 90 mg bodisi 100 mg. Zdravnik vam bo povedal, kateri odmerek potrebujete in če potrebujete odmerek, višji od 100 mg.

COVID-19: Priporočeni odmerek je 100 mg na dan, ki se 10 dni injicira pod kožo (subkutano).

### **Samoinjiciranje zdravila Kineret**

Vaš zdravnik bo morda odločil, da bo za vas primerneje, če si boste zdravilo Kineret injicirali sami. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako si boste sami dajali injekcije. Ne poskušajte si sami dajati injekcij, če vas tega še niso naučili.

Glede navodil, kako zdravilo Kineret injicirate sebi ali svojemu otroku, preberite poglavje „Navodila za pripravo in dajanje injekcije zdravila Kineret“ na koncu tega navodila.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Kineret, kot bi smeli**

Če si pomotoma vbrizgate več zdravila Kineret, kot je potrebno, ne bi smeli imeti resnih problemov. Vendar morate stopiti v stik s svojim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, če se to zgodi. Če se kakor koli slabo počutite, nemudoma stopite v stik s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

## Če ste pozabili uporabiti zdravilo Kineret

Če ste si pozabili vbrizgati odmerek zdravila Kineret, se posvetujte z zdravnikom glede tega, kdaj si boste injicirali naslednji odmerek.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki so podobni, ne glede na to, ali se zdravite z zdravilom Kineret zaradi RA, CAPS, FMF, Stillove bolezni ali COVID-19.

Nemudoma obvestite zdravnika, če se zgodi kaj od naslednjega:

- Med zdravljenjem z zdravilom Kineret se lahko pojavijo **resne okužbe**, na primer pljučnica (okužba v prsnem košu) ali okužbe kože. Simptomi so lahko vztrajna zvišana telesna temperatura, mrzlica, kašelj, glavobol ter rdečina in občutljivost kože. Tudi vztrajna rahlo zvišana telesna temperatura, izguba telesne mase in vztrajni kašelj so lahko znaki okužbe.
- **Resne alergijske reakcije** se pojavijo občasno. Pojav katerega od naštetih simptomov lahko kaže na alergijsko reakcijo na zdravilo Kineret, zato nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Zdravila Kineret ne injicirajte več, če opazite:
  - otekanje obraza, jezika ali žrela
  - oteženo požiranje ali dihanje
  - nenaden pojav hitrega srčnega utripa ali potenja
  - srbečico na koži ali izpuščaj

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- rdečina, otekanje, modrica ali srbenje na mestu injiciranja. Ti učinki so v splošnem blagi do zmerni in pogostejši na začetku zdravljenja;
- glavoboli;
- zvišana raven skupnega holesterola v krvi.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nevtropenija (nizko število belih krvnih celic), ugotovljena po preiskavi krvi. Zaradi tega se lahko poveča nevarnost, da boste dobili okužbo. Simptomi okužbe lahko obsegajo vročino ali vneto žrelo;
- resne okužbe, na primer pljučnica (okužba v prsnem košu) ali okužbe kože;
- trombocitopenija (nizka raven trombocitov v krvi).

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- resne alergijske reakcije, vključno z otekanjem obraza, jezika ali žrela, oteženo požiranje ali dihanje, nenaden pojav hitrega srčnega utripanja ali potenja in srbečica na koži ali izpuščaj,
- zvišane vrednosti jetrnih encimov, ugotovljene po preiskavi krvi.

**Neželeni učinki z neznano pogostnostjo** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- znaki jetrnih bolezni, kot so rumena koža in oči, slabost, izguba teka, temno obarvani urin in svetlo obarvano blato.

## Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Kineret

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila Kineret, če mislite, da je bilo zamrznjeno. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika in le-ta doseže sobno temperaturo (do 25 °C), jo morate v 72 urah bodisi porabiti ali zavreči. Če ste jo shranjevali pri sobni temperaturi, je ne smete dati nazaj v hladilnik.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Kineret

- Učinkovina je anakinra. Ena odmerni napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg anakinre.
- Druge sestavine so: brezvodna citronska kislina, natrijev klorid, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80 in natrijev hidroksid in voda za injekcije.

### Izgled zdravila Kineret in vsebina pakiranja

Zdravilo Kineret je bistra, brezbarvna do bela raztopina za injiciranje, opremljena v napolnjenih injekcijskih brizgah, pripravljenih za uporabo. Vsebuje lahko nekaj prosojnih do belih beljakovinskih delcev. Prisotnost teh delcev ne vpliva na kakovost zdravila.

Pakiranja po 1, 7 ali 28 (skupno pakiranje, ki vsebuje 4 pakiranja po 7 napolnjenih injekcijskih brizg) napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

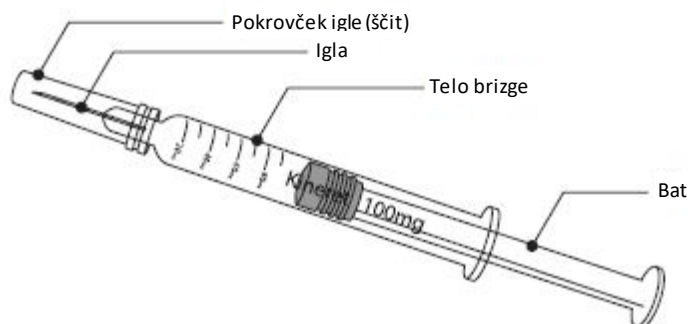
---

## NAVODILA ZA PRIPRAVO IN DAJANJE INJEKCIJE ZDRAVILA KINERET

To poglavje vsebuje informacije o tem, kako injicirate zdravilo Kineret sebi ali svojemu otroku. Pomembno je, da ne poskušate dajati injekcij sebi ali svojemu otroku, dokler vas tega ne nauči zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. Če imate vprašanja o injiciranju zdravila, se za pomoč obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

### Kako naj vi sami ali oseba, ki vam injicira zdravilo, uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Kineret?

Injekcijo boste morali dati sebi ali svojemu otroku vsak dan ob istem času. Zdravilo Kineret se injicira tik pod kožo. Takšno injiciranje imenujemo podkožno (subkutano).



### Oprema:

Da boste dali podkožno injekcijo sebi ali svojemu otroku, potrebujete:

- napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Kineret
- alkoholne lističe ali podobno in
- sterilno gazo ali robček

### Kaj morate narediti, preden daste podkožno injekcijo zdravila Kineret sebi ali svojemu otroku?

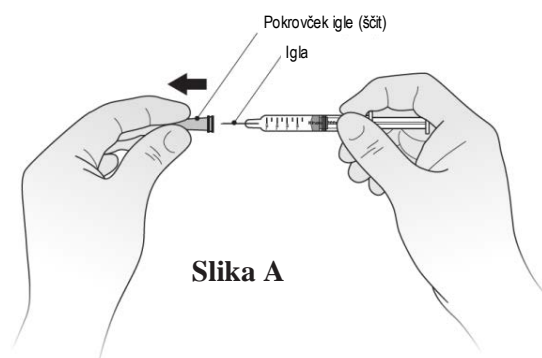
1. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Kineret iz hladilnika.
2. Napolnjene injekcijske brizge ne stresajte.
3. Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge („EXP“). Zdravila ne uporabite, če je že pretekel zadnji dan navedenega meseca.
4. Preverite izgled zdravila Kineret. Biti mora bistra, brezbarvna do bela raztopina. V raztopini je lahko nekaj prosojnih do belih beljakovinskih delcev. Prisotnost teh delcev ne vpliva na kakovost zdravila. Raztopine ne smete uporabiti, če je obarvana ali motna, ali če vsebuje kakšne druge delce razen prosojnih do belih.
5. Da injiciranje ne bo neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo približno 30 minut na sobni temperaturi ali jo previdno nekaj minut držite v roki. **Ne ogrevajte** zdravila Kineret kako drugače (ne grejte ga npr. v mikrovalovni pečici ali vroči vodi).
6. **Ne odstranite** ovojnine z brizge, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
7. **Dobro si umijte roke.**

8. Poiščite primerno, dobro osvetljeno, čisto površino. Vso opremo, ki jo potrebujete, položite nanjo tako, da jo boste imeli na doseg roke.
9. Poskrbite, da boste vedeli, kateri odmerek zdravila Kineret vam je predpisal zdravnik, od 20 do 90 mg, 100 mg ali več.
  - Če vam je zdravnik predpisal odmerek 100 mg, preberite poglavje „**Kako pripraviti odmerek 100 mg**“.
  - Če vam je zdravnik predpisal manjši odmerek, preberite poglavje „**Kako pripraviti odmerek od 20 do 90 mg**“.

### **Kako pripraviti odmerek 100 mg**

Pred injiciranjem zdravila Kineret morate narediti naslednje:

1. Primite telo brizge in previdno odstranite pokrovček z igle, ne da bi ga vrteli. Potegnite ga naravnost dol, kot prikazuje **slika A**. Ne dotikajte se igle in ne pritiskajte na bat. Takoj zavržite pokrovček igle.
2. V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili mehurček zraka. Tega zračnega mehurčka vam pred injiciranjem ni treba odstraniti. Injiciranje raztopine z zračnim mehurčkom ne bo škodovalo.



**Slika A**

3. Zdaj lahko uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo, kot je opisano v poglavjih „**Kam naj si daste injekcijo?**“ in „**Kako si daste injekcijo?**“

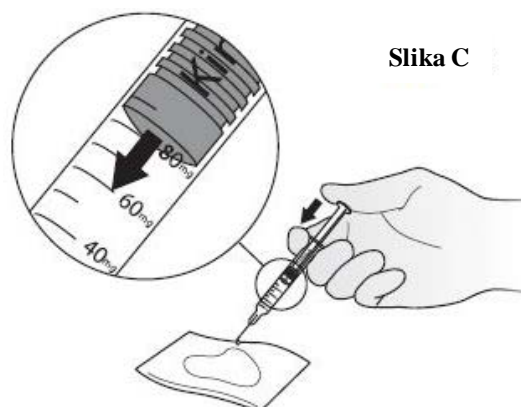
### **Kako pripraviti odmerek od 20 do 90 mg**

Pred injiciranjem zdravila Kineret morate narediti naslednje:

1. Primite telo brizge in previdno odstranite pokrovček z igle, ne da bi ga vrteli. Potegnite ga naravnost dol, kot prikazuje **slika A**. Ne dotikajte se igle in ne pritiskajte na bat. Takoj zavržite pokrovček igle.
2. Držite brizgo v eni roki tako, da bo igla usmerjena naravnost navzgor, kot je prikazano na **sliki B**. Položite palec na bat brizge in počasi potisnite navzdol, dokler ne zagledate kapljice tekočine na vrhu igle.
3. Obrnite brizgo tako, da je igla zdaj obrnjena navzdol. Položite sterilno gazo ali robček na ravno površino in držite brizgo nad njo tako, da je igla usmerjena proti gazi ali robčku, kot je prikazano na **sliki C**. Pazite, da se z iglo ne boste dotaknili gaze ali robčka.
4. Položite palec na bat brizge in počasi potisnite navzdol, dokler vrh bata ne doseže oznake vašega odmerka zdravila Kineret na skali. (Zdravnik vam mora povedati, kateri odmerek morate uporabljati.) Izbrizgana tekočina se bo vpila v gazo ali robček, kot je prikazano na **sliki C**.



**Slika B**



**Slika C**

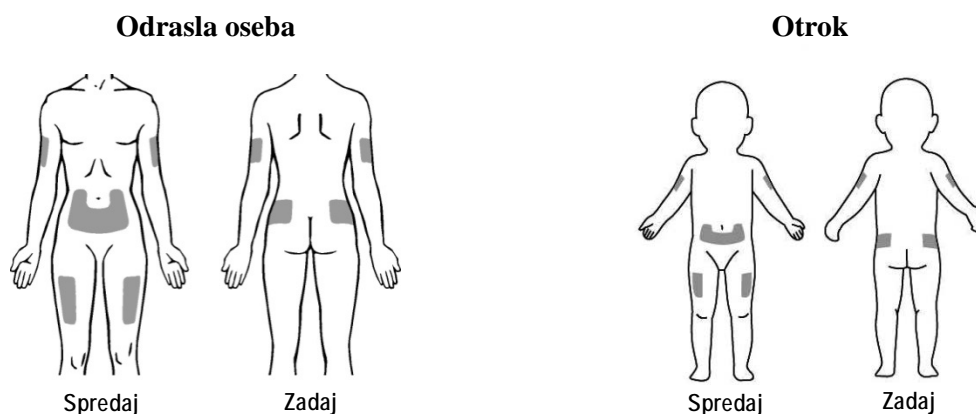
5. Če ne morete nastaviti pravilnega odmerka, odvrzite injekcijsko brizgo in uporabite novo.

6. Zdaj lahko uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo, kot je opisano v poglavjih „**Kam naj si daste injekcijo?**“ in „**Kako si daste injekcijo?**“

### **Kam naj si daste injekcijo?**

Najprimernejša mesta, kamor boste dali injekcijo sebi ali vašemu otroku (glejte **sliko D**):

- trebuh (razen predela okrog popka)
- zgornji del stegen
- zgornji zunanji del zadnjice in
- zunanji del nadlakta

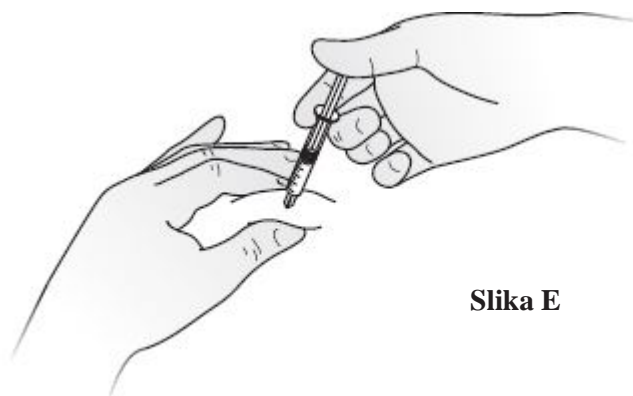


**Slika D**

Mesto injiciranja vsakokrat zamenjajte, tako da se en predel ne bo razbolel. Če vam zdravilo injicira kdo drug, vam ga lahko da tudi v zadnjo stran nadlakta.

### **Kako si daste injekcijo?**

1. Z alkoholnim lističem razkužite kožo. Nato kožo primite med palec in kazalec, ne da bi jo stiskali.
2. Zabodite iglo do konca v kožo, kot vam je pokazala medicinska sestra ali zdravnik.
3. Tekočino injicirajte počasi in enakomerno; kožo medtem držite med prstoma, kot je prikazano na **sliki E**.



**Slika E**

4. Ko ste tekočino vbrizgali, iglo izvlecite in spustite kožo.
5. Neuporabljeno zdravilo je treba zavreči. Vsako brizgo uporabite le za eno injiciranje. Ne uporabljajte brizgo ponovno, ker lahko to povzroči okužbo.

## **Ne pozabite**

Če imate kakršne koli težave, brez obotavljanja prosite za pomoč in nasvet zdravnika ali medicinsko sestro.

### **Odlaganje uporabljenih brizg in potrebščin**

- Ne nameščajte pokrovčka nazaj na uporabljene igle.
- Uporabljene injekcijske brizge shranjujte nedosegljive otrokom.
- Uporabljenih napolnjenih injekcijskih brizg ne smete nikdar odvreči med običajne gospodinjske odpadke.
- Če imate odmerek, manjši od 100 mg, vam je bilo naročeno, da izbrizgate tekočino iz brizge v gazo ali robček. Po injiciranju zavržite mokro gazo ali robček skupaj z brizgo in očistite površino s svežim robčkom.
- Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo in gazo ali robček z raztopino zdravila Kineret zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA  
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**



## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za anakinro je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov o tveganju za sindrom aktivacije makrofagov (MAS) pri bolnikih s Stillovo boleznijo iz kliničnih preskušanj, literature in neintervencijskih študij odbor PRAC meni, da razpoložljivi dokazi ne potrjujejo vzročne povezave med tveganjem za sindrom aktivacije makrofagov (MAS) in anakinro. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo anakinro, ustrezno posodobiti.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za anakinro odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) anakinro nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.