

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Kineret 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa pré-cheia.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa graduada pré-cheia contém 100 mg de anacinra\* por 0,67 ml (150 mg/ml).

\* Antagonista do recetor humano da interleucina-1 (r-metHuIL-1ra) produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução injetável límpida, incolor a esbranquiçada, que pode conter algumas partículas amorfas de medicamento, translúcidas a esbranquiçadas.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite reumatoide (AR)

Kineret é indicado em adultos no tratamento dos sinais e sintomas da AR, em combinação com metotrexato, com uma resposta inadequada ao metotrexato utilizado isoladamente.

#### COVID-19

Kineret é indicado para o tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em doentes adultos com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar (oxigénio de baixo ou alto fluxo) que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

#### Síndromes febris periódicas

Kineret é indicado para o tratamento das seguintes síndromes febris periódicas autoinflamatórias em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior:

#### Síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS)

Kineret é indicado para o tratamento de CAPS, incluindo:

- Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA)
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS)
- Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS)

#### Febre mediterrânica familiar (FMF)

Kineret é indicado para o tratamento da febre mediterrânica familiar (FMF). Kineret deve ser administrado em associação com colquicina, se apropriado.

### Doença de Still

Kineret é indicado em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais, com um peso corporal de 10 kg ou superior, para o tratamento da doença de Still, incluindo a Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (SJIA) e a Doença de Still do adulto (AOSD), com manifestações sistêmicas ativas de uma atividade moderada a elevada da doença, ou em doentes com uma atividade persistente da doença após tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou com glucocorticoides.

Kineret pode ser administrado em monoterapia ou em associação com outros anti-inflamatórios e com fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal (DMARDs).

## **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com Kineret deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da AR, COVID-19, CAPS, FMF e doença de Still, respetivamente.

### Análise de suPAR

Se especificado na indicação, a seleção de doentes para tratamento com Kineret deve basear-se num nível de suPAR  $\geq 6$  ng/ml medido mediante uma análise validada (ver secções 4.1, 4.4 e 5.1).

### Posologia

#### AR: Adultos

A dose recomendada de Kineret é de 100 mg administrados, uma vez por dia, através de uma injeção subcutânea. A dose deverá ser administrada aproximadamente à mesma hora todos os dias.

#### COVID-19: Adultos

A dose recomendada de Kineret é de 100 mg administrados, uma vez por dia, através de uma injeção subcutânea durante 10 dias.

#### CAPS: Adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior.

#### *Dose inicial*

A dose inicial recomendada em todos os subtipos de CAPS é 1-2 mg/kg/dia por injeção subcutânea. A resposta terapêutica reflete-se principalmente na redução dos sintomas clínicos, como febre, erupção cutânea, dor nas articulações e cefaleia, mas também em marcadores inflamatórios séricos (níveis de CRP/SAA), ou na recidiva/agravamento transitório dos sintomas.

#### *Dose de manutenção em CAPS ligeira (FCAS, MWS ligeira)*

Os doentes são geralmente bem controlados mantendo-se a dose inicial recomendada (1-2 mg/kg/dia).

#### *Dose de manutenção em CAPS grave (MWS e NOMID/CINCA)*

Podem ser necessários aumentos de dose no período de 1-2 meses, com base na resposta terapêutica. A dose de manutenção habitual em CAPS grave é 3-4 mg/kg/dia, a qual pode ser ajustada até um máximo de 8 mg/kg/dia.

Para além da avaliação dos sintomas clínicos e dos marcadores inflamatórios na CAPS grave, recomendam-se avaliações da inflamação do SNC, incluindo o ouvido interno (RMI ou TC, punção lombar e audiologia) e olhos (avaliações oftalmológicas) após os 3 meses iniciais de tratamento e, daí em diante, a cada 6 meses, até se identificarem as doses de tratamento eficazes. Quando os doentes estão clinicamente bem controlados, a monitorização do SNC e a monitorização oftalmológica podem ser realizadas anualmente.

### FMF

A dose recomendada para doentes com um peso igual ou superior a 50 kg é de 100 mg/dia por injeção subcutânea. Em doentes com um peso inferior a 50 kg devem administrar-se doses com base no peso corporal, com uma dose recomendada de 1-2 mg/kg/dia.

### Doença de Still

A dose recomendada para doentes com um peso igual ou superior a 50 kg é de 100 mg/dia por injeção subcutânea. Em doentes com um peso inferior a 50 kg devem administrar-se doses com base no peso corporal, com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia.

A resposta ao tratamento deve ser avaliada após 1 mês: no caso de manifestações sistémicas persistentes, a dose pode ser ajustada em crianças, ou a continuação do tratamento com Kineret deve ser reavaliada pelo médico assistente.

### População idosa ( $\geq 65$ anos)

AR e COVID-19: Não é necessário ajustar a dose. A posologia e a administração são iguais às indicadas para adultos dos 18 aos 64 anos de idade.

CAPS: Os dados em doentes idosos são limitados. Não se prevê serem necessários quaisquer ajustes da dose.

Doença de Still: Os dados em doentes idosos são limitados. Não se prevê serem necessários quaisquer ajustes da dose.

### População pediátrica ( $< 18$ anos)

Não existem dados disponíveis em crianças com menos de 8 meses de idade.

AR: A eficácia de Kineret em crianças com AR (JIA) com 0 a 18 anos de idade não foi estabelecida.

COVID-19: A eficácia de Kineret em crianças com COVID-19 com 0 a 18 anos de idade não foi estabelecida.

CAPS: A posologia e a administração em crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais, com um peso corporal de 10 kg ou superior, são as mesmas de doentes adultos com CAPS, com base no peso corporal.

FMF: Em crianças com um peso inferior a 50 kg devem administrar-se doses com base no peso corporal, com uma dose recomendada de 1-2 mg/kg/dia; em doentes com um peso igual ou superior a 50 kg administram-se doses de 100 mg/dia. Em crianças com resposta inadequada, a dose pode ser aumentada até 4 mg/kg/dia.

Os dados de eficácia de Kineret em crianças com menos de 2 anos de idade com FMF são limitados.

Doença de Still: Em crianças com um peso inferior a 50 kg devem administrar-se doses com base no peso corporal, com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia; a doentes com um peso igual ou superior a 50 kg administram-se doses de 100 mg/dia. Em crianças com resposta inadequada, a dose pode ser aumentada até 4 mg/kg/dia.

### Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). Kineret deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático grave.

### Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro ( $CL_{cr}$  60 a 89 ml/min). Kineret deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado ( $CL_{cr}$  30 a 59 ml/min). Em doentes com compromisso renal grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) ou com doença renal em fase terminal, incluindo diálise, deve considerar-se a administração da dose prescrita de Kineret em dias alternados.

### Modo de administração

Kineret é administrado por injeção subcutânea.

Kineret é fornecido numa seringa pré-cheia graduada pronta a ser utilizada. A seringa pré-cheia graduada permite doses entre 20 e 100 mg. Como a dose mínima é de 20 mg, a seringa não é adequada para doentes pediátricos com um peso corporal inferior a 10 kg. A seringa pré-cheia não deve ser agitada. Para instruções acerca da utilização e manuseamento, ver secção 6.6.

É recomendado alternar o local de injeção para evitar desconforto no local de injeção. O arrefecimento do local da injeção, o aquecimento do líquido da injeção para a temperatura ambiente, a utilização de sacos de gelo (antes e após a injeção) e a utilização de glucocorticoides tópicos e anti-histamínicos após a injeção podem aliviar os sinais e sintomas de reações no local da injeção.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a proteínas derivadas da *E. coli*.

O tratamento com Kineret não pode ser iniciado em doentes com neutropenia ( $CAN < 1,5 \times 10^9/l$ ) (ver secção 4.4).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Reações alérgicas

Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e angioedema, foram notificadas com pouca frequência. A maioria destas reações foram erupções maculopapulares ou urticária.

No caso de ocorrer uma reação alérgica grave, deve suspender-se a administração de Kineret e iniciar-se o tratamento adequado.

### Acontecimentos hepáticos

Em estudos clínicos, verificaram-se elevações transitórias das enzimas hepáticas. Estas elevações não foram associadas a sinais ou sintomas de lesão hepatocelular, exceto no caso de um doente com SJIA que desenvolveu uma hepatite grave relacionada com uma infeção pelo citomegalovírus.

Durante a utilização pós-comercialização, foram notificados acontecimentos hepáticos que não afetaram a função hepática. A maioria dos doentes foram tratados para a doença de Still, ou tiveram fatores predisponentes, por exemplo, antecedentes de elevações de transaminases. Para além disso, foram notificados casos de hepatite não infecciosa, incluindo acontecimentos ocasionais de insuficiência hepática aguda, em doentes com doença de Still, durante o tratamento com Kineret.

Os acontecimentos hepáticos em doentes com doença de Still ocorrem predominantemente durante o primeiro mês de tratamento com Kineret. Durante o primeiro mês devem ser considerados testes de rotina das enzimas hepáticas, especialmente se o doente tiver fatores predisponentes ou desenvolver sintomas indicativos de disfunção hepática.

A eficácia e segurança de Kineret em doentes com AST/ALT  $\geq 1,5$  x limite superior do normal não foram avaliadas.

#### Infeções graves

Kineret foi associado a um aumento da incidência de infeções graves (1,8%) vs placebo (0,7%) em doentes com AR. Num pequeno número de doentes com asma, a incidência de infeção grave foi superior nos doentes tratados com Kineret (4,5%), comparativamente aos doentes tratados com placebo (0%), estas infeções foram principalmente relacionadas com o trato respiratório.

A segurança e eficácia do tratamento com Kineret em doentes com infeções crónicas e graves não foram avaliadas.

Não se deve iniciar o tratamento com Kineret em doentes com infeções ativas. Deve suspender-se o tratamento com Kineret em doentes com AR se se desenvolver uma infeção grave. Nos doentes com CAPS ou com FMF tratados com Kineret, existe um risco de recidiva/agravamento da doença quando se suspende o tratamento com Kineret. O tratamento com Kineret pode continuar também durante uma infeção grave, se houver uma monitorização cuidadosa. O tratamento da COVID-19 com Kineret pode continuar apesar das infeções (secundárias).

Os médicos devem ter uma precaução adicional quando administram Kineret a doentes com um historial médico de infeções recorrentes ou com condições adjacentes que os predisponham a sofrer infeções.

A segurança de Kineret em indivíduos com tuberculose latente é desconhecida. Existem notificações de tuberculose em doentes que receberam vários regimes de tratamento biológico anti-inflamatório. Os doentes devem ser rastreados para a tuberculose latente antes de iniciarem o Kineret. Devem também ter-se em consideração as normas orientadoras médicas disponíveis.

Outras terapêuticas antirreumáticas foram associadas à reativação da hepatite B. Portanto, o rastreio da hepatite viral deve ser realizado de acordo com as normas orientadoras publicadas também antes do início da terapêutica com Kineret.

#### Compromisso renal

Kineret é eliminado por filtração glomerular e metabolismo tubular subsequente. Consequentemente, a depuração plasmática de Kineret diminui com a diminuição da função renal.

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro ( $CL_{cr}$  de 60 a 89 ml/min). Kineret deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado ( $CL_{cr}$  de 30 a 59 ml/min). Em doentes com compromisso renal grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) ou com doença renal em fase terminal, incluindo diálise, deve considerar-se a administração da dose prescrita de Kineret em dias alternados.

#### Neutropenia

Kineret foi frequentemente associado com neutropenia ( $CAN < 1,5 \times 10^9/l$ ) em estudos controlados por placebo na AR e observaram-se casos de neutropenia em doentes com COVID-19, CAPS e doença de Still. Para mais informações sobre neutropenia, ver secções 4.3 e 4.8.

O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em doentes com neutropenia ( $CAN < 1,5 \times 10^9/l$ ). Recomenda-se que se faça a avaliação da contagem de neutrófilos antes de se iniciar o tratamento com Kineret, mensalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento e depois trimestralmente. Nos doentes que ficam neutropénicos ( $CAN < 1,5 \times 10^9/l$ ) a CAN deve ser cuidadosamente monitorizada e o tratamento com Kineret deve ser suspenso. A segurança e a eficácia de Kineret em doentes com neutropenia não foram avaliadas.

### Acontecimentos pulmonares

Foram recebidas notificações de casos de doença pulmonar intersticial, proteinose alveolar pulmonar e hipertensão pulmonar durante a utilização pós-comercialização em doentes, sobretudo em doentes pediátricos com doença de Still tratados com inibidores de IL-6 e IL-1, incluindo Kineret. Parece haver sobrerrepresentação de doentes com trissomia 21. Em estudos clínicos promovidos pela empresa sobre a doença de Still, não foram comunicados casos destes. Num estudo de segurança a longo prazo, não intervencional, em 306 doentes pediátricos com doença de Still, um doente teve um acontecimento pulmonar grave, uma doença pulmonar intersticial não especificada. No estudo, nenhum doente teve proteinose alveolar pulmonar ou hipertensão pulmonar. Não foi estabelecida uma relação causal entre Kineret e acontecimentos pulmonares.

### Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Foi notificada raramente reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em doentes tratados com Kineret, predominantemente em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica (SJIA). Os doentes com DRESS podem necessitar de hospitalização, uma vez que esta condição pode ser fatal. Se estiverem presentes sinais e sintomas de DRESS e não for possível estabelecer uma etiologia alternativa, Kineret deve ser interrompido e deve considerar-se um tratamento diferente.

### Amiloidose (sistémica)

Em doentes com NOMID/CINCA que receberam doses elevadas de Kineret durante longos períodos de tempo e que apresentavam depósitos amiloides no local de injeção (ver secção 4.8) foram notificados casos isolados de amiloidose sistémica por AIL1RAP (proteína antagonista do recetor da IL-1) durante a utilização pós-comercialização.

Em doentes com depósitos amiloides no local de injeção confirmados, recomenda-se a observação no que diz respeito a sintomas de amiloidose sistémica, incluindo uma monitorização apertada quanto a proteinúria.

### Imunossupressão

Não foi estudado o impacto do tratamento com Kineret na doença oncológica preexistente. Por esta razão, não se recomenda a utilização de Kineret em doentes com doença oncológica preexistente.

### Doenças oncológicas

Os doentes com AR podem ter um risco superior (em média 2-3 vezes) de desenvolverem linfoma. Em estudos clínicos, apesar dos doentes tratados com Kineret terem tido uma incidência superior de linfoma do que a taxa esperada na população em geral, esta taxa é consistente com as geralmente notificadas para doentes com AR.

Em estudos clínicos, a taxa de incidência de doenças oncológicas foi a mesma nos doentes tratados com Kineret e nos doentes tratados com placebo e não diferiu da taxa observada na população geral. Além disso, a incidência total de doenças oncológicas não aumentou nos doentes, durante os 3 anos de exposição ao Kineret.

### Vacinação

Num estudo clínico controlado com placebo (n = 126), não foi detetada diferença na resposta de anticorpos antitétano entre os grupos de tratamento com Kineret e placebo, quando a vacina toxoide tetânica/diftérica foi administrada concomitantemente com Kineret. Em doentes a receber Kineret, não existem dados disponíveis sobre os efeitos da vacinação com outros antigénios inativos ou com as vacinas contra a COVID-19.

Não existem dados disponíveis, quer nos efeitos da vacinação com vacinas vivas, quer na transmissão secundária de infeção por estas vacinas, em doentes a receber Kineret. Por este motivo, as vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Kineret.

### População idosa ( $\geq 65$ anos de idade)

Os estudos clínicos incluíram 752 doentes com AR com idade  $\geq$  a 65 anos, incluindo 163 doentes com idade  $\geq$  a 75 anos e 173 doentes com COVID-19 com idade  $\geq$  a 65 anos de idade. Não se observaram diferenças globais em termos de segurança e eficácia entre estes doentes e os doentes mais jovens. A experiência no tratamento de doentes idosos com CAPS, FMF e doença de Still é limitada. Por haver uma elevada incidência de infeções na população idosa em geral, deve ter-se precaução ao tratar os doentes idosos.

### Tratamento concomitante com Kineret e antagonistas do TNF- $\alpha$

A administração concomitante de Kineret e etanercept foi associada a um aumento do risco de infeções graves e de neutropenia, quando comparado com o tratamento só com etanercept em doentes com AR. Esta associação de tratamentos não demonstrou um aumento do benefício clínico.

A administração concomitante de Kineret e etanercept ou outros antagonistas do TNF- $\alpha$  não é recomendada (ver secção 4.5).

### Doentes com COVID-19

O efeito do tratamento com Kineret não foi estabelecido em doentes com COVID-19 com suPAR  $< 6$  ng/ml.

O tratamento com Kineret não deve ser iniciado em doentes com necessidade de ventilação mecânica não-invasiva ou invasiva, ou oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC) uma vez que a eficácia não foi estabelecida nessas populações de doentes.

### Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 100 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram formalmente estudadas as interações entre o Kineret e outros fármacos. Nos estudos clínicos desenvolvidos não foram observadas interações medicamentosas entre o Kineret e outros fármacos (incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, glucocorticoides e DMARD).

### Tratamento concomitante com Kineret e antagonistas do TNF- $\alpha$

Foi observado num estudo clínico com doentes com AR a receber metotrexato, que a adição de Kineret e etanercept resultou numa taxa mais elevada de infeções graves (7%) e neutropenia, quando comparado com doentes tratados em monoterapia com etanercept e igualmente superior ao observado em estudos clínicos anteriores onde apenas se utilizou Kineret. O tratamento concomitante de Kineret e etanercept não demonstrou um aumento do benefício clínico.

Não é recomendada a administração concomitante de Kineret com etanercept ou outro antagonista do TNF- $\alpha$  (ver secção 4.4).

### Substratos do citocromo P450

A formação de enzimas CYP450 é suprimida pelo aumento dos níveis de citocinas (por exemplo, IL-1) durante a inflamação crónica. Assim, poderá presumir-se que, para um antagonista do recetor da IL-1, tal como o anacinra, a formação de enzimas CYP450 poderá ser normalizada durante o tratamento. Isto seria clinicamente relevante para substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito (por exemplo, varfarina e fenitoína). Após o início ou o fim do tratamento com Kineret em doentes a receber estes tipos de medicamentos, poderá ser relevante considerar a monitorização terapêutica do efeito ou concentração destes produtos, podendo ser necessário ajustar a dose individual do medicamento.

Para informações acerca da vacinação, ver secção 4.4.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de anacinra em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de anacinra durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

### Amamentação

Desconhece-se se anacinra/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Kineret.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não relevante.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Em estudos controlados com placebo em doentes com AR, as reações adversas mais frequentemente notificadas com Kineret foram reações no local de injeção (RLI), que foram de natureza ligeira a moderada na maioria dos doentes. A razão mais frequente de desistência do estudo nos doentes com AR tratados com Kineret foi a reação no local de injeção. A incidência de indivíduos com reações adversas graves em estudos de AR com a dose recomendada de Kineret (100 mg/dia) foi comparável ao placebo (7,1% comparado com 6,5% no grupo do placebo). A incidência de infeção grave foi superior nos doentes tratados com Kineret, em comparação com os doentes a receber placebo (1,8% vs 0,7%). As diminuições de neutrófilos ocorreram mais frequentemente em doentes a receber Kineret, em comparação com o placebo.

Os dados de reações adversas na COVID-19 baseiam-se num estudo aleatorizado, controlado por placebo de 405 doentes tratados com Kineret com pneumonia por COVID-19 (estudo SAVE-MORE). A incidência de reações adversas graves no grupo do tratamento com anacinra foi comparável à do grupo do placebo. Foi notificada neutropenia, elevação nas provas da função hepática, erupção cutânea e reações no local de injeção com mais frequência nos doentes a receber Kineret comparativamente ao placebo. O perfil de segurança global em doentes com COVID-19 tratados com Kineret é semelhante ao dos doentes com AR tratados com Kineret.

Os dados de reações adversas em doentes com CAPS baseiam-se num estudo de desenho aberto em 43 doentes com NOMID/CINCA tratados com Kineret por um período até 5 anos, com uma exposição total a Kineret de 159,8 doentes-ano. Durante o estudo de 5 anos, 14 doentes (32,6%) notificaram 24 acontecimentos graves. Onze acontecimentos graves em 4 (9,3%) doentes foram considerados relacionados com Kineret. Nenhum doente descontinuou o tratamento com Kineret devido a reações adversas.

Os dados de acontecimentos adversos em doentes com doença de Still baseiam-se num estudo parcialmente aberto e em ocultação parcial, controlado com placebo, com 15 doentes com SJIA, tratados durante um período até 1,5 anos e num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo com 11 doentes adultos e pediátricos com doença de Still (6 a receber Kineret e 5 a receber placebo) tratados durante 12 semanas e seguidos durante 4 semanas adicionais. Além disso, um estudo de segurança a longo prazo, não intervencional, em 306 doentes pediátricos com doença de Still, as notificações de acontecimentos adversos pós-comercialização e os estudos publicados constituem dados de apoio.

Os dados de acontecimentos adversos em doentes com FMF baseiam-se nas notificações de acontecimentos adversos pós-comercialização e nos estudos publicados.

Com base nestes estudos ou em notificações de reações adversas pós-comercialização, não existem indicações que o perfil de segurança global em doentes com CAPS, FMF ou com doença de Still seja diferente do perfil em doentes com AR, com exceção da observação no período pós-comercialização de uma frequência superior de notificações de acontecimentos hepáticos em doentes com doença de Still. A tabela de reações adversas seguinte aplica-se, portanto, ao tratamento da AR, CAPS, FMF e doença de Still com Kineret. Durante o tratamento de longa duração de AR, CAPS e doença de Still, o perfil de segurança permanece inalterado ao longo do tempo.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas segundo a classe de sistemas de órgãos MedDRA e categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem descendente de gravidade.

<b>Sistemas de Órgãos MedDRA</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeito Indesejável</b>
Infeções e infestações	Frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Infeções graves
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Neutropenia Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária e prurido
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Cefaleia
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	Enzima hepática aumentada
	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)	Hepatite não infecciosa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Reação no local de injeção
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	Erupção cutânea
	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)	Depósitos amiloides no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Colesterolemia aumentada

#### Infeções graves

A incidência de infeções graves em estudos de AR conduzidos com a dose recomendada (100 mg/dia) foi de 1,8% em doentes tratados com Kineret e de 0,7% em doentes tratados com placebo. Em observações até 3 anos, a taxa de infeção grave manteve-se estável ao longo do tempo. As infeções observadas consistiram principalmente em episódios bacterianos como a celulite, pneumonia e infeções ósseas e das articulações. A maioria dos doentes continuou a utilizar o medicamento em estudo após resolução da infeção.

No estudo clínico na COVID-19, as infeções secundárias graves foram frequentes, contudo foram observadas com menor frequência nos doentes tratados com Kineret comparativamente aos doentes a receber placebo.

Num estudo com 43 doentes com CAPS, seguidos por um período até 5 anos, a frequência de infeções graves foi de 0,1/ano, sendo as mais frequentes pneumonia e gastroenterite. Kineret foi interrompido temporariamente num doente; todos os outros doentes continuaram o tratamento com Kineret durante as infeções.

Num estudo com 15 doentes com SJIA que foram seguidos durante 1,5 anos, um doente desenvolveu uma hepatite grave relacionada com uma infeção pelo citomegalovírus. Num estudo com 11 doentes com doença de Still (SJIA e AOSD) aleatorizados para receber Kineret (6 doentes) ou placebo (5 doentes) e seguidos durante 16 semanas, não foram comunicadas infeções graves. Num estudo de segurança a longo prazo, não intervencional, de Kineret em 306 doentes pediátricos com doença de Still seguidos até mais de 9 anos (a duração média de um curso de tratamento com Kineret foi de 17,0 [desvio padrão de 21,1] meses e a mediana da duração foi de 8,9 meses), foram notificadas infeções graves em 13 doentes. Não existem indicações com base nas notificações de acontecimentos adversos pós-comercialização e de estudos publicados que os tipos e gravidade das infeções em doentes com FMF sejam diferentes dos tipos e gravidade em doentes com RA, CAPS ou doença de Still.

Em estudos clínicos e durante a utilização pós-comercialização, foram observados casos raros de infeções oportunistas, que incluíram agentes patogénicos de origem fúngica, micobacteriana, bacteriana e viral. As infeções foram observadas em todos os sistemas de órgãos e foram notificadas em doentes a receberem Kineret isoladamente ou em combinação com agentes imunossuppressores.

### Neutropenia

Em estudos de AR com Kineret controlados por placebo, o tratamento foi associado a pequenas reduções nos valores médios da contagem total de leucócitos e contagem absoluta de neutrófilos (CAN). A neutropenia (CAN < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l) foi notificada em 2,4% dos doentes a receber Kineret, em comparação com 0,4% dos doentes com placebo. Nenhum destes doentes teve infeções graves associadas a neutropenia.

No estudo clínico na COVID-19, foram notificados acontecimentos de neutropenia em 3,0% dos doentes tratados com Kineret e em 0,5% dos doentes a receber placebo. Todos os acontecimentos adversos de neutropenia foram de intensidade ligeira ou moderada.

Num estudo com 43 doentes com CAPS, seguidos por um período até 5 anos, a neutropenia foi notificada em 2 doentes. Ambos os episódios de neutropenia se resolveram ao longo do tempo com a continuação do tratamento com Kineret.

Num estudo com 15 doentes com SJIA que foram seguidos durante 1,5 anos, foi notificado um acontecimento de neutropenia transitória. Num estudo com 11 doentes com doença de Still (SJIA e AOSD) aleatorizados para receber Kineret (6 doentes) ou placebo (5 doentes) e seguidos durante 16 semanas, não foram comunicados casos de neutropenia. Num estudo de segurança a longo prazo, não intervencional, de Kineret em 306 doentes pediátricos com doença de Still, seguidos até mais de 9 anos (a duração média de um curso de tratamento com Kineret foi de 17,0 [desvio padrão de 21,1] meses e a mediana da duração foi de 8,9 meses), foram notificados 5 acontecimentos de neutropenia, incluindo 1 acontecimento de neutropenia febril.

### Trombocitopenia

Em estudos clínicos em doentes com AR, foi notificada trombocitopenia em 1,9% dos doentes tratados em comparação com 0,3% no grupo do placebo. As trombocitopenias foram ligeiras, ou seja, as contagens de plaquetas foram > 75 x 10<sup>9</sup>/l. Também se observou trombocitopenia ligeira em doentes com CAPS.

Durante a utilização pós-comercialização de Kineret, foi notificada trombocitopenia, incluindo a notificação de casos ocasionais indicando trombocitopenia grave (ou seja, contagens de plaquetas < 10 x 10<sup>9</sup>/l).

### Reações alérgicas

Foram notificadas com pouca frequência reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, urticária, erupção cutânea e prurido com Kineret. A maioria destas reações foram erupções maculopapulares ou urticária.

Num estudo com 43 doentes com CAPS, seguidos por um período até 5 anos, nenhum acontecimento alérgico foi grave e nenhum acontecimento requereu a suspensão do tratamento com Kineret.

Num estudo com 15 doentes com SJIA que foram seguidos durante 1,5 anos, não houve qualquer acontecimento alérgico grave e nenhum acontecimento exigiu a descontinuação de Kineret. Num estudo com 11 doentes com doença de Still (SJIA e AOSD) aleatorizados para receber Kineret (6 doentes) ou placebo (5 doentes) e seguidos durante 16 semanas, não foram comunicadas reações alérgicas.

Num estudo com 12 doentes com FMF tratados durante 4 meses com Kineret num estudo controlado, aleatorizado, publicado, não foi notificado qualquer acontecimento alérgico como grave e nenhum acontecimento exigiu a descontinuação de Kineret.

No estudo clínico na COVID-19, nenhuma reação alérgica foi considerada como estando relacionada com o Kineret.

#### Imunogenicidade

Em estudos clínicos de AR, até 3% dos doentes adultos tiveram serologia positiva, pelo menos uma vez durante o estudo, para anticorpos neutralizantes anti-anacinra. A presença de anticorpos foi, em geral, transitória e não foi associada a reações clínicas adversas ou diminuição da eficácia.

Adicionalmente, num estudo clínico 6% dos 86 doentes pediátricos com JIA, dos quais nenhum dos doentes com o subtipo de SJIA, tiveram serologia positiva, pelo menos uma vez durante o estudo, para anticorpos neutralizantes anti-anacinra. Num estudo clínico com 6 doentes aleatorizados para receber anacinra durante 12 semanas para a doença de Still (SJIA e AOSD), todos os doentes desenvolveram anticorpos antifármaco (AcFX) mas nenhum dos doentes teve serologia positiva para anticorpos neutralizantes anti-anacinra.

A maioria dos doentes com CAPS no Estudo 03-AR-0298 desenvolveu anticorpos antifármaco contra o anacinra. Isto não foi associado com quaisquer efeitos clinicamente significativos na farmacocinética, eficácia ou segurança.

#### Acontecimentos hepáticos

Em estudos clínicos, verificaram-se elevações transitórias das enzimas hepáticas. Estas elevações não foram associadas a sinais ou sintomas de lesão hepatocelular, exceto no caso de um doente com SJIA que desenvolveu uma hepatite grave relacionada com uma infeção pelo citomegalovírus.

Durante a utilização pós-comercialização foram recebidas notificações de casos isolados indicativos da ocorrência de hepatite não infecciosa. Os acontecimentos hepáticos durante a utilização pós-comercialização foram notificados principalmente em doentes que foram tratados para a doença de Still e em doentes com fatores predisponentes, por exemplo, antecedentes de elevações de transaminases antes do início do tratamento com Kineret.

#### Reações no local de injeção (RLI)

As RLI ocorrem normalmente decorridas 2 semanas de terapêutica e desaparecem no prazo de 4-6 semanas. O desenvolvimento de RLI em doentes que não tinham tido antes uma RLI foi pouco frequente após o primeiro mês de terapêutica.

Em doentes com AR, as reações adversas relacionadas com o tratamento, mais consistentes e mais frequentemente notificadas, associadas ao Kineret, foram as RLI. A maioria (95%) das RLI foi notificada como sendo de natureza ligeira a moderada. Estas foram tipicamente caracterizadas por 1 ou mais dos seguintes sintomas: eritema, equimose, inflamação e dor. Com uma dose de 100 mg/dia, 71% dos doentes com AR desenvolveram uma RLI, em comparação com 28% dos doentes tratados com placebo.

Num estudo com 43 doentes com CAPS, seguidos por um período até 5 anos, nenhum doente suspendeu permanentemente ou temporariamente o tratamento com Kineret devido a reações no local de injeção.

Num estudo com 15 doentes com SJIA que foram seguidos durante 1,5 anos, as reações adversas notificadas com mais frequência e consistência, associadas ao tratamento com Kineret foram as RLI. Um doente num total de 15 doentes descontinuou devido a RLI. Num estudo controlado com placebo com 11 doentes com doença de Still (SJIA e AOSD) aleatorizados para receber Kineret (6 doentes) ou placebo (5 doentes) durante 12 semanas, ocorreram RLI em ambos os grupos de tratamento, tendo sido todas de intensidade ligeira. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a RLI. Num estudo de segurança a longo prazo, não intervencional, de Kineret em 306 doentes pediátricos com doença de Still, seguidos durante mais de 9 anos (a duração média de um curso de tratamento com Kineret foi de 17,0 [desvio padrão de 21,1] meses e a mediana da duração foi de 8,9 meses), as RLI de intensidade moderada ou grave tiveram uma taxa de incidência de 1,6 por 100 doentes-ano.

Em doentes com FMF, os tipos e frequências de RLI são semelhantes aos que foram observados na AR e na SJIA. As descontinuações devidas a RLI também ocorreram em doentes com FMF.

Nos doentes com COVID-19 tratados com Kineret, as reações no local de injeção foram notificadas com pouca frequência.

#### Depósitos amiloides no local da injeção

Durante a utilização pós-comercialização, foram comunicados casos isolados de depósitos amiloides no local de injeção em doentes com NOMID/CINCA que receberam doses elevadas de Kineret injetadas por via subcutânea na mesma área da pele durante longos períodos de tempo. Por conseguinte, recomenda-se a rotação dos locais de injeção.

#### Colesterolemia aumentada

Em estudos clínicos de AR, 775 doentes tratados com doses diárias de Kineret de 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg ou 2 mg/kg, houve um aumento de 2,4% para 5,3% nos níveis de colesterol total 2 semanas após o início do tratamento com Kineret, sem uma relação resposta-dose. Observou-se um padrão idêntico após 24 semanas de tratamento com Kineret. O tratamento com placebo (n=213) resultou numa diminuição de aproximadamente 2,2% nos níveis de colesterol total na semana 2 e 2,3% na semana 24. Não estão disponíveis dados sobre o colesterol LDL ou HDL.

#### População pediátrica

Kineret foi estudado em 36 doentes com CAPS, 21 doentes com SJIA e 71 doentes com outras formas de JIA, com idades compreendidas entre os 8 meses e < 18 anos, por um período de até 5 anos. Com a exceção de infeções e sintomas relacionados que foram notificados com maior frequência em doentes com < 2 anos de idade, o perfil de segurança foi semelhante em todos os grupos etários pediátricos. Adicionalmente, 306 doentes pediátricos com doença de Still foram seguidos até mais de 9 anos num estudo de segurança a longo prazo, não intervencional. O perfil de segurança em doentes pediátricos foi semelhante ao observado nas populações adultas e não se observaram novas reações adversas clinicamente relevantes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não foram observadas toxicidades limitantes da dose durante os estudos clínicos.

Em estudos na sépsis, 1015 doentes receberam Kineret com doses de até 2 mg/kg/hora i.v. (~35 vezes a dose recomendada em AR) durante um período de tratamento de 72 horas. O perfil de acontecimentos adversos nestes estudos não demonstrou nenhuma diferença quando comparado com o que se observou nos estudos com artrite reumatoide.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunomoduladores, inibidores de interleucina, código ATC: L04AC03

#### Mecanismo de ação

O anacinra neutraliza a atividade biológica da interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) e da interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) inibindo por competição a sua ligação ao recetor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI). A interleucina-1 (IL-1) é uma citocina pro-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A IL-1 encontra-se no plasma e no fluido sinovial de doentes com artrite reumatoide, tendo sido notificada uma relação entre as concentrações de IL-1 no plasma e a atividade da doença.

O anacinra inibe respostas induzidas pela IL-1 *in vitro*, incluindo a indução do óxido nítrico e de prostaglandina E<sub>2</sub> e/ou a produção colagenase pelas células sinoviais, fibroblastos e condrócitos.

Nos doentes com COVID-19, a progressão de infeção das vias respiratórias inferiores (IVRI) para insuficiência respiratória grave (IRG) é dependente da libertação precoce de IL-1 $\alpha$  de células epiteliais pulmonares infetadas com vírus, o que por sua vez estimula ainda mais a produção de citocinas, incluindo a IL-1 $\beta$ , pelos macrófagos alveolares.

Foram identificadas mutações espontâneas no gene CIAS1/NLRP3 na maioria dos doentes com CAPS. O CIAS1/NLRP3 codifica para a criopirina, um componente do inflamassoma. O inflamassoma ativado resulta em maturação proteolítica e secreção de IL-1 $\beta$ , a qual tem uma ampla gama de efeitos, incluindo inflamação sistémica. Os doentes com CAPS não tratados caracterizam-se por um aumento de CRP, SAA e IL-6 em relação aos níveis séricos normais. A administração de Kineret resulta numa diminuição dos componentes da fase aguda e observou-se uma diminuição no nível de expressão da IL-6. É observada uma diminuição dos níveis de proteína da fase aguda nas primeiras semanas de tratamento.

Em doentes com FMF, a mutação do gene MEFV que codifica a pirina causou um mau funcionamento e produção excessiva de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) no inflamassoma da FMF. A FMF não tratada é caracterizada pelo aumento de CRP e SAA. A administração de Kineret resulta numa diminuição dos componentes da fase aguda (p. ex., CRP e SAA).

A doença de Still, além dos vários graus de artrite, é caracterizada por manifestações inflamatórias sistémicas, tais como picos de febre, erupção cutânea, hepatoesplenomegalia, serosite e um aumento de marcadores de fase aguda induzidos por atividade da IL-1. A IL-1, sistemicamente, é conhecida por causar a resposta febril hipotalâmica e desencadear hiperalgesia. O papel da IL-1 na patogénese da doença de Still foi demonstrado por estudos *ex vivo* e de expressão de genes.

#### Eficácia e segurança clínicas em AR

A segurança e eficácia de anacinra em combinação com o metotrexato foram demonstradas em 1790 doentes com AR com idade  $\geq$  18 anos e com diferentes graus de gravidade da doença.

Uma resposta clínica ao anacinra surge geralmente nas 2 semanas após o início do tratamento e mantém-se com a administração continuada de anacinra. A resposta clínica máxima foi geralmente observada nas primeiras 12 semanas, após iniciar o tratamento.

O tratamento combinado de anacinra e metotrexato demonstra uma redução estatística e clinicamente significativa da gravidade dos sinais e sintomas da AR em doentes que tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato (38% vs. 22% com resposta utilizando como critério o ACR<sub>20</sub>). Observam-se melhorias significativas da dor, número de articulações dolorosas, função física (pontuação HAQ), reagentes da fase aguda e em termos de avaliação global pelo doente e pelo médico.

Foram efetuados exames com raios X num estudo clínico com anacinra. Estes estudos revelaram um efeito protetor sobre a cartilagem da articulação.

#### Eficácia e segurança clínicas na COVID-19

A segurança e eficácia de Kineret foram avaliadas em doentes com pneumonia por COVID-19 com  $\geq 18$  anos de idade com risco de desenvolverem insuficiência respiratória grave num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo. A população de doentes incluídos no estudo SAVE-MORE foi hospitalizada com pneumonia por COVID-19 confirmada (ITRI radiologicamente confirmada por raio-X ao tórax ou TAC), tendo sido considerada em risco de desenvolver IRG, determinada por um aumento do suPAR ( $\geq 6$  ng/ml). Os doentes tinham um nível de suPAR  $\geq 6$  ng/ml medido com o kit de triagem rápida *suPARnostic*. Estes doentes ainda não tinham progredido para IRG (ou seja, os critérios de exclusão foram: razão pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 150 mmHg ou a necessidade de ventilação mecânica, VNI ou OMEC. A maioria dos doentes recebeu oxigénio suplementar de baixo ou alto fluxo no rastreio (81,6%). O estudo incluiu 606 doentes e a análise da eficácia foi efetuada na população intenção-de-tratar composta por 595 doentes dos quais 189 doentes foram aleatorizados para o braço de placebo+tratamento padrão (SoC – *standard of care*) e 405 doentes foram aleatorizados para o braço de anacinra+SoC. A maioria dos doentes (91,4%) tinha pneumonia por COVID-19 grave e 8,6% dos doentes tinham pneumonia por COVID-19 moderada no início do tratamento. 85,9% dos doentes receberam dexametasona. A duração média (DP) do tratamento com Kineret foi de 8,4 (2,1) dias. O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a escala comparativa de 11 pontos *Clinical Progression Scale* (CPS) da OMS entre os dois braços de tratamento no dia 28. A CPS de 11 pontos da OMS fornece o grau de gravidade da doença num intervalo de 0 (não infetado), 1-3 (doença ligeira), 4-5 (hospitalizado – doença moderada), 6-9 (hospitalizado – doença grave com aumento dos graus de VNI, VM e OMEC) a 10 (morte). Dos doentes aleatorizados no estudo SAVE-MORE, 8,6% tinham uma CPS-OMS inicial de 4; 84,7% tinham uma CPS-OMS inicial de 5 e 6,7% tinham uma CPS-OMS inicial de 6.

Nos doentes tratados com Kineret até 10 dias foi demonstrada uma melhoria significativa do estado clínico, de acordo com a CPS da OMS, ao dia 28, comparativamente com placebo (índice de probabilidades (OR – *odds ratio*): 0,36 [IC 95% 0,26 a 0,50] P<0,001). A melhoria do estado clínico dos doentes foi observada no dia 14. O benefício do tratamento de Kineret foi suportado pelo aumento do número de doentes totalmente recuperados e pela redução do número de doentes que progrediram para insuficiência respiratória grave ou morte comparativamente com placebo. Não foram observados sinais ou preocupações de segurança novos relacionados com a utilização de Kineret para o tratamento da COVID-19.

#### Eficácia e segurança clínicas em CAPS

A segurança e a eficácia do Kineret foram demonstradas em doentes com CAPS com graus variáveis de gravidade da doença. Num estudo clínico que incluiu 43 doentes adultos e pediátricos (36 doentes com idades compreendidas entre os 8 meses e < 18 anos) com CAPS grave (NOMID/CINCA e MWS), a resposta clínica ao anacinra foi observada no período de 10 dias após o início do tratamento em todos os doentes e manteve-se por um período até 5 anos com a administração continuada de Kineret.

O tratamento com Kineret diminuiu significativamente as manifestações de CAPS, incluindo uma redução dos sintomas que ocorrem frequentemente, como febre, erupção cutânea, dor nas articulações, cefaleia, fadiga e vermelhidão ocular. São observadas uma diminuição rápida e sustentada nos níveis dos biomarcadores inflamatórios; amiloide-A sérica (SAA), proteína C-reativa (CRP), e velocidade de sedimentação dos eritrócitos, e uma normalização das alterações hematológicas inflamatórias. Na forma grave de CAPS, o tratamento a longo prazo melhora as manifestações orgânicas inflamatórias sistémicas a nível dos olhos, ouvido interno e SNC. A audição e a acuidade visual não se deterioraram mais durante o tratamento com anacinra.

A análise de AEs (acontecimento adverso) emergentes do tratamento classificados pela presença da mutação do CIAS1 mostrou que não existiram diferenças relevantes entre os grupos CIAS1 e não-CIAS1 relativamente às taxas globais de notificação de AEs, 7,4 e 9,2, respetivamente. Obtiveram-se taxas semelhantes para os grupos no nível de CSO, exceto para as afeções oculares com 55 AEs (taxa de 0,5), dos quais 35 foram hiperemia ocular (que também poderia ser um sintoma de CAPS) no grupo CIAS1 e 4 AEs no grupo não-CIAS1 (taxa de 0,1).

#### Eficácia e segurança clínicas na FMF

A segurança e eficácia de Kineret no tratamento de doentes com FMF resistente à colquicina foram demonstradas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, com um período de tratamento de 4 meses que foi publicado. Os critérios de avaliação primários da eficácia foram o número de crises por mês e o número de doentes com uma média de <1 crise por mês. Foram incluídos 25 doentes com FMF resistente à colquicina; 12 foram aleatorizados para receber Kineret e 13 para receber placebo. O número médio de crises por doente por mês foi significativamente inferior nos doentes medicados com Kineret (1,7) em comparação com placebo (3,5). O número de doentes com <1 crise por mês foi significativamente mais elevado no grupo do Kineret; 6 doentes em comparação com nenhum doente no grupo do placebo.

Os dados adicionais publicados em doentes com FMF, intolerantes à colquicina ou com FMF resistente à colquicina, demonstram que o efeito clínico de Kineret é evidente tanto nos sintomas clínicos das crises, como na redução dos níveis de marcadores inflamatórios, como a CRP e SAA. Nos estudos publicados, o perfil de segurança do anacina em doentes com FMF foi, de um modo geral, semelhante ao que foi observado noutras indicações.

#### Eficácia e segurança clínicas na doença de Still

A segurança e a eficácia de Kineret para o tratamento da doença de Still (SJIA e AOSD) foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo de 11 doentes (idade entre 1 e 51 anos) tratados durante 12 semanas, dos quais 6 receberam Kineret. Kineret foi eficaz no tratamento da doença de Still, tal como demonstrado pela superioridade em relação ao placebo no parâmetro de avaliação primário, a resposta ACR30 com ausência de febre na semana 2 (valor de  $p = 0,0022$ ). A eficácia demonstrada de Kineret nas respostas ACR30, ACR50, ACR70 e ACR90 na semana 2 manteve-se durante o período de tratamento de 12 semanas. Não foram observados achados de segurança inesperados no estudo e os resultados estão em consonância com o perfil de segurança conhecido de Kineret.

A segurança e eficácia foram demonstradas num estudo publicado, aleatorizado e controlado, em 24 doentes com SJIA tratados com Kineret, durante um período de 1 ano. Após uma fase em ocultação de 1 mês, identificaram-se 8 de um total de 12 doentes no grupo tratado com Kineret como respondedores com ACRpedi30 modificado em comparação com 1 de 12 doentes no grupo do placebo. No mesmo período de tempo, 7 de um total de 12 doentes no grupo tratado com Kineret foram identificados como ACRpedi50 e 5 de um total de 12 como ACRpedi70 e nenhum no grupo de placebo. Dezassexto doentes completaram a fase em aberto subsequente e entre 7 respondedores no mês 12, 6 pararam o tratamento com glucocorticoides e 5 destes tinham doença inativa.

Num estudo de coortes, observacional, não controlado, prospetivo, publicado, com 20 doentes com SJIA de início recente, utilizou-se Kineret como terapêutica inicial, após ausência de resposta a AINE, mas antes da utilização de DMARD, glucocorticoides sistémicos ou de outros agentes biológicos. O tratamento com Kineret resultou na normalização da temperatura em 18 de um total de 20 doentes. No seguimento de 1 ano, 18 dos 20 doentes apresentaram pelo menos uma resposta com ACRpedi 70 adaptado e 17 dos 20 doentes atingiram uma resposta com ACRpedi 90 adaptado, assim como doença inativa.

Um estudo de segurança a longo prazo, não intervencional, em 306 doentes pediátricos com doença de Still confirmou o perfil de segurança a longo prazo de Kineret, sem quaisquer novos achados de segurança. Aproximadamente metade (46,1%) dos doentes foram tratados continuamente com Kineret durante, pelo menos, 1 ano e 28,1% durante, pelo menos, 2 anos. O padrão e a frequência de AE, incluindo SAE, estão em consonância com o perfil de segurança conhecido de Kineret. De uma forma geral, a taxa de AE foi mais elevada durante os primeiros 6 meses de tratamento e consideravelmente mais baixa durante períodos posteriores. Não ocorreram mortes durante o tratamento com Kineret. Poucos doentes descontinuaram devido a AE. O principal motivo para a descontinuação de Kineret foi a ineficácia, contudo, o segundo motivo mais frequente foi a remissão da doença. O tratamento de longa duração com Kineret em doentes com SJIA foi bem tolerado, sem aumentos globais da taxa de incidência de AE, incluindo a síndrome de ativação macrofágica (MAS), ao longo do tempo.

A segurança e eficácia de Kineret *versus* DMARD foram comunicadas num estudo aberto, aleatorizado, multicêntrico de 24 semanas, em 22 doentes com AOSD refratária, dependente de glucocorticoides. Na Semana 24, 6 dos 12 doentes a receberem Kineret estavam em remissão em comparação com 2 dos 10 doentes tratados com DMARD. Durante uma fase de extensão aberta, a mudança ou o tratamento adicional com o fármaco comparador era possível se não se verificasse melhoria num período de 24 semanas. Dezassete doentes concluíram o estudo de extensão aberto (Semana 52), dos quais 7 dos 14 doentes tratados com Kineret e 2 dos 3 doentes tratados com DMARD estavam em remissão naquele ponto do tempo.

Dados adicionais publicados sobre a doença de Still indicam que Kineret induz uma resolução rápida das manifestações sistémicas como febre, erupção cutânea e elevação dos marcadores de fase aguda. As doses dos glucocorticoides podem em muitos casos ser reduzidas após o início da terapêutica com Kineret.

#### População pediátrica

Em geral, o perfil de eficácia e segurança de Kineret é comparável em doentes adultos e pediátricos com CAPS ou doença de Still.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kineret em um ou mais subgrupos da população pediátrica com CAPS e AR (ARJ) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### Segurança em doentes pediátricos com AR (ARJ)

Kineret foi estudado num único estudo multicêntrico, aleatorizado, com ocultação, em 86 doentes com JIA com evolução poliarticular (2-17 anos de idade) que receberam diariamente uma dose de 1 mg/kg por via subcutânea, até uma dose máxima de 100 mg. Os 50 doentes que obtiveram uma resposta clínica após uma fase inicial de 12 semanas em aberto foram aleatorizados para Kineret (25 doentes) ou placebo (25 doentes), administrados diariamente durante mais 16 semanas. Um subgrupo destes doentes continuou o tratamento, em aberto, com Kineret até 1 ano num estudo de extensão do acompanhamento. Nestes estudos, observou-se um perfil de acontecimentos adversos semelhante ao observado nos doentes adultos com AR. Estes dados do estudo são insuficientes para demonstrar a eficácia e, portanto, Kineret não é recomendado para utilização pediátrica na JIA.

#### Imunogenicidade

Ver secção 4.8.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade absoluta do anacinra após uma injeção subcutânea de 70 mg, em bólus, em indivíduos saudáveis (n = 11) é de 95%. O processo de absorção é o fator limitante da taxa no que respeita à eliminação do anacinra do plasma, após a injeção subcutânea. Em indivíduos com AR, as concentrações plasmáticas máximas de anacinra ocorreram 3 a 7 horas após a administração subcutânea de anacinra em doses clinicamente relevantes (1 a 2 mg/kg; n = 18). A concentração plasmática diminuiu sem qualquer fase de distribuição discernível e a semivida de eliminação variou entre 4 a 6 horas. Em doentes com AR, não se observou uma acumulação inesperada de anacinra após doses subcutâneas diárias durante até 24 semanas. As estimativas médias (DP) de depuração (CL/F) e o volume de distribuição (Vd/F) obtidos pela análise de dados da população de dois estudos farmacocinéticos em 35 doentes com AR foram 105(27) ml/min e 18,5(11) l, respetivamente. Os dados humanos e de animais demonstraram que o rim é o principal órgão responsável pela eliminação do anacinra. A depuração do anacinra em doentes com AR aumentou com o aumento da depuração da creatinina.

A influência de covariáveis demográficas sobre a farmacocinética de anacinra foi estudada utilizando a análise farmacocinética da população envolvendo 341 doentes a receber injeções subcutâneas de anacinra, diariamente, em doses de 30, 75 e 150 mg durante 24 semanas. A depuração esperada para anacinra aumentou com o aumento da depuração da creatinina e peso corporal. A análise farmacocinética da população demonstrou que o valor da depuração plasmática média após administração subcutânea em bólus foi, aproximadamente, 14% mais elevada nos homens do que nas mulheres e, aproximadamente, 10% mais elevada nos indivíduos com < de 65 anos de idade do que nos indivíduos com idade ≥ a 65 anos. Contudo, após ter sido feito um ajuste devido à depuração da creatinina e peso corporal, o género e a idade não constituíram fatores significativos para a depuração plasmática média. Não é necessário ajustar a dose com base na idade ou género.

Em geral, a farmacocinética em doentes com CAPS é semelhante à dos doentes com AR. Nos doentes com CAPS observou-se uma linearidade aproximada da dose com uma ligeira tendência para um aumento superior ao proporcional. Não existem dados farmacocinéticos em crianças com idade < 4 anos, mas está disponível experiência clínica a partir dos 8 meses de idade e, quando iniciado com a dose diária recomendada de 1-2 mg/kg, não se identificaram preocupações de segurança. Não existem dados farmacocinéticos em doentes idosos com CAPS. Demonstrou-se distribuição para o líquido cefalorraquidiano.

A concentração mediana de anacinra no estado de equilíbrio, normalizada em função da dose, em doentes com SJIA (idade entre os 3 e os 17 anos) foi comparável à observada em doentes com AR.

### Compromisso hepático

Realizou-se um estudo que incluiu 12 doentes com disfunção hepática (Classe B de Child-Pugh) que receberam uma dose única intravenosa de 1 mg/kg. Os parâmetros farmacocinéticos não foram substancialmente diferentes dos de voluntários saudáveis, com exceção de uma diminuição da depuração de cerca de 30% em comparação com dados de um estudo com voluntários saudáveis. Observou-se uma diminuição correspondente na depuração da creatinina na população com insuficiência hepática. Por conseguinte, a diminuição da depuração é provavelmente explicada por uma diminuição da função renal nesta população. Estes dados fundamentam que não é necessário ajuste de dose em doentes com disfunção hepática de Classe B de Child-Pugh. Ver secção 4.2.

### Compromisso renal

A depuração plasmática média de Kineret em indivíduos com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração da creatinina 30-49 ml/min) foi reduzida em 16% e 50%, respetivamente. Na insuficiência renal grave e doença renal terminal (depuração da creatinina < 30 ml/min), a depuração plasmática média diminuiu em 70% e 75%, respetivamente. Menos de 2,5% da dose administrada de Kineret foi eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal contínua ambulatoria. Estes dados fundamentam que não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal moderada (CL<sub>cr</sub> 50 a 80 ml/minuto). Ver secção 4.2.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Ao serem administradas a ratos, doses de anacinra até 100 vezes a dose humana (2 mg/kg/dia), não foram observados efeitos na fertilidade, desenvolvimento precoce, desenvolvimento do embrião/feto ou desenvolvimento peri e pós-natal. No coelho, não foram observados efeitos no desenvolvimento do embrião/feto com doses administradas até 100 vezes a dose humana.

Nos testes padrão estabelecidos para identificar anomalias do ADN, anacinra não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou de mamífero. Anacinra também não aumentou a incidência de anomalias cromossômicas ou presença de micronúcleos nas células da medula óssea de ratinhos. Não foram efetuados estudos prolongados para avaliar o potencial carcinogénico de anacinra. Os dados obtidos de ratinhos com uma sobre expressão de IL-1ra e de ratinhos mutantes sem o gene para a IL-1ra não indicaram haver um aumento do risco de desenvolvimento de tumor.

Um estudo de interação toxicológico e tóxico cinético em ratos revelou não haver evidência de que o Kineret altere o perfil toxicológico e farmacocinético do metotrexato.

Ratos jovens tratados com doses até 100 vezes a dose humana a partir do dia 7 pós-parto até à adolescência não revelaram quaisquer sinais de efeitos adversos do tratamento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Ácido cítrico, anidro  
Cloreto de sódio  
Edetato dissódico di-hidratado  
Polissorbato 80  
Hidróxido de sódio  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para efeitos de utilização em regime ambulatorio, Kineret pode ser mantido à temperatura ambiente até 25 °C durante um máximo de 72 horas. Após ser retirado do frigorífico, Kineret tem de ser utilizado no prazo de 72 horas ou ser eliminado. Assim que for conservado à temperatura ambiente, Kineret não deve ser colocado de novo no frigorífico.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Solução injetável de 0,67 ml em seringa graduada pré-cheia (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de bromobutilo) e uma agulha de calibre 29. A seringa pré-cheia tem uma proteção exterior plástica rígida da agulha, fixa a uma proteção interior da agulha.

Apresentações de 1, 7 ou 28 (embalagem múltipla contendo 4 embalagens de 7 seringas pré-cheias) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Kineret é uma solução estéril. Destina-se a uma única administração.

Não agitar. Deixar a seringa pré-cheia atingir a temperatura ambiente antes de injetar.

Antes da administração, deve-se inspecionar visualmente a solução para verificar a existência de partículas e descoloração. Só se devem injetar soluções límpidas, incolores a esbranquiçadas, que podem conter algumas partículas amorfas de medicamento, translúcidas a esbranquiçadas.

A presença destas partículas não afeta a qualidade do medicamento.

A seringa pré-cheia destina-se a uma única utilização. Eliminar qualquer medicamento não utilizado. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/203/005 – Embalagem 1 seringa  
EU/1/02/203/006 – Embalagem 7 seringas  
EU/1/02/203/007 – Embalagem 28 seringas

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 8 de março de 2002  
Data da última renovação: 20 de março de 2007

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Pfizer Health AB  
Mariefredsvägen 37  
SE-645 41 Strängnäs  
Suécia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde Kineret é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados que poderão prescrever ou utilizar Kineret têm acesso/recebem o seguinte pacote educacional:

- Material educacional para o médico
- Pacote de informações para os doentes e prestadores de cuidados.

O **material educacional para o médico** deverá conter:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia para os profissionais de saúde

O guia para os profissionais de saúde deverá conter os seguintes elementos-chave:

- A importância de explicar a utilização da seringa e a técnica de injeção correta aos doentes e/ou aos prestadores de cuidados;
- A importância de fornecer o material educacional aos doentes e/ou prestadores de cuidados.

O **pacote de informações para o doente e prestadores de cuidados** deverá conter:

- Folheto informativo do doente
- Guia para o doente e prestadores de cuidados

O guia para o doente e prestadores de cuidados deverá conter os seguintes elementos-chave:

- Instruções para utilização da seringa
- Instruções relativas aos procedimentos de injeção corretos e à eliminação de seringas usadas;
- Como gerir as reações no local da injeção.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA (COM BLUE-BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kineret 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Anacinra

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa graduada pré-cheia de 0,67 ml contém 100 mg de anacinra.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia  
1 seringa GRADUADA pré-cheia  
7 seringas GRADUADAS pré-cheias  
Embalagem múltipla: 28 (4 x 7) seringas GRADUADAS pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração única.  
Para administração subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/203/005 – Embalagem 1 seringa  
EU/1/02/203/006 – Embalagem 7 seringas  
EU/1/02/203/007 – Embalagem 28 seringas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kineret 100 mg 0,67 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM COM 7 SERINGAS PRÉ-CHEIAS COMO EMBALAGEM INTERMEDIÁRIA (SEM BLUE-BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kineret 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Anacinra

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa graduada pré-cheia de 0,67 ml contém 100 mg de anacinra.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.  
7 seringas GRADUADAS pré-cheias  
Esta embalagem contendo 7 seringas pré-cheias faz parte de um conjunto de 28 seringas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração única.  
Para administração subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/203/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kineret 100 mg 0,67 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SERINGAS PRÉ-CHEIAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Kineret 100 mg/0,67 ml injetável  
Anacinra

SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,67 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Kineret 100 mg/0,67 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Anacinra

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Kineret e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kineret
3. Como utilizar Kineret
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kineret
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Kineret e para que é utilizado**

Kineret contém a substância ativa anacinra. Este é um tipo de citocina (um fármaco imunossupressor) utilizado no tratamento de:

- Artrite reumatoide (AR)
- COVID-19 em doentes com pneumonia, que necessitam de oxigénio adicional e que estão em risco de insuficiência pulmonar
- Síndromes febris periódicas
  - Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS)
    - o Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID), também chamada Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA),
    - o Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
    - o Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS)
  - Febre mediterrânica familiar (FMF)
- Doença de Still incluindo Artrite idiopática juvenil sistémica (SJIA) e a Doença de Still do adulto (AOSD)

As citocinas são proteínas produzidas pelo corpo que coordenam a comunicação entre as células e ajudam a controlar a atividade celular. Quando se sofre de AR, CAPS, FMF, doença de Still e pneumonia por COVID-19, o corpo produz uma elevada quantidade de uma citocina chamada interleucina-1. Isto resulta em efeitos nocivos, que levam a inflamação, causando os sintomas da doença. Normalmente, o corpo produz uma proteína que bloqueia os efeitos nocivos da interleucina-1. A substância ativa do Kineret é o anacinra, que funciona do mesmo modo que a sua proteína natural bloqueadora da interleucina-1. Anacinra é produzido por tecnologia de ADN, utilizando o microrganismo *E. coli*.

Na AR, Kineret é utilizado para tratar os sinais e sintomas da doença em adultos (com 18 anos de idade ou mais) em combinação com outro medicamento chamado metotrexato. Kineret destina-se aos doentes cuja resposta ao metotrexato, por si só, não é suficientemente boa para controlar a artrite reumatoide.

Na COVID-19, Kineret é utilizado para tratar a hiperinflamação (mais forte do que a inflamação habitual) associada à doença em adultos (com 18 anos de idade ou mais) com pneumonia, que necessitam de oxigénio adicional para os ajudar a respirar (baixo e alto fluxo) e que estão em risco de insuficiência pulmonar.

Nas CAPS, Kineret é utilizado para tratar os sinais e sintomas de inflamação associada à doença, tais como erupção cutânea, dor nas articulações, dor de cabeça e fadiga, em adultos e crianças (com 8 meses de idade ou mais).

Na FMF, Kineret é utilizado para tratar os sinais e sintomas da inflamação associada à doença, como febre recorrente, fadiga, dor abdominal, dor nos músculos ou nas articulações e erupção na pele. Kineret pode ser utilizado juntamente com colquicina, se apropriado.

Na doença de Still, Kineret é utilizado para tratar os sinais e sintomas da inflamação associada à doença, como erupção na pele, dor nas articulações e febre.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Kineret**

### **Não utilize Kineret**

- se tem alergia ao anacinra ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem alergia a outros produtos que são produzidos por tecnologia de ADN recombinante utilizando a *E. coli* como micro-organismo
- se tiver neutropenia (contagem baixa de glóbulos brancos) determinada após uma análise ao sangue.

### **Contacte o seu médico imediatamente**

- se após a administração do Kineret desenvolver erupção da pele generalizada, dispneia, sibilos, pulsação acelerada ou sudorese. Estes podem ser sinais de que é alérgico ao Kineret.
- se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea generalizada e atípica ou descamação da pele após tomar Kineret.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Kineret:

- se tem um historial médico de infeções recorrentes ou se sofre de asma. O Kineret pode piorar estas situações;
- se tem cancro. O seu médico terá de decidir se mesmo assim pode receber Kineret;
- se tiver um histórico de aumento dos níveis de enzimas hepáticas;
- se requer vacinações. Não lhe podem ser administradas vacinas vivas enquanto estiver a ser tratado com Kineret.

### **Doença de Still**

- Em casos raros, doentes com doença de Still, sobretudo crianças, podem desenvolver doença pulmonar, mesmo durante o tratamento com Kineret. O risco pode ser acrescido em doentes com síndrome de Down (trisomia 21). Sintomas de doença pulmonar podem ser, p. ex., falta de ar durante exercício ligeiro, tosse matinal e dificuldade em respirar. Se desenvolver sinais de doença pulmonar, deve contactar o seu prestador de cuidados de saúde o mais cedo possível.
- A reação cutânea grave, DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos), foi notificada raramente em associação com o tratamento com Kineret, predominantemente em doentes com artrite idiopática juvenil sistémica (SJIA). Consulte imediatamente um médico se notar uma erupção cutânea generalizada e atípica, que pode ocorrer em conjunto com temperatura corporal elevada e aumento dos gânglios linfáticos.

## CAPS

- Foram notificados poucos casos de amiloidose sistémica (uma doença na qual proteínas anormais se acumulam em tecidos e órgãos) em doentes com NOMID/CINCA, que começaram por desenvolver papos sob a pele nos locais de injeção (depósitos de amiloide). Estes doentes estavam a utilizar altas doses de anacina há vários anos. Os sintomas de amiloidose sistémica podem incluir inchaço (em particular nas pernas e tornozelos), urina espumosa, aumento ou diminuição da frequência de micção, câibras musculares, perda de peso inexplicada, diarreia ou prisão de ventre e fadiga. Informe o seu médico se notar algum destes sintomas.

## **Crianças e adolescentes**

- AR: A utilização de Kineret em crianças e adolescentes com Artrite Reumatoide não foi totalmente investigada e como tal não pode ser recomendada.
- COVID-19: A utilização de Kineret em crianças e adolescentes com COVID-19 não foi totalmente investigada e como tal não pode ser recomendada.
- CAPS, FMF e doença de Still: Kineret não é recomendado em crianças com menos de 8 meses de idade pois não existem dados neste grupo etário.

## **Outros medicamentos e Kineret**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os medicamentos denominados inibidores do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), tais como o etanercept, não devem ser utilizados com Kineret, pois isso pode aumentar o risco de infeções.

Quando começar a tomar Kineret, a inflamação crónica no seu corpo irá diminuir. Isto poderá significar que as doses de alguns outros medicamentos, por exemplo, varfarina ou fenitoína, têm de ser ajustadas.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Kineret não foi testado em mulheres grávidas. A utilização de Kineret não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. É importante que contacte o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. O seu médico discutirá consigo os riscos potenciais de tomar Kineret durante a gravidez.

Desconhece-se se o anacina é excretado no leite humano. Não deve amamentar se estiver a utilizar Kineret.

## **Kineret contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 100 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Kineret**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O Kineret deve ser injetado sob a pele (via subcutânea) diariamente. Deve procurar que essa administração seja feita aproximadamente à mesma hora, todos os dias.

A dose recomendada é de 20 a 90 mg ou 100 mg. O seu médico informá-lo-á sobre a dose de que precisa, ou se precisa de uma dose superior a 100 mg.

COVID-19: A dose recomendada é de 100 mg por injeção sob a pele (subcutânea) por dia, durante 10 dias.

### **Administrar a si próprio a injeção de Kineret**

O seu médico poderá decidir que é melhor para si que administre a si próprio a injeção de Kineret. Se assim for, o seu médico ou enfermeiro demonstrarão como injetar o Kineret a si próprio. Não tente injetar a si próprio o medicamento se não foi devidamente treinado.

Leia a secção “Instruções para preparar e administrar uma injeção de Kineret” no fim deste folheto para obter informações sobre como administrar o Kineret a si próprio ou à sua criança.

### **Se utilizar mais Kineret do que deveria**

Não deverá ter problemas graves se, acidentalmente, tomar mais Kineret do que o necessário. Contudo, deverá contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tal ocorrer. No caso de se sentir mal deverá contactar imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Kineret**

No caso de se esquecer de tomar uma dose de Kineret deverá contactar o seu médico para decidir quando poderá ser administrada a dose seguinte.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os possíveis efeitos indesejáveis são semelhantes, quer esteja a ser tratado com Kineret para a AR, CAPS, FMF, doença de Still ou COVID-19.

Se ocorrer qualquer um dos seguintes sintomas, informe imediatamente o seu médico:

- **Infeções graves** como pneumonia (infeção pulmonar) ou infeções da pele podem ocorrer durante o tratamento com Kineret. Os sintomas podem incluir febre alta persistente, calafrios, tosse, dores de cabeça e vermelhidão e sensibilidade da pele. Uma febre baixa persistente, perda de peso e tosse persistente também podem ser sinais de uma infeção.
- **Reações alérgicas graves** são pouco frequentes. No entanto, qualquer um dos seguintes sintomas pode indicar uma reação alérgica ao Kineret, pelo que deve informar imediatamente o médico. Não injete mais Kineret.
  - Tumefação (inchaço) da face, língua e garganta
  - Dificuldades em engolir ou respirar
  - Sensação súbita de pulsação acelerada ou sudorese
  - Pele pruriginosa (com comichão) e erupção da pele

**Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Vermelhidão, tumefação (inchaço), nódos negros ou prurido no local da injeção. Estes sintomas são geralmente ligeiros a moderados e são mais frequentes no início do seu tratamento.
- Dores de cabeça.
- Níveis aumentados de colesterol total no sangue.

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Neutropenia (número baixo de glóbulos brancos) determinada após um teste sanguíneo. Este facto pode aumentar o risco de apanhar uma infeção. Os sintomas de uma infeção podem incluir febre ou faringite.
- Infeções graves como pneumonia (infeção pulmonar) ou infeções da pele.
- Trombocitopenia (nível baixo de plaquetas sanguíneas).

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Reações alérgicas graves, incluindo tumefação (inchaço) da face, língua e garganta, dificuldades em engolir ou respirar, sensação súbita de pulsação acelerada ou sudorese, ou pele pruriginosa (com comichão) e erupção da pele.

- Níveis elevados de enzimas hepáticas determinados após uma análise ao sangue.

**Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Sinais de problemas hepáticos, tais como pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite, urina de cor escura e fezes de cor clara.
- Se Kineret for injetado repetidamente no mesmo local, existe o risco de formação de um nódulo (depósito amiloide) sob a pele. Para evitá-lo, deve fazer-se a rotação do local de injeção.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Kineret**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após EXP. ou VAL., respetivamente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize Kineret se este tiver sido congelado. Uma vez que a seringa tenha sido retirada do frigorífico e atingido a temperatura ambiente (até 25 °C) deve ser utilizada nas próximas 72 horas ou deve ser eliminada. Caso tenha estado conservado à temperatura ambiente, não o volte a colocar no frigorífico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Kineret**

- A substância ativa é o anacina. Cada seringa graduada pré-cheia contém 100 mg de anacina.
- Os outros componentes são: ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Kineret e conteúdo da embalagem**

Kineret é uma solução injetável límpida, incolor a esbranquiçada e é apresentado pronto a utilizar numa seringa pré-cheia. Pode conter partículas proteicas translúcidas a esbranquiçadas. A presença destas partículas não afeta a qualidade do medicamento.

Apresentações de 1, 7 ou 28 (embalagem múltipla contendo 4 embalagens de 7 seringas pré-cheias) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suécia

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

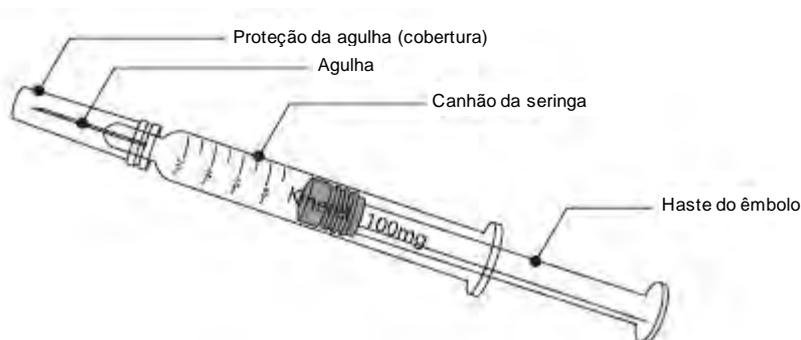
---

## **INSTRUÇÕES PARA PREPARAR E ADMINISTRAR UMA INJEÇÃO DE KINERET**

Esta secção contém informações sobre como deve injetar o Kineret a si próprio ou à sua criança. É importante salientar que não deve tentar injetar-se a si ou à sua criança se não tiver recebido o devido treino por parte de um médico, enfermeiro ou farmacêutico. Se tiver alguma dúvida sobre a administração da injeção, deve contactar o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para obter os esclarecimentos necessários.

### **Como é que você ou outra pessoa que faça a injeção deve utilizar Kineret seringa pré-cheia?**

Necessitará de administrar a si próprio ou à sua criança uma injeção diária, sempre à mesma hora e sob a pele. Este processo é conhecido como uma injeção subcutânea.



### **Equipamento:**

Para administrar a si próprio ou à sua criança uma injeção subcutânea irá necessitar de:

- uma seringa pré-cheia de Kineret;
- compressas embebidas em álcool, ou semelhante; e
- uma gaze ou tecido estéril.

### **O que deve fazer antes de administrar a si próprio ou à sua criança uma injeção subcutânea de Kineret?**

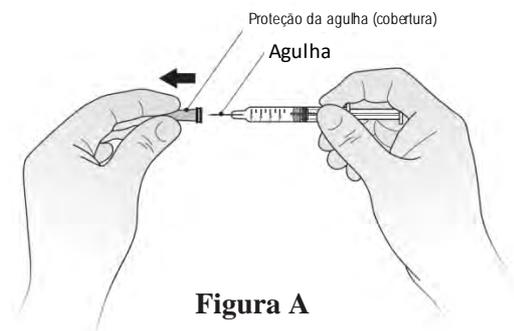
1. Retirar a seringa pré-cheia de Kineret do frigorífico.
2. Não agitar a seringa pré-cheia.
3. Verificar a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia (EXP.). Não utilizar se a data já tiver expirado, isto é, se já tiver passado o último dia do mês em referência.
4. Verificar o aspeto do Kineret. Kineret deve ser uma solução límpida, incolor a esbranquiçada. Podem existir algumas partículas proteicas, translúcidas a esbranquiçadas, na solução. A presença destas partículas não afeta a qualidade do medicamento. A solução não deverá ser utilizada se se encontrar descolorada ou turva, ou se estiverem presentes outras partículas que não as translúcidas a esbranquiçadas.

5. Para uma administração mais confortável da injeção, deixar ficar a seringa pré-cheia durante 30 minutos à temperatura ambiente. **Não** aquecer Kineret de outra forma que não as indicadas (por exemplo no micro-ondas ou em água quente).
6. **Não** retirar a cobertura da seringa até estar pronto para injetar.
7. **Lavar bem as mãos.**
8. Encontrar um local confortável, bem iluminado e colocar tudo o que necessita ao seu alcance.
9. Certifique-se de que sabe qual a dose de Kineret que o seu médico prescreveu; 20 a 90 mg, 100 mg ou superior.
  - Se o seu médico lhe prescreveu uma dose de 100 mg deve continuar para a secção “**Como preparar uma dose de 100 mg**”.
  - Se o seu médico lhe prescreveu uma dose inferior, deve continuar para a secção “**Como preparar uma dose de 20 a 90 mg**”.

### Como preparar uma dose de 100 mg

Antes de injetar Kineret deve seguir os seguintes passos:

1. Segurar no canhão da seringa e remover a cobertura da agulha suavemente sem torcer. Puxar a direita tal como mostrado na **Figura A**. Não tocar na agulha e não empurrar o êmbolo. Deitar fora imediatamente a cobertura da agulha.
2. Pode existir uma pequena bolha de ar no interior da seringa pré-cheia. Não tem de remover a bolha de ar antes da injeção. É inofensivo injetar a solução com a bolha de ar.
3. Poderá agora utilizar a seringa pré-cheia conforme descrito na secção “**Onde deve administrar a injeção?**” e na secção “**Como administrar a injeção?**”.

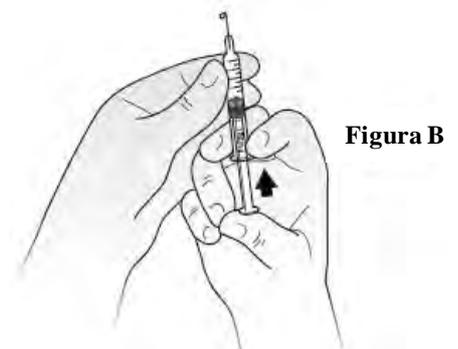


**Figura A**

### Como preparar uma dose de 20 a 90 mg

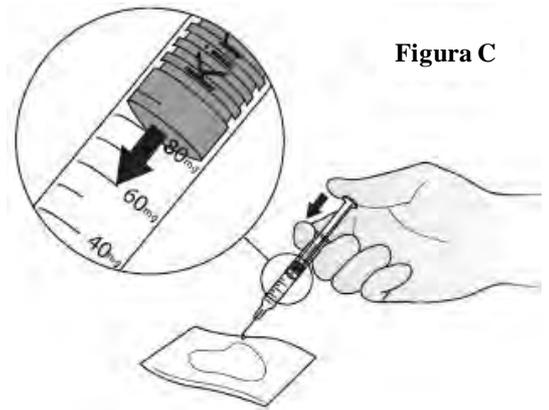
Antes de injetar Kineret deve seguir os seguintes passos:

1. Segurar no canhão da seringa e remover a cobertura da agulha suavemente sem torcer. Puxar a direita tal como mostrado na **Figura A**. Não tocar na agulha e não empurrar o êmbolo. Deitar fora imediatamente a cobertura da agulha.
2. Deve posicionar a seringa numa mão com a agulha a apontar diretamente para cima como mostrado na **Figura B**. Coloque o seu polegar na haste do êmbolo e empurre lentamente até ver uma pequena gota de líquido na ponta da agulha.



**Figura B**

- Virar a seringa de modo a que a agulha esteja agora a apontar para baixo. Colocar uma gaze ou tecido estéril numa superfície plana e segurar a seringa por cima dessa superfície com a agulha a apontar para a gaze ou tecido, como mostrado na **Figura C**. Certifique-se de que a agulha não toca na gaze ou no tecido.
- Colocar o polegar sobre a haste do êmbolo e empurrar lentamente até que a frente do êmbolo atinja a marca da escala da sua dose de Kineret. (O seu médico dir-lhe-á qual a dose que necessita de utilizar.) O líquido ejetado será absorvido pela gaze ou tecido como mostrado na **Figura C**.
- Se não conseguir obter a dose correta, elimine a seringa e utilize uma nova.
- Poderá agora utilizar a seringa pré-cheia conforme descrito na secção “**Onde deve administrar a injeção?**” e na secção “**Como administrar a injeção?**”.



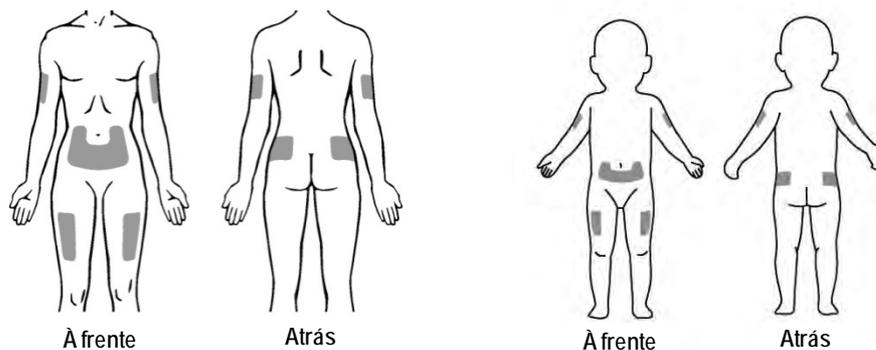
**Figura C**

### **Onde deve administrar a injeção?**

Os locais ideais para administrar a si próprio ou à sua criança a injeção são (Ver **Figura D**):

- no abdómen (exceto a zona à volta do umbigo);
- na parte superior das coxas;
- nas áreas externas superiores das nádegas; e
- na área externa da parte superior do braço.

#### **Adulto Criança**

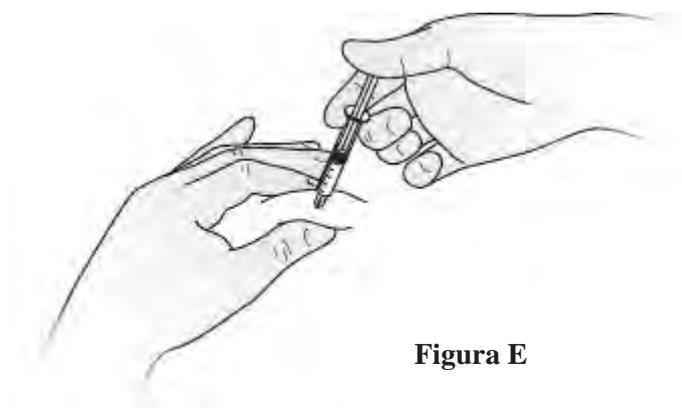


**Figura D**

Alterne os locais onde administra a injeção de forma a não ficar dorido em nenhum deles. Se for outra pessoa a administrar a injeção, esta poderá ser administrada também na parte de trás do braço.

### **Como administrar a injeção?**

- Desinfetar a pele, limpando com uma compressa embebida em álcool e agarrar a pele entre o dedo polegar e o indicador sem apertar.
- Espetar a agulha na pele como demonstrado pelo seu enfermeiro ou médico.
- Injetar o líquido devagar e a uma velocidade constante, segurando sempre a pele entre os dois dedos como na **Figura E**.



**Figura E**

4. Após injetar o líquido, retirar a agulha e libertar a pele.
5. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado. Cada seringa deverá ser utilizada apenas para uma injeção. Não reutilize uma seringa pois isso pode causar infecção.

### **Lembre-se**

Se tiver algum problema ou dúvida não hesite em contactar o seu médico ou enfermeiro para obter esclarecimentos.

### **Eliminação das seringas e materiais usados**

- Não voltar a colocar a cobertura em agulhas usadas.
- Manter as seringas longe da vista e do alcance das crianças.
- Nunca colocar as seringas pré-cheias usadas no lixo doméstico.
- Se recebeu uma dose inferior a 100 mg ter-lhe-á sido dito para ejetar líquido da seringa para uma gaze ou tecido. Após a injeção, deite fora a gaze ou o tecido molhado com a sua seringa e limpe a superfície com um tecido húmido.
- A seringa pré-cheia usada e qualquer gaze ou tecido com solução de Kineret devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.